

ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ
НАУК БЕЛАРУСИ»

УДК 616.24–008.444:612.285.1:616–092.9

ФИЛИПОВИЧ
Татьяна Александровна

**МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И
ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ХЕМОРЕЦЕПТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ ДЫХАНИЯ
ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ АПНОЭ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Минск, 2022

Работа выполнена в государственном научном учреждении «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»

Научный руководитель: **Кульчицкий Владимир Адамович**, доктор медицинских наук, профессор, академик НАН Беларуси, заместитель директора по научной работе государственного научного учреждения «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»

Официальные оппоненты: **Слобожанина Екатерина Ивановна**, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, главный научный сотрудник государственного научного учреждения «Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси»

Руденок Василий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, проректор по международным связям Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

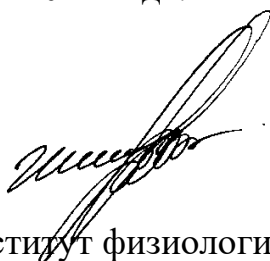
Оппонирующая организация: Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии»

Защита состоится 26 октября 2022 г. в 14.30 на заседании совета по защите диссертаций К 01.36.01 при государственном научном учреждении «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси» (220072, г. Минск, ул. Академическая, 28, e-mail: khrustaleva.lir@gmail.com, тел/факс 378-16-30)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного научного учреждения «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»

Автореферат разослан « 23 » сентября 2022 года.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций К 01.36.01
кандидат биологических наук



Т. А. Хрусталёва

ВВЕДЕНИЕ

Многоуровневая система регуляции витальных функций у человека и млекопитающих исследуется до сих пор. Детализируется структура и функциональная значимость систем обратной связи – интероцепторов, реагирующих на сдвиги дыхательного гомеостаза в тканях организма. В области каротидного тельца расположены основные рецепторы, определяющие содержание кислорода в кровеносном русле. Анализ механизмов функционирования хеморецепторов вентральной поверхности продолговатого мозга (ВППМ), реагирующих на гиперкапнический стимул, до сих пор не завершен и продолжается во многих странах мира [Guyenet P. G., 2019; Nattie E., 2018; Пятин В. Ф., 2018, 2020; Onimaru H., 2020, 2021]. Уточняется механизм сопряжения функций центральных и периферических хеморецепторов на уровне ствола головного мозга. Актуальность этих изысканий обоснована значимостью медуллярных хеморецепторов в интеграции важнейших витальных систем организма – дыхания и кровообращения не только в норме, но и при патологии [Scammell T. E., 2019; Díaz H. S. et al., 2020; Fernandes L. G. et al., 2021].

Регуляция жизненно важной функции дыхания совершенствовалась в процессе эволюции. В здоровом организме инициация дыхательного паттерна осуществляется стабильно в каудальных участках ствола головного мозга. В условиях покоя и при нагрузках в организме иницируются рефлекторные механизмы, направленные на сопряжение и адаптацию дыхания и кровообращения для поддержания оптимального дыхательного гомеостаза.

При развитии патологических процессов в организме, особенно в головном мозге, нарушаются гомеостатические механизмы вплоть до фатальных остановок дыхания на вдохе (апнейзис) или выдохе (апноэ). Особенно опасны нарушения дыхания во сне, когда отсутствует осознанный контроль респирации. Для уточнения механизмов развития этих состояний целесообразно уточнить детали хеморецепторного контура регуляции дыхания и сердечно-сосудистой системы. Сдвиги дыхательного гомеостаза (снижение напряжения кислорода в тканях – pO_2), колебания кислотно-основного равновесия при изменении концентрации ионов водорода (pH), увеличение содержания углекислого газа (CO_2) сопровождаются активацией хеморецепторов, расположенных во всех тканях организма. Но в функциональном отношении ключевыми для нейронных сетей витальных центров являются хеморецепторы каротидного тельца и центральные (медуллярные) хеморецепторы [Schlafke M. E., 2011; Guyenet P. G., 2019].

Основной целью диссертационной работы является конкретизация функциональной значимости центральных хеморецепторов в интеграции диафрагмальной активности, дыхательного гомеостаза и сердечной деятельности. Акцент в исследованиях сделан на традиционно актуальных

клинических состояниях гипоксии и гиперкапнии, развивающихся в организме при разных условиях, включая нарушения функциональной активности нейронных сетей ВППМ, что сопровождается фатальным сбоем в генерации дыхательного ритма и центрального контроля сердечной деятельности.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательской работы государственного научного учреждения «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси» – «Экспериментально обосновать методику определения степени вовлечения центральных механизмов в развитие обструктивного апноэ во сне с целью разработки методики профилактики развития апноэ центрального происхождения и оптимизации тактики терапии пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и сопутствующей патологией неврологического, кардиологического и эндокринологического профиля» 2015–2018 гг., № госрегистрации 20151340.

Тематика диссертационной работы соответствует перечню приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы (п. 12 – междисциплинарные исследования).

Цель и задачи исследования

Цель исследования – экспериментальная проверка гипотезы о триггерной роли сигналов от медуллярных хеморецепторов, реагирующих на прирост уровня CO_2 и концентрацию водородных ионов в стволе головного мозга, в инициации центральной инспираторной активности и контроле сердечной деятельности.

Задачи исследования:

1. Установить закономерности формирования паттерна диафрагмальной активности и сердечного ритма при аппликации анестетика на вентральную поверхность продолговатого мозга крыс линии Вистар.
2. Исследовать значимость медуллярных (центральных) хеморецепторов в генерации центральной инспираторной активности в условиях ингаляции гиперкапнически-гипероксической газовой смеси (5 % CO_2 и 95 % O_2).
3. Изучить структурные и ультраструктурные особенности нейрососудистых взаимоотношений в вентральных отделах продолговатого мозга и в каротидном тельце крыс линии Вистар и оценить особенности контроля окислительно-

восстановительных процессов в ростральных и каудальных участках вентральных отделов продолговатого мозга крыс линии Вистар.

Объект исследования: ростральный и каудальный участки вентральной поверхности продолговатого мозга, каротидное тельце, диафрагма, сердце лабораторных крыс.

Предмет исследования: изменение диафрагмальной активности и variability сердечного ритма при действии анестетика (0,01 %, 0,1 %, 1,0 % лидокаин) на вентральную поверхность продолговатого мозга; структурные особенности нейро-глиально-сосудистых взаимоотношений.

Научная новизна

В исследованиях на лабораторных крысах с использованием физиологических, морфологических и биохимических методов подтверждена гипотеза о ключевой значимости хеморецепторов вентральной поверхности продолговатого мозга млекопитающих в инициации диафрагмальной активности, отражающей закономерности формирования инспираторного паттерна дыхательного центра. Ключевым триггером в генерации центральной инспираторной активности являются медуллярные хеморецепторы, реагирующие на прирост в ткани мозга числа водородных ионов и молекул CO_2 .

Блокада сенсорной функции рецепторов каротидного тельца, реагирующих преимущественно на гипоксический стимул (в экспериментах использована для этой цели принятая модель с вдыханием гиперкапнически-гипероксической газовой смеси), продемонстрировала прецизионное реагирование респираторной системы в этих условиях на прирост уровня CO_2 в организме крыс линии Вистар.

Триггерная роль гиперкапнического компонента при вдыхании гиперкапнически-гипероксической газовой смеси в активации диафрагмальной активности ослабевает в условиях аппликации на ВППМ крыс анестетика, что сопровождается угнетением функциональной активности медуллярных хеморецепторов и прекращением генерации дыхательного ритма и сокращений диафрагмы. В проведенных опытах установлено, что пролонгированное применение гиперкапнически-гипероксической газовой смеси в этих условиях позволяет восстановить генерацию дыхательного ритма значительно раньше в сравнении с наблюдениями, в которых после блокады хеморецепторов ВППМ не применялась ингаляция гиперкапнически-гипероксической газовой смеси.

Выявленные особенности в генерации дыхательного ритма в условиях наркоза и только при блокаде функций медуллярных хеморецепторов ассоциируются с развитием центрального апноэ у пациентов во время сна. Установленные закономерности обосновывают актуальность применения

элементарных диагностических тестов с вдыханием гиперкапнически-гипероксических газовых смесей для выявления у пациентов фатальных нарушений чувствительности центральных хеморецепторов к гиперкапническому стимулу. При установлении функциональной недостаточности медуллярных хеморецепторов к нарастающей гиперкапнии возникает вполне обоснованное предположение о реальности развития фатального центрального апноэ во время сна у таких испытуемых.

С помощью структурных и ультраструктурных методов детализированы особенности расположения глиальных элементов, а также тел и отростков нейронов вблизи стенки микрососудов в ВППМ. Подобные структурные детали являются основой для заключений о гипотетических механизмах рецепции водородных ионов и уровня CO_2 в этих участках мозга. Сформулирована гипотеза, что функциональное состояние хеморецепторных структур ВППМ изменяется в процессе метаболических процессов в зависимости от особенностей микроциркуляции и накопления CO_2 , и водородных ионов в нейропиле ВППМ и ликворе. Сигналы после обработки этой информации хеморецепторными структурами ВППМ становятся триггерами для инициации и формирования естественной активности в нейронных сетях дыхательного и сосудодвигательного центров. Подтверждением высказанных выше обоснований являются результаты опытов с оценкой функционального состояния окислительно-восстановительных процессов в вентральных отделах продолговатого мозга.

Установлен принципиально новый факт, свидетельствующий об опережающем реагировании variability сердечного ритма на события в ВППМ в сравнении с диафрагмальной активностью. Обоснована гипотеза о причине особенностей такого функционального взаимодействия витальных систем организма. Одним из объяснений этого феномена является закономерность формирования variability сердечного ритма за счет взаимодействия симпатической и парасимпатической систем. В естественных условиях при повышении тонуса одной из вегетативных регулирующих систем одновременно начинает изменяться тонус другой вегетативной системы. При патологии в организме и, особенно в структурах ВППМ такая согласованная и взаимосвязанная деятельность вегетативных систем нарушается. В частности, кратковременное нарушение взаимосвязанной деятельности симпатической и парасимпатической систем в отношении регуляции деятельности сердца удалось впервые зафиксировать после локальной аппликации на ВППМ анестетика.

Полученные данные апробированы в конкретных клинических ситуациях в Республиканском научно-практическом центре оториноларингологии Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Материалы экспериментальных исследований стали основой для применения методики

«возвратного дыхания» в клинике и вошли в совместные публикации с клиницистами этого Центра. Это позволило не только обосновать прикладную значимость проведенных исследований, но и внедрить в клиническую практику методические приемы, отработанные в экспериментальных условиях.

Положения, выносимые на защиту:

1. Нейронные сети вентральных отделов продолговатого мозга выполняют ключевую роль в интеграции сигналов от периферических и центральных хеморецепторов в норме и при патологии. Процесс интеграции является основой для стабилизации центральной инспираторной активности и постоянного взаимодействия сердечно-сосудистой и респираторной систем с целью поддержания дыхательного гомеостаза и обеспечения эффективного функционирования и приспособления организма к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды.

2. Функциональная активность медуллярных хеморецепторов, реагирующих на изменения в вентральных отделах продолговатого мозга концентрации ионов водорода и молекул углекислого газа, а также на сдвиг функционального состояния окислительно-восстановительных процессов в головном мозге, является ключевым условием для стабильной генерации центральной инспираторной активности, регуляции деятельности сердца и поддержания дыхательного гомеостаза в организме.

3. Структурные и ультраструктурные особенности нейроглиальных и нейрососудистых взаимоотношений в вентральных отделах продолговатого мозга крыс линии Вистар являются основой для устойчивого контроля и поддержания оптимального дыхательного гомеостаза на уровне ствола головного мозга и всего организма.

Личный вклад соискателя

Соискателем совместно с научным руководителем В. А. Кульчицким выбрана тема исследования, определен круг нерешенных вопросов, сформулированы цель и задачи исследования (личное участие – 70 %).

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования (личный вклад – 100 %). Соискатель самостоятельно выполнил электрофизиологические исследования на сертифицированных установках Института физиологии НАН Беларуси (личный вклад – 100 %). Анализ полученных результатов осуществлен совместно с научным руководителем В. А. Кульчицким (личное участие – 70 %).

Морфометрическое и электронно-микроскопическое исследования выполнены на базе лаборатории «Центр электронной и световой микроскопии» (личный вклад – 100 %). Биохимические исследования выполнены на кафедре биохимии биологического факультета Белорусского государственного университета совместно с к.б.н., доцентом Е. О. Корик (личный вклад – 50 %). Интерпретация полученных данных, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций выполнена совместно с научным руководителем (личное участие – 70 %). В совместных публикациях соавторы оказывали помощь в организации отдельных экспериментов и подготовке публикаций к печати. Личный вклад в публикациях: [1-А, 4-8-А, 13-А] – 10 %, [3-А, 10-А, 20-А] – 15 %, [2-А, 11-А, 18-А, 22-А, 24-А] – 20 %, [21-А, 25-А] – 30 %, [14-А] – 50 %, [9-А, 12-А, 15-17-А, 19-А, 23-А] – 100 %. Личное участие автора в проделанной работе составляет 80 %.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты исследования доложены и обсуждены на научных конференциях: международной конференции молодых ученых «Молодежь в науке – 2013» (Минск, 2013), 3-ем Белорусско-Корейском форуме (Минск, 2014), международной конференции молодых ученых «Молодежь в науке – 2014» (Минск, 2014), международной научно-практической конференции «Кислород и свободные радикалы» (Гродно, 2016), международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» (Минск, 2021). Результаты диссертационной работы включены в пленарную лекцию руководителя диссертации В. А. Кульчицкого «Дремлющий мозг и синдром обструктивного апноэ во сне» (Москва, 2016, Центральный Дом Ученых).

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 25 научных работ: 16 статей в научных журналах (4 – единолично), соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, 1 статья в материалах конференций, 8 тезисов докладов. Общее количество авторских листов публикаций по теме диссертации – 8,21, из них опубликовано соискателем лично – 1,53.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста. Работа состоит из перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, шести глав (аналитический обзор литературы, материалы и методы исследования, четыре главы собственных исследований), заключения и библиографического списка. Материал иллюстрирован 32 рисунками. Библиографический список включает 242 использованных источников (34 русскоязычных и 208 на иностранных языках), 25 авторских публикаций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Опыты проведены на крысах самцах линии Вистар ($n=95$) массой 250–300 г., которых содержали в стандартных условиях вивария, при свободном доступе к воде и пище, на полноценном рационе в соответствии с нормами содержания лабораторных животных. Хирургические манипуляции выполняли в соответствии с рекомендациями Комитета по биомедицинской этике Института физиологии НАН Беларуси.

Все операции проводили после внутрибрюшинной инъекции смеси уретана (500 мг/кг) и нембутала (30 мг/кг) и трахеостомии. После разреза кожи и мягких тканей крыс в костном основании черепа с помощью бора выполняли трепанационное отверстие на уровне каудальных участков ВППМ и вводили в субарахноидальное пространство силиконовый катетер (диаметр 1,2 мм), ориентируясь на выверенное расстояние до уровня выхода корешков подъязычных нервов. В течение 20 секунд из шприца Гамильтона инъецировали интратекально 40–50 мкл раствора лидокаина разных концентраций (0,01 %, 0,1 %, 1,0 %). Биполярными хлорсеребряными электродами регистрировали электрическую активность мышц диафрагмы крыс и кардиограмму. В модели гиперкапнически-гипероксических условий использовали наполненный карбогеном (5 % CO_2 и 95 % O_2) мешок Дугласа (объемом 12 л), который соединяли через трахеотомическую трубку с аппаратом искусственной вентиляции легких УИДЖ-1. Данные об электрической активности диафрагмы и кардиограммы (в аналоговом виде или в форме стандартных импульсов) вводили в компьютер через 12-разрядный аналогово-цифровой преобразователь (ADC–100k/12–8, «Спецприбор», Минск) и обрабатывали с помощью программы "InputWin".

Фрагменты ВППМ и каротидного тельца, взятые после декапитации крыс, фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина в течение 24 ч, промывали в проточной воде, обезживали в спиртах восходящей концентрации и ксилоле с

последующей заливкой в парафин. Парафиновые срезы толщиной 2–4 мкм, полученные при помощи ротационного микротомы CUT 5062 (SLEE medical, Германия), окрашивали гематоксилином и эозином или тионином по методу Ниссля. Изготовление микрофотографий выполняли с помощью микроскопа Optec ВК 5000, оснащенного цифровой фотокамерой (Optec, Китай). Изображения обрабатывали с помощью программы Image J (National Institutes of Health, USA). Измерения осуществляли в 20 полях зрения. Для электронно-микроскопического исследования использовали фрагменты ростральных и каудальных участков ВППМ размером 1 x 1 x 1 мм и бифуркации общей сонной артерии крыс размером 1 x 1 x 1 мм. Материал фиксировали в 5 % растворе глутарового альдегида с 1 % параформом на 0,1 М фосфатном буфере в течение двух часов при температуре +4°C. Затем размещали в 1 % растворе OsO₄ на два часа при этой же температуре. Далее, ткань мозга обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и ацетоне, пропитывали смесью эпоксидных смол и заключали в блоки по стандартной методике. На ультратоме (ЛКВ, Швеция) изготавливали ультратонкие срезы (50–70 мкм), контрастировали цитратом свинца по Рейнольдсу [Reynolds, 1963] и фотографировали (проводили съемку) на электронном микроскопе JEM 100 CX («Jeol», Япония) при инструментальном увеличении в 3600–29000.

С помощью биохимических методов оценивали состояние окислительно-восстановительных процессов в гомогенате мозга крыс по содержанию ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов. Ростральные и каудальные участки ВППМ крыс гомогенизировали в холодном 10 ммоль/л трис-НСl буфере с рН 7,4, содержащем 0,25 моль/л сахарозы и 1 ммоль/л ЭДТА. Гомогенат центрифугировали 10 минут при 1200 оборотах в минуту на Biosan LMC-3000.

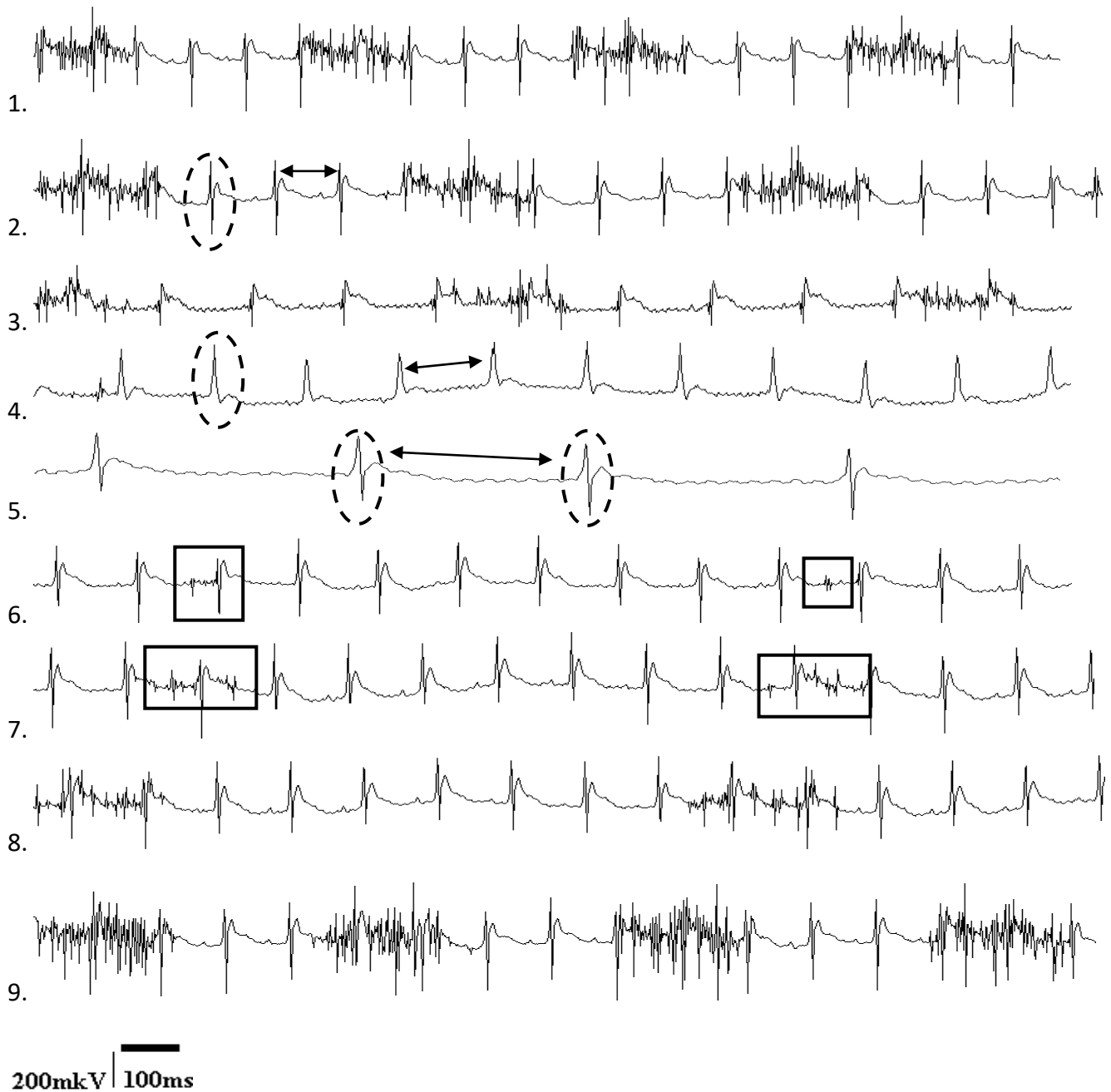
Результаты экспериментов обрабатывали методами вариационной статистики с помощью пакета программ «STATISTICA 12» (StatSoft, США). Характер распределения анализировали с применением критерия Шапиро-Уилка. После проверки выборки на нормальность распределения использовали параметрические и непараметрические методы. В случае нормального распределения выборки применяли параметрический метод сравнительной характеристики параметров – критерий Стьюдента и результаты представляли в виде среднего и стандартного отклонения – $M \pm SD$, а при отсутствии нормального распределения выборки – непараметрический Т-критерий Вилкоксона для зависимых выборок, а также U критерий Манна-Уитни для независимых выборок и результаты представляли в виде медианы, 25 и 75-го перцентиля – Me (25–75 %). Различия считали достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Анализ роли функционального состояния центральных хеморецепторов в механизмах развития апноэ

Признаки ослабления электрической активности диафрагмы наблюдали через несколько секунд после аппликаций на ростральный участок ВППМ 0,01 % и 0,1 % растворов лидокаина. При нанесении на ВППМ 1,0 % раствора лидокаина (на рисунке 1 – кривые 2–3) отмечали быстрое угнетение диафрагмальной активности вплоть до полной блокады (кривые 4–6 на рисунке 1). Длительность вдоха до аппликаций составила $0,32 \pm 0,07$ с, выдоха $0,67 \pm 0,31$ с, а после аппликации 1,0 % раствора лидокаина на ростральный участок ВППМ составила $0,22 \pm 0,02$ с, а выдоха – $0,43 \pm 0,01$ с ($p \leq 0,05$). На кривых рисунка 1 различимы элементы кардиограммы. Через 4 мин 30 сек (кривая 4 на рисунке 1) отмечена полная блокада электрической активности диафрагмы, что сопровождается фатальным нарушением газообмена, так как активность диафрагмы доминирует в легочной вентиляции. На рисунке 1 сердечную деятельность отражает кардиограмма. На 4 мин 30 с подключен аппарат искусственного дыхания (АИД), что сопровождалось увеличением амплитуды элементов кардиограммы (кривая 5 на рисунке 1), но частота сердечных сокращений оставалась сниженной. Отсутствие признаков восстановления дыхания у крысы инициировало подключение АИД с мешком Дугласа, наполненного карбогеном, что способствовало нормализации сердечных сокращений. На кривой 6 рисунка 1 различимы низкоамплитудные всплески, которые ассоциируются с диафрагмальной активностью. Это предположение подтверждается при анализе диафрагмальной активности на кривой 7, когда на восьмой минуте наблюдения визуализируются два всплеска диафрагмальной активности и элементы кардиограммы. Кривая 9 иллюстрирует возобновление типичной диафрагмальной активности через 10 минут наблюдения от начала опыта, что отражает процесс восстановления спонтанного дыхания.

Инtrateкальное введение 50 мкл 0,01 % раствора лидокаина на уровне каудальных участков ВППМ сопровождается активацией электрической активности диафрагмы. Это объяснимо, поскольку в каудальных участках ВППМ расположены нейронные сети, которые тонически ингибируют нейроны ростральных участков ВППМ. При аппликации анестетика на каудальный участок ВППМ происходит ослабление активности расположенных здесь нейронов, что сопровождается «растормаживанием» нейронных сетей ростральных участков ВППМ и усилением активирующих сигналов к нейронам дыхательного центра. В итоге стимулируется активность диафрагмы и возрастает легочная вентиляция.



1. Фон; 2. Через 23 с после аппликации 1,0 % лидокаина на ВППМ; 3. Через 4 мин после введения 1,0 % лидокаина; 4. Через 4 мин 30 с после подключения ИВЛ; 5. Подключение мешка Дугласа (5 % CO₂ и 95 % O₂); 6. Через 6 мин 30 с; 7. Через 7 мин 30 с после ИВЛ и подключения мешка Дугласа (появление единичных всплесков диафрагмальной активности); 8. Через 8 мин после ИВЛ и подключения мешка Дугласа; 9. Через 10 мин наблюдения, отключения мешка Дугласа и ИВЛ; (---) – штрихами выделены элементы кардиограммы; ←→ – интервалы между сокращениями сердца; □ – обозначены всплески диафрагмальной активности

Рисунок 1. – Электрическая активность диафрагмы и кардиограмма после аппликации 1,0 % раствора лидокаина на ВППМ и подключения мешка Дугласа, содержащего гиперкапнически-гипероксическую газовую смесь (5 % CO₂ и 95 % O₂)

Центральные хеморецепторы ростральной и каудальной зон расположены близко друг от друга. Порой анестетик при аппликации на ВППМ нарушает функцию структур как каудальных, так и ростральных отделов ВППМ. В этих условиях доминирует эффект угнетения диафрагмальной активности.

Вдыхание карбогена (5 % CO₂ и 95 % O₂) на фоне искусственной вентиляции легких наркотизированной крысы через 5–10 минут после аппликации 1,0 % раствора лидокаина на ВППМ (рисунок 1, кривые 5–9) и, фактически, мгновенного развития после аппликации анестетика апноэ и нивелирования электрической активности диафрагмы сопровождалось более быстрым появлением первых признаков восстановления спонтанной электрической активности диафрагмы (рисунок 1, кривые 5–9). Напомним, что в условиях наркоза у лабораторных крыс, находящихся на искусственной вентиляции вследствие развития апноэ после аппликации на ВППМ 1,0 % раствора лидокаина, восстановление спонтанного дыхания происходит через 30–40 минут и лишь в редких случаях через 15–20 минут. У лабораторных крыс в этих же условиях, но при ингаляции карбогена, гипероксия сопровождается блокадой функций хеморецепторов каротидного тельца и одновременно происходит насыщение крови кислородом, необходимым для метаболических процессов в мозге после остановки спонтанного дыхания и подключения АИД. При этом гиперкапния играет роль своеобразного триггера для активации центральных хеморецепторов в условиях ингибирования нейронных сетей ВППМ анестетиком.

Роль хеморецепторных структур ростральных участков ВППМ в контроле сердечной деятельности и дыхания при моделировании апноэ

При аппликации на ВППМ лидокаина в небольших концентрациях (0,01 %) в первые секунды наблюдения установлено учащение электрической активности диафрагмы и тенденция к уменьшению величины кардиоинтервалов, что свидетельствовало об активации дыхательного центра и развитии тахикардии. Следовательно, в первые секунды проявляется действие анестетика преимущественно на каудальные участки медуллярных хеморецепторов, в которых расположены нейронные сети, ингибирующие активность медуллярных хеморецепторов ростральных участков ВППМ. Блокада ингибирующих сигналов от каудальных участков ВППМ к ростральным участкам сопровождается растормаживанием хеморецепторов ВППМ, которые усиливают тоническую активацию нейронных сетей дыхательного и сосудодвигательного центров.

При аппликации 1,0 % раствора лидокаина на ростральные участки ВППМ быстро развивается брадикардия. Величина кардиоинтервалов возрастает с $0,164 \pm 0,001$ с до $0,174 \pm 0,001$ с ($p \leq 0,01$), которые достигают максимального

значения через одну минуту наблюдения. Расчет variability сердечного ритма продемонстрировал преобладание в этот момент тонуса парасимпатической системы над тонусом симпатической. Именно в эти секунды наблюдается развитие апноэ. В естественных условиях ритм сердца постоянно модифицируется за счет сочетанного влияния симпатической и парасимпатической систем, что является функциональной основой эффективного кровоснабжения разных органов и систем организма не только в покое, но и при нагрузках. Особенно демонстративна выявленная закономерность при определении значимости изменений variability сердечного ритма в процессе анализа механизмов формирования апноэ центрального происхождения. Так, после интратекального введения 50 мкл 1,0 % лидокаина на ВППМ лабораторной крысы происходит блокада диафрагмальной активности и одновременно развивается брадикардия (иллюстративна кривая 5 на рисунке 1). Таким образом, проведенные исследования продемонстрировали, что для прецизионного выявления причин изменений эффективности функционирования центрального генератора респираторной активности целесообразно регистрировать также variability сердечного ритма помимо оценки параметров легочной вентиляции и диафрагмальной активности.

В процессе метаболизма в тканях организма расходуется кислород и накапливаются CO_2 и водородные ионы, избыток которых способен нарушить согласованное функционирование внутри- и внеклеточных систем в мозге, а, следовательно, и во всем организме. Содержание углекислого газа и водородных ионов в стволе головного мозга контролируют центральные хеморецепторы, которые расположены в ростральных участках ВППМ рядом с витальными центрами. От структур ростральных участков ВППМ направляются активирующие эфферентные сигналы как к нейронам дыхательного центра, так и к симпатическим преганглионарным нейронам спинного мозга, которые формируют симпатический выход к сердцу и кровеносным сосудам. Эволюционно сложившиеся афферентно-эфферентные взаимоотношения расстраиваются в условиях нарушения деятельности хеморецепторных структур ВППМ. Итак, срыв медуллярной хеморецепции негативно отражается не только на механизмах генерации дыхательного ритма, но и на эффективности взаимодействия симпатической и парасимпатической систем в контроле сердечной деятельности.

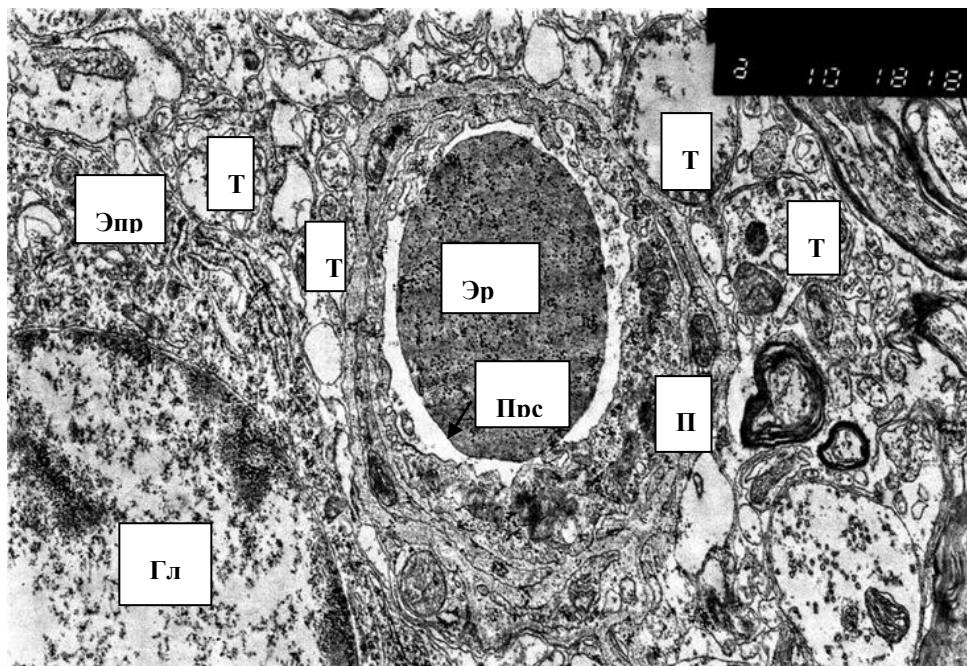
Анализ структурных, ультраструктурных и метаболических особенностей центральных и периферических хеморецепторов при моделировании апноэ

Плотность расположения нейронов в ростральных участках ВППМ при ингаляции газовой смеси (5 % CO₂ и 95 % O₂) составила в поле зрения 307,57 (262,56–360,08) клеток/мм², что на 24,25% ($p \leq 0,05$) превышало численность нейронов в этих участках в условиях нормоксии, равняющуюся 247,55 (180,04–322,57) клеток/мм². В каудальных участках ВППМ плотность нейронов в условиях гиперкапнии составляла 457,60 (352,56–562,63) клеток/мм², что на 8,93 % ($p \leq 0,05$) выше, чем в условиях нормоксии – 420,09 (322,58–480,11) клеток/мм².

В условиях гипоксии плотность нейронов каудального отдела ВППМ составила 240,05 (187,54–277,56) клеток/мм², что значительно ($p \leq 0,05$) ниже на 47,54 % данного параметра в условиях гиперкапнии, детали которой отмечены выше. В отношении рострального отдела ВППМ численная плотность нейронов в условиях гипоксии составила 240,07 (210,06–285,08) клеток/мм², что на 21,94 % ($p \leq 0,05$) ниже плотности нейронов в условиях гиперкапнии.

На ультраструктурном уровне при нормоксии и при гипероксической гиперкапнии выявлены идентичные особенности ориентации глиальных клеток, преимущественно астроцитов, вдоль стенки микрососудов как в каудальном, так и в ростральном участках ВППМ. Ядра глиальных клеток находились вблизи периваскулярных пространств, к которым направлялись отростки глиальных клеток. Обращало внимание близкое расположение в цитоплазме глиальной клетки эндоплазматического ретикулума и митохондрий от стенки микрососуда. Логично предположить, что изменение функционального состояния митохондрий в глиальных клетках при сдвигах дыхательного гомеостаза способно отразиться на нейроглиальных взаимоотношениях в ВППМ. События на уровне микрососудов, межклеточного матрикса, глиальных элементов и нейронов гипотетически являются своеобразным триггером для инициации в хемочувствительных участках ВППМ паттерна сигналов к нейронам дыхательного и сосудодвигательного центров.

Итак, в области расположения центральных хеморецепторов ВППМ обращает внимание ряд структурных особенностей, которые объясняют механизмы хеморецепции в процессе взаимодействия нейроглиальных элементов с микрососудами и компонентами межклеточного матрикса. К примеру, на рисунке 2 продемонстрировано близкое расположение около стенки кровеносного микрососуда немиелинизированных отростков нервных клеток, свободные терминалы которых отчётливо различимы.



Прс – просвет кровеносного сосуда; **Гл** – глиальная клетка;
Эпр – эндоплазматический ретикулум; **Т** – свободные нервные окончания;
Эр – эритроцит; **П** – перицит. Увеличение $\times 10000$

Рисунок 2. – Каудальный участок ВППМ крыс в условиях гиперкапнии

Таким образом, свободные нервные окончания около стенки кровеносных микрососудов предположительно выполняют рецепторную функцию. Во-вторых, глиальные клетки, расположенные между микрососудами и нейронами, реагируют на градиент концентрации водородных ионов и уровень CO_2 в ткани мозга, что реализуется на уровне нейроглиальных взаимоотношений в оптимизации метаболических процессов в нейронах. В-третьих, перициты, расположенные в области базального слоя, способны изменять характер кровотока в зависимости от условий микросреды в ВППМ, что отражается на функциональной активности нейронных сетей мозга. В-четвертых, изменение функциональной активности центральных хеморецепторов является сигналом для реагирования нейронных сетей дыхательного и сосудодвигательного центров с целью поддержания дыхательного гомеостаза. Следовательно, выявленные структурные особенности ВППМ позволяют уточнить функциональную мобильность центральных хеморецепторов, а также сопоставить эти данные с результатами, полученными при проведении гистологических исследований каротидного тельца крыс. Окрашивание гематоксилин-эозином продемонстрировало структурную организацию каротидного тельца лабораторной крысы, клубочковая ткань которого сконцентрирована в гломерулах в области бифуркации сонных артерий. При электронно-микроскопическом исследовании в сенсорных элементах (гломерульная клетка) каротидного тельца, расположенных около стенки микрососудов, выявлено

большое количество митохондрий, которые реагируют на недостаток кислорода и являются своеобразными датчиками на гипоксию. Помимо этого, в паренхиме каротидного тельца наблюдается высокая плотность кровеносных сосудов, что обеспечивает стабильную доставку крови для тестирования в каротидном тельце уровня кислорода во время каждого сердечного выброса.

При определении интенсивности перекисного окисления липидов установили, что в серии опытов с моделированием гиперкапнии с гипероксией возрастает содержание ТБК-активных продуктов на 44,13 % ($p \leq 0,05$) в каудальных участках ВППМ по сравнению с контрольной группой, а в нейронах ростральных участков ВППМ – на 16,07 % ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой в этих же участках. Сопоставление интенсивности перекисного окисления липидов в ростральных и каудальных участках ВППМ в контрольной серии позволило установить, что эта активность на 29,46 % ($p \leq 0,05$) больше в каудальной части ВППМ. Подобная закономерность о превалирующей интенсификации перекисного окисления липидов в каудальных участках ВППМ в сравнении с ростральной областью ВППМ отражает функциональные различия этих хеморецепторных зон мозга. Таким образом, в хеморецепторных участках ВППМ в контроле и при моделировании гипоксии и гиперкапнии с гипероксией зарегистрированы неодинаковые сдвиги метаболических процессов, сопровождающиеся изменением интенсивности функционирования про- и антиоксидантных систем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Структурные и ультраструктурные особенности нейроглиальных и нейрососудистых взаимоотношений в вентральных отделах продолговатого мозга крыс линии Вистар являются основой для стабильной интеграции функциональных процессов нервной и кровеносной систем на уровне ствола головного мозга [11, 12, 16].

2. Гомеостатическая роль взаимосвязи медуллярных хеморецепторов и витальных центров выявляется при экспериментальном нарушении этого взаимодействия с помощью субстанций (0,01–1,0 % Lidocaine), блокирующих передачу информации от центральных хеморецепторов к нейронам дыхательного и сосудодвигательного центров. Аппликация наркотизированным животным 0,01–1,0 % растворов лидокаина на область центральных хеморецепторов в вентральных отделах продолговатого мозга сопровождается уменьшением длительности электромиограммы диафрагмы с $0,21 \pm 0,02$ с до $0,17 \pm 0,02$ с ($p \leq 0,05$), развитием апноэ с возрастанием величины кардиоинтервалов с $0,164 \pm 0,001$ с до

0,174±0,001 с ($p \leq 0,01$) и нарушением вариабельности сердечного ритма [1, 7, 9, 15, 17].

3. В вентральных отделах продолговатого мозга с помощью структурных и ультраструктурных методов выявлено характерное распределение тел и отростков нейронов, а также глиальных элементов непосредственно около стенки микрососудов. Аналогичное расположение терминалей нервов зафиксировано при электронно-микроскопическом исследовании в области каротидного тельца, что является структурной основой для реализации рецепторной функции и оперативного сопоставления на уровне дыхательного и сосудодвигательного центров афферентной информации от центральных и периферических хеморецепторов [3, 10, 12, 16, 19, 20].

4. Ключевым триггером для генерации центральной инспираторной активности являются медуллярные хеморецепторы, реагирующие на прирост в ткани мозга количества ионов водорода и молекул углекислого газа, а также на изменение функционального состояния окислительно-восстановительных процессов в вентральных отделах продолговатого мозга. Пролонгированное угнетение функциональной активности медуллярных хеморецепторов с помощью анестетика (0,01–1,0 % Lidocaine) у наркотизированных крыс линии Вистар сопровождается нарушением контроля вариабельности сердечного ритма и фатальной блокадой диафрагмальной активности [4, 5, 9, 15, 23, 24, 25].

5. В опытах на наркотизированных крысах линии Вистар при вдыхании гиперкапнически-гипероксической газовой смеси (5 % CO₂ и 95 % O₂) по методу «возвратного дыхания» установлена активация медуллярных хеморецепторов гиперкапническим стимулом и функциональная блокада рецепторов каротидного тельца за счет гипероксии. В этих условиях диафрагмальная активность возрастает и аппликация на вентральную поверхность продолговатого мозга крыс 0,01–1,0 % растворов лидокаина не сопровождается полным прекращением сокращений диафрагмы. Следовательно, при угнетении тонуса ретикулярной формации ствола головного мозга в условиях наркоза целесообразно применение гиперкапнически-гипероксической газовой смеси для активации генератора центральной инспираторной активности [6, 8, 9, 12, 17, 21, 22].

6. Установленные в экспериментах на наркотизированных крысах линии Вистар условия оптимального функционирования медуллярных хеморецепторов, являющихся триггерами в генерации центральной инспираторной активности, целесообразно учитывать в клинической практике для выявления пациентов с недостаточностью центральной хеморецепции с целью профилактики нарушений контроля витальных функций при угнетении тонуса ретикулярной формации во время наркоза или сна [2, 9, 14, 18, 23, 24].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Экспериментальные данные о функциональной значимости хеморецепторных структур вентральной поверхности продолговатого мозга, полученные в процессе выполнения диссертационной работы явились основой для обоснования разделов ЭУМК 04 Теоретический раздел, обязательная части использованы в учебной дисциплине «Физиология» для студентов/ слушателей специальности(ей) 1-88 01 01 «Физическая культура (по направлениям)» и другие Белорусского государственного университета физической культуры. Рекомендация к внедрению: протокол заседания кафедры физиологии и биохимии от 15 декабря 2021 г. № 6.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ*Статьи в научных журналах*

1. Колядич, Ж. В. Центральные и периферические механизмы синдрома обструктивного апноэ сна / Ж. В. Колядич, С. Г. Пашкевич, Л. Э. Макарина-Кибак, А. Г. Чумак, И. Ю. Альфер, Т. Д. Андрианова, А. В. Семенова, П. Н. Кульчицкий, И. С. Агиевич, **Т. А. Семёник (Филипович)**, В. А. Кульчицкий // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2012. – № 4 (09). – С. 4–14.
2. Колядич, Ж. В. Сервоконтроль дыхательного гомеостаза при моделировании апноэ / Ж. В. Колядич, Т. Д. Андрианова, **Т. А. Семёник (Филипович)**, И. Ю. Альфер, В. А. Кульчицкий // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2013. – № 2 (11). – С. 5–15.
3. Колядич, Ж. В. Взаимодействие центральных и периферических хеморецепторов в условиях гипоксии и гиперкапнии / Ж. В. Колядич, **Т. А. Семёник (Филипович)**, Т. Д. Андрианова, И. Ю. Альфер, С. Г. Пашкевич, В. А. Кульчицкий // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2013. – № 3 (12). – С. 63–75.
4. Колядич, Ж. В. Анализ функционального состояния медуллярных хеморецепторов у пациентов с обструктивным апноэ сна / Ж. В. Колядич, **Т. А. Семёник (Филипович)**, Д. А. Фурманчук, Т. Д. Андрианова, А. О. Ряжечкин, Н. Л. Зайкина, Г. В. Гудный, В. А. Кульчицкий // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2014. – № 1 (14) – С. 29–39.
5. Колядич, Ж. В. Хеморецепторный контроль газового гомеостаза у пациентов с обструктивным апноэ сна / Ж. В. Колядич, **Т. А. Семёник (Филипович)**, А. О. Ряжечкин, Д. А. Фурманчук, Т. Д. Андрианова, Н. Л. Зайкина, С. Г. Пашкевич, Г. В. Гудный, В. А. Кульчицкий // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2014. – № 2 (15). – С. 81–87.
6. Колядич, Ж. В. Эффективность современных методов оценки центральных механизмов синдрома обструктивного апноэ сна / Ж. В. Колядич, **Т. А. Семёник (Филипович)**, Д. А. Фурманчук, Е. С. Тишкевич, Н. Л. Зайкина, Г. В. Гудный, Т. Д. Андрианова, А. О. Ряжечкин, В. А. Кульчицкий // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2014. – № 3 (16). – С. 66–72.
7. Колядич, Ж. В. Соотношение центральных и периферических механизмов при развитии синдрома обструктивного апноэ сна / Ж. В. Колядич, **Т. А. Семёник (Филипович)**, Т. Д. Андрианова, Н. Л. Зайкина, Г. В. Гудный, Е. С. Тишкевич, А. О. Ряжечкин, В. А. Кульчицкий // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2014. – № 4 (17). – С. 13–20.

8. Kaliadzich, Z. Chemoreceptor control of gas homeostasis in patients with obstructive sleep apnea / Z. Kaliadzich, **T. Semenik (Filipovich)**, A. Riazzechkin, D. Furmanchuk, T. Andrianova, N. Zaikina, S. Pashkevich, G. Gudny, V. Kulchitsky // *Activitas Nervosa Superior Rediviva*. – 2014. – Vol. 56, № 3–4. – P. 73–78.

9. **Семёник (Филипович), Т. А.** Контроль респираторных реакций структурами вентральных отделов продолговатого мозга при моделировании апноэ / **Т. А. Семёник (Филипович)** // *Весті НАН Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2015. – № 2. – С. 79–82.

10. Зайкина, Н. Л. Механизм длительной остановки дыхания во сне у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне / Н. Л. Зайкина, Ж. В. Колядич, **Т. А. Семёник (Филипович)**, Т. Д. Андрианова, А. О. Ряжечкин, В. А. Кульчицкий // *Оториноларингология. Восточная Европа*. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 40–46.

11. **Филипович, Т. А.** Нейрососудистые и нейроглиальные взаимоотношения в вентральных отделах продолговатого мозга при моделировании апноэ / **Т. А. Филипович**, Ж. В. Колядич, Т. Д. Андрианова, Н. Л. Зайкина, В. А. Кульчицкий // *Оториноларингология. Восточная Европа*. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 55–63.

12. **Филипович, Т. А.** Морфологические особенности вентральной поверхности продолговатого мозга экспериментальных крыс в условиях гиперкапнии и гипоксии / **Т. А. Филипович** // *Новости медико-биологических наук*. – 2017. – Т. 15, № 1. – С. 38–42.

13. Kulchitsky, V. The Role of Feedback in Breathing Self-Regulation in Health and Obstructive Sleep Apnea Syndrome / V. Kulchitsky, A. Zamaro, N. Zaykina, Y. Yaromenka, G. Hudny, D. Krivenchuk, **T. Semenik (Philipovich)**, S. Koulchitsky, T. Andrianova, M. Dosina, Z. Kaliadzich / *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. – 2018. – Vol. 11, № 3. – P. 1–3.

14. **Филипович, Т. А.** Естественен ли искусственный интеллект? / **Т. А. Филипович**, В. А. Кульчицкий // *Наука и инновации*. – 2021. – № 5 (219). – С. 14–16.

15. **Филипович, Т. А.** Вариабельность сердечного ритма при моделировании апноэ центрального генеза / **Т. А. Филипович** // *Новости медико-биологических наук*. – 2021. – Т. 21, № 2. – С. 38–41.

16. **Филипович, Т. А.** Контроль дыхательного гомеостаза и структурные особенности каротидного тельца / **Т. А. Филипович** // *Новости медико-биологических наук*. – 2021. – Т. 21, № 3. – С. 133–136.

Статьи в сборниках научных работ

17. Семёник (Филипович), Т.А. Функциональная значимость гипоксического и гиперкапнического стимулов при моделировании апноэ / Т.А. Семёник (Филипович) // Кислород и свободные радикалы: сборник материалов международной научно-практической конференции, Гродно, 19–20 мая 2016 г. [Электронный ресурс] / под ред. проф. В. В. Зинчука. Гродно: ГрГМУ, 2016. – С. 148–150.

Тезисы докладов в материалах конференций

18. Семёник (Филипович), Т. А. Медуллярные хеморецепторы и патогенез синдрома обструктивного апноэ во сне / Т. А. Семёник (Филипович), Т. Д. Андрианова, И. Ю. Альфер, Е. С. Тишкевич, В. А. Кульчицкий // Актуальные вопросы оториноларингологии на современном этапе: тезисы докладов VIII Съезда оториноларингологов РБ (Минск, 21–22 октября 2013 г.) / редсовет: Л.Э. Макарина-Кибак (гл.ред.) [и др.] . – Минск: Профессиональные издания, 2013. – С. 222–223.

19. Семёник (Филипович), Т. А. Центральные механизмы остановки дыхания у наркотизированных животных / Т. А. Семёник (Филипович) // Молодежь в науке: международная научно-практическая конференция, Минск, 19–20 ноября 2013 г.: тезисы докладов / НАН Беларуси. – Минск, 2013. – С. 567.

20. Semenik, T. A. Analysis of contribution of chemosensitive structures to the development of obstructive sleep apnea / T. A. Semenik, T. D. Andrianova, I. Y. Alfer, K. S. Tsishkevich, Z. V. Kaliadzich, V. A. Kulchitsky // XIX съезд Украинского физиологического общества: материалы съезда с международным участием, Львов 26–29 мая 2014 г. / Фізіологічний журнал. – 2014. – Т. 60. – № 3. – С. 50.

21. Semenik (Filipovich), T. A. Heterogeneous control of respiratory reactions by ventral medulla structures in apnea modeling / T. A. Semenik (Filipovich), Zh. V. Kaliadzich, S. G. Pashkevich, V. A. Kulchitsky // Science. Innovation. Production Proceedings of the 3rd Belarus-Korea Forum 16–17 October 2014. / BNTU; Minsk. – 2014. – P. 23–24.

22. Kulchitsky, V. The analysis of chemosensitive structures contribution to obstructive sleep apnea development / V. Kulchitsky, T. Semenik (Filipovich), Z. Kaliadzich, T. Andrianova, K. Tsishkevich // Clinical Neurophysiology. – 2014. – Vol. 125. – Suppl. 1. – P. S330–S331.

23. Семёник (Филипович), Т. А. Гетерогенный контроль респираторных реакций структурами вентральных отделов продолговатого мозга при моделировании апноэ / Т. А. Семёник (Филипович) // Молодежь в науке – 2014:

материалы XI Международной научной конференции, Минск, 18–21 ноября 2014 г.: тезисы докладов / НАН Беларуси. – Минск, 2014. – С. 201.

24. **Semenik (Filipovich), T. A.** The ventrolateral medulla and heart rate variability under hypercapnia / **T. A. Semenik (Filipovich)**, B. I. Tkachenko, Zh. V. Kaliadzich, S. G. Pashkevich, V. A. Kulchitsky // Heart diseases: how new research may lead to new treatments: Second European Section Meeting of the International Academy of Cardiovascular Sciences (IACS-ES), Belgrade, 8–10 October. – 2015. – P. 82.

25. **Семёник (Филипович), Т. А.** Состояние редокс-систем в вентральных отделах продолговатого мозга при моделировании апноэ различного происхождения / **Т. А. Семёник (Филипович)**, Ж. В. Колядич, Е. О. Корик, В. А. Кульчицкий // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 432–433.

РЕЗЮМЕ

Филипович Татьяна Александровна

Механизмы взаимодействия центральных и периферических хеморецепторов в регуляции дыхания при моделировании апноэ

Ключевые слова: центральные (медуллярные) хеморецепторы, периферические хеморецепторы, ростральные и каудальные участки вентральной поверхности продолговатого мозга (ВППМ), электрическая активность диафрагмы, вариабельность ритма сердца.

Объекты исследования: лабораторные крысы до и после аппликации анестетика на ВППМ, ростральный и каудальный участки ВППМ, каротидное тельце, диафрагма, сердце.

Цель исследования: экспериментальная проверка гипотезы о триггерной роли сигналов от медуллярных хеморецепторов, реагирующих на прирост уровня CO_2 и числа водородных ионов в стволе головного мозга, в инициации центральной инспираторной активности и в контроле сердечной деятельности.

Методы исследования: электрофизиологический, электронно-микроскопический, гистологические, биохимические, морфометрические, статистические.

Полученные результаты и их новизна: подтверждена гипотеза о ключевой значимости хеморецепторов ВППМ млекопитающих в инициации и контроле диафрагмальной активности. Установлены закономерности в расположении глиальных элементов, а также терминалей нейронов непосредственно около стенок микрососудов в вентральных отделах продолговатого мозга. Выявлена закономерность опережающего реагирования вариабельности сердечного ритма на события в вентральных отделах продолговатого мозга в сравнении с диафрагмальной активностью. Полученные данные явились основой для дополнительного обследования клиницистами пациентов с синдромом апноэ во сне в Республиканском научно-практическом центре оториноларингологии Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Результаты совместных обследований пациентов с клиницистами опубликованы.

Рекомендации по использованию: материалы диссертационной работы являются основой для апробации и внедрения в клинику диагностических методов, разработанных в экспериментальных условиях.

Область применения: патологическая физиология, патологическая анатомия, неврология, оториноларингология, реаниматология.

РЭЗІЮМЭ

Філіповіч Таццяна Аляксандраўна

Механізмы ўзаемадзеяння цэнтральных і перыферычных хемарэцэптараў у рэгуляцыі дыхання пры мадэляванні апноэ

Ключавыя словы: цэнтральныя (медулярныя) хемарэцэптары, перыферычныя хемарэцэптары, растральны і каудальны участкі вентральнай паверхні прадаўгаватага мозгу (ВППМ), электрычная актыўнасць дыяфрагмы, варыябельнасць рытму сэрца.

Аб'екты даследавання: лабараторныя пацукі да і пасля аплікацыі анестэтыка на ВППМ, растральны і каудальны участкі ВППМ, каратыднае цельца, дыяфрагма, сэрца.

Мэта даследавання: эксперыментальная праверка гіпотэзы аб трыгернай ролі сігналаў ад медулярных хемарэцэптараў, якія рэагуюць на прырост узроўню CO_2 і колькасці вадародных іёнаў у ствале галаўнога мозгу, у ініцыяцыі цэнтральнай інспіраторнай актыўнасці і ў кантролі сардэчнай дзейнасці.

Метады даследавання: электрафізіялагічны, электронна-мікраскапічны, гісталагічны, біяхімічны, марфаметрычны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: пацверджана гіпотэза аб ключавой значнасці хемарэцэптараў ВППМ млекакормячых у ініцыяцыі і кантролі дыяфрагмальнай актыўнасці. Усталяваны заканамернасці ў размяшчэнні гліяльных элементаў, а таксама тэрміналяў нейронаў непасрэдна каля сценак мікрасасудаў у вентральных аддзелах прадаўгаватага мозгу. Выяўлена заканамернасць апераджальнага рэагавання варыябельнасці сардэчнага рытму на падзеі ў вентральных аддзелах прадаўгаватага мозгу ў параўнанні з дыяфрагмальнай актыўнасцю. Атрыманыя дадзеныя з'явіліся асновай для дадатковага абследавання клініцыстамі пацыентаў з сіндромам апноэ ў сне ў Рэспубліканскім навукова-практычным цэнтры отарыналарынгалогіі Міністэрства аховы здароўя Рэспублікі Беларусь. Вынікі сумесных абследаванняў пацыентаў з клініцыстамі апублікаваны.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: матэрыялы дысертацыйнай працы з'яўляюцца асновай для апрабацыі і ўкаранення ў клініку дыягнастычных метадаў, распрацаваных у эксперыментальных умовах.

Вобласць прымянення: паталагічная фізіялогія, паталагічная анатомія, неўралогія, отарыналарынгалогія, рэаніматалогія.

SUMMARY

Filipovich Tatsiana

Mechanisms of interaction between central and peripheral chemoreceptors in regulation of respiration in apnea modeling

Key words: central (medullary) chemoreceptors, peripheral chemoreceptors, rostral and caudal areas of ventral surface of medulla oblongata (VSMO), electrical activity of the diaphragm, heart rate variability.

Study objects: laboratory rats before and after application of anesthetic on the VSMO, rostral and caudal areas of VPPM, carotid body, diaphragm, heart.

Study aim: experimental verification of hypothesis about the trigger role of signals from medullary chemoreceptors, responding to an increase in CO₂ level and number of hydrogen ions in brain stem, in initiation of central inspiratory activity and control of cardiac activity.

Research methods: electrophysiological, electron microscopic, histological, biochemical, morphometric, statistical.

Research results and novelty: the hypothesis on the key importance of mammalian VSMO chemoreceptors in initiation and control of diaphragmatic activity was verified. Regularities were established in location of glial elements, as well as neuron terminals directly near the walls of microvessels in ventral areas of the medulla oblongata. Regularity between anticipatory response of heart rate variability to events in ventral regions of medulla oblongata in comparison with diaphragmatic activity was revealed. Obtained data served as the basis for additional examination by clinicians of patients with sleep apnea syndrome at the Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. Results of joint examinations of patients with clinicians have been published.

Recommendations for use: materials of the dissertation are the basis for testing and implementation of experimentally developed diagnostic methods into clinical practice.

Application area: pathological physiology, pathological anatomy, neurology, otorhinolaryngology, intensive care.