

нистым мицелием, на концах которого определялись вздутия с отходящими от них конидиями. Протоплазма спор и мицелия имела синевато-красный цвет при окраске по Романовскому — Гимзе (рис. 1, а, б). При гистологическом исследовании в просвете бронхов определялся экссудат, содержащий большое количество нейтрофилов, макрофагов, эпителия, единичные эозинофилы и лимфоциты. Гистобактериоскопически в экссудате определялись колонии стафилококков, споры и мицелий гриба. Реснитчатый эпителий гриба, проникающий в стенку бронха (рис. 1, в). В легочной паренхиме гистологически выявлялись очаги, имеющие характерное для стафилококковой пневмонии строение [5]. В центре очага — некротизированная ткань, в которой определялись колонии стафилококков, окруженные валом из нейтрофилов. Альвеолы, расположенные снаружи от очага, были заполнены фибринозным экссудатом. В них бактерии не выявлялись (рис. 1, г). В части очагов определялись грибы. Экссудативный компонент в них был слабо выражен (рис. 1, д). Гистологическое исследование паренхиматозных органов и системы кроветворения выявило характерные для хронического лимфолейкоза патологические изменения. В костном мозге, лимфатических узлах, селезенке и печени обнаруживались очаги разрастания опухолевых лимфоцитов, в почках и миокарде лейкозная инфильтрация была диффузной. После морфологического исследования был выставлен диагноз: Хронический лимфолейкоз. Кахексия. Аспергиллезно-стафилококковая двусторонняя субтотальная абсцедирующая пневмония. Фибринозный плеврит. Хронический диффузный бронхит. Диффузный сетчатый пневмосклероз. Эмфизема легких. Дистрофия миокарда, печени, почек.

Таким образом, описанное наблюдение представляет интерес в связи с увеличением в последнее время больных, страдающих микозами [2, 8].

Аспергиллезно-стафилококковая пневмония у данного больного явилась осложнением основного заболевания — хронического лимфолейкоза и послужила причиной смерти, наступившей от дыхательной недостаточности. Развитие такой пневмонии стало возможным у больного с резко подавленным гуморальным иммунитетом. Безуспешность проводимого больному лечения связана с взаимной стимуляцией роста грибов и стафилококков в тканях и снижением чувствительности последних к антибиотикам у больных микст-пневмониями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Греймер М. С., Соловьева Т. Н., Козлова Н. В. // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Тезисы докладов.— Киев, 1990.— С. 188.
2. Калинина Н. В., Апульцина И. Д., Власенко С. Ю. // Пульмонология.— 1991.— № 3.— С. 21—24.
3. Котов В. С., Гервазиева В. Б. // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Тезисы докладов.— Киев, 1990.— С. 191.
4. Морозов В. П., Альджамбаева И. Ш. // Там же.— С. 192.
5. Цинзерлинг А. В. // Арх. пат.— 1983.— № 11.— С. 58—66.
6. Shanson D. // Med. Intern.— 1982.— N 1.— P. 6—7.
7. Wathen C. D. // Postgrad. Med. J.— 1986.— Vol. 62, N 727.— P. 396—416.
8. Winterbauer R. H., Dreis L. F. // Semin. Respir. Infect.— 1987.— Vol. 2, N 1.— P. 57—66.

Поступила 24.08.92

Обзоры

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 612.217.08

А. А. Бичев, А. Г. Чучалин

МЕХАНИЗМЫ УТОМЛЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ МУСКУЛАТУРЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ

При бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся изменением эластических свойств легочной ткани, возникают ситуации, при которых дыхательная мускулатура, межреберные мышцы и диафрагма работают с большими перегрузками. Результатом этого является развитие утомления [85].

Под утомлением респираторной мускулатуры подразумевают наступление такого момента времени, когда заданная механическая нагрузка дыхания не может быть поддержана на требуемом уровне [22]. Респираторная мускулатура представлена достаточно широкой группой мышц, однако основное внимание исследователей уделяется диафрагме, так как она осуществляет 2/3 дыхательного объема [20], и поэтому под респираторной мускулатурой в первую очередь подразумевают диафрагму. Результаты большинства экспериментов, выполненных на других группах скелетной мускулатуры, с небольшими оговорками можно отнести и к диафрагме, так как она

относится к поперечнополосатой мускулатуре. Поскольку до настоящего времени исследователями не предпринимались попытки сформулировать алгоритм патогенеза процесса утомления, то обсуждение этого вопроса в представленном обзоре является, на наш взгляд, актуальным, кроме того, имеющийся литературный материал позволяет провести детальный анализ фактов и выявить наиболее важные звенья патогенеза, а также осветить вопросы, наименее изученные на сегодняшний день.

Источники утомления респираторной мускулатуры

Любая поперечнополосатая мышца, включая и диафрагму, развивает утомление, как это было убедительно доказано, если сокращение происходит с превышением определенного потока

усилия [39, 85]. Является очевидным фактом то, что утомлению мышцы предшествует некоторый уровень физической работы, однако значение этого уровня долгое время оставалось предметом дискуссий. Как показали экспериментальные данные, диафрагма не в состоянии поддерживать уровень сокращения, который превышает 40 % от максимального усилия [85]. Однако ряд других авторов указывают на иную цифру — 16 % [11]. Очевидно, что неоднозначность результатов вызвана тем, что кроме текущей нагрузки на работоспособность респираторной мускулатуры оказывают влияние и особенности паттерна дыхания [22]. Этот фактор складывается из отношения длительности вдоха (T_{in}) к общей длительности дыхательного цикла (T_{tot}), а оба эти параметра могут значительно варьировать. Кроме паттерна дыхания большую роль играет минутная вентиляция, которая объединяет характеристики дыхательного объема и частоты дыхания. Увеличение минутной вентиляции влечет за собой увеличение общей работы респираторной мускулатуры и укорочение периода релаксации [61]. Спорный вопрос о величине порога нагрузки был разрешен довольно простым объединением параметров напряжения и паттерна дыхания в индекс «напряжение — время» ($TTdi$), который характеризует наиболее точно пороговое значение утомления для респираторной мускулатуры, равное 0,15 условной единицы [11].

Кроме увеличения нагрузки на респираторную мускулатуру, неблагоприятным фактором, ухудшающим ее работоспособность, является уплощение купола диафрагмы вследствие эмфиземы легких [56, 84]. Это подтверждается положением о том, что легочный объем является главным детерминантом длины мышц и кривизны купола диафрагмы [17]. Укорочение мышечных волокон, а также уплощение купола диафрагмы, по закону Лапласа [66], влекут за собой, как очевидный результат, уменьшение силы сокращения за счет чисто механических изменений [56, 78].

Изменения диафрагмального кровотока при утомлении респираторной мускулатуры

Увеличение мышечной работы должно компенсироваться соответствующими изменениями мышечного кровотока для обеспечения адекватного метаболизма. Существующие данные, касающиеся диафрагмальной мышцы, не позволяют внести ясность в представление, как же все-таки меняется диафрагмальный кровоток. Мы сочли необходимым рассмотреть некоторые сведения, которые, по нашему мнению, упорядочивают представление о некоторых механизмах мышечной усталости. Существующие на сегодня данные показывают, что диафрагмальный кровоток может увеличиваться с возрастанием работы, которое обусловлено дыханием через сопротивление [81, 83], оставаться неизменным или снижаться [63]. Мы рассмотрим последовательно возможные в этом случае ситуации.

Некоторыми исследователями были получены данные, что кровоток при снижении артериальной оксигенации достоверно увеличивался независимо от рабочего состояния диафрагмы. Это, как объясняется авторами, вызвано необходимостью поддержания требуемого уровня потребления кислорода. Также было показано, что сократительная способность диафрагмы при малых нагрузках не менялась несмотря на усиление степени гипоксии [10]. Как показывают эти данные, диафрагма относительно устойчива к гипоксии, а требуемое потребление кислорода поддерживается компенсаторным увеличением кровотока и утилизацией кислорода, в результате чего мышца может никак не обнаруживать снижения функциональных возможностей несмотря на усиление гипоксии. Однако были представлены доказательства, что диафрагмальный кровоток может также замедляться во время сокращений диафрагмы [12]. Компенсаторное увеличение кровотока, следовательно, возможно только при допороговых значениях нагрузки, что было косвенно показано при нагрузках на уровне $TTdi$ 0,15, когда при нормальном артериальном напряжении кислорода в 60 мм рт. ст. наблюдалась достоверная редукция сократительной способности [10].

Последние публикации указывают на тот факт, что при превышении порога усилия, составляющего 16 % от максимального, и при сохранении развиваемого усилия в течение

длительного времени в мышце наблюдаются изменения, подобные ишемическим [89, 108]. Было также показано, что работа на выносливость в виде чрезмерной и длительной нагрузки вызывает дегенеративные изменения в мышечных волокнах как у человека [35, 47, 106], так и у животных [58]. Последовательность этих изменений обнаруживает поразительное сходство с ишемическим некрозом [65, 89]. Кроме того, было найдено, что утомление быстрее наступает при изотонических сокращениях, чем при изометрических, когда длина мышечных волокон неизменна [93].

Главные причины этого усматриваются в нарушении внутримышечного кровотока, которое обусловлено сдавлением при сокращении мышц мелких артерий и вен, проходящих сквозь мышцы и фасцикулярно [40], а также в том, что длина и геометрия диафрагмы достоверно влияют на кровоток [96]. При перманентном мышечном сокращении кровотоки подвергаются воздействию двух противоположных факторов: локальной вазодилатации, которая увеличивает ток для обеспечения метаболических требований, и внутримышечного давления, которое сжимает сосуды и ограничивает кровоток [8, 93]. При высоких напряжениях происходит полное ингибирование кровотока [8]. Нарушение кровотока заключается в увеличении внутримышечного давления, которое при мощном изометрическом сокращении превышает капиллярное давление [62, 102]. Баланс между двумя этими факторами зависит, соответственно, от развиваемого напряжения [51]. Это критическое напряжение (P_{di}) у скелетной мускулатуры варьирует, по литературным данным, от 10 до 30 % от максимального ($P_{di_{max}}$) [49]. С учетом паттерна дыхания и развиваемого напряжения при нормальном артериальном давлении диафрагмальный кровоток ограничивается при $T_{in}/T_{tot}=0,5$ и 30 % P_{di} от $P_{di_{max}}$, что составляет в пересчете на индекс «напряжение — время» ($TTdi$) 0,15. Другие авторы подтверждают ограничение кровотока при $TTdi=0,2$, а при больших значениях нагрузки, то есть при возрастании P_{di} до 90 % от максимального, кровоток планомерно снижается [51]. Это находит подтверждение и в других исследованиях [12]. Несколько иное значение нагрузки, равной более 70 % от максимальной, при которой наступает полное прекращение кровотока, показано в других работах [49], но, как уже было сказано выше, без учета паттерна сокращения эти цифры могут варьировать.

Переход к индексу «напряжение—время» позволяет конкретизировать цифру порогового значения усилия, при котором происходит ограничение диафрагмального кровотока. При этом в одном случае $TTdi=0,145$ [9], а в другом, хотя авторы и подтверждают предыдущие данные [51], может не наблюдаться полного прекращения кровотока даже при $TTdi=0,5$. Это легко объясняется различием экспериментальных моделей у разных авторов. Например, в одном случае диафрагма имела меньшую подвижность из-за открытой грудной полости, и сосуды не сдавливались [51], тогда как при неповрежденной грудной клетке и сохранной функции диафрагмы сдавление может иметь место [9].

Все представленные выше результаты подтверждаются достоверной линейной зависимостью между диафрагмальным кровотоком и индексом «напряжение — время» [83]. Значение индекса $TTdi$, которое считается порогом утомления для диафрагмы [11], поразительно совпадает, как это видно из представленных выше фактов, с пороговым значением нагрузки, за которым следует ограничение и ухудшение мышечного кровотока. Исходя из этих соображений, можно предположить, что утомление развивается преимущественно из-за несоответствия выполняемой диафрагмой работы и мышечного кровотока, который при больших нагрузках объективно снижается.

Возрастание работы диафрагмы, соответственно, требует увеличения потребления кислорода мышцей, о чем можно судить по тесной линейной зависимости между $TTdi$ и потреблением кислорода диафрагмой [83]. Однако при $TTdi=0,25$, то есть при запороговых нагрузках, потребление кислорода диафрагмой достоверно снижается [51]. Хотя снижение PaO_2 дает одинаковый эффект и при изотонических, и при изометрических сокращениях в виде падения силы сокращения [92], мы склонны считать, что главная причина этого явления

состоит в неадекватности мышечного кровотока, тем более что увеличение кровотока при заданном уровне кислородообеспечения, исходно невысоком, достоверно увеличивает генерируемую силу [7]. Гиперкапния, вызванная неэффективностью вентиляции, только усиливает падение силы диафрагмы, но никак не вызывает его [91], при том, что гиперкапния дает до 50 % снижения сократительной силы при постоянной электрической стимуляции [63, 91]. В зависимости от давления перфузии мышцы потребление кислорода может падать, что объясняется ограничением кровотока в большей степени [51], причем доказано, что кровоток в диафрагме зависит от давления перфузии [50].

Помимо высокого сопротивления, которое является одной из причин повышения нагрузки диафрагмы при obstructивных заболеваниях легких, на работу диафрагмы могут влиять некоторые другие факторы, которые отсутствуют при работе других скелетных мышц. Специфичность работы диафрагмы заключается в том, что на нее действуют два фактора: плевральное и брюшное давление, соответственно с противоположным эффектом. Обнаружено, что высокие значения плеврального давления оказывают меньшее ограничивающее влияние на кровоток, нежели высокое брюшное давление. Но с увеличением длительности сокращения, то есть соотношения T_{in}/T_{tot} , наблюдается планомерное падение кровотока, поскольку кровоток ограничивается длительностью периода релаксации [19].

Вопрос о влиянии кровотока на гистологические изменения в мышцах, которые при утомлении объективно присутствуют [29], к настоящему времени остается открытым. Как было показано, через 6 часов после чрезмерной и длительной нагрузки, без достоверных изменений в мышечном кровотоке, дегенерации волокон предшествует разбухание около 30 % мышечной массы по сравнению с контролем [76, 77]. Такое разбухание наблюдается и в соединительной ткани, причем в большей степени за счет более высокой осмотической активности интерстиция [77]. Считается, что это разбухание влечет за собой повышение внутрисосудистого давления, которое вызывает ишемические изменения [32], однако данные указывают, что некроз наблюдается после того, как уходит разбухание [77]. Основываясь на результатах, представленных выше, динамические изменения мышечного кровотока при экстремальных нагрузках можно рассматривать как чередование ишемии и реперфузии, при этом чем длительнее период сокращения и короче релаксация, тем длительнее ишемия мышечной ткани. Развивающаяся при высоких значениях нагрузки мышечная контрактура увеличивает этот период дополнительно, что усиливает эффект ишемии и обуславливает прогрессирующую микроциркуляторную дисфункцию, следствием которой являются увеличение проницаемости сосудов для плазменных белков, формирование отека и увеличение сосудистого сопротивления [26, 57]. Однако не следует полагать, что изменения микроциркуляции при утомлении происходят в полном объеме, как это было бы при полной окклюзии питающих сосудов, тем более было показано, что некроз возникает при значениях внутримышечного давления, не превышающих пороговое, и что перфузия мышцы может не нарушаться [77]. Это указывает на, возможно, другие механизмы дегенерации мышечных волокон.

Клеточные и метаболические изменения

В данной статье, к сожалению, не рассматриваются вопросы, связанные с нервной регуляцией мышечного сокращения, так как объем статьи ограничен. Мы упомянем лишь то, что существующие компенсаторные механизмы — передаточный и центральный типы утомлений, позволяют предотвратить перегрузку диафрагмальной мышцы, при которой наступает ограничение мышечного кровотока, и тем самым предохранить от метаболических изменений [1, 2]. Однако в случаях высокого уровня нагрузки и невозможности ее избежать эти изменения все же наступают вследствие тканевой гипоксии и нарушения кровотока, которые влекут за собой накопление кислых продуктов метаболизма, поскольку в этих условиях энергия должна вырабатываться анаэробным путем с образованием лактата [62]. Преобладание анаэробного гликолиза

влечет за собой истощение запасов гликогена и высокоэнергетических фосфатов [3, 18, 37]. Эти изменения метаболизма сопровождаются развитием стойкой мышечной контрактуры, сопутствующей любому утомлению [27], и прогрессирующим падением силы сокращения.

Традиционно утомление мышц связывалось с истощением запасов гликогена и/или нарушениями в протеиновой системе. Безусловно, эти изменения присутствуют, но в последних стадиях развития процесса, тогда как в начале следует ожидать развития метаболического ацидоза. М. Dawson et al. показали превосходящее падение сократительной способности изменения клеточной рН и снижение концентрации фосфокреатина (PCr) [24]. J. Metzger и R. Fitts установили, что утомление хорошо коррелирует с внутриклеточным накоплением H^+ -ионов. В восстановительном периоде, следовавшем за утомлением, наблюдалась достоверная корреляция между PCr и рН, что говорит об их тесной линейной зависимости [69]. Почти все исследования с ^{31}P -спектроскопией демонстрировали снижение уровня PCr и рН линейно вместе с мышечной усталостью [48]. Такая же линейная зависимость наблюдается и в исследованиях динамики PCr и внутриклеточной рН ($R=0,95$) по мере падения силы сокращения [13, 67, 68]. Внутриклеточная рН, как было показано, линейно зависимо снижается вместе с максимальными произвольными сокращениями [70]. Экспериментальное снижение внутриклеточной рН, как стало известно, значительно ускоряет проявление утомления и снижение тетанического сокращения [48, 86, 99]. Существует предположение, что внутриклеточный ацидоз, вызванный дефицитом кислорода, тормозит гликолитический фермент фосфофруктокиназу, что ограничивает использование углеводов как важного энергетического пула [101]. Эти данные находят подтверждение и в других работах [21, 44, 87]. Таким образом, на основе этих данных можно сделать предположение, что снижение PO_2 и рН реально вызывает метаболические изменения [63].

Однако утомление не может быть вызвано только снижением рН [48]. На основе экспериментов с длительным наблюдением динамики утомления некоторые авторы указывают на отсутствие зависимости внутриклеточной рН от силы сокращения и концентрации макроэргов [60]. Это подтверждается и другими наблюдениями, авторы которых указывают на малую роль рН в падении мышечного сокращения [46]. Эти динамические наблюдения показывают, что рН снижается только на 0,1 и затем может не меняться. Показано восстановление рН после начального падения, обусловленного ацидозом, до некоторого плато или устойчивого состояния, что наблюдается еще до начала проявления утомления. Важно то, что ацидоз возникает только в первые минуты нагрузки, а затем возвращается к исходному уровню на плато независимо от частоты стимуляции мышцы [60]. Существует мнение, что ацидоз в первые минуты нагрузки вообще возникает из-за запаздывания адаптации кровотока, и степень его проявления зависит только от метаболического типа волокна [64]. Тем не менее оказывается, что рН, неорганический фосфат и PCr могут иметь комплексную взаимосвязанную роль в развитии утомления. Обеспечивающий энергетический обмен цикл «фосфокреатин-аденозинтрифосфат» в виде формулы $H^+PCr + ADP \rightleftharpoons Cr + ATP$ находится в зависимости от рН среды. Снижение рН смещает равновесие этой реакции вправо [44, 87]. Принимая это во внимание, E. Le Rumeur et al. считают, что изменение каждого из этих компонентов в отдельности не в состоянии воспроизвести тот уровень утомления, который наблюдается при нагрузке [59]. Однако это далеко не так. На основе концепции энергетического обеспечения мышечного сокращения, которая получила название «creatine shuttle» [14, 15], некоторые авторы имеют экспериментальные подтверждения, что снижение концентрации PCr, участвующего в передаче фосфорного ангидрида на миофибриллярный аппарат клетки, может вызывать падение силы сокращения [103, 104]. Кроме этого было продемонстрировано, что концентрация АТФ при утомлении может вообще поддерживаться на исходном уровне, тогда как PCr достоверно снижается [99]. Безусловно, чрезмерная нагрузка вызывает истощение до 60 % АТФ и 90 % PCr [44, 87], однако снижение сократительной способности мышцы может происходить и без изменения кон-

центрации АТФ [42]. В ряде других исследований также была подтверждена независимость уровня АТФ от наблюдающегося падения силы и числа периодов сокращения при стимуляции [13, 31]. Продемонстрировано также, что ригор миофибрилл, развивающийся, как считалось ранее, от дефицита АТФ, может быть устранен при добавлении в клеточную среду РСг, даже если при этом в клетке полностью отсутствует АТФ [104]. Кроме этого продемонстрировано сохранение низкой концентрации АТФ при восстановлении сократительной способности мышцы [75].

Однако некоторые данные показывают, что само снижение макроэргов, вероятно, может не влиять на функцию и силу сокращения. Было доказано, что в случае снижения РСг и АТФ мышца в состоянии демонстрировать вполне нормальную функцию, то есть при искусственном снижении макроэргов в мышечной клетке, несмотря на то, что РСг падает до 10 %, мышечная сила снижается лишь на 45 % [46]. В других случаях продемонстрировано лишь 27 и 36 % падения для АТФ и РСг соответственно на фоне утомления после электрической стимуляции в условиях нагрузочного дыхания и гипоксии диафрагмы [82]. В случае же ингибирования тканевого дыхания на уровне митохондрий наблюдается одновременно: снижение РСг, АТФ и силы сокращения, причем РСг падал сильнее, нежели АТФ, что хорошо сочетается с другими данными [99]; и увеличение неорганического фосфора и АДФ. Явного проявления ацидоза при этом не наблюдалось. Только при устранении внутриклеточных РСг и АТФ полностью путем связывания фосфатной группы наблюдалось падение рН вниз, значительное увеличение неорганического фосфата, при этом наблюдалось прекращение полностью сокращения и начинал расти конечный тонус расслабления, который до этого пребывал в неизменности, что указывает на развитие контрактуры [46].

На основе наблюдений, во время которых было замечено, что при электрической стимуляции, то есть без изменения ионного мембранного баланса, при развитии утомления наблюдается корреляция между РСг и силой сокращения по типу обратной пропорциональности, когда РСг снижается почти до нулевых значений, но затем на фоне падения механической работы мышцы следует довольно быстрое восстановление уровня АТФ, РСг и рН до некоторого плато или устойчивого состояния, близкого к исходному, хотя и без восстановления сократительной способности мышцы, некоторые авторы считают, что транспорт РСг внутри клетки вообще не ответственен за поддержание уровня сокращения [13, 60].

Более того, установлено, что степень восстановления РСг оказывается прямо пропорциональна уровню утомления. Восстановление РСг в процессе нагрузки показано и в других исследованиях [60]. Существует мнение, что это происходит в результате различной функции разных типов волокон [33, 60].

При анализе полученных данных был сделан вывод, что утомление поддерживается механизмом, который не зависит от энергетического состояния мышечной клетки, и оно происходит благодаря ионному дисбалансу клеточной мембраны, что находит свое отражение в инактивации волокон в ответ на стимуляцию [86]. Последний тезис, безусловно, является верным предположением, хотя и не содержит полного объяснения процесса. Если же предположить действительно отсутствие влияния РСг на силу сокращения, в этом случае, как указывает E. Le Rumeur, ссылаясь на J. Hoerter и других авторов [46, 94], то вся концепция «creatine shuttle» оказывается неверной.

Это противоречие разрешается, на наш взгляд, довольно просто и указанные данные скорее подтверждают, нежели опровергают вышеуказанные утверждения о значимости макроэргов в обеспечении мышечного сокращения. Причина кроется в недооценке значения параметров электрической стимуляции, поскольку концентрация РСг зависит от типа и особенностей воздействия [31]. Как оказалось, на динамику макроэргов при стимуляционном утомлении оказывают влияние частота стимуляции и длительность релаксации после одиночного сокращения, то есть чем выше частота стимуляции, тем восстановление энергетических компонентов клетки полнее, однако при этом уровень падения компонентов также пропорционален частоте стимуляции [86]. Конечно, разумно было бы предположить, что включаются известные компенсаторные механизмы, например, передаточное утомление [1, 2], которое предотвра-

щает худшее метаболическое утомление. Тем не менее авторы настаивают на том, что это происходит не из-за нарушения нервно-мышечной передачи, так как аналогичные данные можно получить и при прямой стимуляции мышцы [60].

Анализируя эти противоречивые данные графически и получая зависимость изменений параметров от частоты стимуляции, видно, что чем выше частота стимуляции, тем ближе уровень плато концентрации РСг к исходному состоянию, однако на определенной частоте стимуляции наблюдается «провал». Уровень отклика амплитуды силы сокращения носит несколько иной характер: чем выше частота стимуляции, тем сильнее падение амплитуды. Известно, что величина силы сокращения мышечного волокна зависит от ферментативной активности креатинкиназы, которая находится в едином комплексе креатинкиназа — АТФ — миозин. Концентрация РСг в клетке в свою очередь поддерживается уровнем тканевого дыхания и его утилизацией в миофибриллах за счет указанного комплекса. По-видимому, электрическая стимуляция вызывает активный распад комплекса креатинкиназа — АТФ — миозин, тогда как скорость реакции по восстановлению АТФ оказывается недостаточной. Фосфокреатин в этом случае используется не эффективно, перестает расходоваться, и его концентрация накапливается, что видно из результатов, тогда как сила сокращения соответственно падает. В пользу такой точки зрения говорят результаты NMR исследований на мышце *in vivo* о том, что неорганический фосфат (кислый буфер H_2PO_4) способен напрямую ингибировать актиномиозиновую формацию миофибриллы [25]. Как видно из результатов многочисленных исследований, увеличение неорганического фосфата есть неотъемлемое звено цепи развития утомления в мышце [13, 27, 48, 59, 60]. Информация о том, что при этом возрастает утилизация АТФ, на наш взгляд, лишь подтверждает это предположение, поскольку в исследованиях, которые будто бы указывают на незначительную роль макроэргов в обеспечении сокращения, при оценке динамики АТФ не делалось разграничений на миофибрилярную и цитоплазматическую АТФ, а оценивалась концентрация целиком [13]. Кроме того, как подтверждается в других работах, уровень РСг, необходимый для переноса энергии, все же сохранялся в их исследованиях в необходимой величине [46, 52, 94]. В ряде исследований была подтверждена независимость уровня АТФ от наблюдающегося падения силы и числа периодов сокращения при стимуляции, так как в этом случае важна длительность периода сокращения относительно релаксации [13, 31]. Таким образом, есть все основания предположить, что именно против процесса деградации комплекса креатинкиназа — миозин — АТФ *in vivo* направлены предохранительные механизмы центрального и передаточного утомления.

Вполне естественно, что в условиях энергетического дефицита нарушается электрическая активность клетки, связанная с функцией ионных насосов. Смещение электромиографического спектра в сторону низких частот при утомлении объясняется не столько снижением внутриклеточной рН вследствие накопления молочной кислоты, сколько изменениями в Na^+ и K^+ распределении [53, 95]. Кроме того, только увеличение внеклеточного K^+ способно редуцировать возбудимость множества мышечных волокон [53]. Важная роль ионного баланса в обеспечении мышечного сокращения была показана в экспериментах, когда выведение из клетки ионов кальция обуславливало падение сократительной способности до нулевых значений [16, 105]. Возможно, что при утомлении вследствие нарушений метаболизма энергетика ионных насосов не происходит адекватная реабсорбция ионов кальция в саркоплазматический ретикулум миоцита. Было показано, что при утомлении может быть замедление Ca^{2+} -транспорта и прогрессивное уменьшение Ca^{2+} -транзиентов, что происходит из-за ограничения потребления кальция саркоплазматическим ретикулумом и/или увеличения сродства с кальцийсвязывающими протеинами [16]. Логическим следствием этого будет увеличение клеточной концентрации кальция [74]. Это проявляется в виде развития мышечной контрактуры, снижения кальциевого тока в Т-трубочках и снижения силы сокращения. Правда, некоторые исследования указывают на то, что в условиях гипоксии электрическая активность и Са-поток могут не меняться, тогда как сократительная сила снижается [103]. Здесь возможно рас-

хождение данных из-за различных условий экспериментов. Тем не менее, согласно концепции «creatine shuttle» сначала меняется концентрация PCr, а лишь затем функция кальциевых насосов. Причина этого, как уже было сказано, заключается в энергетическом дефиците, то есть снижении концентрации внутриклеточных PCr и АТФ влечет за собой нарушение функции энергозависимых ионных насосов сарколеммы и ретикулума. Функция же саркоплазматического ретикулума может быть изменена даже малыми изменениями свободной АТФ [25].

Все вышеуказанные изменения проявляются в изменении скорости релаксации мышцы [25, 27, 28, 45]. Распад комплексов креатинкиназа — АТФ — миозин также влечет за собой увеличение тонуса расслабления мышцы, что косвенно подтверждает предположение, высказанное выше, о важности этого звена мышечного сокращения [36]. Помимо этого волокна разных типов, которые составляют диафрагму, имеют разные скорости расходования и восстановления энергетического материала. Результаты, полученные P. Tesch et al. при прямой биопсии мышцы, показали кроме различия концентраций таких энергетических компонентов, как АТФ, PCr и Cr (креатин), у различных типов мышц, существенную разницу динамики падения концентрации PCr после нагрузки в зависимости от типа мышечного волокна. Так, у «быстрых» волокон гликолитического типа исходная концентрация PCr, будучи большей, чем у «медленных» волокон, снижается значительно быстрее и больше после нагрузки. Восстановление же концентрации клеточного PCr у «быстрых» волокон протекает значительно медленнее [100]. В условиях гипоксии снижение PCr достигает только 50 %, зато наблюдается значительное падение гликогена (70 %) против стабильного уровня у скелетных мышц [63]. Картина такова, что диафрагма, благодаря преобладанию в ней гликолитических волокон, расходуется в основном гликоген, тогда как скелетные мышцы — в основном глюкозу. Возможно, благодаря именно этой особенности, в скелетных мышцах восстановление PCr происходит быстро, за 4 минуты [43], тогда как на восстановление в диафрагме уходит до 1 часа [63]. Считается, что низкая скорость восстановления макроэргов получается из-за сниженного общего аденин-нуклеотидного пула (ТАН) [41, 81], что достаточно очевидно, так как увеличение концентрации свободных АДФ и АМФ, которые преобладают при ишемии, активизирует пути их деградации [34], в то время как утилизация АТФ по мере падения силы сокращения возрастает [13]. Вероятнее всего, атрофия «быстрых» гликолитических волокон диафрагмы, которая наблюдается при длительно протекающем утомлении [29, 98], происходит ввиду влияния указанных факторов, поскольку короткий период релаксации диафрагмы оказывается недостаточным для адекватного энергетического восстановления.

Говоря о негативной роли утомления диафрагмы при obstructивных заболеваниях, следовало бы упомянуть его положительные стороны, когда оно присутствует лишь кратковременно. Как правило, допороговый уровень нагрузки, самое главное отличие которого от утомления состоит в том, что мышечный кровоток при тренировке остается неизменным [88], оказывает тренирующее значение, что очень важно для профилактики негативных изменений со стороны респираторной мускулатуры при дыхательной недостаточности. Было показано, что мышцы после тренировки демонстрируют увеличение митохондриальной плотности и активности оксидативных энзимов фосфорилирования [23]. Соотношение Pi/PCr, которое дает величину окислительного индекса, поскольку коррелирует с АТФ и отражает гидролиз АТФ [13], после тренировки значительно уменьшается при испытании на тех же уровнях нагрузки, что и исходно. Благодаря допороговым уровням нагрузки, возрастает также выносливость мышцы на 63 % [71], увеличиваются оксидативная емкость и АТФ-продуктивная емкость, которые являются детерминантами выносливости [88].

Об используемой терапии

Очевидно, что поиски необходимой терапии для больных с хроническими obstructивными заболеваниями легких, у кото-

рых наблюдается синдром утомления респираторной мускулатуры, должны быть направлены на снижение нагрузки дыхания, вызванной бронхиальной обструкцией и эмфиземой легких, а также на увеличение сократимости респираторных мышц. В настоящее время эти проблемы решаются назначением гормональной терапии и препаратов метилксантинового ряда, которые получили широкое распространение благодаря хорошим клиническим эффектам, однако такая терапия имеет некоторые недостатки.

Положительный эффект теofilлина на сократительную способность поперечнополосатой мускулатуры, как считается, связан с увеличением уровня внутриклеточного кальция [4, 5, 55, 80]. Это находит подтверждение в том, что препараты-антагонисты кальция полностью ингибируют положительный эффект теofilлина [6] и даже могут угнетать генерацию мышечного сокращения [97]. Кроме того считается, что теofilлин мобилизует саркоплазматический ретикулум и увеличивает уровень внутриклеточного cАМФ [55]. Однако пороговая концентрация теofilлина, вызывающая достоверное изменение кальциевого тока, оказывается много выше максимальной терапевтической дозы [80], тогда как положительный эффект может наблюдаться при дозах значительно более низких, нежели терапевтические [5]. Таким образом, принимая во внимание, что применение препаратов теofilлина оказывает все же удовлетворительный эффект на респираторную мускулатуру, следует все-таки заметить, что механизмы действия метилксантинов остаются предметом дальнейших исследований. Неясность в этом вопросе, однако, порождает сомнения в реальности эффекта теofilлина на респираторную мускулатуру и вынуждает искать ошибки в построении планов исследований по оценке его действия [73]. Невыясненность механизмов действия теofilлина повышает риск возникновения неожиданных негативных явлений при комплексной терапии, а также ограничивает поиск компонентов, потенцирующих действие теofilлина на респираторную мускулатуру.

С другой стороны, наиболее часто используемые в пульмонологии методы лечения ставят совсем неожиданные проблемы. Известно, что традиционно применяемая при хронических obstructивных заболеваниях легких гормональная терапия вызывает мышечную миопатию скелетной мускулатуры [30, 79]. Действительно, длительное применение гормонов достоверно снижает мышечную массу [72], причем в отношении к общей массе тела падение массы диафрагмальной мышцы оказывается доминирующим, хотя морфологических изменений при этом не выявлено [90]. Замечено также, что высокие дозы даже при кратковременном назначении достоверно снижают мышечную массу, преимущественно диафрагмы [90]. Это объясняется тем, что диафрагма преимущественно состоит из «быстрых» волокон, которые более чувствительны к гормональным воздействиям, нежели «медленные» [54]. Гормональное воздействие усиливает мышечный энергетический катаболизм [38], что в условиях высокой нагрузки может являться причиной быстрой энергетической деградации «быстрых» волокон и их последующей атрофии, хотя это может быть не так, поскольку морфология мышц в экспериментальных наблюдениях остается без изменений, а поперечное сечение снижается только у скелетных мышц [90]. И хотя при этом не было обнаружено увеличения утомляемости респираторной мускулатуры, но гормональная терапия обнаруживает снижение максимального изометрического сокращения и мышечной выносливости в зависимости от длительности применяемого гормона [30, 72, 90, 107]. Подобные побочные эффекты гормональной терапии, несомненно, увеличивают риск ухудшения состояния пациентов и прогрессирования дыхательной недостаточности, что определяет дальнейшие задачи исследований в этой области.

В заключение следует сказать, что хотя мы не ставили перед собой задачу создать всеобъемлющую концепцию мышечного утомления, поскольку допустимо множество мнений на этот счет, но приведенные выше данные позволяют построить следующую схему: 1) источник утомления — чрезмерная работа; 2) повышение работы изменяет внутримышечный кровоток и потребление кислорода; 3) клеточные изменения и изменение клеточных структур. Последнее звено подразделяется на: а) истощение макроэргов и повреждение на тип ишемии; б) структурные изменения в миофибриллах за счет снижения

свободного пула PCr, необходимого для поддержания комплексов АТФ — миозин путем передачи последним фосфорного ангидрида; в) невозможность восстановления миофибрилл в связи с тем, что не образуются новые связи АТФ — миозин, стабилизирующие структуру миофибриллярной нити; г) нарушение ионного обмена из-за дефицита PCr.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aldrich T. K. Central fatigue of the rabbit diaphragm // Lung.— 1988.— Vol. 166, N 4.— P. 233—243.
2. Aldrich T. K. Transmission fatigue of the rabbit diaphragm // Resp. Physiol.— 1987.— Vol. 69, N 3.— P. 307—309.
3. Asano T., Shigenobu K., Kasuya Y. Effect of hypoxia and reoxygenation of tissue ATP level and electrical and mechanical function of isolated guinea pig ventricular muscles // J. Pharmacol. — Bio — Dyn.— 1984.— Vol. 7, N 1.— P. 63—66.
4. Aubier M. Effect of the theophylline of diaphragmatic function // Chest.— 1987.— Vol. 92, N 1.— Suppl.— P. 275—315.
5. Aubier M., Roussos C. Effect of theophylline on respiratory muscle function // Ibid.— 1985.— Vol. 88, Suppl.— P. 915—975.
6. Aubier M., Viures N., Figuet J. Effect of hypocalemia on diaphragmatic strength generation // J. appl. Physiol.— 1985.— Vol. 58, N 5.— P. 2054—2061.
7. Barclay J. K. A delivery-independent blood flow effect on skeletal muscle fatigue // Ibid.— 1986.— Vol. 61, N 3.— P. 1084—1090.
8. Barcroft H. Circulation in skeletal muscle // Handbook of Physiology. Sect 2. Circulation.— Washington, 1963.— Vol. 11.— P. 1353—1385.
9. Bark H., Scharf S. M. Diaphragmatic blood flow in the dog // J. appl. Physiol.— 1986.— Vol. 60, N 1.— P. 554—561.
10. Bark H., Supinski G. S., Bundy R. J., Kelsen S. Effect of hypoxia on diaphragm blood flow // Amer. Rev. resp. Dis.— 1988.— Vol. 138, N 6.— P. 1535—1541.
11. Bellemare F., Grassino A. Evaluation of human diaphragm fatigue // J. appl. Physiol.— 1982.— Vol. 53, N 5.— P. 1196—1206.
12. Bellemare F., Wight D., Lavigne C. M., Grassino A. Effect of tension and timing contraction on blood flow of the diaphragm // Ibid.— 1983.— Vol. 54, N 5.— P. 1597—1606.
13. Bergstrom M., Hultman E. Energy cost and fatigue during intermittent electrical stimulation of human skeletal muscle // Ibid.— 1988.— Vol. 65, N 4.— P. 1500—1505.
14. Bessman S. P. The creatine phosphate energy shuttle: the molecular asymmetry of a "pool" // Analyt. Biochem.— 1987.— Vol. 161, N 2.— P. 519—523.
15. Bessman S. P. The creatine-oreatine phosphate energy shuttle // Ann. Rev. Biochem.— 1985.— Vol. 54.— P. 831—862.
16. Blinks J. R., Rudel R., Taylor S. R. Calcium Transients in isolated amphibian skeletal muscle fibers: detection with acquorin // J. Physiol. (Lond.) — 1978.— Vol. 277.— P. 291—323.
17. Braun N. M. T., Arora S. N., Rochester D. F. Force-length relationship of the normal human diaphragm // J. appl. Physiol.— 1982.— Vol. 53, N 1.— P. 405—412.
18. Broberg S., Kent S. Adenine nucleotide degradation in human skeletal muscle during prolonged exercise // Ibid.— 1989.— Vol. 67, N 1.— P. 116—122.
19. Buchler B., Magder S., Katsardis H. et al. Effect of pleural pressure and abdominal pressure on diaphragmatic blood flow // Ibid.— 1985.— Vol. 58, N 3.— P. 691—697.
20. Campbell E., Agostoni E., Newson D. J. // The Respiratory Muscles: Mechanics and Neurological Control.— 2-nd Ed.— London: Lloyd-Luke, 1970.— P. 145—160.
21. Chance B. S., Eleff S., Leigh J. S. et al. Mitochondrial regulation of phosphocreatine / inorganic phosphate ratios in exercising human muscle: a gated ^{31}P -NMR study // Proc. nat. Acad. Sci. USA.— 1982.— Vol. 79.— P. 6714—6718.
22. Clanton T. L., Dixon G. F., Drake J., Gadek J. E. Effect of breathing pattern on inspiratory muscle endurance in humans // J. appl. Physiol.— 1985.— Vol. 59, N 6.— P. 1834—1841.
23. Constable S. H., Favier R. J., McLane J. A. Energy metabolism in contraction rat skeletal muscle: adaptation to exercise training // Amer. J. Physiol.— 1987.— Vol. 253.— P. C316—C322.
24. Dawson M. J., Gadian D. G., Wilkie D. R. Mechanical relaxation rate and metabolism studied in fatiguing muscle by phosphorus magnetic resonance // J. Physiol. (Lond.) — 1980.— Vol. 299.— P. 465—484.
25. Dawson M. J., Smith S., Wikie D. R. The H_2PO_4 — may determine cross-bridge cycling rate and force production in living fatiguing muscle // Byophys. J.— 1986.— Vol. 49.— P. 268.
26. Diana J. N., Laughlin M. H. Effect of ischemia on capillary pressure and equivalent pore radius in capillaries of the isolated dog hindlimb // Circulat. Res.— 1974.— Vol. 35.— P. 77—101.
27. Edwards R. H. T., Hill D. K., Jones J. A. Metabolic change associated with the slowing of relaxation of fatigued mouse muscle // J. Physiol. (Lond.) — 1975.— Vol. 252.— P. 281—301.
28. Esan S. A., Bellemare F., Grassino A. Changes in relaxation rate with diaphragmatic fatigue in humans // J. appl. Physiol.— 1983.— Vol. 54, N 5.— P. 1353—1360.
29. Farkas G. A., Roussos C. Diaphragmatic alterations in sedentary and exercised emphysematous hamsters // Chest.— 1984.— Vol. 84, N 6.— Suppl.— P. 55S.
30. Ferguson G. T., Irvin C. G., Cherniak R. M. Effect of corticosteroids on diaphragm function and biochemistry in the rabbit // Amer. Rev. resp. Dis.— 1990.— Vol. 141.— N 1.— P. 156—163.
31. Fitts R. H., Holloszy J. O. Effect of fatigue and recovery on contractile properties of frog muscle // J. appl. Physiol.— 1978.— Vol. 45, N 3.— P. 899—902.
32. Friden J., Sfikianos P. N., Hargens A. P., Akeson W. H. Residual muscular swelling after repetitive eccentric contractions // J. orthoped. Res.— 1988.— Vol. 6.— P. 493—498.
33. Gardner P. F., Olha A. E. Contractile and EMG characteristics of rat plantaris motor unit types during fatigue in situ // J. Physiol. (Lond.) — 1987.— Vol. 385.— P. 13—34.
34. Geisbuhler T., Altschuld R. A., Trewyn R. W. et al. Adenine nucleotide metabolism and compartmentalisation in isolated heart cells // Circulat. Res.— 1984.— Vol. 53.— P. 536—547.
35. Geller S. A. Extreme exertion rhabdomyolysis // Hum. Path.— 1973.— Vol. 4.— P. 241—250.
36. Gendvilene V., Jurevicius J., Kudzmaitile R., Janushkevicius Z. The effect of phosphocreatine and glucose on contractile force and development of contracture of guinea pig's heart in hypoxia // Phosphocreatine / Ed. V. A. Saks, Y. G. Bobkov.— Torino: Minerva medica, 1987.— P. 169—176.
37. Gertz I., Hendensterna G., Hellers G., Wharen J. Muscle metabolism in patients with copd and acute respiratory failure // Clin. Sci.— 1977.— Vol. 52.— P. 395—400.
38. Goldberg A., Goldspink D. Influence of food deprivation in various mammalian tissues // Amer. J. Physiol.— 1975.— Vol. 288.— P. 310—317.
39. Grassino A., Bellemare F., Laporta D. Diaphragmatic fatigue and the strategy of breathing in COPD // Chest.— 1984.— Vol. 85, N 6.— Suppl.— P. 51S—54S.
40. Gray S. D., Carlsson E., Staub N. C. Site of increased vascular resistance during isometric muscular contraction // Amer. J. Physiol.— 1967.— Vol. 213.— P. 683—689.
41. Green H. J., Thomson J. A., Houston M. E. Supramaximal exercise following training induced hypervolemia // J. appl. Physiol.— 1987.— Vol. 62, N 6.— P. 1954—1961.
42. Gudbjarnason S., Mathes P., Ravens K. G. Functional compartmentation of ATP and creatine phosphate in muscle // J. molec. cell. Cardiol.— 1970.— Vol. 1.— P. 325—339.
43. Harris R. C., Edwards R. H. T., Hultman E. The time course of PCr resynthesis during recovery of the m. quadriceps

- femoris in man // *Phluger's Arch.*— 1976.— Bd 367.— S. 137—142.
44. *Harris R. C., Sahlin K., Hultman E.* Phosphagen and lactate contents of m. quadriceps femoris of man after exercise // *J. appl. Physiol.*— 1977.— Vol. 43, N 2.— P. 852—857.
 45. *Herve Ph., Lecarpentier Y., Brenot F.* Relaxation of the diaphragm muscles: influence of ryanodin and fatigue // *Ibid.*— 1988.— Vol. 65, N 5.— P. 1950—1956.
 46. *Hoerter J. A., Laner C., Vassort G., Gueron M.* Sustained function of normoxic hearts depleted in ATP and PCr: A 31P—NMR study // *Amer. J. Physiol.*— 1988.— Vol. 255.— P. C192—C201.
 47. *Hoppeler H.* Exercise-induced ultrastructural changes in skeletal muscles // *Int. J. Sports Med.*— 1986.— Vol. 7.— P. 187—204.
 48. *Hultman E., Del Canale S., Sjöholm H.* Effect of induced metabolic acidosis on intracellular pH, buffer capacity, and contraction force of human skeletal muscle // *J. clin. Invest.*— 1985.— Vol. 69.— P. 505—510.
 49. *Humphrey P. W., Lind A. P.* The blood flow through active and inactive muscles of forearm sustained handgrip contractions // *J. Physiol. (Lond.)* — 1963.— Vol. 166.— P. 120—135.
 50. *Hussain S. N. A., Roussos C., Megder S.* Autoregulation of diaphragmatic blood flow in dogs // *J. appl. Physiol.*— 1988.— Vol. 64, N 1.— P. 329—336.
 51. *Hussain S. N. A., Roussos C., Magder S.* Effect of tension, duty cycle and arterial pressure on diaphragmatic blood flow in dogs // *Ibid.*— 1989.— Vol. 66, N 2.— P. 968—976.
 52. *Jacobus W. E.* Respiratory control and the integration of heart high energy phosphate metabolism by mitochondrial CK // *Ann. Rev. Physiol.*— 1985.— Vol. 47.— P. 707—725.
 53. *Juel C.* Muscle action potential propagation velocity changes during activity // *Muscle Nerve.*— 1988.— Vol. 11.— P. 714—719.
 54. *Kelly F. J., Soldspink D. F.* The differing responses of four muscle types to dexamethasone treatment in the rat // *Biochem. J.*— 1982.— Vol. 208.— P. 147—151.
 55. *Kentera D., Varagic V.* The effects of cyclic N-2-0-dibutiriladenosine 3'-5'-monophosphate, adrenaline and aminaphylline on the isometric contractility of the isolated hemidiaphragm // *Brit. J. Pharmacol.*— 1975.— Vol. 54.— P. 375—381.
 56. *Kim M. J., Druz W. S., Danon J.* et al. Mechanics of the canine diaphragm // *J. appl. Physiol.*— 1976.— Vol. 41, N 1.— P. 369—382.
 57. *Korthuis R. J., Granger D. N., Townsley M. I., Taylor A. E.* The role of oxygen-derived free radicals in muscle microvascular permeability // *Circulat. Res.*— 1985.— Vol. 57.— P. 599—609.
 58. *Kuipers H., Drukker J., Frederic P. M.* et al. Muscle degeneration after exercise in rats // *Int. J. Sports Med.*— 1983.— Vol. 4.— P. 45—51.
 59. *Le Rumeur E., Le Movec L., Chagneau E.* et al. Phosphocreatine and pH recovery without restoration of mechanical function during prolonged activity of rat gastrocnemius muscle: an in vivo 31P—NMR study // *Arch. int. Physiol. Biochim.*— 1989.— Vol. 97, N 1.— P. 381—388.
 60. *Le Rumeur E., Le Moyec L., Toulouse P.* et al. Muscle fatigue unrelated to phosphocreatine and pH: an "in vivo" 31P—NMR spectroscopy study // *Muscle Nerve.*— 1990.— Vol. 13.— P. 438—444.
 61. *Leith D. E., Bradley M. R.* Ventilatory muscle strength and endurance training // *J. appl. Physiol.*— 1976.— Vol. 41, N 2.— P. 508—516.
 62. *Lind A. R., Mc Nicol G. W.* Cardiovascular responses to holding and carrying weights by hand and by shoulder harness // *Ibid.*— 1968.— Vol. 25, N 1.— P. 261—267.
 63. *Lockhat D., Roussos C., Janurol D.* Metabolic changes in the loaded hypoperfused and failing diaphragm // *Ibid.*— 1988.— Vol. 65, N 4.— P. 1563—1671.
 64. *Mackie B. G., Terjung R. L.* Blood flow to different skeletal muscle fiber types during contraction // *Amer. J. Physiol.*— 1983.— Vol. 245.— P. H265—H275.
 65. *Makitie J., Teravainen H.* Ultrastructure of striated muscle of the rat after temporary ischemia // *Acta neuropath.*— 1977.— Vol. 37.— P. 237—245.
 66. *Marshall R.* Relationships between stimulus and work of breathing at different lung volumes // *J. appl. Physiol.*— 1962.— Vol. 17, N 3.— P. 917—921.
 67. *Mekhji H., Ventura-Clapier R.* Dependence upon high energy phosphates of the effects of inorganic phosphate on contractile properties in chemically skinned rat cardiac fibers // *Phluger's Arch.*— 1988.— Bd 411.— S. 375—378.
 68. *Metzger J. M., Fitts R. H.* Fatigue from low and high-frequency muscle stimulation: contractile and biochemical alteration // *J. appl. Physiol.*— 1987.— Vol. 62, N 5.— P. 2075—2085.
 69. *Metzger J. M., Fitts R. H.* Role of intracellular pH in muscle fatigue // *Ibid.*— N 4.— P. 1392—1397.
 70. *Miller R. G., Boska M. D., Moussavi R. S.* et al. 31P—NMR magnetic resonance studies of high energy phosphates and pH in human muscle fatigue // *J. clin. Invest.*— 1988.— Vol. 81, N 4.— P. 1190—1196.
 71. *Minotti J. R., Johnson E. C., Hudson T. L.* Training-induced skeletal muscle adaptations are independent of systemic adaptations // *J. appl. Physiol.*— 1990.— Vol. 68, N 1.— P. 289—294.
 72. *Moore B. J., Miller M. J., Feldman H. A., Reid H. B.* Diaphragm atrophy and weakness in cortisone-treated rats // *Ibid.*— 1989.— Vol. 67, N 6.— P. 2420—2426.
 73. *Moxham J.* Aminophylline and respiratory muscles: an alternative view // *Clin. Chest. Med.*— 1988.— Vol. 9.— P. 325—336.
 74. *Nayler W. G., Poole-Wilson P. A., Williams A.* Hypoxia and calcium // *J. molec. cell. Cardiol.*— 1979.— Vol. 11.— P. 683—706.
 75. *Neely J. R., Grottyhann L. W.* Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium. Dissociation of adenosine triphosphate levels and recovery of function of reperfused hearts // *Circulat. Res.*— 1984.— Vol. 55.— P. 816—824.
 76. *Peeze Binkhorst F., Kuipers H., Heyman J., Frederik P. M.* Exercise-induced focal skeletal muscle fiber degeneration and capillary morphology // *J. appl. Physiol.*— 1989.— Vol. 66, N 6.— P. 2865—2867.
 77. *Peeze Binkhorst F., Slaaf D. W., Kuipers H., Tangelder G.-J.* Exercise-induced swelling of rat soleus muscle: its relationship with intramuscular pressure // *Ibid.*— 1990.— Vol. 69, N 1.— P. 67—73.
 78. *Pengelly L. D.* Mechanical properties of the diaphragm and their application to a mathematical model // *Amer. Rev. resp. Dis.*— 1979.— Vol. 119, N 2/2.— P. 33—36.
 79. *Picado C., Fiz J. A., Monserrat J. M., Grau J. M.* Respiratory and skeletal muscle function in steroid-dependent bronchial asthma // *Ibid.*— 1990.— Vol. 141, N 1.— P. 13—20.
 80. *Rall T. W.* Central nervous system stimulants: The Xantines // *The Pharmacological Basis of Therapeutics* / Ed. A. S. Goodman, A. Gilman.— New York: Macmillan, 1980.— P. 592—607.
 81. *Robertson C. H., Foster G. H., Johnson R. L.* The relationship of respiratory failure to the O₂ consumption, lactate production by, and distribution of blood flow among respiratory muscles // *J. clin. Invest.*— 1977.— Vol. 59, N 1.— P. 31—42.
 82. *Rochester D. F., Arora N. S., Goldberg S. K.* Effect of oxygen on diaphragmal phosphagen depletion in a canine model of acute respiratory failure // *Clin. Res.*— 1980.— Vol. 28.— P. 431A.
 83. *Rochester D. F., Bettini G.* Diaphragmatic blood flow and expenditure in the dog. Effects of inspiratory airflow resistance and hypercapnia // *J. clin. Invest.*— 1976.— Vol. 57, N 2.— P. 661—672.
 84. *Rochester D. F., Braun N. M. T., Arora N. S.* Respiratory muscle strength in COPO // *Amer. Rev. resp. Dis.*— 1978.— Vol. 117, N 1.— P. 151—154.
 85. *Roussos C. S., Macklem P. T.* Diaphragmatic fatigue in man // *J. appl. Physiol.*— 1977.— Vol. 43, N 1.— P. 189—197.
 86. *Sahlin K., Edstrom L., Sjöholm H.* Fatigue and phosphocrea-

- tine depletion during carbon dioxide-induced acidosis in rat muscle // Amer. J. Physiol.— 1983.— Vol. 245.— P. C15—C20.
87. *Sahlin K., Harris R. C., Nylinde B., Hultman E.* Lactate content and pH in human samples obtained after dynamic exercise // *Phlүger's Arch.*— 1976.— Bd 367.— S. 143—149.
 88. *Sahlin B., Nazar K., Costill D. L.* The nature of the training response: peripheral and central adaptations to one-legged exercise // *Acta physiol. scand.*— 1976.— Vol. 96.— P. 289—305.
 89. *Sanderson R. A., Foley R. K., McIvor G. W. D., Kirkaldy W. H.* Histological response on skeletal muscle to ischemia // *Clin. Orthop. Relat. Res.*— 1975.— Vol. 113.— P. 27—35.
 90. *Sasson L., Tarasiuk A., Heimer A., Bark H.* Effect of dexamethasone on diaphragmatic and soleus muscle morphology and fatigability // *Resp. Physiol.*— 1991.— Vol. 85, N 1.— P. 15—28.
 91. *Schnader C., Juan G., Howell S.* et al. Arterial CO₂ partial pressure affects diaphragmatic function // *J. appl. Physiol.*— 1985.— Vol. 58, N 2.— P. 823—829.
 92. *Seow C. Y., Stephens N. L.* Fatigue of mouse diaphragm muscle in isometric and isotonic contractions // *Ibid.*— 1988.— Vol. 64, N 6.— P. 2388—2393.
 93. *Shepherd J. T.* Circulation in skeletal muscle // *Handbook of physiology. Sect 2. The Cardiovascular System.*— Bethesda, 1983.— P. 310—370.
 94. *Shoubridge E. A., Radda G. K.* A Gated ³¹P-NMR study of tetanic contraction in rat muscle depleted of phosphocreatine // *Amer. J. Physiol.*— 1987.— Vol. 252.— P. C532—C542.
 95. *Sjogaard G., Adams R. P., Sahlin B.* Water and ion shifts in skeletal muscle of humans with intense dynamic knee extension // *Ibid.*— 1985.— Vol. 248, N 2/2.— P. R190—R196.
 96. *Supinsky G. S., Bark H., Guanciale A., Kelsen S. G.* Effect of alteration in muscle fiber length on diaphragmatic blood flow // *J. appl. Physiol.*— 1986.— Vol. 60, N 5.— P. 1789—1796.
 97. *Suzuki S., Numata H., Sano F., Yoshike J.* Effects and mechanism of fenoterol on fatigued canine diaphragm // *Amer. Rev. resp. Dis.*— 1988.— Vol. 137, N 5.— P. 1048—1054.
 98. *Tamacki J.* Effect of elastase-induced emphysema on properties of diaphragm // *Respiration.*— 1988.— Vol. 54, N 1.— P. 16—23.
 99. *Taylor D. J., Styles P., Matthews P. M.* et al. Energetics of human muscles: exercise induced ATP depletion // *Magn. Reson. Med.*— 1986.— Vol. 3.— P. 44—54.
 100. *Tesch P. A., Thorsson A., Fujitsuka N.* Creatine phosphate in fiber types of skeletal muscle before and after exhaustive exercise // *J. appl. Physiol.*— 1989.— Vol. 66, N 4.— P. 1756—1759.
 101. *Trivedi B., Davenport W. H.* Effect of pH on the kinetics of frog muscle phosphofructokinase // *J. biol. Chem.*— 1966.— Vol. 241.— P. 4110—4113.
 102. *Ulf J., Styf J. J., Snurkula M., Herbert P.* Intramuscular pressure and muscular blood flow in supraspinatus // *Europ. J. appl. Physiol.*— 1988.— Vol. 58, N 3.— P. 219—224.
 103. *Ventura-Clapier R., Vassort G.* Electrical and mechanical activities of frog heart during energetic deficiency // *J. Muscle Res. Cell. Molec.*— 1981.— Vol. 1.— P. 429—444.
 104. *Ventura-Clapier R., Vassort G.* Role of myofibrillar creatine-kinase in the relaxation of rigor tension in skinned cardiac muscle // *Phlүger's Arch.*— 1985.— Bd 404, N 2.— S. 157—161.
 105. *Vüres N., Murziano D., Seta J.-Ph.* et al. Effect of calcium withdrawal on diaphragmatic fiber tension generation // *J. appl. Physiol.*— 1988.— Vol. 64, N 1.— P. 26—30.
 106. *Warhol M. J., Siegel A. J. J., Evans W. J., Silverman L. M.* Skeletal Muscle injury and repair in marathon runners after competition // *Amer. J. Path.*— 1985.— Vol. 118.— P. 331—339.
 107. *Wilcox P. G., Hards J. M., Bockhold K.* et al. Pathologic changes and contractile properties of the diaphragm in corticosteroid myopathy in hamsters: comparison to peripheral muscles // *Amer. J. resp. Cell.*— 1989.— Vol. 1.— P. 191—199.
 108. *Zwarts M. J., Arendt-Nielson L.* Influence of force and circulation on average muscle fiber conduction velocity during local muscle fatigue // *europ. J. appl. Physiol.*— 1988.— Vol. 58, N 3.— P. 278—283.

Поступила 25.03.92.

Рецензии

© А. Л. ЧЕРНЯЕВ, 1992

УДК 616.24-091.8

З. М. Топурия, А. П. Милованова, Ю. Г. Алексеевских. «Морфология азрогематического барьера» — Тбилиси, 1991 г.— 142 стр.— тираж 500 экз.

Книга была написана коллективом морфологов. В монографии обобщены современные данные по ультраструктуре и функции легких в норме, при адаптационных и патологических процессах. Как известно, функция воздухоносных путей и малого круга кровообращения направлена на обеспечение адекватного альвеолокапиллярного обмена газов. Однако до настоящего времени сведения о состоянии одной из наиболее важных структур легких — азрогематическом барьере (АГБ) носят разрозненный характер и во многом противоречивый. Поэтому следует всячески приветствовать попытку авторов рецензируемой книги обобщить накопленные собственные и литературные данные. До сих пор само понятие АГБ трактуется в литературе по-разному. Эта книга уточняет и во многом восполняет определенные пробелы наших

знаний об АГБ. Авторы достигают этой цели, обладая хорошим знанием современной литературы и имея большой собственный материал.

Книга состоит из введения, пяти глав и заключения. Библиография содержит 232 источника литературы, включая материалы 1989 года, иллюстрирована микрофотографиями хорошего качества и таблицами.

Во введении рассматривается пять морфофункциональных звеньев: внешнее дыхание, легочное кровообращение, азрогематический барьер, кровь, как специфическая газотранспортная система, и нейрогуморальный аппарат регуляции дыхания, которые как бы фокусируются на уровне АГБ. Важность этой морфологической структуры и предопределила интерес авторов к ней. В этом же разделе анализируются три исторических этапа в изучении АГБ. Здесь же авторы книги обосновывают выбор того или иного материала для доказательства своих взглядов на роль АГБ в условиях нормы, патологии и адаптации.