

ОБЗОР

УДК 611.73:612.133

Диафрагма: связь регуляции кровоснабжения с особенностями сократительной функции

А.А. Борзых^{1,*}, О.Л. Виноградова^{1,2}, О.С. Тарасова^{1,3}

¹Лаборатория физиологии мышечной деятельности, Институт медико-биологических проблем РАН, Россия, 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, д. 76А;

²кафедра экстремальной и экологической медицины, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т., д. 27, корп. 1;

³кафедра физиологии человека и животных, биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, 119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

*e-mail: borzykh.anna@gmail.com

Диафрагма – уникальная скелетная мышца, она активна в течение всей жизни организма и поэтому отличается от локомоторных мышц по свойствам мышечных волокон и механизмам регуляции кровеносного русла. В данном обзоре мы ставили перед собой задачи рассмотреть особенности строения мышечной ткани диафрагмы, которые обеспечивают ее интегральные сократительные характеристики, сопоставить механизмы регуляции тонуса сосудов в диафрагме и локомоторных мышцах и показать взаимосвязь регуляторных механизмов сосудистого тонуса в диафрагме с особенностями ее сократительной функции. Диафрагма отличается от большинства других скелетных мышц высоким содержанием как медленных низкоутомляемых мышечных волокон типа I, так и быстрых волокон типа IIb, что обеспечивает выносливость и высокие скоростно-силовые характеристики диафрагмы. Мышечные волокна в диафрагме мельче, а плотность капиллярного русла намного выше, чем в локомоторных мышцах. Поступление крови в капиллярное русло диафрагмы регулируют артерии и артериолы, которые по регуляторным механизмам частично сходны с сосудами мышц, состоящих преимущественно из оксидативных мышечных волокон, а частично – с сосудами мышц, состоящих из преимущественно гликолитических мышечных волокон. Такое разнообразие регуляторных механизмов обеспечивает кровоснабжение диафрагмы, адекватное ее функциональной нагрузке при различных режимах активности. Активность некоторых механизмов регуляции тонуса сосудов сильно различается на проксимальном и дистальном участках сосудистого русла диафрагмы, при этом функциональные особенности проксимальных артерий частично объясняются их близостью к аорте и небольшой длиной. Особенности сократительной функции и кровоснабжения диафрагмы в различных условиях надо учитывать при проведении тренировок дыхательной мускулатуры в спортивной и восстановительной медицине.

Ключевые слова: *изоформы тяжелых цепей миозина, метаболические типы мышечных волокон, дыхательная мускулатура, резистивные артерии, рабочая гиперемия, симпатическая нервная система, оксид азота*

Клетки нашего организма нуждаются в постоянном поступлении кислорода, что обеспечивается работой дыхательных мышц, среди которых ключевая роль принадлежит диафрагме. Диафрагма представляет собой мышечно-сухожильную перегородку между грудной полостью и брюшной. В мышечной части диафрагмы выделяют три отдела: (1) позвоночный, который начинается от тел поясничных позвонков и межпозвоночных дисков; (2) реберный, который берет свое начало от внутренней поверхности 7–12 ребер и реберной дуги; (3) грудинный [1]. Мышечные пучки этих трех отделов сходятся к центральному сухожильному участку диафраг-

мы. Основную роль в обеспечении вдоха играет реберный отдел диафрагмы [1, 2].

Первая задача данного обзора – рассмотреть особенности строения мышечной ткани диафрагмы, которые обеспечивают ее интегральные сократительные характеристики. Во-первых, диафрагма – выносливая мышца: ее постоянная ритмическая активность в течение всей жизни организма не сопровождается утомлением. Во-вторых, она способна развивать быстрые сокращения, особенно при активации дыхания во время функциональной нагрузки. Например, при интенсивной физической нагрузке вентиляция легких повышается примерно в три раза у мелких млеко-

питающих, таких как крысы [3], и в 10–20 раз — у человека [4]. Следует отметить, что многократное повышение частоты дыхания и дыхательного объема у человека при максимальной нагрузке не сопровождается изменением относительной длительности фазы вдоха (как и при спокойном дыхании, фаза вдоха составляет примерно половину дыхательного цикла [5]), что предъявляет высокие требования к скорости сокращения и расслабления диафрагмы. Наконец, диафрагма может развивать сильные кратковременные сокращения, что особенно важно для реализации защитных реакций, таких как кашель и чихание [6].

Известно, что продолжительная сократительная активность скелетных мышц невозможна без их адекватного кровоснабжения. Поэтому наша вторая задача в данном обзоре — охарактеризовать особенности кровоснабжения диафрагмы при спокойном дыхании и его изменения при повышении вентиляции легких, а также сопоставить активность механизмов регуляции тонуса сосудов в диафрагме и локомоторных мышцах. Наконец, наша третья задача — показать, что особенности сократительной активности диафрагмы связаны с особенностями ее кровоснабжения. В этом наш обзор отличается от других публикаций о диафрагме, которые, как правило, затрагивают лишь один из аспектов проблемы.

Типы мышечных волокон в диафрагме и их рекрутирование при различных режимах сократительной активности

Скелетные мышцы млекопитающих состоят из разных типов мышечных волокон, которые различаются по экспрессируемым изоформам тяжелых цепей миозина (myosin heavy chain — МНС) и, соответственно, скорости развития сокращения, метаболическим характеристикам (оксидативный или гликолитический способ синтеза АТФ) и скорости развития утомления — см. соответствующие обзоры [7, 8]. В мышечных волокнах (muscle fibers — MF) взрослых млекопитающих могут экспрессироваться четыре изоформы МНС: одна медленная (МНСI — MF1) и три быстрые (МНСIIa — MFIIa, МНСIIx — MFIIx, МНСIIb — MFIIb). Для

MF I типа характерен синтез АТФ за счет окислительного фосфорилирования, тогда как MF II типа являются оксидативно-гликолитическими (MFIIa) или преимущественно гликолитическими (MFIIx и MFIIb). Склонность к развитию утомления растет в ряду MF I — MFIIa — MFIIx — MFIIb [7]. У разных млекопитающих характеристики MF могут различаться: например, в мышцах крупных млекопитающих и человека отсутствует изоформа МНСIIb, а в мышцах грызунов наиболее высоким окислительным потенциалом обладают не MF1, а MFIIa. Мышцы, участвующие в поддержании позы тела (позные мышцы), состоят преимущественно из MF1 — например, в камбаловидной мышце крысы доля MF1 достигает 85–90% [9], тогда как в быстрой подошвенной мышце крысы MF1 всего 6–9% и преобладают MFIIx и MFIIb [9, 10].

В сравнительно крупных локомоторных мышцах грызунов гликолитические MF располагаются ближе к поверхности мышцы, а оксидативные — во внутренней её части. Так, поверхностная («белая») часть этих мышц состоит почти исключительно из MFIIb [9, 10]. Напротив, центральная («красная») часть латеральной и медиальной головок икроножной мышцы крысы содержит от 20 до 40% MF1 [9–12] и до 40% MFIIa, тогда как доля MFIIb в ней ничтожно мала [9, 10]. Между «белой» и «красной» располагается т.н. «смешанная» часть, обладающая промежуточными характеристиками.

Диафрагма должна быть выносливой, но вместе с тем способной к развитию быстрых ритмических сокращений. В связи с этим мышечная ткань реберного отдела диафрагмы крысы содержит около 40% медленно утомляемых MF1 [10–13], 30% быстрых MFIIa и около 30% быстрых MFIIb [10, 13]. Следует отметить, что высокое содержание одновременно MF1 и MFIIb не характерно для большинства локомоторных мышц (рис. 1).

В связи с высоким содержанием MF1 и MFIIa ткань диафрагмы имеет высокий окислительный потенциал: активность цитратсинтазы, ключевого фермента цикла Кребса, в диафрагме сопоставима с активностью этого фермента в позных локомо-

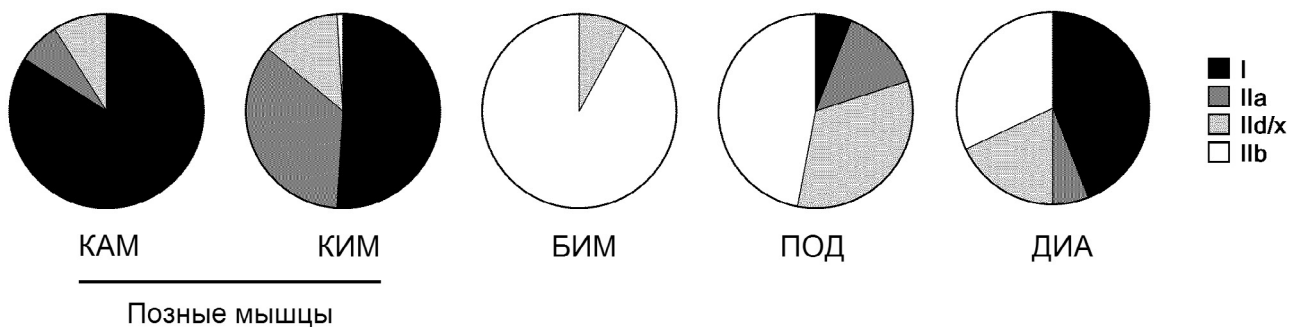


Рис. 1. Соотношение разных типов мышечных волокон в мышцах крысы: тип I — медленные, тип II (подтипы a, d/x и b) — быстрые. КАМ — камбаловидная мышца, КИМ и БИМ — красная и белая части икроножной мышцы, ПОД — подошвенная мышца, ДИА — реберный отдел диафрагмы. Схемы составлены по средним значениям, приведенным в работе Делпа и Дюана [10].

торных мышцах [14] или же превышает ее [10, 15, 16]. Уровень экспрессии PGC-1 α , ключевого регулятора митохондриального биогенеза [17], в диафрагме такой же высокий, как в камбаловидной мышце и красной части икроножной мышцы [14].

Оксидативные MF для синтеза АТФ нуждаются в поступлении кислорода. В связи с этим окислительный потенциал локомоторных мышц положительно коррелирует с плотностью их капиллярного русла [18, 19]. В диафрагме количество капилляров на одно мышечное волокно почти вдвое больше, чем в позных локомоторных мышцах [20, 21]. Различия между диафрагмой и локомоторными мышцами еще более очевидны при подсчете числа капилляров на единицу площади среза мышцы, потому что MF диафрагмы сравнительно мелкие. Во многих работах показано, что площадь поперечного сечения как медленных, так и быстрых MF в реберном отделе диафрагмы меньше, чем в локомоторных мышцах [10, 12, 22].

Таким образом, высокий окислительный потенциал и выносливость мышечной ткани диафрагмы определяются высоким содержанием MFII и MFIIa. Плотность капиллярного русла в диафрагме больше, а площадь поперечного сечения MF – меньше, чем в локомоторных мышцах, что благоприятно для доставки кислорода и его утилизации постоянно работающими MF. Вместе с тем способность диафрагмы к развитию быстрых сокращений определяется высоким содержанием быстрых MFIIb.

Сокращение диафрагмы происходит при активации мотонейронов, которые расположены в шейном отделе спинного мозга (у человека и крыс – в сегментах C₃–C₅), аксоны этих мотонейронов идут к диафрагме в составе правого и левого диафрагмальных нервов [1]. Вовлечение MF в сократительный ответ происходит в составе двигательных единиц (мотонейрон и группа иннервируемых им MF), например, в диафрагме крысы – около 500 двигательных единиц [1]. В скелетных мышцах двигательные единицы состоят из однотипных MF и в соответствии с этим делятся на медленные устойчивые к утомлению (состоят из MFI), быстрые устойчивые к утомлению (состоят из MFIIa), быстрые с промежуточной устойчивостью к утомлению (состоят из MFIIId/x) и быстрые легко утомляемые (состоят из MFIIb) [6, 7]. Рекрутирование двигательных единиц диафрагмы происходит в соответствии с уровнем ее механической активности [1, 6]. Дыхательная функция диафрагмы, как при спокойном дыхании, так и при его активации во время физической нагрузки или гипоксии/гиперкапнии, связана с рекрутированием двигательных единиц, состоящих из MFI и MFIIa. В условиях затрудненного дыхания, например, при нарушении проводимости дыхательных путей, в работу включаются

двигательные единицы, состоящие из MFIIId/x, тогда как рекрутирование MFIIb происходит только при кратковременных сильных сокращениях диафрагмы, не имеющих отношения к нормальной вентиляции легких.

Влияние физической нагрузки на кровоснабжение локомоторных и дыхательных мышц

Распределение кровотока между скелетными мышцами в покое и во время физической нагрузки зависит от состава MF и функциональной активности мышц [23–25]. В отсутствие локомоции поддержание позы тела обеспечивается за счет активности мышц с высоким содержанием окислительных MF и именно такие мышцы в основном снабжаются кровью. Например, у крыс в покое кровоток в камбаловидной мышце и красной части икроножной мышцы в 5 и более раз выше, чем в белой части икроножной мышцы. При ритмической физической нагрузке невысокой интенсивности (например, умеренно быстрый бег) скорость кровотока растет преимущественно в мышцах с высоким окислительным потенциалом, а мышцы с высоким содержанием гликолитических волокон рекрутируются и снабжаются кровью при высокоинтенсивной нагрузке [26, 27].

Ключевой причиной расширения сосудов скелетных мышц при работе является повышение секреции из мышечных клеток продуктов метаболизма (метаболитов), большинство которых обладает сосудорасширяющим действием [28]. Вместе с тем показано, что мелкие артерии, приносящие кровь к мышечной ткани, также принимают участие в повышении мышечного кровотока при работе, хотя и не являются мишенью метаболической регуляции. Во время мышечной работы происходят координированные изменения сопротивления разных участков сосудистого русла скелетных мышц [25, 29, 30]. При развитии рабочей гиперемии сначала расширяются мелкие артериолы (по метаболическому механизму), это приводит к увеличению скорости кровотока и напряжения сдвига на эндотелии в проксимальных артериях и вызывает их расширение [30]. Расширение проксимальных артерий по механизму поток-вызванной дилатации является необходимым условием многократного повышения мышечного кровотока при физической нагрузке [30].

В дыхательных мышцах при спокойном дыхании уровень кровотока примерно такой же, как в мышцах, поддерживающих позу тела [26, 27, 31]. При физической нагрузке кровоснабжение дыхательных мышц быстро растет, причем в диафрагме – более выражено, чем в межреберных мышцах и мышцах брюшного пресса [31, 32]. Повышение кровотока при нагрузке в реберном отделе диафрагмы больше, чем в поясничном [2, 26], что говорит о ведущей роли реберного отдела в обеспечении интенсивной вентиляции легких. У крупных

млекопитающих (пони и собаки) кровотока в диафрагме растет пропорционально интенсивности нагрузки [31, 32]. У крыс уровень кровотока в диафрагме максимален в начале интенсивной работы, а затем постепенно снижается [27].

Следует отметить, что при интенсивной физической нагрузке диафрагма находится в условиях привилегированного кровоснабжения по сравнению с локомоторными мышцами. Во время мышечной работы увеличивается активность симпатической нервной системы, что необходимо для перераспределения кровотока в пользу работающей мускулатуры за счет сужения сосудов внутренних органов (кишечника, почек и др.) [33]. Вместе с тем показано, что даже при максимальной физической нагрузке (на уровне максимального потребления кислорода организмом) введение симпатолитиков сопровождается повышением кровотока в локомоторных мышцах [34]. Ограничение мышечного кровотока симпатическими влияниями предотвращает чрезмерное снижение периферического сопротивления сосудов и, следовательно, артериального давления при интенсивной работе большого количества мышц. Важно, что введение вазодилаторов во время интенсивной мышечной работы не сопровождается дополнительным повышением скорости кровотока в диафрагме [35]. Это означает, что в таких условиях сосуды диафрагмы не подвергаются симпатическим влияниям и находятся в максимально расширенном состоянии, в отличие от сосудов локомоторных мышц.

Существует экспериментально подкрепленная точка зрения, что при интенсивной мышечной работе может происходить перераспределение кровотока между локомоторными и дыхательными мышцами в пользу последних [36, 37]. Поддержание высокой активности симпатической системы при физической нагрузке обеспечивают рефлексы от механо- и хеморецепторов работающих мышц, причем хеморецепторные нервные волокна активируются продуктами метаболизма мышечных клеток [33]. Если при интенсивной вентиляции кровоснабжение диафрагмы становится ниже ее метаболических потребностей, рецепторы диафрагмы активируются и вызывают рефлекторное сужение сосудов: в большей степени в локомоторных мышцах и в меньшей степени – в дыхательных [36, 37]. Механизм доминирования рефлексов от рецепторов диафрагмы над рефлексами от рецепторов локомоторных мышц пока не ясен, но его функциональная роль очевидна, поскольку выполнение мышечной работы невозможно без активации внешнего дыхания. У крыс сужение артерий диафрагмы при интенсивной физической нагрузке может быть более выраженным, чем у крупных млекопитающих, и приводить к снижению диафрагмального кровотока при длительной нагрузке [27].

Различия регуляции тонуса сосудов в локомоторных мышцах с разными метаболическими характеристиками мышечных волокон

Артерии и артериолы мышц, состоящих преимущественно из оксидативных или гликолитических MF, различаются по реакциям на констрикторные и дилататорные стимулы (для простоты изложения далее мы будем называть такие мышцы «оксидативными» и «гликолитическими»). Это видно из приведенных ниже данных о регуляции тонуса артерий и артериол таких мышц.

Интенсивность нейрогенного сужения сосудов мышц зависит от формируемой в ЦНС симпатической команды и характеристик симпатической нейротрансдачи в сосудах: плотности иннервации и чувствительности гладкомышечных клеток к нейромедиатору норадреналину. Показано, что блокада α -адренорецепторов у крыс увеличивает кровоток в мышцах, состоящих из гликолитических MF, но не влияет на кровоток в мышцах, включающих 20% и более медленных MF [38]. Устранение симпатических влияний путем травмирующего пережатия постганглионарных симпатических волокон у крыс также вызывает более выраженный прирост кровотока в белой части икроножной мышцы, чем в красной части этой мышцы и в камбаловидной мышце [39]. В исследовании на кошках показано, что реакции на раздражение симпатических нервов сосудов в мышцах с большой долей гликолитических MF (длинный разгибатель пальцев и икроножная мышца) более выражены, чем в мышцах с высокой оксидативной способностью (камбаловидная мышца) [40]. Таким образом, выраженность нейрогенного тонуса сосудов и вазоконстрикторных реакций на повышение симпатической активности в «гликолитических» мышцах выше, чем в «оксидативных».

Выраженное влияние симпатической нервной системы на кровоснабжение «гликолитических» мышц может быть связано с высокой адренореактивностью их артериальных сосудов – по крайней мере, на проксимальном участке сосудистого русла. Реакции изолированных артериол 1-го порядка на активацию α_1 -адренорецепторов (основная мишень норадреналина, секретлируемого нервными волокнами) в белой части икроножной мышцы крысы более выражены, чем в красной части [39]. Это может служить одной из причин менее выраженного повышения кровотока в «гликолитических» мышцах по сравнению с «оксидативными» во время аэробных физических упражнений, когда активность симпатической нервной системы значительно растет [33]. Для более мелких артериол этих мышц таких различий не было выявлено [41, 42]. Отметим, что симпатическое сужение сосудов в работающих мышцах реализуется на проксимальном участке сосудистого русла, где сосуды в меньшей степени подвергаются дилататорному действию тканевых метаболитов и поэтому сохра-

няют способность реагировать на медиаторы симпатических волокон [43]. В связи с этим для перераспределения кровотока в пользу «оксидативных» мышц при аэробной нагрузке важна высокая адренореактивность именно проксимальных сосудов «гликолитических» мышц. К сожалению, данные по сравнению плотности симпатической иннервации артериальных сосудов в различных типах мышц в литературе отсутствуют.

Интересно, что выраженность дилататорных реакций на изопротеренол (агонист β -адренорецепторов) в белой части икроножной мышцы крысы также больше, чем в красной, на уровне артериол 1-го порядка [44], но не изменена в более дистальных артериолах [41].

Повышение кровотока в работающих скелетных мышцах обусловлено влиянием многочисленных вазодилататорных факторов, которые выделяются из клеток как окружающей ткани, так и сосудистой стенки [28]. Одним из тканевых факторов является аденозин, который образуется путем дефосфорилирования АТФ, секретируемого МФ при сокращениях [28]. Снижение содержания аденозина в мышечном интерстиции вызывает более выраженное уменьшение кровотока в «оксидативных» мышцах по сравнению с «гликолитическими» [45], несмотря на то, что артериолы «оксидативных» мышц обладают меньшей чувствительностью к аденозину, чем артериолы «гликолитических» мышц [44, 46, 47]. По-видимому, концентрация аденозина в «оксидативных» мышцах во время сокращений так высока, что он может вызывать расширение даже мало чувствительных к нему сосудов.

Еще одним важным регулятором мышечного кровотока во время работы является NO [28], основным источником которого является эндотелий сосудов [48]. Показано, что ацетилхолин, мощный стимулятор продукции NO эндотелием, вызывает более выраженные реакции расслабления в сосудистом русле [49] или изолированных артериолах [42, 47] «оксидативных» мышц по сравнению с «гликолитическими», что коррелирует с более высоким содержанием эндотелиальной NO-синтазы в артериолах «оксидативных» мышц [42].

При интенсивной работе скелетных мышц источником NO также является нейрональная NO-синтаза, которая локализуется в МФ [50]. В этих условиях рекрутируются мышцы, состоящие из быстрых гликолитических МФ, именно в таких мышцах выражено вазодилататорное влияние «мышечного» NO [50]. Следует отметить, что в «гликолитических» мышцах чувствительность артериол к NO выше, чем в «оксидативных» [44, 46], что способствует повышению скорости кровотока в «гликолитических» мышцах при интенсивной работе.

Как показано в предыдущем разделе, важным механизмом рабочей гиперемии является поток-

вызванная вазодилатация [30]. Казалось бы, эта эндотелий-зависимая реакция должна быть более выраженной в сосудах «оксидативных» мышц по причине высокого содержания эндотелиальной NO-синтазы [42]. Однако реакция расширения в ответ на повышение напряжения сдвига на эндотелии развивается быстрее и более выражена в изолированных артериолах белой, а не красной части икроножной мышцы [46, 51]. Авторы показали, что начальная фаза реакции на поток, более выраженная в артериолах белой части, обусловлена действием эндотелиального гиперполяризующего фактора, т.е. не имеет отношения к влиянию NO [51]. Вместе с тем вторая, поддерживающаяся во времени, фаза реакции, которая также была больше по величине в артериолах белой части по сравнению с красной, при ингибировании синтеза NO выражено уменьшалась [51]. Известно, что продукция NO эндотелием в ответ на напряжение сдвига определяется регуляцией активности эндотелиальной NO-синтазы путем сайт-специфического фосфорилирования [48]. Возможно, уровень активирующего фосфорилирования NO-синтазы в эндотелии артериол «гликолитических» мышц выше, чем в эндотелии «оксидативных» мышц.

Таким образом, характер влияния многих регуляторных механизмов различен в артериальных сосудах «оксидативных» и «гликолитических» мышц. Выраженность симпатических констрикторных реакций в «гликолитических» мышцах больше, чем в «оксидативных». Чувствительность гладкой мышцы к таким дилататорным факторам, как агонисты β -адренорецепторов, аденозин и NO, а также выраженность поток-вызванной вазодилатации, обусловленной чувствительностью эндотелия сосудов к напряжению сдвига, выше в артериях «гликолитических» мышц. Напротив, реакции расслабления при активации эндотелия агонистами более выражены в сосудах «оксидативных» мышц, содержание NO-синтазы в эндотелии сосудов «оксидативных» мышц также выше, чем сосудов «гликолитических» мышц.

Сравнение особенностей регуляции тонуса сосудов диафрагмы и локомоторных мышц

Поскольку мышечная ткань диафрагмы сочетает характеристики как медленных «оксидативных», так и быстрых «гликолитических» мышц, артериальные сосуды диафрагмы демонстрируют мозаичное сочетание признаков сосудов мышц различного типа (таблица). Проксимальный и дистальный участки сосудистого русла диафрагмы также весьма различны по регуляторным характеристикам. Все рассмотренные в этом разделе данные литературы относятся к сосудам диафрагмы крысы: насколько нам известно, для других млекопитающих сравнение реакций сосудов дыхательных и локомоторных мышц напрямую не проводилось.

Таблица

Различия в регуляторных механизмах между артериальными сосудами мышц, состоящих преимущественно из гликолитических и оксидативных мышечных волокон, а также между сосудами диафрагмы и локомоторных мышц

Показатели	Различия между артериями / артериолами «оксидативных» и «гликолитических» мышц	Различия между сосудами диафрагмы и икроножной мышцы	
		Артериолы	Приносящие артерии
Симпатическая регуляция / плотность иннервации	O < Г [38–40]	–	ДИА > ИМ [11]
Реакции на стимуляцию α_1 -адренорецепторов	O < Г [39]	ДИА < (ОИМ=ГИМ) [41]	ДИА > ИМ [11, 12]
Реакции на стимуляцию β -адренорецепторов	O < Г [44]	ДИА < (ОИМ=ГИМ) [41]	–
Реакции на аденозин	O < Г [44, 46, 47]	ОИМ < (ДИА=ГИМ) [47]	–
Чувствительность гладкой мышцы к NO	O < Г [44, 46]	–	ДИА > ИМ [11]
Реакции эндотелий-зависимого расслабления	O > Г [42, 47, 49]	ОИМ > (ДИА=ГИМ) [47]	ДИА > ИМ [11]

Примечания. O – оксидативные; Г – гликолитические; ДИА – диафрагма; ИМ – икроножная мышца, ОИМ – оксидативная («красная») часть икроножной мышцы; ГИМ – гликолитическая («белая») часть икроножной мышцы.

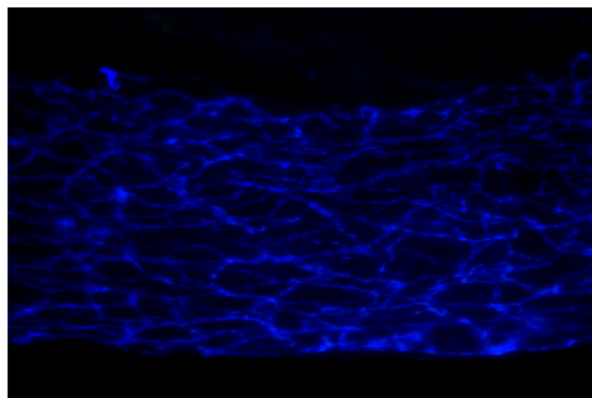
Сначала рассмотрим регуляторные особенности артериол диафрагмы. Во-первых, для них характерны сниженные сократительные ответы на вещества, способные активировать α_1 -адренорецепторы (норадреналин и фенилэфрин), по сравнению с ответами артериол как красного, так и белого отделов икроножной мышцы [41]. Реакции расслабления артериол диафрагмы на агонист β -адренорецепторов изопроterenол также меньше, чем в икроножной мышце [41]. Таким образом, различия по адренореактивности между артериолами диафрагмы и локомоторной мышцы, такие же, как между артериолами «оксидативных» и «гликолитических» мышц [39, 44]. Такие регуляторные особенности сосудов диафрагмы согласуются с данными о высоком окислительном потенциале ее мышечной ткани [10, 15, 16]. Напомним, что дыхательная функция диафрагмы связана с рекрутированием двигательных единиц, состоящих из MFI и MFIIa, для энергообеспечения сократительной активности которых необходим приносимый кровью кислород [1, 6]. По мнению ряда авторов, слабая выраженность сокращения в ответ на норадреналин препятствует снижению

кровотока в диафрагме при активации симпатической нервной системы [36, 37].

Вместе с тем дилататорные реакции артериол диафрагмы на активацию эндотелия с помощью ацетилхолина или на аденозин по величине не отличаются от реакций артериол белой части икроножной мышцы [47], то есть при таких воздействиях артериолы диафрагмы демонстрируют «гликолитический регуляторный фенотип» [42, 44, 46, 47, 49]. Эти наблюдения согласуются с высоким содержанием в диафрагме гликолитических MFIIb [10, 13], но их связь с регуляцией диафрагмального кровотока пока остается неясной.

На проксимальном участке сосудистого русла диафрагмы описаны иные особенности вазомоторных реакций, чем на дистальном участке. Во-первых, плотность сплетения адренергических нервных волокон в стенке артерий, приносящих кровь к диафрагме, намного выше, чем в стенке артерий икроножной мышцы [11] (рис. 2). Во-вторых, выраженность реакций гладкой мышцы на норадреналин и фенилэфрин в проксимальных артериях диафрагмы больше, чем в артериях, питающих икроножную мышцу, а не меньше, как на дис-

А



Б

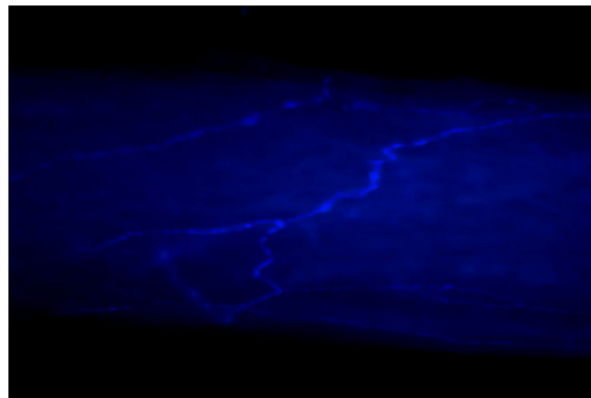


Рис. 2. Плотность симпатической иннервации мелких артерий в диафрагме (А) намного выше, чем в икроножной мышце (Б). Тотальные препараты артерий обработаны глиоксиловой кислотой, которая образует флуоресцентный комплекс с катехоламинами [11]. В итоге адренергические нервные волокна имеют на препарате светлую окраску. Увеличение 20, размер кадра 400×300 мкм.

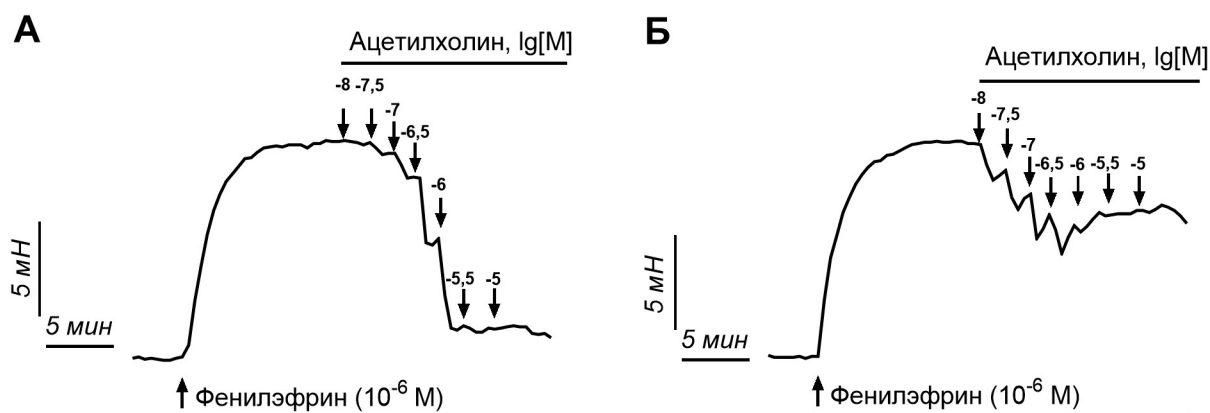


Рис. 3. Реакции эндотелий-зависимого расслабления на ацетилхолин более выражены в артерии диафрагмы (А) по сравнению с этими реакциями в артерии икроножной мышцы (Б). Регистрация вазомоторных реакций проводится в изометрическом режиме, перед аппликацией ацетилхолина препараты сокращены до 70–80% от максимального уровня с использованием агониста α_1 -адренорецепторов фенилэфрина.

тальном участке [11, 12]. В целом, по плотности симпатический иннервации и адренореактивности, артерии диафрагмы отличаются от артерий других «оксидативных» мышц [39, 40, 44, 46]. По нашему мнению, такие функциональные особенности артерий диафрагмы обусловлены их расположением в сосудистом русле: они ответвляются непосредственно от грудной аорты и вскоре входят в мышечную ткань, т.е. сравнительно короткие. Благодаря густой симпатической иннервации и высокой чувствительности к норадреналину артерии, приносящие кровь к диафрагме, должны обладать высоким уровнем нейрогенного тонуса, что защищает мышечную ткань от избыточной перфузии. Вместе с тем тоническое сужение артерий создает резерв их расширения, необходимый для значительного повышения кровотока в диафрагме при функциональной нагрузке. В локомоторных мышцах такой резерв обеспечивается нейрогенным сужением дистальных артериол [28], а в постоянно активной диафрагме эту функцию берут на себя проксимально расположенные мелкие артерии.

Расширение проксимальных артерий диафрагмы, необходимое для повышения кровотока при активации дыхания, может происходить за счет высокой активности эндотелий-зависимых механизмов регуляции тонуса. По нашим данным, при активации эндотелия ацетилхолином артерии, приносящие кровь к диафрагме, развивают более выраженные реакции расслабления по сравнению с реакциями артерий икроножной мышцы [11, 12] (рис. 3), что является характерной особенностью артерий мышц с высоким содержанием оксидативных MF [42, 47]. Вместе с тем гладкая мышца артерий диафрагмы обладает высокой чувствительностью к NO [11], как это свойственно артериям «гликолитических» мышц [44, 46]. Такое сочетание регуляторных особенностей на уровне продуцента NO (эндотелия) и его мишени (гладкой мышцы) может обеспечивать обильное кровоснабжение диафрагмы при функциональной нагрузке.

Таким образом, на проксимальном участке сосудистого русла диафрагмы проявляется действие двух регуляторных механизмов, обладающих противоположным влиянием: симпатическая система вызывает сужение, а эндотелий-зависимые механизмы – расширение артерий диафрагмы. Влияние первого из этих механизмов преобладает при спокойном дыхании и «сдерживает» кровоток в диафрагме, а второй механизм «включается» при повышении функциональной нагрузки, когда кровоток должен расти. Отметим, что в проблеме регуляции тонуса сосудов диафрагмы пока есть много нерешенных вопросов. Например, выраженные реакции эндотелий-зависимого расслабления в артериях диафрагмы показаны нами в экспериментах *in vitro* с использованием ацетилхолина, который не относится к ключевым регуляторам сосудистого тонуса *in vivo* [48]. Механизмы, которые могут активировать эндотелий мелких артерий диафрагмы в естественных условиях, пока не ясны и требуют дальнейших исследований.

Многие заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких, миопатии, эндокринные и метаболические нарушения и др.), а также пребывание в условиях невесомости часто сопровождаются утомлением и снижением сократимости дыхательной мускулатуры [52]. Для коррекции этих нежелательных явлений используются методики тренировки дыхательных мышц с целью повышения их выносливости и скоростно-силовых качеств [53]. Различные методики тренировки мышц вдоха или выдоха также широко применяются в спортивной медицине [54]. При проведении таких тренировок нужно учитывать особенности строения мышечной ткани диафрагмы и ее кровоснабжения в различных условиях.

Обзор написан при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-75-00060). Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Fogarty M.J., Sieck G.C.* Evolution and functional differentiation of the diaphragm muscle of mammals // *Compr. Physiol.* 2019. Vol. 9. N 2. P. 715–766.
2. *Manohar M.* Costal vs. crural diaphragmatic blood flow during submaximal and near-maximal exercise in ponies // *J. Appl. Physiol.* 1988. Vol. 65. N 4. P. 1514–1519.
3. *Kirkton S.D., Howlett R.A., Gonzalez N.C., Giuliano P.G., Britton S.L., Koch L.G., Wagner H.E., Wagner P.D.* Continued artificial selection for running endurance in rats is associated with improved lung function // *J. Appl. Physiol.* 2009. Vol. 106. N 6. P. 1810–1818.
4. *Rosser-Stanford B., Backx K., Lord R., Williams E.M.* Static and dynamic lung volumes in swimmers and their ventilatory response to maximal exercise // *Lung.* 2019. Vol. 197. N 1. P. 15–19.
5. *Neder J.A., Dal Corso S., Malaguti C., Reis S., De Fuccio M.B., Schmidt H., Fuld J.P., Nery L.E.* The pattern and timing of breathing during incremental exercise: A normative study // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 21. N 3. P. 530–538.
6. *Fogarty M.J., Mantilla C.B., Sieck G.C.* Breathing: Motor control of diaphragm muscle // *Physiology* (Bethesda). 2018. Vol. 33. N 2. P. 113–126.
7. *Schiaffino S., Reggiani C.* Fiber types in mammalian skeletal muscles // *Physiol. Rev.* 2011. Vol. 91. N 4. P. 1447–1531.
8. *Schiaffino S., Sandri M., Murgia M.* Activity-dependent signaling pathways controlling muscle diversity and plasticity // *Physiology* (Bethesda). 2007. Vol. 22. N 4. P. 269–278.
9. *Bloemberg D., Quadriatero J.* Rapid determination of myosin heavy chain expression in rat, mouse, and human skeletal muscle using multicolor immunofluorescence analysis // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. N 4: e35273.
10. *Delp M.D., Duan C.* Composition and size of type I, IIА, IID/X, and IIB fibers and citrate synthase activity of rat muscle // *J. Appl. Physiol.* 1996. Vol. 80. N 1. P. 261–270.
11. *Тарасова О.С., Каленчук В.У., Борзых А.А., Андреев-Андреевский А.А., Буравков С.В., Шарова А.П., Виноградова О.Л.* Сравнение вазомоторных реакций и иннервации мелких артерий локомоторной и дыхательной мускулатуры у крыс // *Биофизика.* 2008. Т. 53. №. 6. С. 1095–1102.
12. *Borzykh A.A., Andreev-Andrievskiy A.A., Kalenchuk V.U., Mochalov S.V., Buravkov S.V., Kuzmin I.V., Borovik A.S., Vinogradova O.L., Tarasova O.S.* Strategies of adaptation of small arteries in diaphragm and gastrocnemius muscle to aerobic exercise training // *Hum. Physiol.* 2017. Vol. 43. N 4. P. 437–445.
13. *Metzger J.M., Scheidt K.B., Fitts R.H.* Histological and physiological characteristics of the rat diaphragm // *J. Appl. Physiol.* 1985. Vol. 58. N 4. P. 1085–1091.
14. *Борзых А.А., Гайнуллина Д.К., Кузьмин И.В., Шарова А.П., Тарасова О.С., Виноградова О.Л.* Сравнительный анализ экспрессии генов в локомоторных мышцах и диафрагме крысы // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2012. Т. 98. № 12. С. 1587–1594.
15. *Uribe J.M., Stump C.S., Tipton C.M., Fregosi R.F.* Influence of exercise training on the oxidative capacity of rat abdominal muscles // *Respir. Physiol.* 1992. Vol. 88. N 1–2. P. 171–180.
16. *Metzger J.M., Fitts R.H.* Contractile and biochemical properties of diaphragm: effects of exercise training and fatigue // *J. Appl. Physiol.* 1986. Vol. 60. N 5. P. 1752–1758.
17. *Popov D.V.* Adaptation of skeletal muscles to contractile activity of varying duration and intensity: the role of PGC-1 α // *Biochemistry* (Moscow). 2018. Vol. 83. N 6. P. 613–628.
18. *Suzuki J.* Microvascular remodelling after endurance training with Co²⁺ treatment in the rat diaphragm and hind-leg muscles // *Jpn. J. Physiol.* 2002. Vol. 52. N 5. P. 409–419.
19. *Gute D., Fraga C., Laughlin M.H., Amann J.F.* Regional changes in capillary supply in skeletal muscle of high-intensity endurance-trained rats // *J. Appl. Physiol.* 1996. Vol. 81. N 2. P. 619–626.
20. *Green H.J., Phyley M.J., Smith D.M., Kile J.G.* Extreme endurance training and fiber type adaptation in rat diaphragm // *J. Appl. Physiol.* 1989. Vol. 66. N 4. P. 1914–1920.
21. *Gosselin L.E., Betlach M., Vailas A.C., Thomas D.P.* Training-induced alterations in young and senescent rat diaphragm muscle // *J. Appl. Physiol.* 1992. Vol. 72. N 4. P. 1506–1511.
22. *Domínguez-Álvarez M., Gea J., Barreiro E.* Inflammatory events and oxidant production in the diaphragm, gastrocnemius, and blood of rats exposed to chronic intermittent hypoxia: therapeutic strategies // *J. Cell. Physiol.* 2017. Vol. 232. N 5. P. 1165–1175.
23. *Armstrong R.B., Laughlin M.H.* Metabolic indicators of fibre recruitment in mammalian muscles during locomotion // *J. Exp. Biol.* 1985. Vol. 115. P. 201–213.
24. *Joyner M.J., Casey D.P.* Regulation of increased blood flow (Hyperemia) to muscles during exercise: A hierarchy of competing physiological needs // *Physiol. Rev.* 2015. Vol. 95. N 2. P. 549–601.
25. *Murrant C.L., Sarelius I.H.* Local control of blood flow during active hyperaemia: What kinds of integration are important? // *J. Physiol.* 2015. Vol. 593. N 21. P. 4699–4711.
26. *Sexton W.L., Poole D.C.* Costal diaphragm blood flow heterogeneity at rest and during exercise // *Respir. Physiol.* 1995. Vol. 101. N 2. P. 171–182.
27. *Laughlin M.H., Armstrong R.B.* Rat muscle blood flows as a function of time during prolonged slow treadmill exercise // *Am. J. Physiol.* 1983. Vol. 244. N 6. P. H814–824.
28. *Sarelius I., Pohl U.* Control of muscle blood flow during exercise: local factors and integrative mechanisms // *Acta Physiol. (Oxf.).* 2010. Vol. 199. N 4. P. 349–365.
29. *Bagher P., Segal S.S.* Regulation of blood flow in the microcirculation: Role of conducted vasodilation // *Acta Physiologica.* 2011. Vol. 202. N 3. P. 271–284.
30. *Мелькумянц А.М.* О роли эндотелиального гликокаликса в механогенной регуляции сопротивления артериальных сосудов // *Успехи физиол. наук.* 2012. Т. 43. № 4. С. 45–58.
31. *Fixler D.E., Atkins J.M., Mitchell J.H., Horwitz L.D.* Blood flow to respiratory, cardiac, and limb muscles in dogs during graded exercise // *Am. J. Physiol.* 1976. Vol. 231. N 5. P. 1515–1519.
32. *Manohar M.* Inspiratory and expiratory muscle perfusion in maximally exercised ponies // *J. Appl. Physiol.* 1990. Vol. 68. N 2. P. 544–548.
33. *Nobrega A.C.L., O’Leary D., Silva B.M., Marongiu E., Piepoli M.F., Crisafulli A.* Neural regulation of cardiovascular response to exercise: role of central command and peripheral afferents // *Biomed Res. Int.* 2014. Vol. 2014. P. 478965.

34. O'Leary D.S., Robinson E.D., Butler J.L. Is active skeletal muscle functionally vasoconstricted during dynamic exercise in conscious dogs? // *Am. J. Physiol.* 1997. Vol. 272. N 1. P. R386–R391.
35. Manohar M. Vasodilator reserve in respiratory muscles during maximal exertion in ponies // *J. Appl. Physiol.* (1985). 1986. Vol. 60. N 5. P. 1571–1577.
36. Sheel A.W., Boushel R., Dempsey J.A. Competition for blood flow distribution between respiratory and locomotor muscles: Implications for muscle fatigue // *J. Appl. Physiol.* 2018. Vol. 125. N 3. P. 820–831.
37. Dempsey J.A., Romer L., Rodman J., Miller J., Smith C. Consequences of exercise-induced respiratory muscle work // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2006. Vol. 151. N 2–3. P. 242–250.
38. Laughlin M.H., Armstrong R.B. Adrenoreceptor effects on rat muscle blood flow during treadmill exercise // *J. Appl. Physiol.* 1987. Vol. 62. N 4. P. 1465–1472.
39. Behnke B.J., Armstrong R.B., Delp M.D. Adrenergic control of vascular resistance varies in muscles composed of different fiber types: Influence of the vascular endothelium // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011. Vol. 301. N 3. P. R783–R790.
40. Hilton S.M., Jeffries M.G., Vrbová G. Functional specializations of the vascular bed of soleus // *J. Physiol.* 1970. Vol. 206. N 3. P. 543–562.
41. Aaker A., Laughlin M.H. Diaphragm arterioles are less responsive to alpha1- adrenergic constriction than gastrocnemius arterioles // *J. Appl. Physiol.* 2002. Vol. 92. N 5. P. 1808–1816.
42. Laughlin M.H., Woodman C.R., Schrage W.G., Gute D., Price E.M. Interval sprint training enhances endothelial function and eNOS content in some arteries that perfuse white gastrocnemius muscle // *J. Appl. Physiol.* 2004. Vol. 96. N 1. P. 233–244.
43. Van Teeffelen J.W.G.E., Segal S.S. Interaction between sympathetic nerve activation and muscle fibre contraction in resistance vessels of hamster retractor muscle // *J. Physiol.* 2003. Vol. 550. N. 2. P. 563–574.
44. McCurdy M.R., Colleran P.N., Muller-Delp J., Delp M.D. Effects of fiber composition and hindlimb unloading on the vasodilator properties of skeletal muscle arterioles // *J. Appl. Physiol.* 2000. Vol. 89. N 1. P. 398–405.
45. Schwartz L.M., McKenzie J.E. Adenosine and active hyperemia in soleus and gracilis muscle of cats // *Am. J. Physiol.* 1990. Vol. 259. N 4. P. H1295–H1304.
46. Muller-Delp J.M., Spier S.A., Ramsey M.W., Delp M.D. Aging impairs endothelium-dependent vasodilation in rat skeletal muscle arterioles // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002. Vol. 283. N 4. P. H1662–H1672.
47. Aaker A., Laughlin M.H. Differential adenosine sensitivity of diaphragm and skeletal muscle arterioles // *J. Appl. Physiol.* 2002. Vol. 93. N 3. P. 848–856.
48. Гайнуллина Д.К., Кирюхина О.О., Тарасова О.С. Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия // *Успехи физиол. наук.* 2013. Т. 44. № 4. С. 88–102.
49. McAllister R.M. Endothelium-dependent vasodilation in different rat hindlimb skeletal muscles // *J. Appl. Physiol.* 2003. Vol. 94. N 5. P. 1777–1784.
50. Copp S.W., Holdsworth C.T., Ferguson S.K., Hirai D.M., Poole D.C., Musch T.I. Muscle fibre-type dependence of neuronal nitric oxide synthase-mediated vascular control in the rat during high speed treadmill running // *J. Physiol.* 2013. Vol. 591. N 11. P. 2885–2896.
51. Shipley R.D., Kim S.J., Muller-Delp J.M. Time course of flow-induced vasodilation in skeletal muscle: contributions of dilator and constrictor mechanisms // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005. Vol. 288. N 4. P. H1499–H1507.
52. Александрова Н.П., Баранов В.М., Тихонов М.А., Колесников В.И., Котов А.Н., Кочанов В.С. Влияние антиортостатической гипокинезии на функциональное состояние диафрагмы у крыс // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2005. Vol. 91. N 11. P. 1312–1319.
53. Neder J.A., Marillier M., Bernard A., Matthew J.D., Kathryn M.M., O'Donnell D.E. The integrative physiology of exercise training in patients with COPD // *COPD.* 2019. Vol. 16. N 2. P. 182–195.
54. Illi S.K. Held U., Frank I., Spengler C.M. Effect of respiratory muscle training on exercise performance in healthy individuals: A systematic review and meta-analysis // *Sports Med.* 2012. Vol. 42. N 8. P. 707–724.

Поступила в редакцию 22.03.2020 г.

После доработки 05.05.2020 г.

Принята в печать 17.05.2020 г.

REVIEW

Diaphragm: relationship between the regulation of blood supply and the characteristics of the contractile function

A.A. Borzykh^{1,*}, O.L. Vinogradova^{1,2}, O.S. Tarasova^{1,3}

¹Laboratory of Exercise Physiology, Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Khoroshevskoe shosse 76A, Moscow, 123007 Russia;

²Department of Ecological and Extreme Medicine, Faculty of Basic Medicine, Lomonosov Moscow State University, Lomonosovskiy prospect 27–1, Moscow, 119991, Russia;

³Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskiye gory 1–12, Moscow, 119234, Russia

*e-mail: borzykh.anna@gmail.com

The diaphragm is a unique skeletal muscle, it is active throughout the life and therefore differs from locomotor muscles in the properties of muscle fibers and the mechanisms blood supply control. In this review, we aimed to survey the structural characteristics of diaphragm muscle

tissue, which provide its integral contractile properties, to compare the activity of vascular tone control mechanisms in the diaphragm and locomotor muscles and to explore their relationship with the regulation of contractile function. The diaphragm differs from most other skeletal muscles with a high content of both slow, fatigue-resistant muscle fibers of type I and fast fibers of type IIb, which provides endurance and high speed-power characteristics of the diaphragm. The muscle fibers in the diaphragm are smaller, and the density of capillarization is much higher than in locomotor muscles. Arteries and arterioles that regulate blood supply to the diaphragm capillary bed combine the properties of arteries from muscles composed mainly of oxidative or glycolytic fibers, which provides blood flow in the diaphragm, adequate to its functional load with various patterns of activity. Compared to locomotor muscles, the mechanisms of vasoregulation in the diaphragm can qualitatively differ in the proximal and distal parts of the vascular bed. The functional properties of the proximal arteries can be explained, in particular, by their proximity to the aorta and their small length. The contractile characteristics and blood supply of the diaphragm in various conditions should be taken into account when conducting respiratory muscle training in sports and rehabilitation medicine.

Keywords: *myosin heavy chain isoforms, metabolic types of muscle fibers, respiratory muscles, resistance arteries, hyperemia, sympathetic nervous system, nitric oxide*

Сведения об авторах

Борзых Анна Анатольевна — канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. физиологии мышечной деятельности ГНЦ РФ ИМБП РАН. Тел.: 8-499-195-67-15; e-mail: borzykh.anna@gmail.com

Виноградова Ольга Леонидовна — докт. биол. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. физиологии мышечной деятельности ГНЦ РФ ИМБП РАН, проф. кафедры экстремальной и экологической медицины факультета фундаментальной медицины МГУ. Тел.: 8-499-195-68-07; e-mail: microgravity@mail.ru

Тарасова Ольга Сергеевна — докт. биол. наук, доц., вед. науч. сотр. лаб. физиологии мышечной деятельности ГНЦ РФ ИМБП РАН, проф. кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-14-16; e-mail: ost.msu@gmail.com