**ЛЕКЦИЯ 16**

**ТРАНСПОРТ ГАЗОВ КРОВЬЮ. РЕГУЛЯЦИЯ ДЫХАНИЯ**

1. Газообмен и транспорт О2.

2. Газообмен и транспорт СО2.

3. Дыхательный центр.

4. Регуляция дыхания.

**Газообмен и транспорт О2.**

Транспорт О2 осуществляется в физически растворенном и химически связанном виде. Физические процессы, т.е. растворение газа, не могут обеспечить запросы организма в O2. Подсчитано, что физически растворенный О2 может поддерживать нормальное потребление О2 в организме (250 мл мин-1), если минутный объем кровообращения составит примерно 83 л·мин-1 в покое. Наиболее оптимальным является механизм транспорта O2 в химически связанном виде.

Согласно закону Фика, газообмен О2 между альвеолярным воздухом и кровью происходит благодаря наличию концентрационного градиента О2 между этими средами. В альвеолах легких парциальное давление О2 составляет 13,3 кПа, или 100 мм рт. ст., а в притекающей к легким венозной крови парциальное напряжение О2 составляет примерно 5,3 кПа, или 40 мм рт. ст. Давление газов в воде или в тканях организма обозначают термином «напряжение газов» и обозначают символами Ро2, Рсо2. Градиент О2 на альвеолярно-капиллярной мембране, равный в среднем 60 мм рт. ст., является одним из важнейших, но не единственным, согласно закону Фика, факторов начальной стадии диффузии этого газа из альвеол в кровь.

Транспорт О2 начинается в капиллярах легких после его химического связывания с гемоглобином.

**Гемоглобин** (Нb) способен избирательно связывать O2 и образовывать **оксигемоглобин** (НbO2) в зоне высокой концентрации О2 в легких и освобождать молекулярный О2 в области пониженного содержания O2 в тканях. При этом свойства гемоглобина не изменяются и он может выполнять свою функцию на протяжении длительного времени.

Гемоглобин переносит O2 от легких к тканям. Эта функция зависит от двух свойств гемоглобина:

1) способности изменяться от восстановленной формы, которая называется дезоксигемоглобином, до окисленной (Нb + O2 → НbO2) с высокой скоростью (полупериод 0,01 с и менее) при нормальном Ро2 в альвеолярном воздухе;

2) способности отдавать O2 в тканях (НbO2 → Нb + O2) в зависимости от метаболических потребностей клеток организма.

Зависимость степени оксигенации гемоглобина от парциального давления O2 в альвеолярном воздухе графически представляется в виде кривой диссоциации оксигемоглобина, или **сатурационной кривой**.



**Рисунок 20 – Кривая диссоциация оксигемоглобина цельной крови:**

А – влияние изменения рН крови на сродство гемоглобина к O2; Б – влияние изменения температуры на сродство гемоглобина к O2. Кривые 1-6 соответствуют температуре 0, 10, 20, 30, 38 и 43 °С.

На сродство кислорода к гемоглобину влияют различные метаболические факторы, что выражается в виде смещения кривой диссоциации влево или вправо. Сродство гемоглобина к кислороду регулируется важнейшими факторами метаболизма тканей: Ро2, рН, температурой и внутриклеточной концентрацией 2,3-дифосфоглицерата. Величина рН и содержание СO2 в любой части организма закономерно изменяют сродство гемоглобина к О2: уменьшение рН крови вызывает сдвиг кривой диссоциации соответственно вправо (уменьшается сродство гемоглобина к О2), а увеличение рН крови – сдвиг кривой диссоциации влево (повышается сродство гемоглобина к О2). Например, рН в эритроцитах на 0,2 единицы ниже, чем в плазме крови. В тканях вследствие повышенного содержания СO2 рН также меньше, чем в плазме крови. Влияние рН на кривую диссоциации оксигемоглобина называется «эффектом Бора».

Рост температуры уменьшает сродство гемоглобина к О2. В работающих мышцах увеличение температуры способствует освобождению О2. Уменьшение температуры тканей или содержания 2,3-дифосфоглицерата вызывает сдвиг влево кривой диссоциации оксигемоглобина.

Метаболические факторы являются основными регуляторами связывания О2 с гемоглобином в капиллярах легких, когда уровень О2, рН и СО2 в крови повышает сродство гемоглобина к О2 по ходу легочных капилляров. В условиях тканей организма эти же факторы метаболизма понижают сродство гемоглобина к О2 и способствуют переходу оксигемоглобина в его восстановленную форму – дезоксигемоглобин. В результате О2 по концентрационному градиенту поступает из крови тканевых капилляров в ткани организма.

**Оксид углерода (II)** – СО, способен соединяться с атомом железа гемоглобина, изменяя его свойства и реакцию с О2. Очень высокое сродство СО к Нb (в 200 раз выше, чем у О2) блокируют один или более атомов железа в молекуле гема, изменяя сродство Нb к О2.

Под кислородной емкостью крови понимают количество О2, которое связывается кровью до полного насыщения гемоглобина. При содержании гемоглобина в крови 8,7 ммоль·л-1 кислородная емкость крови составляет 0,19 мл О2 в 1 мл крови (температура 0 °С и барометрическое давление 760 мм рт. ст. или 101,3 кПа). Величину кислородной емкости крови определяет количество гемоглобина, 1 г которого связывает 1,36-1,34 мл О2. Кровь человека содержит около 700-800 г гемоглобина и может связать таким образом почти 1 л О2. Физически растворенного в 1 мл плазмы крови О2 очень мало (около 0,003 мл), что не может обеспечить кислородный запрос тканей. Растворимость О2 в плазме крови равна 0,225 мл·л\_1·кПа-1.

Обмен О2 между кровью капилляров и клетками тканей также осуществляется путем диффузии. Концентрационный градиент О2 между артериальной кровью (100 мм рт. ст. или 13,3 кПа) и тканями (около 40 мм рт. ст. или 5,3 кПа) равен в среднем 60 мм рт. ст. (8,0 кПа). Изменение градиента может быть обусловлено как содержанием О2 в артериальной крови, так и коэффициентом утилизации О2, который составляет в среднем для организма 30-40 %. Коэффициентом утилизации кислорода называется количество О2, отданного при прохождении крови через тканевые капилляры, отнесенное к кислородной емкости крови. С другой стороны, известно, что при напряжении О2 в артериальной крови капилляров, равном 100 мм рт. ст. (13,3 кПа), на мембранах клеток, находящихся между капиллярами, эта величина не превышает 20 мм рт. ст. (2,7 кПа), а в митохондриях равна в среднем 0,5 мм рт. ст. (0,06 кПа).

**Газообмен и транспорт СО2.**

Поступление СО2 в легких из крови в альвеолы обеспечивается из следующих источников:

1) из СО2, растворенного в плазме крови (5-10 %);

2) из гидрокарбонатов (80-90 %);

3) из карбаминовых соединений эритроцитов (5-15 %), которые способны диссоциировать.

Большая часть СО2 транспортируется в организме в связанном состоянии в виде гидрокарбонатов и карбаминовых соединений, что увеличивает время обмена СО2, затрачиваемое на диссоциацию этих соединений. В венозной крови, притекающей к капиллярам легких, напряжение СО2 составляет в среднем 46 мм рт. ст. (6,1 кПа), а в альвеолярном воздухе парциальное давление СО2 равно в среднем 40 мм рт. ст. (5,3 кПа), что обеспечивает диффузию СО2 из плазмы крови в альвеолы легких по концентрационному градиенту. Эндотелий капилляров проницаем только для молекулярного СО2 как полярной молекулы (О = С = О). Из крови в альвеолы диффундирует физически растворенный в плазме крови молекулярный СО2. Кроме того, в альвеолы легких диффундирует СО2, который высвобождается из карбаминовых соединений эритроцитов благодаря реакции окисления гемоглобина в капиллярах легкого, а также из гидрокарбонатов плазмы крови в результате их быстрой диссоциации с помощью фермента карбоангидразы, содержащейся в эритроцитах.

Молекулярный СО2 проходит аэрогематический барьер, а затем поступает в альвеолы. В норме через 1 с происходит выравнивание концентраций СО2 на альвеолярно-капиллярной мембране, поэтому за половину времени капиллярного кровотока происходит полный обмен СО2 через аэрогематический барьер. Реально равновесие наступает несколько медленнее. Это связано с тем, что перенос СО2, так же как и О2, ограничивается скоростью перфузии капилляров легких.



**Рисунок 21 – Участие эритроцитов в обмене О2 и СО2 в тканях и в легких**

Обмен СО2 между клетками тканей с кровью тканевых капилляров осуществляется с помощью следующих реакций:

1) обмена С1~ и НСО2 через мембрану эритроцита;

2) образования угольной кислоты из гидрокарбонатов;

3) диссоциации угольной кислоты и гидрокарбонатов.

В ходе газообмена СО2 между тканями и кровью содержание угольной кислоты в эритроците повышается и они начинают диффундировать в кровь.

**Участие эритроцитов в обмене О2 и СО2 в тканях и в легких.**

Для поддержания электронейтральности в эритроциты начнут поступать из плазмы дополнительно ионы НbСО2 Наибольшее количество бикарбонатов плазмы крови образуется при участии карбоангидразы эритроцитов. Карбаминовый комплекс СО2 с гемоглобином образуется в результате реакции СО2 с радикалом глобина. Эта реакция протекает без участия какого-либо фермента, т. е. она не нуждается в катализе. Реакция СО2 с НЬ приводит, во-первых, к высвобождению Н'; во-вторых, в ходе образования карбаминовых комплексов снижается сродство НЬ к О2. Эффект сходен с действием низкого рН. Как известно, в тканях низкое рН потенцирует высвобождение О2 из оксигемоглобина при высокой концентрации СО2 (**эффект Бора**). С другой стороны, связывание О2 гемоглобином снижает сродство его аминогрупп к СО2 (**эффект Холдена**).

Каждая реакция в настоящее время хорошо изучена. Например, полупериод обмена С1~ и НСО2 равен 0,11-0,16 с при 37 °С. В образование молекулярного СО2 из гидрокарбонатов происходит чрезвычайно медленно и диффузия этого газа занимает около 5 мин, тогда как в капиллярах легкого равновесие наступает через 1 с. Это определяется функцией фермента карбоангидразы угольной кислоты. Процесс выведения СО2 из крови в альвеолы легкого менее лимитирован, чем оксигенация крови. Это обусловлено тем, что молекулярный СО2 легче проникает через биологические мембраны, чем О2. По этой причине он легко проникает из тканей в кровь. К тому же карбоангидраза способствует образованию гидрокарбоната. Яды, которые ограничивают транспорт О2 (такие как СО2, метгемоглобинобразующие субстанции – нитриты, метиленовый синий, ферроцианиды и др.) не действуют на транспорт СО2. Блокаторы карбоангидразы, например диакарб, которые используются нередко в клинической практике или для профилактики горной или высотной болезни, полностью никогда не нарушают образование молекулярного СО2. Наконец, ткани обладают большой буферной емкостью, но не защищены от дефицита О2. По этой причине нарушение транспорта О2 наступает в организме гораздо чаще и быстрее, чем нарушения газообмена СО2. Тем не менее при некоторых заболеваниях высокое содержание СО2 и ацидоз могут быть причиной смерти.

Измерение напряжения О2 и СО2 в артериальной или смешанной венозной крови производят полярографическими методами с использованием очень небольшого количества крови. Количество газов в крови измеряют после их полного извлечения из пробы крови, взятой для анализа.

Такие исследования выполняют с помощью манометрических приборов типа аппарата Ван-Слайка, или гемоалкариметра (необходимо 0,5-2,0 мл крови) или на микроманометре Холандера (необходимо около 50 мкл крови).

**Регуляция дыхания.**

Основная функция дыхательной системы заключается в обеспечении газообмена О2 и СО2 между окружающей средой и организмом в соответствии с его метаболическими потребностями. В целом эту функцию регулирует сеть многочисленных нейронов ЦНС, которые связаны с дыхательным центром продолговатого мозга.

**Дыхательный центр**. Под дыхательным центром следует понимать совокупность нейронов специфических (дыхательных) ядер продолговатого мозга, способных генерировать дыхательный ритм.

В нормальных (физиологических) условиях дыхательный центр получает афферентные сигналы от периферических и центральных хеморецепторов, сигнализирующих соответственно о парциальном давлении СО2 в крови и концентрации Н' во внеклеточной жидкости мозга. В период бодрствования деятельность дыхательного центра регулируется дополнительными сигналами, исходящими из различных структур ЦНС. У человека это, например, структуры, обеспечивающие речь. Речь (пение) может в значительной степени отклонить от нормального уровень газов крови, даже снизить реакцию дыхательного центра на гипоксию или гиперкапнию. Афферентные сигналы от хеморецепторов тесно взаимодействуют с другими афферентными стимулами дыхательного центра, но в конечном счете химический, или гуморальный, контроль дыхания всегда доминирует над нейрогенным. Например, человек произвольно не может бесконечно долго задерживать дыхание из-за нарастающих во время остановки дыхания гипоксии и гиперкапнии.

Дыхательный центр выполняет две основные функции в системе дыхания: моторную, или двигательную, которая проявляется в виде сокращения дыхательных мышц, и гомеостатическую, связанную с изменением характера дыхания при сдвигах содержания О2 и СО2 во внутренней среде организма.

Двигательная функция дыхательного центра заключается в генерации дыхательного ритма и его паттерна. Под генерацией дыхательного ритма понимают генерацию дыхательным центром вдоха и его прекращение (переход в экспирацию). Под паттерном дыхания следует понимать длительность вдоха и выдоха, величину дыхательного объема, минутного объема дыхания. Моторная функция дыхательного центра адаптирует дыхание к метаболическим потребностям организма, приспосабливает дыхание в поведенческих реакциях (поза, бег и др.), а также осуществляет интеграцию дыхания с другими функциями ЦНС.

Гомеостатическая функция дыхательного центра поддерживает нормальные величины дыхательных газов (О2, СО2) и рН в крови и внеклеточной жидкости мозга, регулирует дыхание при изменении температуры тела, адаптирует дыхательную функцию к условиям измененной газовой среды, например при пониженном и повышенном барометрическом давлении.

Локализация и функциональные свойства дыхательных нейронов. Нейроны дыхательного центра локализованы в дорсомедиальной и вентролатеральной областях продолговатого мозга и образуют так называемые дорсальную и вентральную дыхательную группу.



**Рисунок 22 – Дыхательный центр**

Дыхательные нейроны, активность которых вызывает инспирацию или экспирацию, называются соответственно инспираторными и экспираторными нейронами. Инспираторные и экспираторные нейроны иннервируют дыхательные мышцы.

В дорсальной и вентральной дыхательной группах продолговатого мозга обнаружены следующие основные типы дыхательных нейронов:

1) ранние инспираторные, которые разряжаются с максимальной частотой в начале фазы вдоха;

2) поздние инспираторные, максимальная частота разрядов которых приходится на конец инспирации;

3) полные инспираторные с постоянной или с постепенно нарастающей активостью в течение фазы вдоха;

4) постинспираторные, которые имеют максимальный разряд в начале фазы выдоха;

5) экспираторные с постоянной или постепенно нарастающей активностью, которую они проявляют во вторую часть фазы выдоха;

6) преинспираторные, которые имеют максимальный пик активности непосредственно перед началом вдоха.

Тип нейронов определяется по проявлению его активности относительно фазы вдоха и выдоха.

На рисунке схематично изображены паттерны электрической активности дыхательных нейронов:



**Рисунок 23 – Биоэлектрическая активность основных типов дыхательных нейронов в течение трех нейронных фаз дыхательного цикла.**

1 – ранние; 2 – полные; 3 – поздние инспираторные; 4 – постинспираторные; 5 – экспираторные; 6 – преинспираторные нейроны.

К респираторно-связанным нейронам относят клетки дыхательного центра, иннервирующие мышцы верхних дыхательных путей, например гортани. **Дорсальная дыхательная группа (ДДГ)** включает в себя симметричные области продолговатого мозга, расположенные вентролатеральнее ядра одиночного пучка. Дыхательные нейроны этой группы относятся только к инспираторному типу нейронов и представлены поздними и полными инспираторными нейронами.

Нейроны ДДГ получают афферентные сигналы от легочных рецепторов растяжения по волокнам блуждающего нерва, нейроны которого имеют обширные синаптические связи с другими отделами дыхательного центра и с различными отделами ЦНС. Только часть инспираторных нейронов ДДГ связана аксонами с дыхательными мотонейронами спинного мозга, преимущественно с контралатеральной стороны.

**Вентральная дыхательная группа (ВДГ)** расположена латеральнее обоюдного ядра продолговатого мозга, или ядра блуждающего нерва. ВДГ подразделяется на ростральную и каудальную части относительно уровня задвижки продолговатого мозга.

Ростральная часть ВДГ состоит из инспираторных нейронов разных типов: ранних, полных, поздних инспираторных и постинспираторных. Ранние инспираторные и постинспираторные нейроны ВДГ называются проприобульбарными нейронами, так как они не направляют свои аксоны за пределы дыхательного центра продолговатого мозга и контактируют только с другими типами дыхательных нейронов. Часть полных и поздних инспираторных нейронов направляют свои аксоны к дыхательным мотонейронам спинного мозга, а, следовательно, управляют мышцами вдоха.

Каудальная часть ВДГ состоит только из экспираторных нейронов. Все экспираторные нейроны направляют аксоны в спинной мозг. При этом 40 % экспираторных нейронов иннервирует внутренние межреберные мышцы, а 60 % – мышцы брюшной стенки.

В непосредственной близости от нейронов ВДГ расположены различные типы респираторно-связанных нейронов, которые иннервируют мышцы верхних дыхательных путей и гортани.

Нейроны дыхательного центра в зависимости от проекции их аксонов подразделяют на три группы:

1) нейроны, иннервирующие мышцы верхних дыхательных путей и регулирующие поток воздуха в дыхательных путях;

2) нейроны, которые синаптически связаны с дыхательными мотонейронами спинного мозга и управляют таким образом мышцами вдоха и выдоха;

3) проприобульбарные нейроны, которые связаны с другими нейронами дыхательного центра и участвуют только в генерации дыхательного ритма.

Другие области локализации дыхательных нейронов. В мосту находятся два ядра дыхательных нейронов: медиальное парабрахиальное ядро и ядро Шатра (ядро Келликера). Иногда эти ядра называют **пневмотаксическим центром**. В первом ядре находятся преимущественно инспираторные, экспираторные, а также фазавопереходные нейроны, а во втором – инспираторные нейроны. У наркотизированных животных разрушение этих ядер вызывает уменьшение частоты и увеличение амплитуды дыхательных движений. Предполагают, что дыхательные нейроны моста участвуют в механизме смены фаз дыхания и регулируют величину дыхательного объема. В сочетании с двусторонней перерезкой блуждающих нервов разрушение указанных ядер вызывает остановку дыхания на вдохе, или **инспираторный апнейзис**. Инспираторный апнейзис прерывается редкими, кратковременными и быстрыми выдохами. После выхода животных из наркоза апнейзис исчезает и восстанавливается ритмичное дыхание.

**Диафрагмальные мотонейроны** – образуют диафрагмальный нерв. Нейроны расположены узким столбом в медиальной части вентральных рогов. Диафрагмальный нерв состоит из 700-800 миелинизированных и более 1500 немиелинизированных волокон. Подавляющее количество волокон является аксонами мотонейронов, а меньшая часть представлена афферентными волокнами мышечных и сухожильных веретен, локализованных в диафрагме, а также рецепторов плевры, брюшины и свободных нервных окончаний самой диафрагмы.

Мотонейроны сегментов спинного мозга, иннервирующие дыхательные мышцы. Вблизи латерального края промежуточной зоны серого вещества находятся инспираторные нейроны, которые участвуют в регуляции активности межреберных и диафрагмальных мотонейронов.

Мотонейроны, иннервирующие межреберные мышцы, локализованы в сером веществе передних рогов. Причем одни нейроны регулируют преимущественно дыхательную, а другие – преимущественно познотоническую активность межреберных мышц.

**Генерация дыхательного ритма**. Спонтанная активность нейронов дыхательного центра начинает появляться к концу периода внутриутробного развития. Об этом судят по периодически возникающим ритмическим сокращениям мышц вдоха у плода. В настоящее время доказано, что возбуждение дыхательного центра у плода появляется благодаря пейсмекерным свойствам сети дыхательных нейронов продолговатого мозга. Иными словами, первоначально дыхательные нейроны способны самовозбуждаться. Этот же механизм поддерживает вентиляцию легких у новорожденных в первые дни после рождения. С момента рождения по мере формирования синаптических связей дыхательного центра с различными отделами ЦНС пейсмекерный механизм дыхательной активности быстро теряет свое физиологическое значение. У взрослых ритм активности в нейронах дыхательного центра возникает и изменяется только под влиянием различных синаптических воздействий на дыхательные нейроны.

Дыхательный цикл подразделяют на фазу вдоха и фазу выдоха относительно движения воздуха из атмосферы в сторону альвеол (вдох) и обратно (выдох). Двум фазам внешнего дыхания соответствуют три фазы активности нейронов дыхательного центра продолговатого мозга: инспираторная, которая соответствует вдоху; постинспираторная, которая соответствует первой половине выдоха и называется пассивной контролируемой экспирацией; экспираторная, которая соответствует второй половине фазы выдоха и называется фазой активной экспирации.

Генерация дыхательного ритма происходит в сети нейронов продолговатого мозга, сформированной шестью типами дыхательных нейронов. Доказано, что сеть основных типов дыхательных нейронов продолговатого мозга способна генерировать дыхательный ритм в срезах продолговатого мозга толщиной всего 500 мкм, помещенных в искусственную питательную среду.

Инспираторная активность дыхательного центра начинается с мощного стартового разряда ранних инспираторных нейронов, который появляется спонтанно за 100-200 мс до разряда в диафрагмальном нерве. В этот момент ранние инспираторные нейроны полностью освобождаются от сильного торможения со стороны постинспираторных нейронов. Полное растормаживание ранних инспираторных нейронов происходит в момент, когда активируются преинспираторные нейроны дыхательного центра, которые окончательно блокируют разряд экспираторных нейронов.

Стартовый разряд ранних инспираторных нейронов начинает активировать полные инспираторные нейроны, которые способны совозбуждать друг друга. Полные инспираторные нейроны, благодаря этому свойству, поддерживают и увеличивают частоту генерации потенциалов действия в течение фазы вдоха. Именно этот тип дыхательных нейронов создает нарастающую активность в диафрагмальном и межреберных нервах, вызывая увеличение силы сокращения диафрагмы и наружных межреберных мышц.

Ранние инспираторные нейроны в силу особых физиологических свойств их мембраны прекращают генерировать потенциалы действия к середине фазы вдоха. Это моносинаптически растормаживает поздние инспираторные нейроны, поэтому их активность появляется в конце вдоха.

Поздние инспираторные нейроны способны дополнительно активировать в конце вдоха сокращение диафрагмы и наружных межреберных мышц. Одновременно поздние инспираторные нейроны выполняют функцию начального выключения инспирации. В период своей активности они получают возбуждающие стимулы от легочных рецепторов растяжения, которые измеряют степень растяжения дыхательных путей во время вдоха. Максимальный по частоте разряд поздних инспираторных нейронов приходится на момент прекращения активности других типов инспираторных нейронов дыхательного центра.

Прекращение активности всех типов инспираторных нейронов дыхательного центра растормаживает постинспира горные нейроны. Причем процесс растормаживания постинспираторных нейронов начинается гораздо раньше, а именно в период убывания разрядов ранних инспираторных нейронов. С момента появления активности постинспираторных нейронов выключается инспирация и начинается фаза пассивной контролируемой экспирации. Постинспираторные нейроны регулируют степень расслабления диафрагмы в первую половину фазы выдоха. В эту фазу заторможены все другие типы нейронов дыхательного центра. Однако в постинспираторную фазу сохраняется активность респираторно-связанных нейронов дыхательного центра, которые регулируют тонус мышц верхних дыхательных путей, прежде всего гортани.

Вторая половина фазы выдоха, или фаза активной экспирации, полностью зависит от механизма ритмогенеза инспираторной и постинспираторной активности. Например, при быстрых дыхательных движениях постинспираторная фаза может непосредственно переходить в фазу следующей инспирации.

Активность дыхательных мышц в течение трех фаз нейронной активности дыхательного центра несколько иная. В инспирацию мышечные волокна диафрагмы и наружных межреберных мышц постепенно увеличивают силу сокращения. В этот же период активируются мышцы гортани, которые расширяют голосовую щель, что снижает сопротивление воздушному потоку на вдохе. Работа инспираторных мышц во время вдоха создает достаточный запас энергии, которая высвобождается в постинспираторную фазу, или в фазу пассивной контролируемой экспирации. В постинспираторную фазу дыхания объем выдыхаемого из легких воздуха контролируется медленным расслаблением диафрагмы и одновременным сокращением мышц гортани. Сужение голосовой щели в постинспираторную фазу увеличивает сопротивление воздушному потоку на выдохе. Это является очень важным физиологическим механизмом, который препятствует спадению воздухоносных путей легких при резком увеличении скорости воздушного потока на выдохе, например при форсированном дыхании или защитных рефлексах кашля и чиханья.

Во вторую фазу выдоха, или фазу активной экспирации, экспираторный поток воздуха усиливается за счет сокращения внутренних межреберных мышц и мышц брюшной стенки. В эту фазу отсутствует электрическая активность диафрагмы и наружных межреберных мышц.

Координация деятельности правой и левой половин дыхательного центра является еще одной функцией дыхательных нейронов. Дыхательный центр имеет дорсальную и вентральную группу нейронов как в правой, так и в левой половине продолговатого мозга и таким образом состоит из двух симметричных половин. Эта функция выполняется за счет синаптического взаимодействия различных типов дыхательных нейронов. Дыхательные нейроны взаимосвязаны как в пределах одной половины дыхательного центра, так и с нейронами противоположной стороны. При этом наибольшее значение в синхронизации деятельности правой и левой половин дыхательного центра имеют проприобульбарные дыхательные нейроны и экспираторные нейроны комплекса Бетцингера.

**Рефлекторная регуляция дыхания.** Рефлекторная регуляция дыхания осуществляется благодаря тому, что нейроны дыхательного центра имеют связи с многочисленными механорецепторами дыхательных путей и альвеол легких и рецепторов сосудистых рефлексогенных зон.

В легких человека находятся следующие типы механорецепторов:

1) ирритантные или быстроадаптирующиеся, рецепторы слизистой оболочки дыхательных путей;

2) рецепторы растяжения гладких мышц дыхательных путей;

3) 1-рецепторы.

Рефлексы со слизистой оболочки полости носа. Раздражение ирритантных рецепторов слизистой оболочки полости носа, например табачным дымом, инертными частицами пыли, газообразными веществами, водой вызывает сужение бронхов, голосовой щели, брадикардию, снижение сердечного выброса, сужение просвета сосудов кожи и мышц. Защитный рефлекс проявляется у новорожденных при кратковременном погружении в воду. У них возникает остановка дыхания, препятствующая проникновению воды в верхние дыхательные пути.

**Рефлексы с глотки**. Механическое раздражение рецепторов слизистой оболочки задней части полости носа вызывает сильнейшее сокращение диафрагмы, наружных межреберных мышц, а следовательно, вдох, который открывает дыхательный путь через носовые ходы (аспирационный рефлекс). Этот рефлекс выражен у новорожденных.

**Рефлексы с гортани и трахеи**. Многочисленные нервные окончания расположены между эпителиальными клетками слизистой оболочки гортани и главных бронхов. Эти рецепторы раздражаются вдыхаемыми частицами, раздражающими газами, бронхиальным секретом, инородными телами. Все это вызывает кашлевой рефлекс, проявляющийся в резком выдохе на фоне сужения гортани и сокращение гладких мышц бронхов, которое сохраняется долгое время после рефлекса.

**Кашлевой рефлекс** является основным легочным рефлексом блуждающего нерва.

**Рефлексы с рецепторов бронхиол**. Многочисленные миелинизированные рецепторы находятся в эпителии внутрилегочных бронхов и бронхиол. Раздражение этих рецепторов вызывает гиперпноэ, бронхоконстрикцию, сокращение гортани, гиперсекрецию слизи, но никогда не сопровождается кашлем. Рецепторы наиболее чувствительны к трем типам раздражителей:

1) табачному дыму, многочисленным инертным и раздражающим химическим веществам;

2) повреждению и механическому растяжению дыхательных путей при глубоком дыхании, а также пневмотораксе, ателектазах, действии бронхоконстрикторов; 3)

легочной эмболии, легочной капиллярной гипертензии и к легочным анафилактическим феноменам.

**Рефлексы с рецепторов**. В альвеолярных перегородках в контакте с капиллярами находятся особые рецепторы. Эти рецепторы особенно чувствительны к интерстициальному отеку, легочной венозной гипертензии, микроэмболии, раздражающим газам и ингаляционным наркотическим веществам, фенилдигуаниду (при внутривенном введении этого вещества). Стимуляция рецепторов вызывает вначале апноэ, затем поверхностное тахипноэ, гипотензию и брадикардию.

Рефлекс Геринга-Брейера. Раздувание легких у наркотизированного животного рефлекторно тормозит вдох и вызывает выдох. Перерезка блуждающих нервов устраняет рефлекс. Нервные окончания, расположенные в бронхиальных мышцах, играют роль рецепторов растяжения легких. Их относят к медленно адаптирующимся рецепторам растяжения легких, которые иннервируются миелинизированными волокнами блуждающего нерва. Рефлекс Геринга-Брейера контролирует глубину и частоту дыхания. У человека он имеет физиологическое значение при дыхательных объемах свыше 1 л (например, при физической нагрузке). У бодрствующего взрослого человека кратковременная двусторонняя блокада блуждающих нервов с помощью местной анестезии не влияет ни на глубину, ни на частоту дыхания. У новорожденных рефлекс Геринга-Брейера четко проявляется только в первые 3-4 дня после рождения.

**Проприоцептивный контроль дыхания.** Рецепторы суставов грудной клетки посылают импульсы в кору больших полушарий и являются единственным источником информации о движениях грудной клетки и дыхательных объемах.

Адекватным раздражителем для центральных хеморецепторов является изменение концентрации Н+ во внеклеточной жидкости мозга. Функцию регулятора пороговых сдвигов рН в области центральных хеморецепторов выполняют структуры гематоэнцефалического барьера, который отделяет кровь от внеклеточной жидкости мозга. Через этот барьер осуществляется транспорт О2, СО2 и Н+ между кровью и внеклеточной жидкостью мозга. Транспорт СО2 и Н+ из внутренней среды мозга в плазму крови через структуры гематоэнцефалического барьера регулируется с участием фермента карбоангидразы.

**Координация дыхания с другими функциями организма.** В филогенетическом развитии организма человека и животных дыхательный центр приобретает сложные синоптические взаимоотношения с различными отделами ЦНС.

В отличие от других физиологических функций организма дыхание находится под контролем автономной (вегетативной) и соматической нервной системы, поэтому у человека и животных дыхание нередко называют вегето-соматической функцией. Существует тесное взаимодействие регуляции дыхания гуморальной и рефлекторной природы и процессами сознательной деятельности мозга. Однако во время сна или в состояниях, связанных с отсутствием сознания у человека, сохраняется внешнее дыхание и обеспечивается нормальное поддержание газового гомеостаза внутренней среды. С другой стороны, человек имеет возможность по собственному желанию изменять глубину и частоту дыхания или задерживать его, например во время пребывания под водой. Произвольное управление дыханием основано на корковом представительстве проприоцептивного анализатора дыхательных мышц и на наличии коркового контроля дыхательных мышц.

Электрическое раздражение коры больших полушарий у человека и животных показало, что возбуждение одних корковых зон вызывает увеличение, а раздражение других – уменьшение легочной вентиляции. Наиболее сильное угнетение дыхания возникает при электрической стимуляции лимбической системы переднего мозга. При участии центров терморегуляции гипоталамуса возникает гиперпноэ при гипертермических состояниях.

Однако многие нейрофизиологические механизмы взаимодействия нейронов переднего мозга с дыхательным центром остаются пока мало изученными.

Дыхание опосредованно через газы крови влияет на кровообращение во многих органах. Важнейшим гуморальным, или метаболическим, регулятором локального мозгового кровотока являются Н+ артериальной крови и межклеточной жидкости. Функциональное взаимодействие систем регуляции дыхания и кровообращения является предметом интенсивных физиологических исследований. Обе системы имеют общие рефлексогенные зоны в сосудах: аортальную и синокаротидные. Периферические хеморецепторы дыхания аортальных и каротидных телец, чувствительные к гипоксии в артериальной крови, и барорецепторы стенки аорты и каротидных синусов, чувствительные к изменению системного артериального давления, расположены в рефлексогенных зонах в непосредственной близости друг от друга. Все названные рецепторы посылают афферентные сигналы к специализированным нейронам основного чувствительного ядра продолговатого мозга – ядра одиночного пучка. В непосредственной близости от этого ядра находится дорсальное дыхательное ядро дыхательного центра. Здесь же в продолговатом мозге находится сосудодвигательный центр.

Координацию деятельности дыхательного и сосудодвигательного центров продолговатого мозга осуществляют нейроны ряда интегративных ядер бульбарной ретикулярной формации.

**Дыхание при физической нагрузке.** При физической нагрузке потребление О2 и продукция СО2 возрастают в среднем в 15-20 раз. Одновременно усиливается вентиляция и ткани организма получают необходимое количество О2, а из организма выводится СО2.

Каждый человек имеет индивидуальные показатели внешнего дыхания. В норме частота дыхания варьирует от 16 до 25 в минуту, а дыхательный объем – от 2,5 до 0,5 л. При мышечной нагрузке разной мощности легочная вентиляция, как правило, пропорциональна интенсивности выполняемой работы и потреблению О2 тканями организма. У нетренированного человека при максимальной мышечной работе минутный объем дыхания не превышает 80 л, а у тренированного может быть 120-150 л·мин и выше. Кратковременное произвольное увеличение вентиляции может составлять 150-200 л·мин.

В момент начала мышечной работы вентиляция быстро увеличивается, однако в начальный период работы не происходит каких-либо существенных изменений рН и газового состава артериальной и смешанной венозной крови. Следовательно, в возникновении гиперпноэ в начале физической работы не участвуют периферические и центральные хеморецепторы как важнейшие чувствительные структуры дыхательного центра, чувствительные к гипоксии и к понижению рН внеклеточной жидкости мозга.

Уровень вентиляции в первые секунды мышечной активности регулируется сигналами, которые поступают к дыхательному центру из гипоталамуса, мозжечка, лимбической системы и двигательной зоны коры большого мозга. Одновременно активность нейронов дыхательного центра усиливается раздражением проприоцепторов работающих мышц. Довольно быстро первоначальный резкий прирост вентиляции легких сменяется ее плавным подъемом до достаточно устойчивого состояния, или так называемого плато. В период «плато», или стабилизации вентиляции легких, происходит снижение Рао2 и повышение Расо2 крови, усиливается транспорт газов через аэрогематический барьер, начинают возбуждаться периферические и центральные хеморецепторы. В этот период к нейрогенным стимулам дыхательного центра присоединяются гуморальные воздействия, вызывающие дополнительный прирост вентиляции в процессе выполняемой работы. При тяжелой физической работе на уровень вентиляции будут влиять также повышение температуры тела, концентрация катехоламинов, артериальная гипоксия и индивидуально лимитирующие факторы биомеханики дыхания.

Состояние «плато» наступает в среднем через 30 с после начала работы или изменения интенсивности уже выполняемой работы. В соответствии с энергетической оптимизацией дыхательного цикла повышение вентиляции при физической нагрузке происходит за счет различного соотношения частоты и глубины дыхания. При очень высокой легочной вентиляции поглощение О2 дыхательными мышцами сильно возрастает. Это обстоятельство ограничивает возможность выполнять предельную физическую нагрузку. Окончание работы вызывает быстрое снижение вентиляции легких до некоторой величины, после которой происходит медленное восстановление дыхания до нормы.

**Дыхание при подъеме на высоту.** С увеличением высоты над уровнем моря падает барометрическое давление и парциальное давление О2, однако насыщение альвеолярного воздуха водяными парами при температуре тела не изменяется. На высоте 20 000 м содержание О2 во вдыхаемом воздухе падает до нуля. Если жители равнин поднимаются в горы, гипоксия увеличивает у них вентиляцию легких, стимулируя артериальные хеморецепторы. Изменения дыхания при высотной гипоксии у разных людей различны.

Возникающие во всех случаях реакции внешнего дыхания определяются рядом факторов:

1) скорость, с которой развивается гипоксия;

2) степень потребления О2 (покой или физическая нагрузка);

3) продолжительность гипоксического воздействия.

Первоначальная гипоксическая стимуляция дыхания, возникающая при подъеме на высоту, приводит к вымыванию из крови СО2 и развитию дыхательного алкалоза. Это в свою очередь вызывает увеличение рН внеклеточной жидкости мозга. Центральные хеморецепторы реагируют на подобный сдвиг рН в цереброспинальной жидкости мозга резким снижением своей активности, что затормаживает нейроны дыхательного центра настолько, что он становится нечувствительным к стимулам, исходящим от периферических хеморецепторов. Довольно быстро гиперпноэ сменяется непроизвольной гиповентиляцией, несмотря на сохраняющуюся гипоксемию. Подобное снижение функции дыхательного центра увеличивает степень гипоксического состояния организма, что чрезвычайно опасно, прежде всего для нейронов коры большого мозга.

При акклиматизации к условиям высокогорья наступает адаптация физиологических механизмов к гипоксии. К основным факторам долговременной адаптации относятся: повышение содержания СО2 и понижение содержания О2 в крови на фоне снижения чувствительности периферических хеморецепторов к гипоксии, а также рост концентрации гемоглобина.

**Дыхание при высоком давлении.** При производстве подводных работ водолаз дышит под давлением выше атмосферного на 1 атм на каждые 10 м погружения. Если человек вдыхает воздух обычного состава, то происходит растворение азота в жировой ткани. Диффузия азота из тканей происходит медленно, поэтому подъем водолаза на поверхность должен осуществляться очень медленно. В противном случае возможно внутри-сосудистое образование пузырьков азота (кровь «закипает») с тяжелыми повреждениями ЦНС, органов зрения, слуха, сильными болями в области суставов. Возникает так называемая кессонная болезнь. Для лечения пострадавшего необходимо вновь поместить в среду с высоким давлением. Постепенная декомпрессия может продолжаться несколько часов или суток.

Вероятность возникновения кессонной болезни может быть значительно снижена при дыхании специальными газовыми смесями, например кислородно-гелиевой смесью. Это связано с тем, что растворимость гелия меньше, чем азота, и он быстрее диффундирует из тканей, так как его молекулярная масса в 7 раз меньше, чем у азота. Кроме того, эта смесь обладает меньшей плотностью, поэтому уменьшается работа, затрачиваемая на внешнее дыхание.

**Дыхание чистым О2.** В клинической практике иногда возникает потребность в повышении Ро2 в артериальной крови. При этом повышение парциального давления О2 во вдыхаемом воздухе оказывает лечебный эффект. Однако продолжительное дыхание чистым О2 может иметь отрицательный эффект. У здоровых испытуемых отмечаются боли за грудиной, особенно при глубоких вдохах, уменьшается жизненная емкость легких. Возможно перевозбуждение ЦНС и появление судорог. Полагают, что кислородное отравление связано с инактивацией некоторых ферментов, в частности дегидрогеназ. У недоношенных новорожденных при длительном воздействии избытка О2 образуется фиброзная ткань за хрусталиком и развивается слепота.

**Вопросы для самоконтроля**

1. Опишите процесс газообмена и транспорта O2 в организме. 2. Опишите процесс газообмена и транспорта CO2. 3. Расскажите о строении дыхательного центра. 4. Как генерируется дыхательный ритм? 5. Какие дыхательные рефлексы выделяют? 6. Как координируется дыхание с другими функциями организма?