

УДК 612.28

УЧАСТИЕ СТРУКТУР ВАРОЛИЕВОГО МОСТА В РЕГУЛЯЦИИ ДЫХАНИЯ

Т. Е. Ковалева

В статье представлен анализ литературных данных о современном понимании механизмов участия структур варолиевого моста в регуляции деятельности бульбарного дыхательного центра. Отражены основные сведения о расположении, связях и типах паттерна активности нейронов, входящих в состав понтинной дыхательной группы. Рассмотрены основные нейронные компартменты варолиевого моста, такие как пневмотаксический центр и понтинная дыхательная группа. Представлены литературные данные о механизмах взаимодействия данных структур с нейронными группами бульбарного дыхательного центра. Показаны возрастные особенности расположения и функционирования респираторных нейронов в паратригеминальной и парафациальной группах понтинового дыхательного центра.

Ключевые слова: регуляция дыхания, дыхательный центр, пневмотаксический комплекс, понтинная дыхательная группа, паратригеминальная область, парафациальная дыхательная группа.

Дыхательный центр (ДЦ) у млекопитающих находится в ретикулярной формации продолговатого мозга, где представлен симметричными скоплениями нейронов, ритмическая активность которых соответствует фазам внешнего дыхания [1–4]. К настоящему времени установлено, что ДЦ состоит из сетей респираторных нейронов, образующих в стволе головного мозга пять билатеральных структур. В составе ДЦ выделяют дорсальную респираторную группу (ДРГ), вентральную респираторную группу, подразделяемую на ростральный и каудальный отделы (рВРГ и кВРГ соответственно), комплекс Бетцингера (КБ) и комплекс пре-Бетцингера (КПБ). Каждый отдел ДЦ имеет специфический нейронный состав и различным образом участвует в регуляции ритма и паттерна дыхания.

ДРГ представлена в основном инспираторными бульбоспинальными нейронами, локализованными в области вентролатеральной части ядра солитарного тракта [5]. ДРГ не играет значимой роли в респираторном ритмогенезе, ее участие в регуляции дыхания сводится к интеграции афферентных им-

пульсов с импульсацией, формируемой центральным генератором паттерна дыхания [6–8], и управлению мотонейронами инспираторных мышц [9].

В рВРГ, расположенной в параамбигуальной области продолговатого мозга, содержится значительное количество инспираторных бульбоспинальных нейронов, иннервирующих мотонейроны диафрагмы и наружных межреберных мышц [10]. В состав кВРГ включены дыхательные нейроны преимущественно с экспираторным паттерном разряда, локализованные в области ретроамбигуального ядра. Экспираторные бульбоспинальные нейроны этого отдела контролируют активность абдоминальной мускулатуры и внутренних межреберных мышц [11]. Нейроны рВРГ и кВРГ, как и ДРГ, имеют сложную нейрохимическую организацию [3; 7; 8; 12–15] и являются важным звеном механизма формирования паттерна дыхания [16; 17].

КБ представляет собой популяцию экспираторных нейронов, сосредоточенных каудальнее ядра лицевого нерва, и принимает участие в механизмах генерации дыхательного ритма [17; 18]. В регуляции электроимпульсной активности дыхательных нейронов КБ важную роль играют тормозные нейромедиаторы, в том числе глицин и ГАМК [11; 15].

КПБ рассматривается как отдел ДЦ, играющий первостепенную роль в респира-

© Ковалева Т. Е., 2016.

Ковалева Татьяна Евгеньевна,

(kovalova.t.e@gmail.com),

аспирант кафедры физиологии человека и животных
Самарского университета,

443086, Россия, г. Самара, Московское шоссе, 34.

торном ритмогенезе [19; 20]. В КПБ доминируют проприобульбарные пре-инспираторные нейроны, разряд которых по времени совпадает с окончанием выдоха и началом вдоха. Пре-инспираторные нейроны КПБ заслуживают особого внимания, поскольку обладают пейсмейкерными свойствами [21; 22] и входят в ядро центрального генератора дыхательного ритма [17]. Участие нейронов КПБ в формировании ритма и частоты дыхания контролируется широким спектром возбуждающих и тормозных нейромедиаторов, а также нейропептидами [10; 23–25].

Таким образом, бульбарный ДЦ содержит большое разнообразие дыхательных нейронов, обеспечивающих ритмическую смену вдоха и выдоха. Однако полноценное дыхание в изменяющихся условиях жизнедеятельности возможно только при взаимодействии нейронных групп ДЦ с вышерасположенными отделами головного мозга. В регуляции деятельности ДЦ, активности дыхательных мышц и внешнего дыхания принимает участие большое количество супрабульбарных структур — кора больших полушарий [14; 26], подкорковые ядра, например, миндалина [27–29], гипоталамус [30], мозжечок [31]. Важное место среди супрабульбарных отделов, участвующих в регуляции ритма и паттерна дыхания, занимают нейронные структуры варолиевого моста [32–34], которые в последние годы вновь привлекают к себе интерес исследователей [35; 36].

Первые сведения об участии варолиевого моста в регуляции дыхания относятся к началу XX века. Английский физиолог Т. Люмсен в 1923 году показал, что в варолиевом мосту имеются скопления нейронов, разрушение которых меняет ритм дыхания. Он ввел понятия о пневмотаксическом центре, расположенном в ростральном отделе моста. При разрушении нейронов этой области дыхательные циклы становятся редкими и нерегулярными. Если одновременно перерезаются афферентные волокна блуждающего нерва, то возникает апнейстическое дыхание, т.е. продолжительный вдох, короткий выдох и вновь длительный вдох [37].

Понтинные нейроны, активность которых синхронна с фазами дыхательного цикла, обнаружены в основном в медиальных

парабрахиальных ядрах и ядрах Келликера–Фьюза [5; 38]. Эта область варолиевого моста соответствует пневмотаксическому центру Люмсена и в настоящее время называется пневмотаксическим комплексом (ПТК).

В медиальных парабрахиальных ядрах находятся преимущественно инспираторные, экспираторные, а также фазово-переходные нейроны, а в ядрах Келликера–Фьюза – инспираторные нейроны [38]. У наркотизированных животных разрушение этих ядер вызывает уменьшение частоты и увеличение амплитуды дыхательных движений. Предполагают, что дыхательные нейроны ПТК моста участвуют в механизме смены фаз дыхания и регулируют величину дыхательного объема [39]. В сочетании с двусторонней перерезкой блуждающих нервов разрушение указанных ядер вызывает остановку дыхания на вдохе, или инспираторный апнейзис. Инспираторный апнейзис прерывается редкими, кратковременными и быстрыми выдохами. После выхода животных из наркоза апнейзис исчезает и восстанавливается ритмичное дыхание [37; 40]. Таким образом, пневмотаксический центр ограничивает длительность вдоха. Когда сигнал из пневмотаксического центра сильный, длительность вдоха может ограничиваться до 0,5 секунд. Если сигнал слабый, вдох может продолжаться до 5 секунд, приводя к увеличению дыхательного объема и глубины дыхания. Так как при активации пневмотаксического центра происходит укорочение вдоха, то, соответственно, весь дыхательный цикл будет занимать меньшее время, что приведёт к учащению дыхания [41].

Респираторная активность нейронов ПТК обеспечивается сложными нейрохимическими механизмами. В экспериментах на крысах было показано высокое содержание ГАМКергических, серотонинергических [12; 36] и глутаматергических [32] рецепторов в области медиального парабрахиального ядра и ядра Келликера–Фьюза. У кошек в медиальном парабрахиальном ядре имеется большое число норадренергических нейронов, у крыс отмечаются только отдельные их скопления [42].

Афферентные входы, модулирующие респираторную активность нейронов ПТК, поступают к нему из коры головного мозга,

подкорковых ядер и гипоталамуса [27; 43; 44]. Что касается эфферентных связей ПТК, то среди них наиболее значимыми в плане регуляции дыхания являются аксональные проекции к ВРГ, респираторно-зависимым областям ядра солитарного тракта (особенно к ДРГ), а также к ядрам подъязычного и лицевого нервов [12; 45]. Кроме того от этих областей моста идут нисходящие пути, включающие в себя глутаматергические проекции к ядру диафрагмального нерва, бульбарным премоторным и спинальным моторным дыхательным нейронам [46].

В работах последних лет в области варолиевого моста выявлено ещё одно скопление нейронов, получившее название понтинной дыхательной группы, в составе которой выделяют паратригеминальную область (ПТГО) [35] и парафациальную респираторную группу (ПФРГ) [2; 47]. Изначально указанные респираторно-активные области были обнаружены у новорожденных крыс. У взрослых животных точную локализацию этих областей долгое время выяснить не удавалось [2; 17; 20]. Согласно современным данным, ПФРГ имеет нейронный состав, аналогичный КПБ, и что особенно важно, в обеих структурах присутствуют пре-инспираторные нейроны, обладающие пейсмейкерной активностью [18]. Однако до сих пор ведутся горячие споры по поводу того, как именно взаимодействуют между собой КПБ и ПФРГ и какая из этих структур является главной, задающей ритм дыхания [17; 48].

Новая модель взаимодействия КПБ и ПФРГ, обсуждаемая в настоящее время учёными, – так называемая «модель рукопожатия» – призвана примирить несколько точек зрения. При этом предполагается, что обе зоны работают совместно для обеспечения дыхания в детстве, однако во взрослом возрасте ведущую роль начинают играть нейроны КПБ. То есть в раннем возрасте для нормального функционирования системы дыхания необходимы оба водителя респираторного ритма. Сразу после рождения и на протяжении младенческого периода жизни нейроны ПФРГ обеспечивают стимуляцию активности нейронов КПБ, что проявляется в сильных и ритмичных дыхательных движениях. Без влияния ПФРГ дыхание было бы слабым и нерегулярным. По выходе из дет-

ского возраста доминантным водителем ритма становится КПБ. Только в условиях сильного респираторного дистресса ПФРГ включается в регуляцию дыхания [49].

Вопрос об участии ПТГО в регуляции дыхания все ещё до конца не решён. В частности, существует точка зрения, согласно которой ПТГО наряду с ядром солитарного тракта получает афферентные входы от рецепторов верхних дыхательных путей, благодаря чему включается в формирование некоторых защитных дыхательных рефлексов [34]. В последние годы достаточно активно обсуждается вопрос о наличии в ПТГО нейронных механизмов, участвующих в респираторном ритмогенезе. Данные ритмогенерирующие структуры были описаны ростральнее моторного ядра тройничного нерва в опытах *in vitro* на миногах и получили название паратригеминальной респираторной группы [52].

Респираторные нейроны варолиевого моста первыми получают сведения о необходимости приспособления дыхания к изменяющимся условиям жизнедеятельности и соответствующим образом меняют активность нейронов бульбарного ДЦ, а фазово-переходные нейроны обеспечивают плавную смену вдоха на выдох. Таким образом, благодаря конstellляциям с понтинной дыхательной группой ДЦ продолговатого мозга может осуществлять ритмическую смену фаз дыхательного цикла с оптимальным соотношением их длительности [49; 51; 52]. Однако для нормальной жизнедеятельности и поддержания адекватного потребностям организма дыхания необходимо участие не только варолиевого моста, но и вышележащих отделов головного мозга [13; 14].

Заключение

В научных публикациях, посвящённых центральным механизмам регуляции дыхания, имеются многочисленные данные о структуре, нейронном составе, афферентных и эфферентных связях ПТГО и ПФРГ, но до сих пор мало изученными остаются нейрохимические механизмы их интеграции со структурами бульбарного ДЦ, специфически участвующими в процессе формирования ритма и паттерна дыхания. Это позволяет считать вопрос об участии варолиевого моста в

регуляции дыхания актуальным и требующим дальнейшего экспериментального изучения.

Благодарности

Автор выражает благодарность д.б.н., профессору Ведясовой О. А. за помощь в написании данной работы.

Литература

1. Bianchi A. L., Denavit-Saubie M., Champagnat J. Central control of breathing in mammals: neuronal circuitry, membrane properties, and neurotransmitters // *Physiol. Rev.* 1995. Vol. 75. № 1. P. 1–45.
2. Onimaru H., Homma I. A novel functional neuron group for respiratory rhythm generation in the ventral medulla // *J. Neurosci.* 2003. Vol. 23. P. 1478–1486.
3. Alheid G. F., McCrimmon D. R. The chemical neuroanatomy of breathing // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2008. Vol. 164. № 1–2. P. 3–11.
4. Сафонов В. А. Регуляция внешнего дыхания // *Вестн. СурГУ. Медицина.* 2009. № 2. С. 13–21.
5. De Castro D., Lipski J., Kanjhan R. Electrophysiological study of dorsal respiratory neurons in the medulla oblongata of the rat // *Brain Res.* 1994. Vol. 639. P. 45–56.
6. Central pathways of pulmonary and lower airway vagal afferents / L. Kubin, G. F. Alheid, E. J. Zuperku [et al.] // *J. Appl. Physiol.* 2006. Vol. 101. P. 618–627.
7. GABAergic pump cells of solitary tract nucleus innervate retrotrapezoid nucleus chemoreceptors / A. C. Takakura, T. S. Moreira, G. H. West [et al.] // *J. Neurophysiol.* 2007. Vol. 98. P. 374–381.
8. Татаринцева Д. С., Маньшина Н. Г., Ведясова О. А. Реакции дыхания при микроинъекциях ГАМК и пенициллина в область дорсальной респираторной группы у крыс // *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2013. № 1. С. 109–115.
9. Fedorko L., Merrill E. G., Lipski J. Two descending medullary inspiratory pathways to phrenic motoneurons // *Neurosci. Lett.* 1983. Vol. 43. P. 285–291.
10. A group of glutamatergic interneurons expressing high levels of both neurokinin-1 receptors and somatostatin identifies the region of the pre-Botzinger complex / R. L. Stornetta, D. L. Rosin, Wang H. [et al.] // *J. Comp. Neurol.* 2003. Vol. 455. P. 499–512.
11. Ezure K., Tanaka I., Saito Y. Activity of brainstem respiratory neurones just before the expiration-inspiration transition in the rat // *J. Physiol.* 2003. Vol. 547. P. 629–640.
12. Glutamatergic neurons in the Kolliker-Fuse nucleus project to the rostral ventral respiratory group and phrenic nucleus: a combined retrograde tracing and in situ hybridization study in the rat / Yokota S., Oka T., Tsumori T. [et al.] // *Neurosci. Res.* 2007. Vol. 59. P. 341–346.
13. Дыхательный центр и регуляция его деятельности супрабульбарными структурами / Н. А. Меркулова, А. Н. Инюшкин, В. И. Беляков [и др.]. Самара: Самарский университет, 2007. 360 с.
14. Ведясова О. А., Романова И. Д., Ковалёв А. М. Механизмы регуляции дыхания структурами лимбической системы. Самара: Самарский университет, 2010. 170 с.
15. Vedyasova O. A., Kovalyov A. M. Respiratory responses to microinjections of GABA and penicillin into various parts of the ventral respiratory group // *Bull. Experim. Biol. Med.* 2012. Vol. 153. № 2. P. 173–176.
16. Hilaire G., Pasaro R. Genesis and control of the respiratory rhythm in adult mammals // *News Physiol. Sci.* 2003. Vol. 18. № 1. P. 23–28.
17. Feldman J. L., Del Negro C. A. Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm // *Nat. Rev. Neurosci.* 2006. Vol. 7. P. 232–242.
18. Botzinger expiratory-augmenting neurons and the parafacial respiratory group / M. G. Fortuna, G. H. West, R. L. Stornetta [et al.] // *J. Neurosci.* 2008. Vol. 28. P. 2506–2515.
19. Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals / J. C. Smith, H. H. Ellenberger, K. Ballanyi [et al.] // *Science.* 1991. Vol. 254. P. 726–729.
20. Onimaru H., Kumagawa Y., Homma I. Respiration-related rhythmic activity in the rostral medulla of newborn rats // *J. Neurophysiol.* 2006. Vol. 96. P. 55–61.
21. Schwarzacher S. W., Smith J. C., Richter D. W. Pre-Botzinger complex in the cat // *J. Neurophysiol.* 1995. Vol. 73. № 4. P. 1452–1461.

22. Respiratory rhythm generation: plasticity of a neuronal network / D. W. Richter, S. L. Mironov, D. Busselberg [et al.] // *Neuroscientist*. 2000. Vol. 6. P. 188–205.
23. Инюшкин А. Н. Влияние лейцин-энкефалина на мембранный потенциал и активность нейронов дыхательного центра крыс *in vitro* // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. 2005. Т. 91. № 6. С. 656–665.
24. Респираторные реакции при микроинъекциях ГАМК и баклофена в комплекс Бетцингера и комплекс пре-Бетцингера у крыс / О. А. Ведясова, Н. Г. Маньшина, Сафонов В. А. [и др.] // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. 2012. Т. 98. № 5. С. 618–626.
25. Respiratory reactions to microinjection of GABA and baclofen into the Betzinger and pre-Betzinger complexes in rats / O. A. Vedyasova, N. G. Man'shina, V. A. Safonov [et al.] // *J. Neurosci. Behav. Physiol.* 2014. Vol. 44. № 2. P. 231–237.
26. Беляков В. И., Меркулова Н. А., Инюшкин А. Н. Респираторные влияния сенсомоторной коры мозга у крыс и механизмы их реализации // *Бюлл. экспериментальной биологии и медицины*. 2002. № 4. С. 367–370.
27. State-dependent alteration of respiratory cycle timing by stimulation of the central nucleus of the amygdala / R. M. Harper, R. C. Frysinger, R. B. Trelease [et al.] // *Brain Res.* 1984. Vol. 306. P. 1–8.
28. Романова И. Д. Участие ядер миндалевидного комплекса в регуляции дыхания крыс // *Нейронауки. Теоретические и клинические аспекты*. 2005. Т. 1. № 1. С. 103–104.
29. Respiratory manifestations of panic disorder in animals and humans: a unique opportunity to understand how supramedullary structures regulate breathing / R. Kinkead, L. Tenorio, G. Drolet [et al.] // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2014. Vol. 204. P. 3–13.
30. Нейронная организация лимбико-(цингуло)-висцеральной рефлекторной дуги / О. Г. Баклаваджян, Л. Б. Нерсисян, Э. А. Аветисян [и др.] // *Успехи физиол. наук*. 2000. Т. 31. № 4. С. 11–23.
31. Беляков В. И. Значение зубчатых ядер (nucleus dentatus) мозжечка в реализации респираторных влияний сенсомоторной коры у крыс // *Физиология организмов в нормальном и экстремальном состояниях*. 2001. С. 171–173.
32. Zidichouski J. A., Easaw J. C., Jha-mandas J. H. Glutamate receptor subtypes mediate excitatory synaptic responses of rat lateral parabrachial neurons // *AJP Heart and Circulatory Physiol.* 1996. Vol. 270. P. 1557–1567.
33. Якунин В. Е., Алифанов А. В., Якунина С. В. Нейрофизиологические связи субъядер Келликера-Фузе с ретикулярными и дыхательными нейронами дыхательного центра продолговатого мозга // *Современные проблемы физиологии вегетативных функций: сб. науч. ст. Самара: Самарский университет*, 2001. С. 127–139.
34. Distinct brainstem and forebrain circuits receiving tracheal sensory neuron inputs revealed using a novel conditional anterograde transsynaptic viral tracing system / A. E. McGovern, A. K. Driessen, D. G. Simmons [et al.] // *J. Neurosci.* 2015. Vol. 35. № 18. P. 7041–7055.
35. The role of the paratrigeminal nucleus in vagal afferent evoked respiratory reflexes: A neuroanatomical and functional study in guinea pigs / A. K. Driessen, M. J. Farrell, S. B. Mazzone [et al.] // *Front. Physiol.* 2015. Vol. 6. P. 378–391.
36. Khozhai L. I. Distribution of GABAergic neurons in pneumotaxic center nuclei in the early postnatal period in norm and in prenatal deficiency of serotonergic system in rats // *Morfologija*. 2015. Vol. 147. № 1. P. 9–14.
37. Lumsden T. The regulation of respiration. Part I // *J. Physiol.* 1923. Vol. 58. P. 81–91.
38. Ballanyi K., Onimaru H., Homma I. Respiratory network function in the isolated brainstem-spinal cord of newborn rats // *Prog. Neurobiol.* 1999. Vol. 59. P. 583–634.
39. Respiratory responses to chemical stimulation of the parabrachial nuclear complex in the rabbit / D. Mutolo, F. Bongiani, M. Cafì [et al.] // *Brain Research*. 1998. Vol. 807. P. 182–186.
40. Gautier H., Bernard F. Respiratory effects of pneumotaxic center lesions and subsequent vagotomy in chronic cats // *Respir. Physiol.* 1975. Vol. 23. P. 71–85.
41. Пневмотаксический центр. URL: <http://meduniver.com/Medical/Physiology/881>. (дата обращения: 27.07.16).

42. Fulwiler C. E., Saper C. B. Subnuclear organization of the efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat // *Brain Res.* 1984. Vol. 319. № 3. P. 229–259.
43. Bianchi A. L. Inspiratory onset termination induced by electrical stimulation on the brain // *J. Respir. Physiol.* 1982. Vol. 50. P. 23–40.
44. Organization of cortical, basal forebrain, and hypothalamic afferents to the parabrachial nucleus in the rat / M. M. Moga, H. Herbert, K. M. Hurley [et al.] // *J. Comp. Neurol.* 1990. Vol. 295. P. 624–661.
45. Ezure K., Tanaka I. Distribution and medullary projection of respiratory neurons in the dorsolateral pons of the rat // *Neurosci.* 2006. Vol. 141. P.1011–1023.
46. Herbert H., Moga M. M., Saper C. B. Connections of the parabrachial nucleus with the nucleus of the solitary tract and the medullary reticular formation in the rat // *J. Comp. Neurol.* 1990. Vol. 293. № 4. P. 540–580.
47. Role of parafacial nuclei in control of breathing in adult rats / R. T. R. Huckstepp, K. P. Cardoza, L. E. Henderson [et al.] // *J. Neurosci.* 2015. Vol. 35. № 3. P. 1052–1067.
48. Role of the pons in hypoxic respiratory depression in the neonatal rat / Y. Okada, A. Kawai, K. Muckenhoff [et al.] // *Respir. Physiol.* 1998. Vol. 111. P. 55–63.
49. Interactions between respiratory oscillators in adult rats / R. T. R. Huckstepp, L. E. Henderson, K. P. Cardoza [et al.] // *eLife.* 2016. Vol. 5 URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4907693/> (дата обращения: 27.07.16).
50. Neural mechanisms underlying respiratory rhythm generation in the lamprey / F. Bongianni, D. Mutolo, E. Cinelli [et al.] // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2016. Vol. 224. P. 17–26.
51. Alheid G. F., Milsom W. K., McCrimmon D. R. Pontine influences on breathing: an overview // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2004. Vol. 143. P. 105–114.
52. Song G., Yu Y., Poon C.-S. Cytoarchitecture of pneumotaxic integration of respiratory and nonrespiratory information in the rat // *J. Neurosci.* 2006. Vol. 26. №. 1. P. 300–310.

PARTICIPATION PONS STRUCTURES IN THE REGULATION OF BREATHING

T. E. Kovaleva

The article presents the analysis of literary data on the current understanding of the mechanisms of involvement of structures of the Pons in regulation of bulbar respiratory center. Presents basic information about location, connections, and types a pattern of neuronal activity included in pontine respiratory group. Considered the main neural compartments of the Pons, such as pneumotaxic center and pontine respiratory group. Presents literature data about mechanisms of interaction of these structures with neural groups in the bulbar respiratory center. Shows age characteristics of the location and functioning of respiratory neurons in paratrigeminal and parafacials groups this respiratory center.

Key words: regulation of breathing, the respiratory center, pneumotaxic complex, pontine respiratory group, paratrigeminal area, parafacial respiratory group.

Статья поступила в редакцию 09.09.2016 г.

© Kovaleva T. E., 2016.
Kovaleva Tatyana Evgenievna,
(kovalova.t.e@gmail.com),
postgraduate student of the Human
and Animal Physiology Department
of the Samara University,
443086, Russia, Samara, Moskovskoye Shosse, 34.