

ГЛАВА 6. РЕГУЛИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА

Н.П. Ерофеев

CHAPTER 6. REGULATORY FUNCTION OF THE RESPIRATORY CENTER

Nikolai P. Erofeev

Управление дыханием осуществляют дыхательные центры. Их регуляторное действие заключается в обеспечении оптимального газообмена в тканях и органах, будь то в покое, во время физических упражнений или в болезни.

В основе регуляции вентиляции легких лежит природное автоматическое чередование вдоха и выдоха, т. е. ритм дыхания. Свидетельством тому являются общепризнанные факты:

- У здорового человека ритм дыхания, как и ритм сердечных сокращений, задается автоматической деятельностью систем клеток и не требует сознательного участия.
- Периодичность дыхательных движений (ДД) по воле человека может быть изменена, хотя добровольный контроль ограничен во времени.
- Сильные автоматические механизмы нейронного контроля достаточно быстро подавляют сознательный контроль после того, как человек намеренно прекратит дыхание.
- Здоровым людям не нужно беспокоиться о том, что во сне они забудут дышать.
- Включение произвольной регуляции дыхания необходимо для разговоров, пения, смеха и других поведенческих проявлений.

В результате дыхание как ритмичный двигательный процесс находится под автоматическим и сознательным контролем. Такая система регуляции поддерживает в организме человека множество контролируемых переменных в пределах их гомеостатического диапазона, а также отвечает за быстрое изменение вентиляции в ответ на часто непредсказуемые стимулы. Это свидетельствует о том, что с первого до последнего вдоха дыхание постоянно поддерживается и регулируется в соответствии с метаболическими, поведенческими и экологическими потребностями человека. Например, при беспокойстве или физических упражнениях дыхание учащается. При нехватке воздуха человек задыхается и с облегчением делает вдох, когда воздушный поток возобновляется. Тем не менее, несмотря на всю свою сложность, дыхание контролируется очень небольшой сетью нейронов в стволе головного мозга (ГМ).

Ключевыми физиологическими показателями, отражающими функцию системы регуляции

дыхания, являются ритм дыхания и его паттерн (рис. 1).

Рис. 1 в общем виде дает представление о том, что дыхательный ритм создается сетью нейронов, расположенных в вентролатеральной области продолговатого мозга. Взаимодействие сети этих нейронов с не-

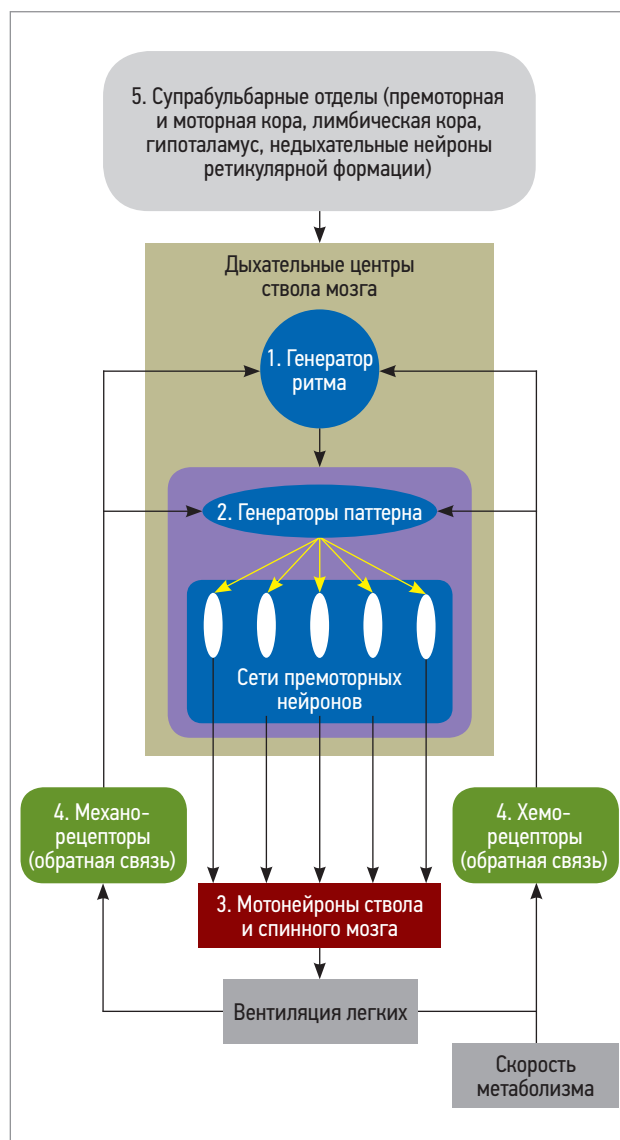


Рис. 1. Общая схема регуляции дыхания (по Greer J.J., Funk G.D., 2013 [1])

сколькими другими дыхательными ядрами, расположенными в продолговатом мозге (*medulla oblongata*) и Варолиевом мосте (*pons Varolii*), формирует окончательный паттерн респираторного ритма, который координирует активацию диафрагмы, мышц грудной клетки, брюшной полости и верхних дыхательных путей [1, 2]. Наряду с этим существует постоянная обратная связь от механорецепторов в легких, дыхательных путях и дыхательных мышцах, которые помогают формировать двигательный паттерн дыхания. Обратная связь от центральных и периферических хеморецепторов (ЦХР и ПХР) регулирует уровень вентиляции в соответствии с метаболическими требованиями и поддерживает гомеостаз. Двигательные ядра ствола ГМ и спинного мозга (СМ) иннервируют инспираторные мышцы и мышцы дыхательных путей соответственно. Система контроля дыхания динамична, пластична и способна удовлетворить огромный спектр метаболических и поведенческих требований. Несмотря на свою надежность, нейронный контроль дыхания нарушается при определенных патологических состояниях.

Далее будет последовательно рассмотрен вклад 5 приведенных на рис. 1 компонентов схемы в формирование генерации ритма, его модуляции и паттерна дыхания. Но прежде необходимо привести определения дыхательного драйва, дыхательного ритма и паттерна дыхания.

Дыхательный драйв (от англ. *drive* – движение) – это способность дыхательного центра генерировать вдохи, адекватные по ритму, частоте и глубине, в соответствии с метаболическими запросами здорового человека.

Ритм дыхания – это процесс нормального дыхания человека, характеризующийся относительно регулярными и постоянными частотой чередования дыхательных фаз и объемами вдоха.

Паттерн (образец, рисунок) *дыхания* – это комплекс скоростных (частота дыхания) и объемных (дыхательный объем) показателей, характеризующих структуру дыхательного цикла человека и легочной вентиляции в целом при синхронном движении диафрагмы и грудной клетки.

Организм избирает такой паттерн дыхания, при котором требуемый уровень альвеолярной вентиляции достигается с наименьшей затратой энергии на работу дыхательных мышц. В клинической практике исследование изменений, которым подвергаются перечисленные показатели, может служить ключом к раннему распознаванию болезни. Хотя такие изменения могут быть неспецифичными, во многих случаях их отслеживание позволяет непосредственно поставить диагноз. Тщательный анализ частоты и характера дыхания – важная часть физического обследования и простого наблюдения за дыхательным циклом (частотой, ритмом, объемом вдоха и дыхательными усилиями). При этом наиболее информативна частота вдоха, так как это активная фаза, которая легко поддается определению и подсчету

и тем самым позволяет судить о частоте дыхания. Проводя обследование, необходимо обращать внимание на расширение грудной клетки, происходящее на вдохе, – оно должно быть одинаковым в течение каждого дыхательного цикла.

Дыхательный ритм

Дыхание – совокупный процесс, включающий собственно ДД (механический генератор ритма дыхания) и нервный контроль управления ими (нервный генератор ритма дыхания) [3]. Легкие беспрерывно наполняются воздухом путем периодических ДД скелетных мышц диафрагмы и грудной клетки. Нормальный цикл ДД стереотипен и состоит из 2 фаз – вдоха и выдоха (рис. 2А).

В фазе вдоха активность диафрагмального нерва постепенно увеличивается в течение 0,5–2 с, а в начале выдоха резко снижается (рис. 2Б). Постепенное увеличение активности инспираторных мотонейронов, нервов и мышц помогает обеспечить плавное увеличение объема легких. В состоянии покоя вдох плавно переходит в выдох с частотой 10–15 мин⁻¹ и определяется сокращениями инспираторных мышц. Весь цикл при этом занимает 4–6 с, где на вдох приходится 1,5–2,5 с, а на выдох – 2,5–3,5 с. Ритмично возрастающие, а вслед за тем уменьшающиеся сокращения инспираторных (только в покое) и экспираторных дыхательных мышц задаются специальными центрами в нервной системе. Эти центры определяют нервный ритм ДД, цикл которого включает 3 фазы, представленные на рис. 2Б: инспирацию (I), пассивную экспирацию (постинспирацию; PI) и активную экспирацию (E2).

С началом фазы I диафрагма и наружные межреберные мышцы активно сокращаются. Объем грудной клетки увеличивается, что приводит к движению воздуха в легкие. Инспирация – это активный процесс, требующий активации премоторных и моторных нейронов, которые управляют инспираторными мышцами (диафрагмой и наружными межреберными мышцами), а также мышцами верхних дыхательных путей. На вдохе электрическая активность диафрагмального нерва постепенно нарастает, сопровождаясь сокращением диафрагмы (рис. 2), а на выдохе быстро снижается.

В течение фазы PI мотонейроны вдоха все еще активны (рис. 2Б), а объем легких остается максимальным вплоть до конца инспирации. Следует обратить внимание на то, что фаза постинспирации обеспечивается в основном пассивным расслаблением инспираторных мышц. Поэтому с позиции ДД ее правомерно называть фазой *пассивной экспирации* (E1). Это обычная часть дыхательного цикла у здоровых людей в состоянии покоя, начинающаяся еще во время инспирации. Эластичная отдача легких и стенки грудной клетки плавно контролирует пассивное возвращение диафрагмы и грудной клетки в равновесное состояние (т. е. функциональной остаточной емкости), как и активность

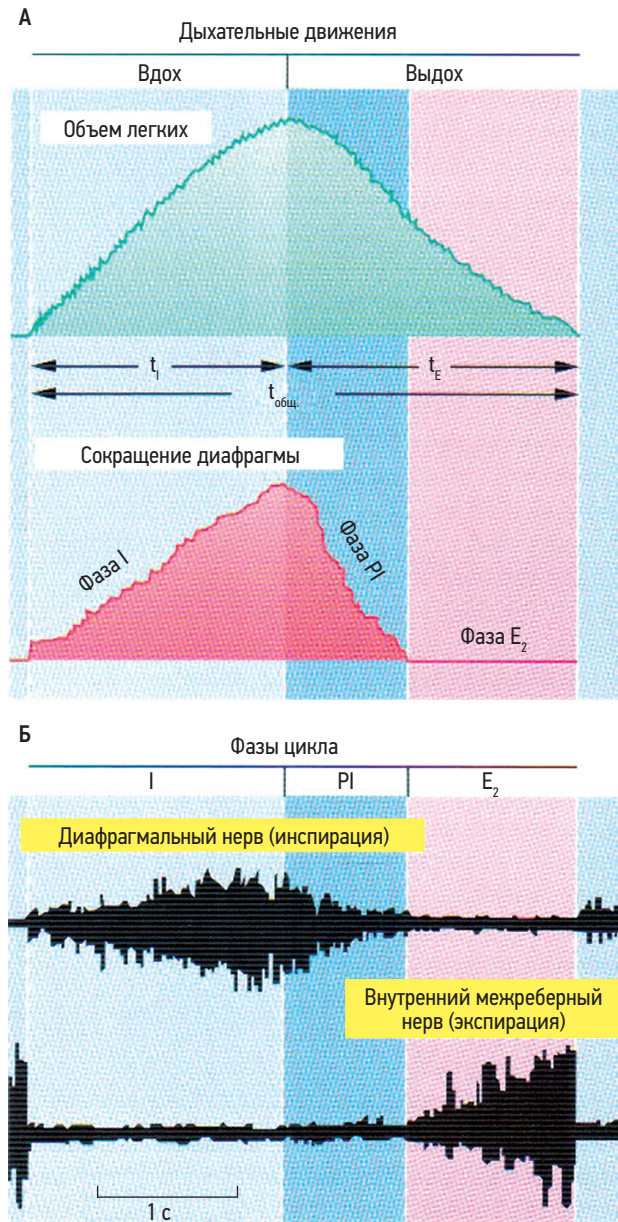


Рис. 2. Ритм дыхательных движений; А – нервный ритм дыхательных движений; Б – регистрация электрической активности диафрагмального нерва и межреберных нервов, иннервирующих *mm. intercostales*, которая поясняет степень возбуждения нервов, отвечающих за инспирацию и экспирацию (по Шмидт Р.Ф. и др., 2019 [4])
Примечание: t_1 – время вдоха; t_E – время выдоха; $t_{\text{общ}}$ – время полного цикла; фаза I – фаза инспирации; фаза PI – фаза постинспирации; фаза E2 – фаза активной экспирации.

инспираторных мотонейронов, а также диафрагмального нерва (рис. 2). У здоровых людей постинспирация зависит исключительно от постоянной времени, а следовательно, от податливости и сопротивления дыхательной системы. Постинспираторная двигательная активность увеличивает время до того момента, когда дыхательная система достигает объема легких в конце выдоха. Тем самым обеспечивается ламинарный поток воздуха во время выдоха, а также увеличивается продолжительность газообмена в альвеолах. Постинспирация особенно важна для генерации речи.

На протяжении фазы E2 электрическая активность диафрагмального нерва не регистрируется (рис. 2). Однако в условиях, когда уровень ДД повышается, например при физических нагрузках, появляется повышенная потребность в активном выталкивании воздуха из легких, что требует задействования экспираторных мышц. Электрическая активность внутреннего межреберного нерва (иннервирующего внутренние межреберные мышцы) и других экспираторных нервов и мышц, включая мышцы живота, постепенно возрастает (рис. 2). Это является примером того, как центральный генератор ритма в стволе ГМ под влиянием сенсорной обратной связи модулирует и изменяет интегрированный моторный отклик системы регуляции дыхания.

Плавный переход между 3 фазами дыхания и активацию противоположных групп мышц обеспечивают множественные нервные связи между нервными сетями дыхательных центров.

Краткая характеристика дыхательных движений во время фаз вдоха, пассивного и активного выдоха

ДД мышц вдоха. Мышцами вдоха являются диафрагма и наружные межреберные мышцы. Вдох заключается в постепенном сокращении мышечной части диафрагмы: ее купол, двигаясь в направлении брюшной полости, освобождает все большее пространство для увеличения объема легких. Одновременно сокращение наружных межреберных мышц расширяет грудную клетку.

ДД мышц во время пассивного выдоха. Эта фаза начинается еще во время вдоха, когда сокращения инспираторных мышц ослабевают лишь незначительно. На данном этапе растянутые во время вдоха эластичные элементы тканей легких и грудной клетки начинают сжиматься (возвращаться в исходное состояние после растяжения), в результате чего объем грудной полости уменьшается. Поэтому у здоровых людей 1-я фаза выдоха совершается пассивно без всякого участия экспираторных мышц. В фазе PI мышцы вдоха расслабляются плавно под контролем диафрагмального нерва – *n. phrenicus* (рис. 2). Постинспирация стабилизирует дыхательный ритм, поскольку продолжает абсолютно каждую фазу инспирации.

ДД мышц во время активного выдоха. Фаза E2 – активная: вследствие интенсивных сокращений экспираторных внутренних межреберных мышц и экспираторных мышц брюшной стенки давление в брюшной полости возрастает и купол диафрагмы «выталкивается» вверх. В результате пространство, занимаемое легкими, активно уменьшается.

Далее будут представлены актуальные знания и гипотезы, касающиеся генерации дыхательного ритма и паттернов дыхания, а также роли торможения во взаимодействии между нейронными респираторными сетями ствола ГМ [1, 5]. Многие десятилетия экспериментальные исследования

были сосредоточены вокруг основных процессов, контролирующих генерацию дыхательного ритма. Действительно, давний вопрос об управлении дыханием заключается в том, чтобы описать участие независимых колебательных нейронных сетей ствола ГМ в контроле уже описанных 3 фаз ДД. Совсем недавно была сформулирована современная теория и описаны сети, ответственные за вдох, пассивный выдох и активный выдох [6].

Дыхательные центры

Дыхательные центры образованы билатеральной сетью взаимосвязанных популяций респираторных нейронов продолговатого мозга и Варолиева моста [7] (рис. 3). Разрушение этих центров, обеспечивающих скоординированную работу дыхательных мышц, неизбежно ведет к необратимому прекращению дыхания. Каждая фаза ДД функционально и молекулярно генерируется гетерогенными группами нейронов:

- 1) вентральной респираторной группой (ВРГ) в продолговатом мозге;
- 2) респираторной группой Варолиева моста мозга (РГВМ).

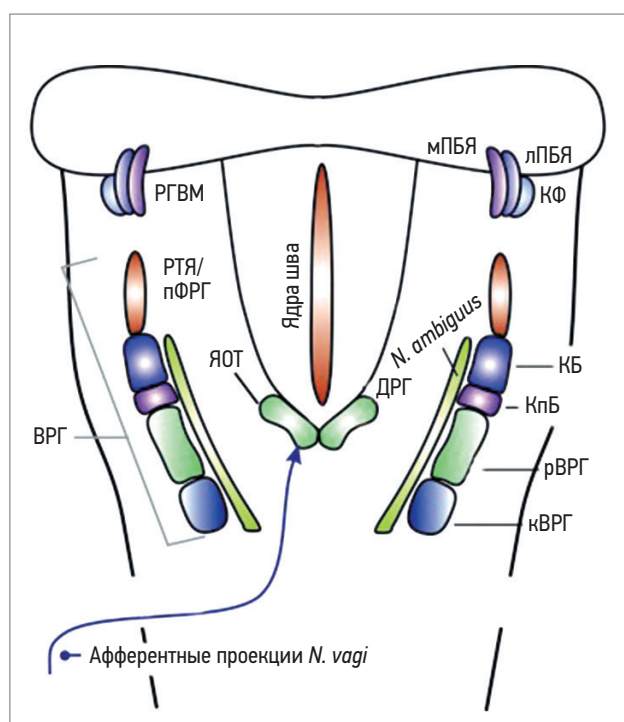


Рис. 3. Основные области респираторных нейронов на дорсальной поверхности продолговатого мозга и Варолиева моста головного мозга, задающие и модулирующие дыхательный ритм (по Bautista T.G. et al., 2014 [7])

Примечание: РГВМ – респираторная группа сети нейронов Варолиева моста; лПБЯ – латеральное парабрахияльное ядро; мПБЯ – медиальное парабрахияльное ядро; КФ – Келликера-Фузе ядро; РТЯ/пФРГ – ретротрапецевидное ядро/парафациальная респираторная группа; ЯОТ – ядро одиночного тракта; ДРГ – дорсальная респираторная группа; КБ – комплекс Бётцингера; КпБ – комплекс пре-Бётцингера; ВРГ – вентральная респираторная группа; рВРГ – ростральная часть вентральной респираторной группы; кВРГ – каудальная часть вентральной респираторной группы.

Вентральная респираторная группа нейронов

ВРГ содержит различные типы респираторных нейронов, идентифицированных по их активации во время фазы вдоха или выдоха дыхательного цикла (рис. 3). Генерация и поддержание базового дыхательного ритма в основном происходит в самой ростральной области ВРГ как результат взаимодействия ее нейронных сетей. Бульбоспинальные нейроны в каудальной области ВРГ не участвуют в ритмогенезе.

ВРГ состоит из двух длинных гетерогенных симметричных столбов нервных клеток. Нейроны столбов сосредоточены глубоко под дном IV желудочка в *ретиккулярной формации* вентролатеральных частей продолговатого мозга [7]. Столбы простираются рострально от 1-го шейного сегмента до каудального конца лицевого ядра – ретротрапецевидных ядер (РТЯ) и смежных с ними ядер парафациальной респираторной группы (пФРГ). Неоднородность нейрональной организации ВРГ подтверждается нейроанатомическими данными. Модульная организация ВРГ также доказана экспериментами: у кошек и крыс химическая активация нейронов в субрегионах ВРГ вызывает различные возбуждающие или тормозящие респираторные реакции в зависимости от конкретного места.

Показано, что активация небольших отдельных сегментов ВРГ, имеющих специализированные функциональные роли, изменяет либо генерацию дыхательного ритма (т. е. частоту дыхания), либо паттерн ДД (т. е. дыхательный объем или увеличение или уменьшение паттернов разряда двигательных нервов) [8].

Эфферентные пути от дыхательных нейронов ВРГ формируют межнейронные связи (сети) как в пределах бульбарного отдела дыхательного центра (*проприобульбарные связи-сети*), так и с выше и ниже лежащими нейронами, включенными в регуляцию процесса дыхания, в частности с α -мотонейронами, контролирующими мышцы вдоха (*бульбоспинальные связи-сети*).

Проприобульбарные связи реализуются с помощью коротких аксонов и ограничиваются границами только бульбарного отдела ствола ГМ (дыхательного центра). Синаптические взаимодействия между различными типами дыхательных нейронов в пределах стволовой части дыхательного центра, например между инспираторными и экспираторными, модулируют паттерн дыхания через их активность на основе реципрокных отношений. Бульбоспинальные аксоны образуют синапсы на α -мотонейронах, иннервирующих инспираторные мышцы: диафрагму и наружные межреберные мышцы.

Кроме того, нейроны ВРГ иннервируют мышцы глотки и гортани, а также внутренние органы грудной клетки и живота. Таким образом, ВРГ играет мощную эфферентную роль, по сравнению с дорсальной респираторной группой (ДРГ). Вся сенсорная информация, связанная с функцией легких, поступает

в ВРГ косвенно через ДРГ. Пространственно ВРГ располагается в пределах ядра *n. ambiguus* и *n. retroambiguus*. Все нейроны ВРГ взаимосвязаны в пределах собственной сети, а также взаимодействуют со смежными сетями нейронов. Показано, что они функционально связаны с нейронами симпатического и парасимпатического отделов, контролирующими электрическую и сократительную активность миокарда. В ближайшем соседстве с ВРГ находятся нейроны, определяющие хемочувствительность в центральной нервной системе (ЦНС).

Обычно каждый столб ВРГ делится на 4 сегмента (рис. 3), которые обозначаются как комплекс Бётцингера (КБ), комплекс пре-Бётцингера (КпБ), роstralный сегмент ВРГ (рВРГ) и каудальный сегмент ВРГ (кВРГ). Отдельные сегменты ВРГ выполняют различные функции.

Комплекс Бётцингера (КБ) представляет собой передний регион ВРГ, анатомически перекрывающийся с РТЯ/пФРГ. Он содержит популяции глицинергических экспираторных нейронов. Их аксональные проекции, оканчивающиеся на медуллярных и спинномозговых мотонейронах, активируют экспираторные мышцы при нормальном дыхании (рис. 3). Таким образом, КБ, тормозя вдох, участвует в формировании фазы Р1 и при необходимости усиливает экспираторную активность в фазе Е2.

Комплекс пре-Бётцингера (КпБ) был локализован в составе ВРГ коллективом под руководством Дж. Фелдмана в 1991 г. [6]. Исследования этой группы показали, что нейроны в области КпБ обладают спонтанной допороговой амплитудной электрической активностью даже в изолированном виде. При этом их удаление или блокирование связей ведет к остановке дыхания. Ритм их активности порождается эндогенными колебаниями возбудимости, возникающими с установленным периодом. Поэтому респираторные нейроны КпБ с низким порогом величины мембранного потенциала (МП) относят к типу пейсмекерных нейронов. Сеть нейронов, образующих КпБ, признана основным источником ритмогенеза — создателем базового ритма дыхания (и, в частности, инспираций). В дальнейшем ритм нейронального дыхания, создаваемый пейсмекерными клетками КпБ, напрямую (моносинаптически) передается на мотонейроны СМ, иннервирующие диафрагму для ее сокращения. Тем самым задается двигательный ритм дыхания. КпБ идентифицирован у грызунов, кошек и людей. Нарушения активности нейронной сети внутри КпБ либо *in vivo*, либо *in vitro* выключают дыхательный ритм. Ритмогенез в КпБ может варьироваться в зависимости от метаболических, поведенческих и экологических условий организма. КпБ содержит и другие типы нейронов кроме пейсмекерных. Здесь присутствует большое количество проприобульбарных нейронов, имеются бульбоспинальные нейроны и черепные мотонейроны. Механизмы, ответственные за генерацию инспирации, будут рассмотрены подробно ниже.

Роstralная часть ВРГ (рВРГ) содержит большую часть диафрагмальных премоторных бульбоспинальных нейронов. Они напрямую (моносинаптически) усиливают возбуждение мотонейронов, иннервирующих диафрагму [9, 10], как показано на рис. 3. В качестве моносинаптического нейротрансмиттера в этой передаче возбуждения используется глутамат. Доказано, что нейроны рВРГ не влияют на дыхательный ритм. Эта группа нейронов подавляется КБ на выдохе и возбуждается КпБ на вдохе. Эти ритмически чередующиеся влияния, наряду с модулирующими входами из других областей понтомедуллярной сети нейронов, отвечают за формирование и управление паттерном инспираторной активности рВРГ.

Каудальная часть ВРГ (кВРГ) содержит премоторные нейроны, аксоны которых, образуя синапсы на двигательных нейронах грудного и поясничного отделов СМ, иннервируют дополнительные мышцы выдоха (брюшные и внутренние межреберные; рис. 3) [7]. Таким образом, модуляция каудальных нейронов ВРГ может происходить из возбуждающих входов от РТЯ/пФРГ и, возможно, из КБ. Однако общее мнение заключается в том, что каудальные нейроны ВРГ не участвуют в респираторном ритмогенезе во время нормального дыхания. В то же время кВРГ (как и КБ) участвует в важных рефlekсах верхних дыхательных путей, которые требуют модуляции фазы выдоха (например, удлинение выдоха при кашле и рвоте). Получая нисходящие сигналы от нейронов околотоводопроводного серого вещества в среднем мозге, нейроны кВРГ участвуют в координации дыхания при разговоре и пении преимущественно во время активного выдоха. Интересно, что нейроны кВРГ управляют краткой остановкой дыхания для улучшения целенаправленной деятельности, например когда человека прицеливается во время стрельбы из лука.

Ретротрапециевидное ядро/парафациальная респираторная группа (РТЯ/пФРГ) — это 2 функционально отдельные группы нервных клеток, которые лежат рядом друг с другом вентральнее и медиальнее ядра лицевого нерва (с некоторым анатомическим перекрытием с ним; рис. 4).

На рис. 4 показано расположение КБ, КпБ, постинспираторного комплекса (ПК) и нейронной сети, включающей РТЯ/пФРГ. Серым цветом обозначены некоторые двигательные ядра ствола ГМ, в частности ядро VII пары черепно-мозговых нервов *n. facialis* и *n. ambiguus* (двойное ядро). Пунктирными линиями обозначены примерные границы горизонтального среза между Варолиевым мостом и продолговатым мозгом. Приблизительные границы поперечных срезов, разделяющих КпБ и ПК, находятся на стыке двух прямоугольников в центре схемы.

В отличие от большинства нейроанатомических структур, РТЯ было открыто сравнительно недавно, когда выявили тонкий слой не очень плотно упакованных нейронов, лежащих между ядром *n. facialis*

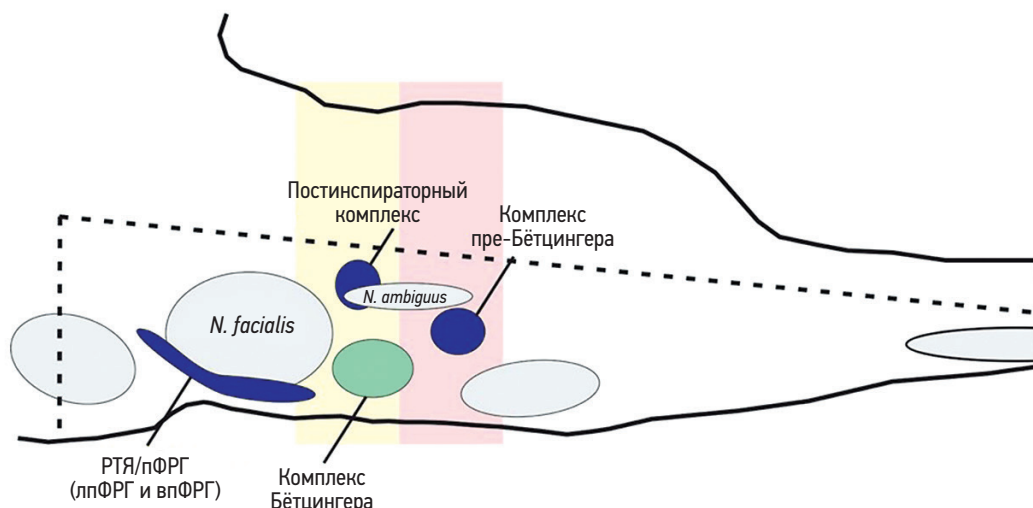


Рис. 4. Схема расположения нейронных сетей парафациальной респираторной группы в составе вентральной респираторной группы в сагиттальной проекции (по Anderson T.M., Ramirez J.M., 2017 [11])

Примечание: РТЯ/пФРГ – ретротрапецевидное ядро/парафациальная респираторная группа; лпФРГ – латеральная парафациальная респираторная группа; впФРГ – вентральная парафациальная респираторная группа.

и вентральной поверхностью продолговатого мозга (рис. 4). РТЯ принимает участие в поддержании нормального дыхания, соответствующего уровню метаболизма: многочисленные исследования показали, что эта структура является одним из участков локализации ЦХР в стволе ГМ [11]. Оказалось, что на нейронах РТЯ конвергирует множество афферентных сигналов, исходящих от нескольких центральных хеморецепторных зон вентральной поверхности продолговатого мозга (высокочувствительных к уровню углекислого газа – CO_2), а также от ПХР каротидного тельца (чувствительных преимущественно к низкому уровню кислорода (O_2) и в меньшей степени к обнаружению CO_2). Эта поступающая в РТЯ информация рассматривается как «побуждение» к активации вдоха. Совсем недавно было установлено, что хемочувствительные нейроны РТЯ являются глутаматергическими проприобульбарными интернейронами, которые избирательно через нейроны ВРГ иннервируют гладкую мускулатуру дыхательных путей и другие области продолговатого мозга, необходимые для регуляции дыхания.

Латеральная парафациальная респираторная группа (лпФРГ) расположена роstralнее ВРГ (рис. 4). В экспериментах последних лет установлено, что анатомически и функционально нейроны пФРГ отличаются от смежных и частично перекрывающихся с ними хемочувствительных нейронов РТЯ [12].

Нейроны пФРГ состоят из лпФРГ, размещенной более латерально и дорсально, и вентральной парафациальной респираторной группы (впФРГ), которая расположена более медиально (рис. 5).

Нейроны лпФРГ обладают внутренними условно ритмогенными свойствами и при определенных условиях играют ключевую роль в генерации активного выдоха, задействуя для этого экспираторные брюшные мышцы. У нейронов впФРГ ритмогенные свойства не обнаружены. Ритмогенные свойства

нейронов лпФРГ проявляются при взаимодействии с инспираторным центром КпБ для формирования координации паттернов инспираторной и экспираторной активности. В результате реципрокного согласования своей деятельности только один из двух генераторов ритма лпФРГ или КпБ может быть максимально активным одновременно. Антагонистические взаимосвязи реализуются, как показано на рис. 5. Инфляция (увеличение объема и наполнение воздухом) легких снижает фазу активной инспирации нейронов КпБ и усиливает фазу активной

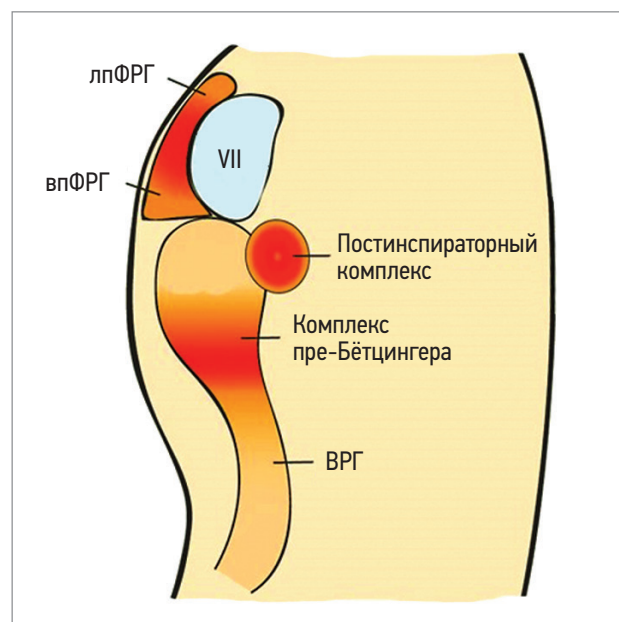


Рис. 5. Схема расположения нейронов латеральной и вентральной парафациальных респираторных групп, а также нейронов постинспираторного комплекса в продолговатом мозге (по Del Negro C.A. et al., 2018 [12])

Примечание: лпФРГ – латеральная парафациальная респираторная группа; впФРГ – вентральная парафациальная респираторная группа; ВРГ – вентральная респираторная группа.

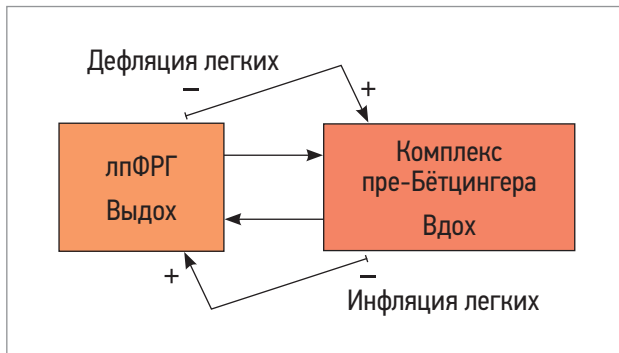


Рис. 6. Схема взаимотормозных связей, предотвращающих одновременную активацию групп мышц активного вдоха и активного выдоха (по Del Negro C.A. et al., 2018 [12])

Примечание: лпФРГ – латеральная парафациальная респираторная группа.

экспирации нейронов лпФРГ, что в конечном итоге приводит к дефляции (уменьшению объема) легких (рис. 6).

Важно отметить, что ГАМК- и глицинергические нейроны лпФРГ (ГАМК – гамма-аминомасляная кислота) активируются, т. е. проявляют свои ритмогенные свойства, только в условиях высокой метаболической потребности. Например, это происходит при выполнении тяжелой физической работы, при гиперкапнии и гипоксии, а также в позах, затрудняющих пассивный выдох. В дыхании, которое осуществляется в состоянии покоя, нейроны лпФРГ обычно не принимают участия.

Постинспираторный комплекс

Эта популяция респираторных нейронов имеет четкую анатомическую привязку (рис. 5). Расположение нейронов постинспираторного комплекса (ПК) недавно идентифицировано каудально от *n. facialis* и медиально и дорсально по отношению к ростральной части ядра *n. ambiguus*, а также рострально от КпБ (рис. 5) [12]. Проведенные электрофизиологические, иммуногистохимические и оптогенетические исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что нейроны ПК являются условно ритмогенными, а при их активации во взаимодействии с нейронами КпБ *in vivo* проявляют ритмогенные свойства, что инициирует постинспираторную фазу дыхательного ритма и позволяет управлять ею. Установлены тормозные и возбуждающие синаптические контакты между этой ритмогенной сетью и КпБ. Обмен синаптическими связями между ПК и КпБ помогает координировать синхронизацию и фазную структуру (взаимное чередование) дыхательных ритмов инспирации и постинспирации. Подобные взаимоотношения между генераторами ритмов вентиляции легких не только координируют ДД, но и выполняют недыхательные функции. Ритм смены инспирации на постинспирацию у здорового человека тесно согласован с важными формами поведения, такими как вокализация, глотание, кашель и т. п. Такое контролируемое ПК активное «поведе-

ние» фазы постинспирации (ее продолжительность и четкое согласование с инспирацией) предотвращает, например, аспирацию пищи в дыхательные пути. Глутамат- и холинергические нейроны составляют возбуждающую основу этой сети, в то время как ГАМК-ергическое торможение устанавливает время и координацию с инспирацией. Неспособность к такой координации может привести к аспирационной пневмонии, которая является ведущей причиной смерти при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции и других нейродегенеративных заболеваниях. Следовательно, ПК нейронов обладает свойствами автономной генерации ритма и необходим и достаточен для постинспираторной активности *in vivo*.

Респираторная группа Варолиева моста мозга

РГВМ представляет собой двустороннюю понтомедулярную респираторную сеть, включающую ядра Келликера–Фьюза (КФ), а также латеральное и медиальное парабрахияльные ядра (соответственно лПБЯ и мПБЯ, см. рис. 3). Эти респираторные сети нейронов *не участвуют* в формировании ритма дыхания, но оказывают модулирующее влияние на паттерн дыхания. Хотя функциональная роль Варолиева моста в контроле дыхательного ритма и паттерна дыхания не полностью установлена, показано опосредованное вышеупомянутыми областями моста модулирующее действие на вдох. Происходит постинспираторное сужение голосовой щели, увеличивающее сопротивление потоку воздуха во время инспирации. Это обеспечивает плавный процесс постинспирации и координацию всего дыхательного ритма. Респираторные нейроны моста мозга модулирует дыхание не только для обеспечения газообмена, но и для различных видов поведения, не связанных непосредственно с дыхательной функцией, таких как общение, потребление пищи, защита дыхательных путей от попадания пищи и обнаружение запаха.

Голубое пятно

Голубое пятно (ГП) расположено в дорсальном отделе Варолиева моста и содержит > 80% хемочувствительных нейронов, участвуя, таким образом, в центральной хеморецепции, реагируя на уровень CO_2 . Локальная гиперкапния и ацидоз в области ГП стимулируют вентиляцию легких, а разрушение ГП исключает усиление вентиляции, вызванное ростом CO_2 . Что касается регуляции дыхания, было показано, что нейроны ГП могут модулировать активность дыхательных центров ствола ГМ.

Дорсальная респираторная группа нейронов

ДРГ занимает каудальную треть ЯОТ (рис. 3) и является местом расположения релейных (переключаемых, 2-го порядка; рис. 7) нейронов.

Здесь информация, поступающая от рецепторов растяжения легких и ПХР аортальных и каротидных телец, переключается на респираторные нейроны

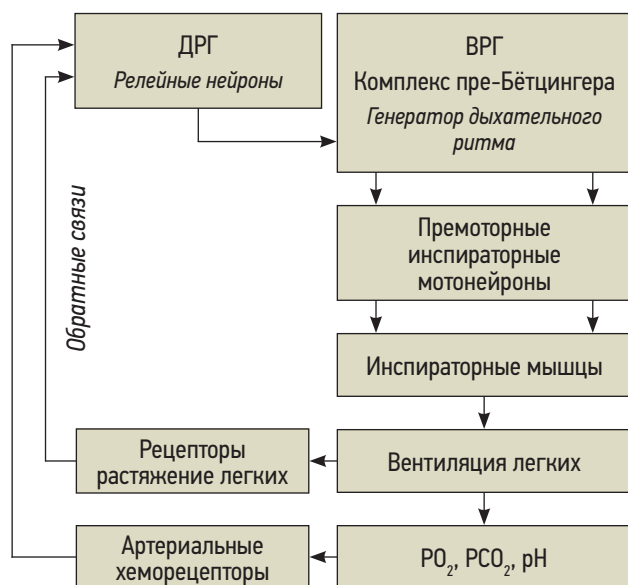


Рис. 7. Схема участия дорсальной респираторной группы в регуляции дыхания

Примечание: ДРГ – дорсальная респираторная группа; ВРГ – вентральная респираторная группа; PO_2 – парциальное давление кислорода; PCO_2 – парциальное давление углекислого газа.

КпБ и другие нейронные сети, которые модулируют паттерн дыхания в зависимости от состояния метаболизма, деятельности человека, а также состояния окружающей среды. Таким образом, в нейронной сети ДРГ сосредотачивается важная афферентная информация о степени раздувания легких, просвета дыхательных путей и уровня артериального парциального давления кислорода и углекислого газа (PO_2 и PCO_2 соответственно). Эти сигналы приходят в ДРГ по блуждающим и языкоглоточным нервам от сенсорных нейронов (точнее, окончаний их аксонов) в легких, стенках воздухоносных путей и дуге аорты и каротидном синусе. Из вышеизложенного следует, что нейронная сеть ДРГ не принимает участия в ритмогенезе. Как уже было сказано, являясь частью респираторной нейронной сети ЯОТ, нейроны ДРГ модулируют дыхание через проекции на компоненты вентральной респираторной группы, РТЯ и РГВМ.

Релейные нейроны ДРГ, являясь первичной мишенью афферентов от ПХР и рецепторов растяжения легких, обеспечивают важную гомеостатическую обратную связь в отношении PO_2 , PCO_2 , pH и степени вентиляции легких, а также служат важным источником активации респираторных нейронов КпБ. Большинство сенсорных афферентов к ЯОТ, по-видимому, в качестве медиатора используют глутамат.

Следует добавить, что афферентные волокна блуждающего нерва, исходящие из рецепторов с медленной и быстрой адаптацией к степени раздувания легких, участвуют в респираторных рефlekсах, включая классический рефлекс Геринга–Брейера, при которых раздувание легких прекращает продолжающийся вдох, а если наполнение легких воздухом сохраняется в период выдоха, выдох удлиняется.

Нейроны ДРГ являются реципиентами всех висцеральных афферентов и составляют существенную долю регулирующих центров гомеостаза внутренней среды. Через многочисленные синаптические связи данные нейроны содействуют рефлекторной «подгонке» процессов дыхания и кровообращения к изменяющимся условиям жизни.

Есть предположение, что нейроны ДРГ эволюционно более молодые и возникли вместе с появлением легочного дыхания.

Состав респираторных нейронов вентральной респираторной группы продолговатого мозга

С тех пор как дыхательный цикл стали разделять на 3 фазы, ведущей из которых считается фаза I, все известные типы респираторных нейронов получили ориентированное на инспирацию название (рис. 8).

- Инспираторные (I) нейроны возбуждаются во время фазы инспирации.
- Постинспираторные (PI) нейроны возбуждаются в 1-й половине фазы выдоха (пассивная экспирация).
- Экспираторные (E2) нейроны возбуждаются во 2-й половине фазы выдоха (активная экспирация) [13].

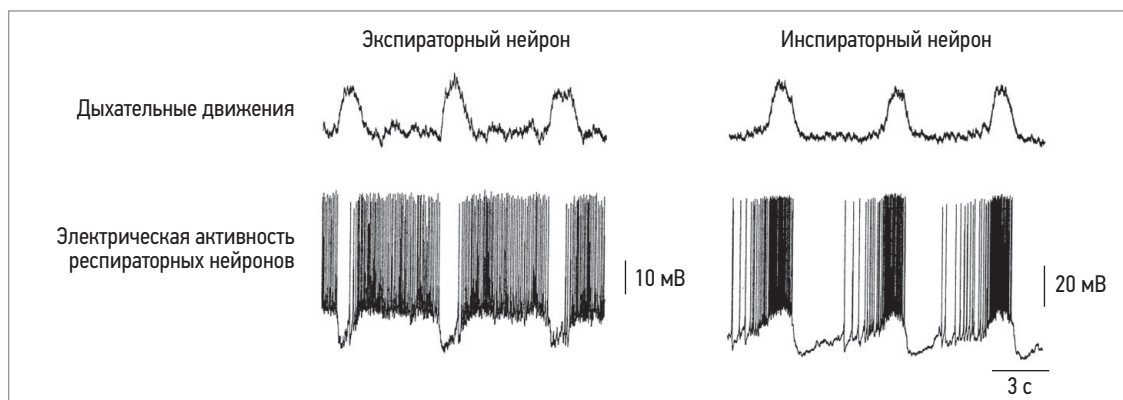


Рис. 8. Регистрация внеклеточной электрической активности экспираторного и инспираторного нейронов из комплекса пре-Бётцингера одновременно с записью дыхательных движений (по Thoby-Brisson M., Ramirez J.M., 2000 [13])

В дальнейшем внутри типов респираторных нейронов, наряду с перечисленными выше, были определены следующие (рис. 9):

1. *Ранние инспираторные нейроны (early-respiratory, early-I)* расположены в вентролатеральной группе. Они резко активируются в начале фазы вдоха, а частота генерации ими импульсов убывает к концу фазы.
2. *Линейные инспираторные нейроны (ramp-inspiratory, ramp-I)* находятся в дорсомедиальной и вентролатеральной группах. Частота генерации ими импульсов возрастает к концу фазы вдоха.
3. *Поздние инспираторные нейроны (late-inspiratory, late-I)* расположены в дорсомедиальной и вентролатеральной группах. Они кратковременно активируются в самом конце фазы вдоха.
4. *Постинспираторные нейроны (post-inspiratory, post-I)* находятся в роstralной вентролатеральной группе. Они резко активируются в начале фазы пассивного выдоха, а частота генерации ими импульсов убывает и прекращается в поздней части фазы выдоха.
5. *Экспираторные нейроны (expiratory E2)* расположены в каудальной вентролатеральной группе.

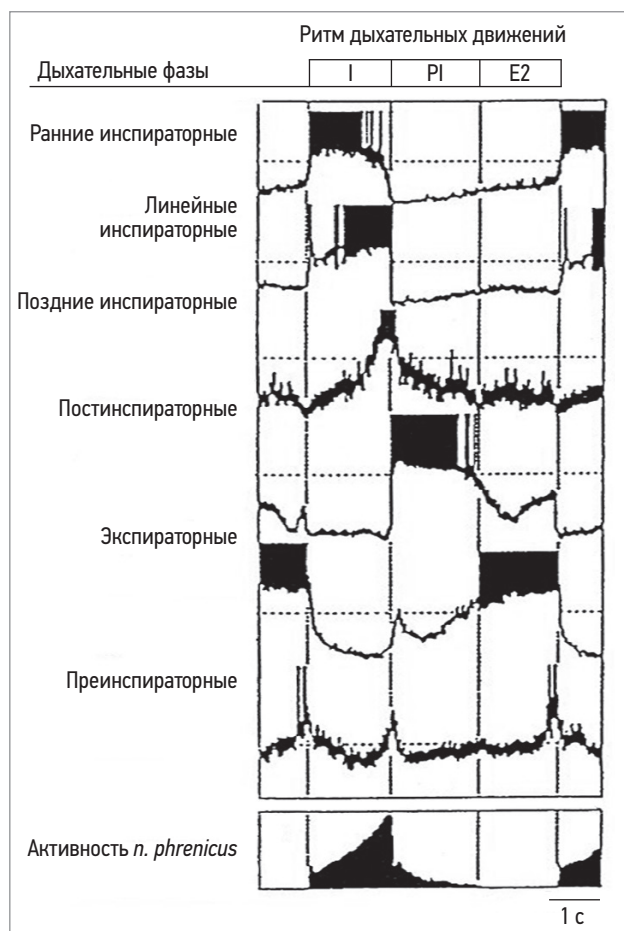


Рис. 9. Паттерны активности различных типов респираторных нейронов, зарегистрированных внутриклеточно *in vivo* (по Richter D.W. et al., 1991 [14])

Примечание: I – фаза инспирации; PI – фаза постинспирации; E2 – фаза активной экспирации.

Они иннервируют мотонейроны мышц выдоха и активируются во 2-й половине выдоха (в фазе активного выдоха), преимущественно при необходимости усиления его.

6. *Преинспираторные нейроны (pre-inspiratory, pre-I)* обычно начинают возбуждаться незадолго до начала фазы инспирации. Неактивны во время респираторной фазы, но снова возбуждаются в постреспираторной дыхательной фазе, генерируя импульсы с максимальной частотой в самом конце выдоха непосредственно перед вдохом и тем самым способствуя смене выдоха на вдох.

Все различные типы респираторных нейронов входят в состав ВРГ и связаны друг с другом посредством синапсов.

Согласование деятельности респираторных нейронных сетей

Координация работы нейронных сетей необходима для того, чтобы транслировать α -мотонейронам СМ ритм, создаваемый активностью ВРГ; трансляция осуществляется по ретикулоспинальным проводящим путям [3]. При этом координирующим центром является ретикулярная активирующая система (РАС). На нейроны РАС замыкаются все нисходящие пути, например из супрабульбарных отделов ЦНС, и восходящие пути от всех сенсорных систем (в т. ч. от хеморецепторов). Благодаря такому широкому взаимодействию сети респираторных нейронов активируются под воздействием возбуждающих нервных импульсов, поступающих от хеморецепторов и спонтанной активности нейронов РАС, а также вышележащих интегративных областей мозга. На основе описанных связей у человека существуют определенные рефлексы: например, задержка дыхания (апноэ) после интенсивной гипервентиляции как следствие прекращения поступления возбуждающих стимулов от ЦХР. Другой пример, характеризующий проявление влияния тормозных стимулов от чувствительных ответвлений *n. trigeminus*, – остановка дыхания при нырянии в воду.

Существенным итоговим согласующим физиологическим механизмом является временной и пространственный характер суммации постсинаптических потенциалов (ПСП) на мембране респираторных нейронов: возбуждающих (глутаматергических; ВПСП) или тормозных (глицин- и ГАМК-ергических; ТПСП). Превышение критического уровня деполяризации приводит к возникновению серийных потенциалов действия (ПД) в виде «щелочных» участков осциллограмм (рис. 9).

Управление мотонейронами в спинном мозге

Как уже упоминалось, генерирующие ритм сети инспираторных, постинспираторных и экспираторных нейронов связаны с нервными клетками ретикулярной формации. Аксоны этих клеток формируют ретикулоспинальный проводящий путь, который с помощью моно- или олигосинаптиче-

ских связей проецируется на мотонейроны СМ. Их возбуждение приводит к сокращению дыхательных мышц и в итоге формирует 3 дыхательные фазы — I, P1 и E2.

Двумя другими важными согласующими элементами функций респираторных нейронов являются:

- их совместная иннервация с гортанной и подъязычной ветвями блуждающего нерва в стволе ГМ. Такого рода синхронная иннервация обеспечивает ритмичность дыхания, проявляющуюся в управлении объемом потока воздуха в кондуктивной зоне дыхательных путей или силой аэродинамического сопротивления, оказываемого ему;
- их тесное соседство с билатерально расположенными кардиоваскулярными нейронными сетями. Такого рода взаимосопряженные синаптические контакты выявляют характер кардиореспираторной регуляции, отчетливо проявляющейся в колебаниях артериального давления и нарушениях ритма сердца при респираторных видах патологии.

Физиологической основой ритмогенеза дыхания служит функциональное состояние (возбуждение и торможение) инспираторных и постинспираторных нейронов. Исходными положениями, определяющими это состояние, служат 2 нейронных механизма:

- 1) *периодические смещения заряда мембраны* (смена фаз гиперполяризации-торможения и деполяризации-возбуждения) и связанных с этим изменений проницаемости ионных каналов мембраны инспираторных и постинспираторных нейронов области ВРГ. Экспираторные нейроны, имеющие высокий порог возбудимости, обычно не активируются при нормальном дыхании [15];
- 2) *взаимосвязь и взаимодействие респираторных нейронов области ВРГ* путем синаптических контактов при посредничестве нейротрансмиттеров. Временная и пространственная суммация ВПСП или ТПСП определяет колебания МП, т. е. формирование на мембране респираторных нейронов фазы возбуждения и фазы торможения и их смену.

Итак, трансформация допороговой величины колебаний МП (спонтанной непрерывной активности) инспираторных нейронов до порога (примерно от -60 мВ до -45 мВ) и генерации ими ритмически повторяющихся серий ПД (формирующих ритмогенез) обусловлена только суммацией входных возбуждающих и тормозных синаптических сигналов от хеморецепторов и нейронов ретикулярной формации. Это в равной степени относится к активации постинспираторных и активных экспираторных нейронов.

Таким образом, генерация ритмической активности нейронов дыхательного центра определяется комбинацией (взаимодействием) внутренних свойств мембраны и синаптических механизмов возбуждаю-

щей и тормозной обратной связи при обязательном участии нейротрансмиттеров.

Возбуждающие и тормозные нейротрансмиттеры оказывают двойное действие: они рекрутируют (вовлекают) другие клетки путем прямой активации и модулируют спонтанную активность отдельной клетки, воздействуя на ее собственные мембранные ионные каналы — например, замедляя скорость, с которой ПД перемещается по дендриту. Благодаря этому высвобождаемые в синаптических окончаниях глутамат, ГАМК, серотонин, норадреналин и эндорфины могут модулировать дыхательный ритм.

При отсутствии стимулов от хеморецепторов и нейронов ретикулярной формации МП стабилизируется на «мертвой точке», составляя приблизительно -70 мВ, что может привести к состоянию апноэ. Приведенные данные свидетельствуют о жизненно существенном значении поступающих на респираторные нейроны возбуждающих стимулов от хеморецепторов по афферентным нервам и от нейронов ретикулярной формации. Респираторная сеть также является мишенью других афферентных систем.

Генерация фазы инспирации

Инспирация возникает вследствие *растормашивания*, когда прекращается поступление тормозных (ГАМК или глицин) синаптических нейротрансмиттеров на мембрану инспираторных нейронов со стороны экспираторных или постинспираторных нейронов. Как следствие, величина гиперполяризационного заряда мембраны инспираторных нейронов уменьшается и зависящие от изменения величины МП потенциал-управляемые ионные каналы инспираторных нейронов активируются. Через каналы возникает направленный внутрь приток ионов Ca^{2+} и стойкий поток ионов Na^+ . Эти потоки вызывают и увеличивают деполяризацию мембраны инспираторных нейронов до критического уровня и приводят их в состояние возбуждения. Возникшая серия ПД в одном инспираторном нейроне за счет суммации глутаматергических постсинаптических ВПСП рекрутирует другие инспираторные нейроны, что приводит к постепенному нарастанию силы распространения возбуждения по их нейронным сетям и устойчивой генерации ими серий ПД. Этот процесс происходит благодаря положительной обратной связи путем обмена возбуждающими синаптическими глутаматергическими сигналами между синергетически взаимодействующими инспираторными нейронами. В течение всей фазы I постинспираторные нейроны фазы P1 и экспираторные нейроны фазы E2 находятся в состоянии взаимного синаптического торможения со стороны инспираторных нейронов фазы I под воздействием тормозных нейротрансмиттеров ГАМК и глицина. В формировании торможения постинспираторных нейронов принимают участие и преинспираторные нейроны.

Генерация фазы постинспирации

В процессе продолжительной фазы инспирации происходит растормаживание постинспираторных нейронов фазы PI, поскольку на них начинают поступать возбуждающие синаптические сигналы. Эти афферентные сигналы следуют от рецепторов растяжения легких в момент их максимального растяжения, а также от нейронов активирующей ретикулярной системы. Как следствие, возникает резкая деполяризация мембраны до критического уровня и последующее возбуждение постинспираторных нейронов фазы PI. Нейроны этой фазы кратковременно тормозят инспираторные нейроны фазы I, выключая возможность активации инспирации. В ходе постинспирации затормаживаются и нейроны PAC.

Фаза PI может бессознательно закончиться под воздействием возбуждающих сигналов. Они поступают от премоторных и моторных областей коры больших полушарий ГМ — например, при разговоре и других действиях человека, требующих кратковременной остановки дыхания. Такого рода сигналы могут исходить и от лимбической коры, когда приостановка дыхания вызывается, например, внезапным испугом.

Генерация фазы активной экспирации

В условиях покоя фаза PI (пассивный выдох — постинспирация) наступает вследствие пассивного уменьшения объема легких под действием эластической тяги ткани легких и грудной клетки на максимуме вдоха. Поэтому экспираторные нейроны фазы E2 неактивны в состоянии покоя. Они могут становиться ритмически активными в результате изменений баланса торможения и возбуждения, приходящих на нейроны фазы E2 синаптических сигналов. Стимулами для активации нейронов фазы E2 служат следующие синаптические воздействия. Прекращение торможения (местное растормаживание) может исходить от постинспираторных нейронов PI, которые при спокойном дыхании тормозят экспираторные нейроны фазы E2. В случае же высокой потребности в усилении вентиляции возбуждающие синаптические сигналы для активации нейронов фазы E2 следуют к экспираторным нейронам от нейронов активирующей ретикулярной системы ствола ГМ, а также по афферентным путям от рецепторов бронхиального дерева и хемосенсорной афферентации от рецепторных зон. Растормаживание и возбуждающие стимулы инициируют активную сократительную деятельность экспираторных мышц. Окончание же фазы E2 зависит от возбуждения преинспираторных нейронов, оказывающих через синапсы тормозное воздействие на E2-нейроны и приводящее к растормаживанию нейронов фазы I и индукции следующего дыхательного цикла.

После довольно подробного изложения состава и функции респираторных нейронов необходимо обсудить, как запуск дыхательных фаз и их чередование связаны с определенными локальными нейронными

сетями ВРГ, которые в итоге и формируют периодический (но непрерывный) целостный дыхательный цикл.

ВРГ содержит 3 различных типа респираторных нейронов, управляющих вентиляцией легких. Все типы нейронов в составе этой структуры образуют независимые локальные сети, связанные друг с другом синапсами. Необходимыми и достаточными для формирования 3 фаз единого дыхательного цикла считаются:

- КпБ, который образован сетью инспираторных нейронов, активных на протяжении фазы I;
- ПК, который образован сетью постинспираторных нейронов, возбуждающихся на протяжении фазы PI;
- лпФРГ, которая образована сетью экспираторных нейронов, возбуждающихся на протяжении фазы E2.

Смена активности названных нейронных сетей координирует чередование отдельных дыхательных фаз и их синхронизацию для формирования целостного дыхательного цикла. *Взаимное синаптическое торможение* между КпБ, ПК и лпФРГ служит нейрональным механизмом возникновения и смены дыхательных фаз и делает невозможным одновременное возбуждение, например, фаз I и IP. Управление чередованием дыхательных фаз — межсетевым взаимодействием КпБ, ПК и лпФРГ — осуществляется по принципу растормаживания (прекращается тормозное влияние одной из фаз на другую). В частности, возбуждение КпБ возникает, когда сеть его инспираторных нейронов не тормозится ГАМК- или глицинергическими синаптическими сигналами от лпФРГ. Согласованная работа этих нейронных сетей модулируется различными нисходящими и афферентными сигналами обратной связи.

Далее в этой главе будет подробно рассмотрен вклад КпБ, ПК и лпФРГ в организацию фаз вентиляции легких.

Функциональная роль комплекса пре-Бётцингера

Ранее уже обсуждалась структура КпБ и его локализация в составе ВРГ. Здесь же речь пойдет о функциональном предназначении КпБ в инициации вдоха и дыхательного цикла вентиляции легких в целом. Составляющая его сеть респираторных нейронов относится к виду *интернейронов*. Они играют двойную роль:

- 1) являются генераторами ритмогенеза;
- 2) управляют моторной активностью мышц вдоха и просвета воздухоносных путей, определяя соответствующий уровень вентиляции легких.

КпБ состоит из сети спонтанно активных инспираторных интернейронов с самым низким порогом возбуждения, которые асинхронно разряжаются *in vitro* в виде отдельных ВПСП с низкой частотой и амплитудой приблизительно 3–5 мВ в течение дыхательного цикла. Причем нейроны КпБ способны

автономно генерировать спонтанную активность без периодических внешних входных сигналов или сигналов обратной связи. Спонтанные механизмы подпороговой нейрональной активности основаны на высокой чувствительности к уменьшению МП и связанном с этим увеличением ионной проводимости мембраны и заметным увеличением концентрации внутриклеточного кальция (Ca^{2+}). Нейроны этой сети относятся к пейсмекерному типу; они непрерывно генерируют электрическую активность подпороговой величины.

Отдельные инспираторные нейроны КпБ не способны генерировать серии постсинаптических ПД высокой частоты. Серийные (ритмические) ПД возникают только в результате конвергенции (постсинаптической суммации) 4–5 одновременных ВПСП, поступающих от других инспираторных нейронов. Вследствие суммирования возбуждающих постсинаптических потенциалов мембраны синергически взаимодействующие инспираторные нейроны деполяризуются до критического уровня (обычно от -60 мВ до -45 мВ) и генерируют серии распространяющихся ПД. Запускаемое небольшим количеством нейронов КпБ возбуждение вовлекает в процесс активации большое количество взаимодействующих между собой инспираторных нейронов и наращивает их суммарную активность на пике вдоха. Однако прирост количества активных инспираторных нейронов не носит взрывного характера, а происходит линейно, так как внутри межнейронных синаптических связей зарождается поток ТПСП. Таким образом, нейроны КпБ создают нейронный ритм инспирации (фаза I), исполняя роль базисного ритмоводителя.

Механизм ритмогенеза основан на преобразовании асинхронной низкочастотной (< 5 Гц) спонтанной активности в синхронную высокочастотную (> 5 Гц) генерацию серий распространяющихся ПД в результате синаптической интеграции между сетями инспираторных нейронов. Чтобы генерировать каждый последующий цикл вдохов, небольшая часть интернейронов КпБ вновь иницирует повторяющееся возбуждение (читай инспирацию). Во время нормального дыхания баланс возбуждения и торможения ограничивает инспираторную активность и обеспечивает быструю, динамичную ритмическую активность.

По прямым нейронным связям от КпБ ритмические разряды ПД интернейронов данного комплекса, синхронные с вдохом, в свою очередь передаются на премоторные бульбоспинальные нейроны в стволе ГМ. Аксоны части из них далее проецируются на α -мотонейроны сегментов СМ, контролируемые ритмические сокращения диафрагмы (главной мышцы вдоха), и на другие мотонейроны, которые управляют сокращением наружных и внутренних межреберных мышц, а также мышц брюшной стенки. Последние могут при определенных условиях участвовать в активном выдохе, ускоряя дефляцию

легких. Кроме того, некоторые аксоны премоторных нейронов управляют и мышцами, контролирующими просвет дыхательных путей (по сути, их сопротивлением движению воздушного потока).

Таким образом, интернейроны КпБ создают «моторный выход» для контроля 2 функционально различных групп мышц: 1) контролирующей давление в грудной клетке (вызывая инспирацию); 2) контролирующей сопротивление дыхательных путей. Например, нейроны КпБ управляют не только ритмом чередования дыхательных фаз, но и активностью скелетных мышц диафрагмы и гортани (о чем уже упоминалось). Эксперименты показали, что в фазе I возбуждение диафрагмальных нервов достаточно быстро приводит к сокращению диафрагмы и увеличению объема грудной полости. В то же время возбуждение возвратных гортанных нервов (двигательные ветви блуждающего нерва) вызывает сокращение задних перстнечерпаловидных мышц гортани, что приводит к раскрытию голосовой щели и снижению сопротивления дыхательных путей на вдохе. Мотонейроны основных мышц вдоха расположены в СМ, а двигательные нейроны мышц, контролирующей воздушный поток (через верхние дыхательные пути), – в стволе ГМ. Скоординированная деятельность черепных мотонейронов уровня продолговатого мозга (V, IX, X и XII пары) и спинномозговых мотонейронов (шейный и грудной отделы) определяет ритм ДД, т. е. паттерн дыхания. Паттерн, связанный с нормальным дыханием (эупноэ) в покое, обычно характеризуется активностью только диафрагмального нерва, запускающего сокращение диафрагмы и собственно инспирацию.

Таким образом, функциональные задачи КпБ очевидно сложны. С одной стороны, это генератора ритма дыхания, с другой – «моторный выход», обеспечивающий соответственный уровень вентиляции легких. Следовательно, КпБ координирует фазы дыхательного ритма и локомоцию ДД, обеспечивая фазовую синхронизацию между вдохами и движениями дыхательных мышц. Иными словами, КпБ отвечает за респираторно-моторное сопряжение.

Функциональная роль постинспираторного комплекса нейронов

Относительно недавно были определены расположение и нейрохимический фенотип ПК – возбуждающей и ритмогенной сети интернейронов, особенно активной во время постинспирации [12]. Нейроны ПК генерируют фазу PI дыхательного цикла. Экспериментально доказано, что данная структура обладает свойствами независимой (от КпБ и лпФРГ) автономной генерации ритма *in vivo* и обеспечивает необходимый возбуждающий импульс для генерации фазы пассивного выдоха PI. Ритм ПК сохраняется в отсутствие ингибирования, когда сеть изолирована в поперечном срезе *in vitro*. Основу этой сети составляют глутаматергические и холинергические интернейроны, в то время как ГАМК-ергические связи

между КпБ и ПК помогают координировать смену фаз I и P1, а также их продолжительность. Показано, что ПК и КпБ оказывают взаимное тормозящее влияние друг на друга.

В отличие от КпБ, возбуждение нейронов ПК иначе влияет на сокращение скелетных мышц диафрагмы и гортани. В фазе P1 увеличивается продолжительность сокращения диафрагмы, что замедляет дефляцию легких и соответственно поток выдыхаемого воздуха из них. Вместе с тем в фазе P1 активация возвратных гортанных нервов вызывает сокращение латеральных перстнечерпаловидных мышц и поперечных черпаловидных мышц, что приводит к сужению голосовой щели и увеличению сопротивления воздухоносных путей, а в итоге — к замедлению потока выдыхаемого воздуха. Контролируемая нейронами ПК пролонгация фазы выдоха способствует реализации некоторых важных форм поведения человека, напрямую связанных с постинспираторной активностью, таких как глотание, кашель, чихание, фонация и профессиональное пение. Знание того, как управлять продолжительностью выдоха, служит основой обучения т. н. пению на опоре (итал. *appoggiare la voce* — букв. «поддержка голоса») в подготовке профессиональных вокалистов. Физиологическая сущность этого термина заключается в произвольном контроле продолжительности выдыхательной фонации на протяжении пассивного выдоха, что используется в обучающей вокальной практике. Чем сильнее сокращение приводящих мышц гортани, тем эффективнее процесс фонации.

Итак, постинспирация способствует интенсификации альвеолярного газообмена, увеличивая количество времени, в течение которого воздух остается в легких, и способствует ламинарному потоку воздуха на выдохе, что снижает вероятность коллапса дыхательных путей. Модуляция сопротивления дыхательных путей в фазе P1 также способствует возникновению кашлевого рефлекса и недыхательного поведения, например глотания и вокализации. Как уже отмечалось, неспособность координировать дыхание с глотанием или кашлем может привести к аспирационной пневмонии, которая становится ведущей причиной смерти при некоторых нейродегенеративных расстройствах. Нейронные сети ПК также могут быть вовлечены в патологию обструктивного апноэ во сне.

Функциональная роль латеральной парафациальной респираторной группы нейронов

Относительно недавно на основании экспериментальных исследований нейроны, расположенные рядом с ядром лицевого нерва, были разделены на 2 популяции — влФРГ и лпФРГ — в зависимости от выполняемых функций (рис. 5). Что касается местоположения, то лпФРГ является самой роstralной частью ВРГ. Она состоит из функционально однородного набора возбуждающих нейронов — ге-

нераторов фазы E2, которые заторможены в состоянии покоя (их мембраны гиперполяризованы). Хотя нейроны лпФРГ позиционируются как независимые локальные осцилляторы, подобно КпБ и ПК, но активность лпФРГ зависит от возбуждающих механизмов синаптического взаимодействия между ними. Значимыми сигналами для генерации ПД нейронами лпФРГ являются деполяризация их мембраны и изменения состояния центральной хеморецепции CO_2 (гиперкапния). Во время интенсивных упражнений или тяжелой гиперкапнии происходит форсированный или активный выдох (фаза E2), в котором активно участвуют экспираторные мышцы брюшной стенки. Поскольку нейроны лпФРГ в состоянии покоя не генерируют спонтанную электрическую активность, они представляют собой условные осцилляторы ПД.

Нейронные механизмы взаимодействия комплекса пре-Бётцингера, постинспираторного комплекса и лпФРГ в организации вентиляции легких

Человек испытывал бы определенный дискомфорт, если бы его речь прерывалась нерегулярными вдохами, порождаемыми нейронами возбуждающих сетей КпБ, которые автоматически задают дыхательный ритм. На самом деле этого не происходит, потому что генерация дыхательного ритма *in vivo* динамически форматируется сменой фаз дыхательного цикла, что позволяет регулировать продолжительность текущей фазы путем интеграции с другими двигательными актами. В основе чередования фаз лежит *адаптивный тормозящий синаптический контроль* между ритмогенерирующими комплексами ВРГ, которые формируют единую нейрональную сеть, определяющую активность одного из них в соответствии с физиологическими требованиями и для контроля двигательного поведения. Эти процессы генерации нейронального ритма могут нарушаться, когда возбуждающая сеть КпБ становится функционально неконтролируемой из-за выключения синаптического торможения. В нормальных условиях *in vivo* эндогенная ритмическая активность КпБ обеспечивает обычное дыхание всякий раз, когда снижается глицинергическое синаптическое торможение со стороны ПК, например во время сна, обеспечивая бессознательный автономный режим генерации базисного дыхательного ритма. Способность респираторной сети потенциально переключаться между состояниями автономной работы КпБ и ПК и лпФРГ посредством ингибирующего взаимодействия их синаптических сетей для эффективного контроля вентиляции легких обеспечивает высокую функциональную пластичность системы регуляции дыхания *in vivo*.

Чередование I, P1 и E2 в цикле вентиляции легких создается 3 отдельными независимыми компонентами ВРГ: КпБ, ПК и лпФРГ. Расположенные в них респираторные нейроны в норме находятся в противофазных состояниях: возбуждения и/или

торможения. Формирует и поддерживает противофазность инспираторных, постинспираторных и экспираторных нейронов т. н. *тормозное кольцо*. ГАМК- и глицинергические взаимноингибирующие (реципрокные) синаптические связи прерывают активность текущей дыхательной фазы, а растормаживание синаптических связей воспроизводит активность одной из последующих фаз (рис. 10).

Такой принцип работы предполагает, что в случае возбуждения фазы I фаза PI заторможена (ингибирована) и повторное наступление I наступает немедленно после прекращения PI. Таким образом, антагонистические связи между инспираторными нейронами КпБ, постинспираторными нейронами ПК и экспираторными нейронами лпФРГ синхронизируют смену дыхательных фаз и определяют ведущий временной осциллятор фазы.

В состоянии покоя нормальное (типичное) дыхание обеспечивается активностью 2 нейронных сетей КпБ и ПК, управляющих фазами I и PI соответственно. При этом типе дыхания фаза E2 может быть не выражена, а PI непосредственно переходит в следующую фазу I.

В условиях высокой метаболической потребности активными становятся 3 нейронные сети КпБ, ПК и лпФРГ, управляющие фазами I, PI и E2 соответственно. Такой тип дыхания называют *дыханием с 3 активными фазами*.

Следует отметить, что в норме фаза I является неотъемлемой ведущей частью любого типа дыхания и координирует взаимодействие с фазами PI и E2.

Управление дыхательным циклом с двумя активными фазами

При данном типе вентиляции легких фазы I и PI генерируются чередованием активности между 2 анатомически отдельными осцилляторами ритмов КпБ и ПК [11]. Возбуждение респираторных нейронов в таком случае циркулирует только между КпБ и ПК, а взаимноингибирующие синаптические связи управляют очередностью и продолжительностью фаз (рис. 10). В этих условиях фаза активного выдоха E2 может полностью отсутствовать.

Ведущим нейронным механизмом динамической синхронизации I и PI между отдельными нейронными сетями КпБ и ПК являются доминантные отношения между ними на основе взаимноингибирующих синаптических связей. В исходных условиях (нормальное дыхание) активность нейронов КпБ поддерживает фазу I и ингибирует интернейроны ПК. Однако, когда ингибирование прекращается (дезингибирование), наступает возбуждение ПК и реализуется фаза PI. В свою очередь, возбуждение ПК нейронов задерживает начало следующего вдоха. Такое взаимное торможение гарантирует, что активность ПК не будет совпадать с вдохом – возбуждением нейронов КпБ. Следует обратить внимание, что в данном типе дыхания PI – это не просто моторный подкомпонент выключения активности нейронов

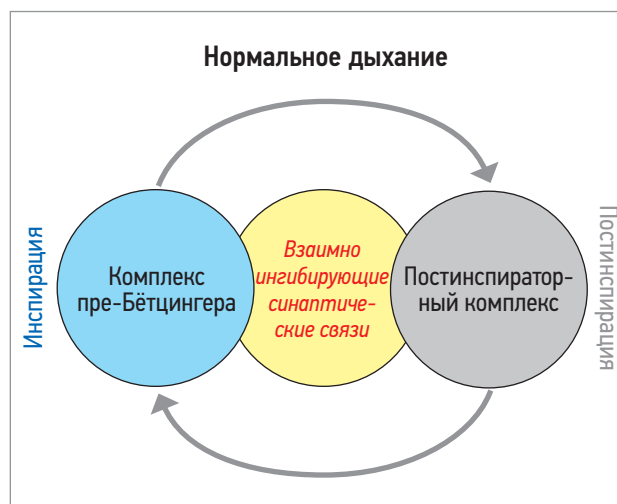


Рис. 10. Схема согласованной работы между комплексом пре-Бётцингера и постинспираторным комплексом в формировании нормального дыхания (по Anderson T.M., Ramirez J.M., 2017 [11])

КпБ (прекращения вдоха), а результат возбуждения постинспираторной группы нейронов ПК. В фазе PI происходит продолжительность сокращения диафрагмы увеличивается, что замедляет дефляцию легких и соответственно поток выдыхаемого воздуха из них, что обеспечивает, например, согласование глотания, фонацию и т. п. (подробнее об этом выше).

Управление дыхательным циклом с тремя активными фазами

Данный тип дыхания возникает, когда текущая частота дыхания и амплитуда сокращений диафрагмы больше не обеспечивают достаточного объема вентиляции легких, как, например, в периоды высокой метаболической потребности [11]. В таких случаях в регуляцию дыхания «включается» 3-я нейронная сеть – лпФРГ для создания 3-фазного ритма. При этом каждая из 3 фаз – I, PI и E2 – генерируется пространственно независимыми нейронными сетями: КпБ, ПК и лпФРГ соответственно (рис. 11). Установлено, что функциональная активность КпБ, ПК и лпФРГ координируется взаимноингибирующими синаптическими механизмами, которые в итоге определяют очередность наступления фазы дыхательного ритма (рис. 11).

Физиологический смысл включения фазы E2 в обычный ритм дыхания заключается в следующем. При повышенной потребности в O_2 экспирация становится активной, что способствует сильному выталкиванию воздуха из легких и значительно сокращает их объем, по сравнению с состоянием при нормальном выдохе. Это увеличивает дыхательный объем последующего вдоха (поскольку следующий вдох начинается при меньшем объеме легких). Если предположить, что частота не снизится, результатом будет усиление вентиляции для доставки большего количества O_2 . К тому же считается, что активная экспирация эволюционно возникла в связи с появлением диафрагмы у млекопитающих и дыхательный цикл с 3 активными



Рис. 11. Схема доминантных отношений между комплексом пре-Бётцингера, постинспираторным комплексом и латеральной парафациальной респираторной группой в формировании дыхания в связи с высокой метаболической потребностью (по Anderson T.M., Ramirez J.M., 2017 [11])

Примечание: лпФРГ – латеральная парафациальная респираторная группа.

фазами показал большую эффективность, чем дыхание с 2 активными фазами, которое часто наблюдается у низших. Тройная совокупная дискретная сетевая организация управления дыхательным ритмом (а именно включение фазы E2) реализует гибкое управление не только собственно вентиляцией легких. Активная экспирация также является жизненно важным компонентом различных волевых и эмоциональных поведенческих действий человека, взаимосвязанных с фазами дыхания: питания, речи, пения, смеха, плача, сна с быстрыми движениями глаз, плавания, игры на музыкальных инструментах и т. д.

По современным представлениям, при проявлении всех 3 фаз дыхательного цикла непрерывно активная сеть нейронов КпБ генерирует ритм I, в то время как ПК и лпФРГ в норме не активны. Их растормаживание посредством кратковременного прекращения активности инспираторных нейронов генерирует ритм, лежащий в основе активной экспирации. Следовательно, при любом типе дыхания КпБ является ведущим во временном контроле координации смены фаз.

Участие коры больших полушарий головного мозга, гипоталамуса и других супрабульбарных отделов ЦНС в регуляции дыхания

Супрабульбарные отделы ГМ могут *напрямую* модулировать ритмическую активность трех бульбарных генераторов дыхательного ритма (рис. 11).

Показано, что создаваемый ими дыхательный цикл может быть изменен или даже временно подавлен нервными сигналами из коры больших полушарий ГМ и других отделов ЦНС, например при пении, речи, смехе, глотании, рвоте, дефекации, лихорадке, во время сна и пробуждения, эмоциональных реакциях и т. п.

Взаимодействие кардиореспираторной регуляторной системы, соматосенсорной коры и других отделов больших полушарий для приспособления к физической работе

В продолговатом мозге нейронные сети, регулирующие работу системы кровообращения и дыхания, взаимосвязаны синапсами, что и обеспечивает их важное функциональное регуляторное единство. В то же время респираторные нейроны ствола ГМ формируют огромное множество функциональных связей с супрабульбарными областями ЦНС. Указанные связи определяют эффективное и адекватное приспособление вентиляции легких к физическим и поведенческим (эмоционально-психическим) нагрузкам. В процессе привычных бытовых, профессиональных и спортивных занятий у человека вырабатываются *стартовые реакции*. Они проявляются в том, что в начале двигательной деятельности дыхание углубляется и учащается, а частота сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД) возрастают. Известно, что при физической работе артериальное PO_2 (и, возможно, PCO_2) падает. В то же время лишь показатель артериального рН снижается медленно. В начале работы подобающее приспособление респираторной и сердечнососудистой систем к описанным изменениям в артериальной крови невозможно объяснить рефлексам, исходящими из ПХР и ЦХР. Стартовая реакция в начальной стадии физической работы создается взаимодействием 2 нейронных систем ГМ:

- 1) кардиореспираторной системы в продолговатом мозге, афферентные сигналы которой поступают в медуллярную часть ствола ГМ, где сосредоточены нейроны, управляющие как ритмом и паттерном ДД, так и ЧСС и АД;
- 2) соматосенсорной системы (премоторной и моторной коры ГМ).

В итоге согласованной работы разных отделов ЦНС (кардиовентиляторной и соматосенсорной систем) в работающих мышцах возрастает интенсивность кровоснабжения посредством соответствующего повышения вентиляции легких и минутного сердечного объема. Афферентация от проприорецепторов работающих мышц формирует двигательный паттерн стартовой реакции и включает механизмы вегетативного обеспечения повышенного потребления O_2 во время физической работы.

Взаимодействие отдельных автономных систем (респираторной, сердечно-сосудистой и двигательной) с различными афферентами и эффекторами отражает единую природу нейронного контроля

газообмена в клетках организма человека (читай гомеостаза внутренней среды). Такое согласованное действие обеспечивает приспособления кардиовентиляторной системы к моторной деятельности скелетных и гладких мышц еще до того, как начнется регуляторное влияние ПХР и ЦХР. Их подключение происходит на сравнительно поздних стадиях выполнения физической работы.

Произвольный контроль вентиляции легких

Человек по своей воле может усилить и/или задержать ритм и чередование дыхательных фаз лишь на непродолжительное время. Гипервентиляция может произвольно поддерживаться человеком лишь недолго, поскольку из крови усиленно удаляется CO_2 , что может привести к развитию дыхательного алкалоза и вызвать констрикцию сосудов ГМ и помрачение сознания. Также очевидно, что человек не может сознательно задержать дыхание более чем на 3 мин. При задержке дыхания в артериальной крови возрастает PCO_2 , а в клетках накапливаются кислые продукты. В итоге они стимулируют респираторные нейроны ВРГ и обеспечивают бессознательное и автоматическое возобновление дыхания еще до того, как возникнет гипоксический и/или гиперкапнический обморок. Дыхание – «шумный», визуально обнаруживаемый процесс, поэтому эволюционно произвольный контроль носит защитный характер: задержать дыхание значит хорошо спрятаться.

Гипоталамус приводит работу автономных ритмообразователей ВРГ нейронов в соответствие с уровнем PO_2 (гипоксия) и PCO_2 (гиперкапния) в артериальной крови системного и легочного кровообращения, исходя из реального метаболизма в тканях органов. Известно, что нейроны гипоталамуса обладают особенно высокой чувствительностью к химическому составу омывающей их крови. Участие гипоталамуса в нейроэндокринной регуляции и контроле висцеральных функций (терморегуляция; регуляция голода и насыщения, жажды и водно-солевого состава внутренней среды; сексуальное поведение; роды; контроль системы кровообращения, стрессовых реакций и т. д.) естественно влияет на паттерн ДД. Гипоталамические ядра задействованы в контроле за дыханием во время сна. Реализация влияния гипоталамуса объясняется его мощными афферентными связями с ВРГ через ядро одиночного тракта (рис. 11). В синапсах афферентных нервов ЯОТ высвобождаются различные нейротрансмиттеры: глутамат, аденозинтрифосфат (АТФ) и ацетилхолин.

Нейроны лимбической коры включены в регуляторную систему изменения ритма ДД, связанных с эмоциональными состояниями человека, в частности смехом и плачем. Именно при их участии дыхание становится прерывистым, аperiodическим.

Нейроны таламуса участвуют в изменении дыхания при болевых ощущениях. Некоторые нервные клетки **мозжечка и ствола** координируют глотание и дыхание, предотвращая попадание жидкости в ды-

хательные пути и легкие во время приема пищи. **Мозжечок** также адаптирует ритм дыхания к виду мышечной деятельности.

Раздражение нейронов **обонятельных лукович** резкими запахами изменяет импульсную активность дыхательных нейронов бульбарного уровня и модулирует ритм дыхания.

Недыхательные нейроны ретикулярной формации ствола ГМ как интеграторы неспецифической сенсорной информации от разномодальных экстеро-, интеро- и проприорецепторов тела приспособливают ритм ДД человека к текущей обстановке обитания и деятельности.

Важно отметить, что физические и стрессовые нагрузки, патология ЦНС, легких и другие болезненные состояния сопровождаются серьезными сдвигами химических показателей крови. Поэтому усиливается возмущающий афферентный приток от хеморецепторов и механорецепторов к нейронам ВРГ. Естественно, в таких ситуациях автоматический режим вентиляции вынужден перестраиваться и приводить ритмогенез к новым условиям с учетом сигнальной информации из ЦНС. В обычных условиях жизнедеятельности базовые процессы дыхательного ритмогенеза определяются только автономной функцией КпБ, ПК и лпФРГ медуллярного уровня ствола ГМ.

Супрабульбарные отделы ГМ оказывают только модулирующее влияние на основные респираторные нейроны продолговатого мозга.

Итак, нейронный контроль вентиляции легких у человека выполняет 2 основные функции.

- 1) устанавливает автоматический ритм чередования фаз вентиляции легких, вызывающий периодическое сокращение дыхательных мышц;
- 2) регулирует паттерн ДД в соответствии с текущими метаболическими потребностями, определяемыми уровнем CO_2 и O_2 в крови и тканях, и двигательной активностью (выполнение различных движений, поддержание осанки и т. д.), а также при различных формах поведения, не связанных с вентиляцией напрямую (речь, глотание и т. п.).

Основной дыхательный ритм генерируется специальными нервными респираторными сетями интернейронов. Они анатомически сосредоточены в медуллярной области ствола ГМ и представляют собой 3 независимых генератора дыхательного ритма и дыхательных паттернов. Респираторные нейроны ствола ГМ способны автономно инициировать спонтанную ритмическую активность без периодических внешних входных сигналов или сигналов обратной связи. Однако работа этих нейронов ВРГ модулируется различными нисходящими и афферентными сигналами обратной связи. Существует 2 основных типа обратной связи, контролирующих респираторные нейроны:

- 1) химическая обратная связь от ЦХР и ПХР, формирующая респираторные нейроны об уровнях CO_2 и O_2 в крови и ткани ГМ;

2) механическая обратная связь, обеспечиваемая легочными механорецепторами, несущими информацию об объеме легких.

В свою очередь, нейронные сети респираторных нейронов ритмогенераторов напрямую формируют «моторный выход» на бульбоспинальные нейроны в стволе ГМ. Проекция их аксонов на диафрагмальные мотонейроны в СМ контролирует двигательные ритмические сокращения диафрагмы. Проекция же на другие мотонейроны участвует в управлении мышцами брюшной стенки и внутренними межреберными мышцами, которые в некоторых условиях могут участвовать в активном выдохе.

Химическая регуляция дыхания

Периферические и центральные хеморецепторы

Периферические, или артериальные, хеморецепторы (ПХР) обладают высокой чувствительностью к сдвигам концентрации дыхательных газов (преимущественно O_2) в артериальной крови. От них сигналы направляются к респираторным нейронам дыхательного центра в медуллярной части СМ, и, таким образом, отклонения в содержании газов напрямую влияют на уровень вентиляции легких. Цель химической регуляции – перестроить ритм ДД (объем и частоту) в соответствии с изменившимися показателями PO_2 , PCO_2 и ионов H^+ в артериальной крови. Кроме ПХР в СМ имеются собственные (центральные) хемочувствительные области (рис. 12).

Интенсивность кровотока в тельцах выше, чем во многих органах тела человека, и составляет

20 мл·мин⁻¹·г⁻¹ (ср. с интенсивностью кровотока ГМ: 0,8 мл·мин⁻¹·г⁻¹). Каждое хеморецептивное тельце получает кровь непосредственно от соседних крупных артериальных стволов.

ПХР расположены в каротидных (*glomera carotica*) и аортальных (*glomera aortica*) тельцах артериального русла системного круга кровообращения (рис. 12). Каротидные тельца локализованы билатерально в месте бифуркации общей сонной артерии на наружную сонную артерию и внутреннюю сонную артерию и иннервируются ветвью языкоглоточного нерва (рис. 13). Артериальные тельца расположены вокруг дуги аорты и правой подключичной артерии и иннервируются ветвью блуждающего нерва (рис. 13).

Чувствительность артериальных хеморецепторов к кислороду

Хемочувствительные клетки каротидных и аортальных телец являются рецепторами O_2 : они буквально измеряют PO_2 в артериальной крови и поддерживают гомеостатическое регулирование его уровня посредством рефлекторного контроля вентиляции. Клетки телец обладают высокой чувствительностью к недостатку O_2 , так что резко увеличивают частоту афферентных импульсов при снижении PO_2 в пределах 30–60 мм рт. ст. – в диапазоне, при котором насыщение гемоглобина кислородом стремительно падает (рис. 14).

Чувствительность каротидных и аортальных телец к O_2 настолько высока, что они возбуждаются при еще нормальном артериальном PO_2 , равном 95–100 мм рт. ст. Дело в том, что данные хеморецепторы

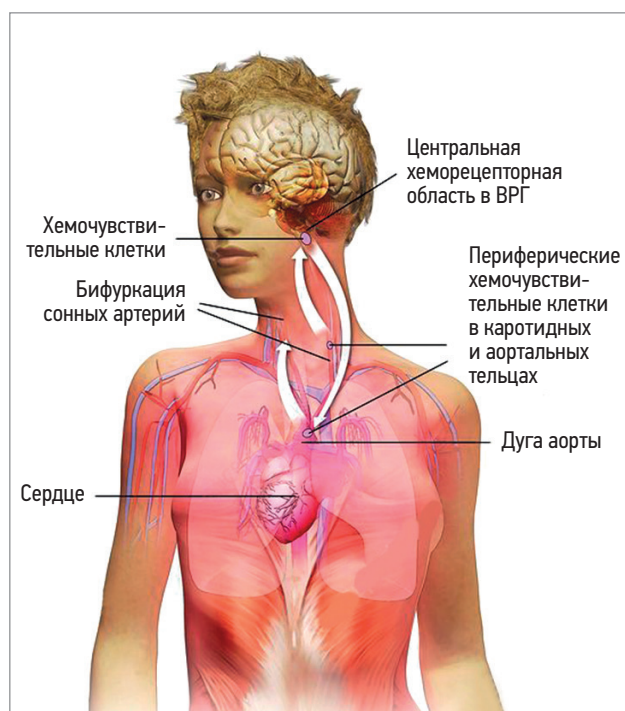


Рис. 12. Схема локализации каротидных и аортальных телец (по Joyner M.J. et al., 2018 [16])

Примечание: ВРГ – вентральная респираторная группа.

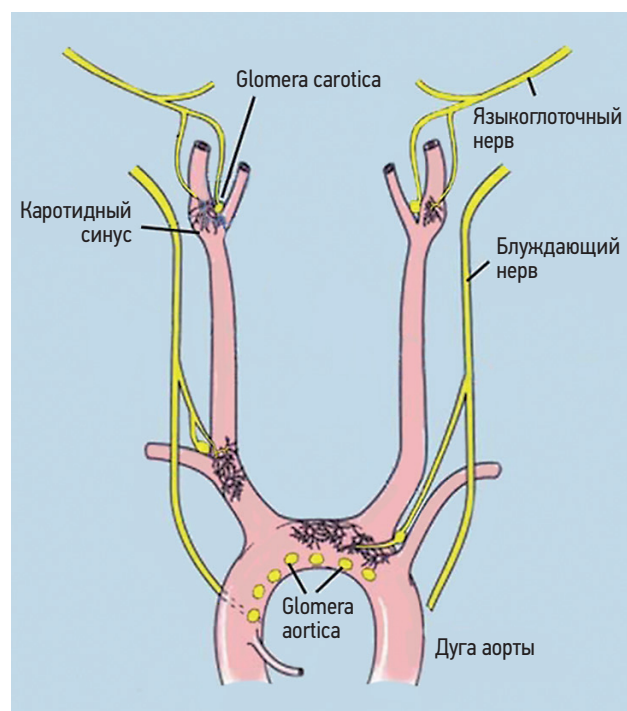


Рис. 13. Схема расположения артериальных (периферических) хеморецепторов

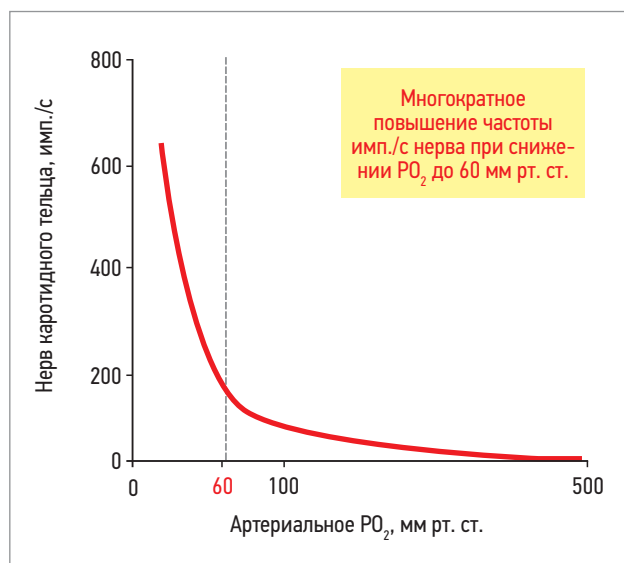


Рис. 14. Действие парциального давления кислорода в артериальной крови на количество импульсов от каротидного тельца

расположены в непосредственной близости к левому желудочку, из которого в системный кровоток (в норме) выбрасывается высокоокисленированная кровь. Поэтому главной функцией хеморецептивного каротидного и аортального тельца является немедленное усиление вентиляции легких на снижение оксигенации крови в системной циркуляции. Такое «аварийное» регулирование служит быстрым защитным нервным рефлексом организма, направленным против системной гипоксии.

Чувствительность периферических рецепторов к углекислому газу и водороду

ПХР также стимулируются ростом концентрации CO_2 и ионов H^+ , в ответ на это вентиляция легких усиливается непрямым способом. Уровень чувствительности к CO_2 и H^+ определяется, скорее всего, закислением цитозоля сенсорных клеток. Однако чувствительность ПХР к прямому влиянию гиперкапнии и повышению концентрации ионов H^+ незначительна. Показано, что прямое воздействие CO_2 и H^+ на респираторные нейроны ВРГ примерно в 7 раз сильнее, чем опосредованное артериальными хеморецепторами.

Микроструктура каротидного клубочка

Каротидные тельца состоят из иннервируемых скоплений хеморецепторных клеток I типа и синаптически связанных с ними глиально-подобных клеток II типа (не служат хеморецепторами). Внутри каждого каротидного тельца клетки окружены большим количеством фенестрированных кровеносных капилляров с очень интенсивным кровотоком в них. Клетки клубочка связаны друг с другом щелевыми контактами и образуют пресинаптические и постсинаптические связи с афферентными и эфферентными симпатическими и парасимпатическими нервными волокнами (рис. 15).

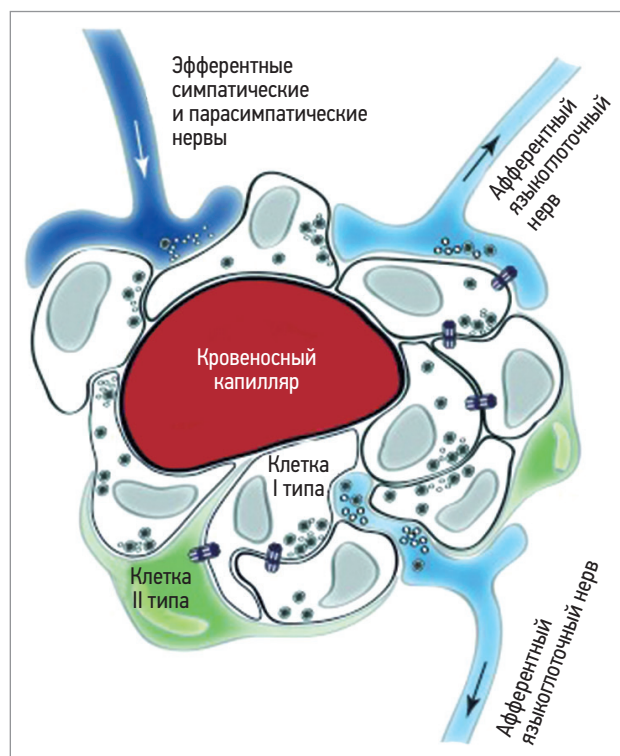


Рис. 15. Микроструктура каротидного тельца (по Piskuric N.A., Nurse C.A., 2012 [17])

Возбуждение клеток каротидного тельца передается по афферентным волокнам языкоглоточного нерва на нейроны уже ДРГ и далее следует к нейронам ВРГ.

Физиологическая роль клеток I типа. Они относятся к типу возбудимых клеток и исполняют роль первичного преобразователя энергии стимула (читай гипоксии) в возбуждение афферентного нерва. Основным связующим элементом преобразования химического сигнала в электрический в клетках I типа является их пресинаптическая, нейросекреторная мембрана. Реакция клеток I типа на гипоксию складывается из 7 этапов, представленных на рис. 16.

На 1-м этапе снижение уровня O_2 в артериальном русле < 60 мм рт. ст. обнаруживается молекулярными сенсорами O_2 клеток I типа. Считается, что эту роль исполняют калиевые (K^+) каналы.

На 2-м этапе концентрация O_2 падает до уровня гипоксии косвенно или прямо (объяснение см. ниже), что инактивирует K^+ -каналы, и они закрываются.

Закрытие K^+ -каналов на 3-м этапе приводит к деполяризации пресинаптической мембраны гломусной клетки в связи с повышением концентрации внеклеточного K^+ . Были предложены 2 механизма, объясняющие «тонкое ощущение» гипоксии в системном кровотоке и последующие изменения проницаемости и проводимости пресинаптической мембраны хеморецепторных клеток: метаболическая гипотеза и мембранная гипотеза. Метаболическая гипотеза заключается в том, что в митохондриях или цитоплазме клеток I типа локализованы гемсодержащие белки,

такие как митохондриальные цитохромоксидазы, или немитохондриальные ферменты, такие как НАДФН-оксидаза. Эти белки способны реагировать на низкий уровень O_2 в артериальной крови закрыванием калиевых каналов с последующей деполяризацией мембраны. Мембранная гипотеза предполагает, что снижение концентрации O_2 напрямую ингибируют K^+ -каналы с последующей деполяризацией пресинаптической мембраны клеток клубочка.

Открытие потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов происходит на 4-м этапе. Этот процесс активирован гипоксией и последующим подавлением проводимости K^+ -каналов.

На 5-м этапе через открытые потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы ионы Ca^{2+} устремляются в цитозоль гломусной клетки. Таким образом, внутриклеточная концентрация Ca^{2+} повышается. Вместе с проницаемостью изменяется и потенциал пресинаптической мембраны: происходит ее локальная деполяризация, называемая рецепторным потенциалом (РП; рис. 16 и 17).

На 6-м этапе происходит следующее: рецепторный потенциал во вторичных рецепторах (к кото-

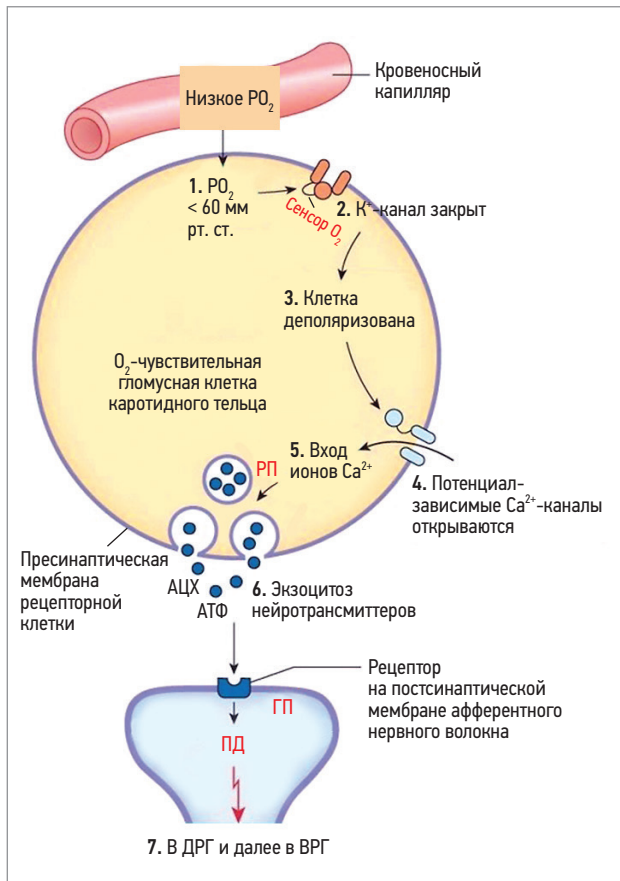


Рис. 16. Последовательные этапы внутриклеточной передачи и усиления реакций хемочувствительных гломусных клеток на снижение парциального давления кислорода

Примечание: PO_2 – парциальное давление кислорода; АЦХ – ацетилхолин; АТФ – аденозинтрифосфат; ДРГ – дорсальная респираторная группа; ВРГ – вентральная респираторная группа; ГП – генераторный потенциал; ПД – потенциал действия; РП – рецепторный потенциал.

рым и относятся хемочувствительные клетки I типа) является итоговым результатом функции хеморецептора в качестве преобразователя химического сигнала-гипоксии в электрический РП. В ответ на возникновение РП происходит экзоцитоз квантов АТФ и ацетилхолина и других нейротрансмиттеров из везикул пресинаптической мембраны хеморецептора в синапс. АТФ, будучи основным нейротрансмиттером для стимуляции афферентных окончаний нерва, связывается с пуриnergическими ионотропными рецепторами P2X2 и P2X3 постсинаптической мембраны в афферентных нейронах и возбуждает их постсинаптическую мембрану. Это приводит к ее локальной деполяризации, называемой генераторным потенциалом (ГП). Амплитуда ГП определяется количеством высвобожденного АТФ. В случае достижения ГП критического уровня деполяризации наступает генерация распространяющихся по афферентному волокну ПД, которые следуют в ДРГ и вызывают адаптивное усиление дыхания. Показано, что высвобождающиеся ацетилхолин, дофамин и опиоиды осуществляют ауто- или паракринный контроль активации каротидного тельца.

Поддержание достаточного уровня кислорода в тканях – гомеостатическая задача организма. Клетки I типа каротидных тел – ключевые участники восприятия O_2 и реагирования даже на небольшие изменения его концентрации. Следует отметить, что в организме есть другие чувствительные к O_2 специализированные ткани, такие как нейроэпителиальные тела в легких. Они имеют аналогичную структуру и функции, что и каротидные тельца, но менее изучены. Так, до сих пор спорным является вопрос о том, является ли вазоконстрикция в легких в ответ на гипоксию результатом прямого воздействия низкого уровня O_2 на гладкомышечные клетки легоч-

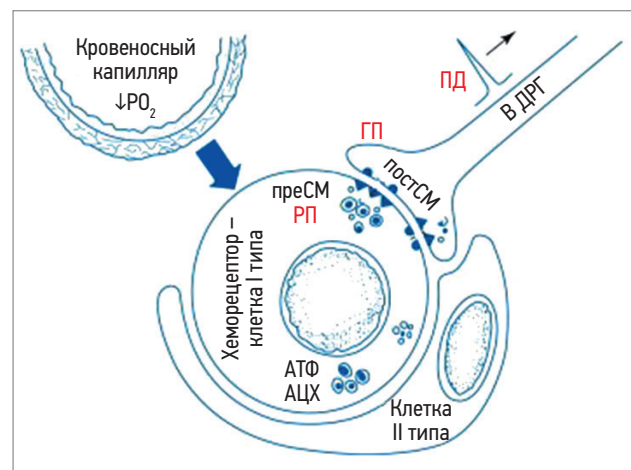


Рис. 17. Функция хеморецептора – клетки I типа как преобразователя химического сигнала гипоксии в электрический рецепторный потенциал и далее в генераторный потенциал и потенциал действия

Примечание: PO_2 – парциальное давление кислорода; ГП – генераторный потенциал; ПД – потенциал действия; преСМ – пресинаптическая мембрана; постСМ – постсинаптическая мембрана; РП – рецепторный потенциал; АЦХ – ацетилхолин; АТФ – аденозинтрифосфат; ДРГ – дорсальная респираторная группа.

ной артерии, или нейроэпителиальные тела в легких косвенно опосредуют этот эффект. В любом случае гипоксия подавляет токи K^+ в мембранах гладкомышечных клеток легочной артерии, вызывая деполяризацию их мембран, открытие потенциалзависимых каналов Ca^{2+} и сокращение гладких мышц. Совершенно очевидно, что исключительная чувствительность клеток I типа (и других тканей) к изменению содержания O_2 и способность быстро передавать эту информацию в ЦНС зависят от функции потенциалзависимых K^+ -каналов.

Физиологическим результатом стимуляции клеток I типа каротидного клубочка низким PO_2 является инициирование не только описанного выше сигнального внутриклеточного пути, но и системных защитных рефлексов. Эти рефлексы характеризуются усилением вентиляции, тахикардией, системным сужением сосудов и выбросом адреналина из мозгового вещества надпочечников.

Физиологическая роль клеток II типа

Глиально-подобные клетки II типа и их отростки не полностью покрывают клетки I типа, с которыми они связаны. Это позволяет клеткам I типа непосредственно контактировать с другими клеткам I типа, с нервными окончаниями и капиллярами в пределах каротидного клубочка. В настоящее время широко признано, что глиальные клетки являются важными функциональными элементами нейронных систем, хотя было подтверждено, что клетки II типа относительно не возбуждаются деполяризацией мембраны: они не содержат Na^+ - и Ca^{2+} -каналов. Следовательно, клетки II типа, возможно, не реагируют на гипоксию изменением ионной проницаемости мембраны, в отличие от клеток I типа.

Аортальные хеморецепторы распределяются по дуге аорты и ее ветвям. Подобно каротидному тельцу, хеморецепторы аорты улавливают изменения PO_2 и в меньшей степени PCO_2 и pH в артериальной крови. Аортальные хеморецепторы тесно контактируют (как и клетки каротидного клубочка) практически только с артериальной, а не венозной кровью, поэтому PO_2 в них соответствует таковому артериальной крови. Сигналы от хеморецепторов аорты проходят по блуждающему нерву к нейронам ВРГ, где активируют их, усиливая вентиляцию легких. По своему строению хемочувствительные клетки аортальных телец являются вторичными рецепторами. Они реагируют на низкое PO_2 в артериальной крови по той же схеме, что и клетки I типа каротидных телец.

Центральные хеморецепторы (ЦХР) получили свое название потому, что являются частью ЦНС и буквально ГМ (рис. 18). Первоначально ЦХР были обнаружены в 1954 г. *I. Leusen* [18], который в экспериментах на анестезированных животных показал, что прямые микроинъекции кислых жидкостей в желудочки ГМ вызывают учащение дыхания, и тем самым продемонстрировал наличие центральной



Рис. 18. Классический вид расположения нейронов центральной хемочувствительной области на вентральной поверхности продолговатого мозга (по Гайтон А.К., Холл Дж. Э., 2008 [19])
Примечание: ВРГ – вентральная респираторная группа.

хеморецепции. Нанесение таких жидкостей в разные участки продолговатого мозга локализовало на глубине 0,2 мм под вентральной поверхностью ствола на уровне продолговатого мозга сети нейронов, обладающих хемочувствительностью.

Последующая экспериментальная работа существенно расширила наши знания о деталях распределения хемочувствительных областей в пределах вентральной поверхности продолговатого мозга. Хеморецепторы, которые реагируют на прямое (не респираторное) действие кислотного раздражителя были идентифицированы в каудальной части РТЯ, КпБ, рВРГ, ЯОТ, кВРГ, гипоталамусе (рис. 19).

Интересно, что совпадают и анатомическое расположение вблизи вентральной поверхности ствола ГМ, и синергичная функция (прямая и не прямая O_2 -чувствительность нейронов) ЯОТ как места ретрансляции сенсорных афферентов, исходящих из ПХР I типа каротидного тельца.

Связь альвеолярной вентиляции со скоростью наработки углекислого газа в тканях

PCO_2 мозга отражает изменения pH экстрацеллюлярной (внеклеточной) жидкости мозга (ЭЦЖ). Чувствительные к CO_2 и H^+ ЦХР и ПХР обеспечивают постоянную и быструю обратную связь с системой контроля дыхания ствола ГМ, касающуюся уровней CO_2 в артериальной крови и альвеолярном воздухе. Это значение PCO_2 определяется соотношением метаболической продукции CO_2 тканями организма и объемом альвеолярной вентиляции, так что уменьшение альвеолярной вентиляции с постоянной скоростью производства CO_2 приводит к увеличению артериального и альвеолярного pCO_2 ,

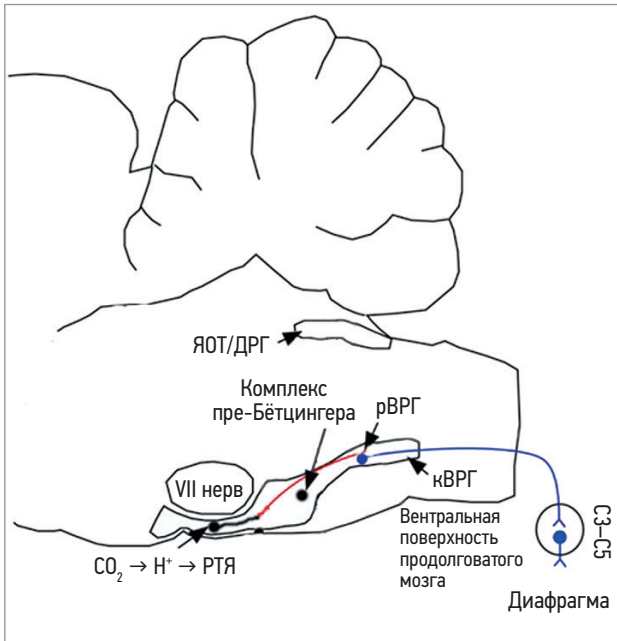


Рис. 19. Локализация хемочувствительных нейронов (по Moreira T.S. et al., 2011 [20])

Примечание: ЯОТ/ДРГ – ядро одиночного тракта/дорсальная респираторная группа; рВРГ – ростральная часть вентральной респираторной группы; кВРГ – каудальная часть вентральной респираторной группы; РТЯ – ретротрапецевидное ядро.

и наоборот. Повышение PCO_2 будет стимулировать хеморецепторы, которые увеличивают альвеолярную вентиляцию и снижают PCO_2 , корректируя первоначальное увеличение. Чувствительные к CO_2 и H^+ хеморецепторы предоставляют информацию, касающуюся адекватности альвеолярной вентиляции по отношению к метаболизму, и являются источником возбуждающей или тормозящей афферентной информации для системы контроля дыхания, путем классического контура контроля обратной связи. Общепринято считать, что подъем уровня CO_2 и падение рН являются адекватными стимулами хеморецепции.

Связь хемочувствительных областей с кровеносными сосудами

Кровоснабжение мозгового вещества осуществляется сосудами, которые лежат на вентральной мозговой поверхности и проникают ветвями глубоко в ткань мозга в дорсальном направлении. CO_2 хорошо диффундирует в ткани ГМ, и внезапное повышение PCO_2 в артериях, снабжающих мозг, быстро отражается на концентрации углекислого газа в ткани этого органа. В отличие от CO_2 , ионы H^+ не проникают быстро через стенки капилляров ГМ. Поэтому тесное прилегание хемочувствительных клеток к сосудам, вероятно, может способствовать более легкому и более быстрому обнаружению первичных нарушений рН, метаболических по своей природе.

На рис. 20 представлена сцинтиграмма вентральной поверхности продолговатого мозга с кровеносными сосудами, заполненными видимым флуорес-



Рис. 20. Сцинтиграмма сосудистой сети вентральной поверхности ствола мозга крысы (по Nattie E., Li A., 2012 [21])

цирующим красителем, который демонстрирует обильную сосудистую сеть, проникающую вглубь продолговатого мозга в дорсальном направлении. Следует обратить внимание, что расположение сети кровеносных сосудов проецируется на хемочувствительную область, в которой ни один нейрон не находится далеко от источника кровоснабжения.

Функции центральных хеморецепторов

Целеполагание центральной хеморецепции связано с двумя физиологическими функциями: 1) поддержанием постоянного, нормального артериального PCO_2 в качестве контура контроля отрицательной обратной связи; 2) поддержанием постоянного рН с помощью вентиляции легких путем обмена индуцированного метаболизмом CO_2 с внешней средой для предотвращения кислотно-щелочных нарушений в организме.

С функциональной точки зрения центральная хеморецепция посредством отслеживания содержания ионов H^+ в интерстициальной жидкости ГМ служит для оценки состояния и интеграции информации не только об альвеолярной вентиляции (уровня артериального PCO_2), но и о мозговом кровотоке и метаболизме тканей мозга, а также кислотно-щелочном состоянии организма. Кроме того, путем отслеживания PCO_2 центральная хеморецепция обеспечивает нормальный исходный симпатический тонус сосудистой стенки, уровень АД и просвет воздухоносных путей. Иными словами, центральная хеморецепция поддерживает определенную степень функциональной связи между нейронами ствола ГМ, управляющими кардиореспираторными системами. Центральная хеморецепция реагирует на незначи-

тельные изменения PCO_2 , чтобы регулировать нормальный газообмен, и на существенные колебания PCO_2 , чтобы минимизировать кислотно-щелочные изменения. С эволюционной точки зрения роль центральной хеморецепции возросла у животных в связи с изменением среды обитания и возникновением воздушного дыхания, гомеотермии, поддержания соответствующего pH при 37°C для оптимальной структуры и функционирования белков.

ЦХР представлены нейронами, высокочувствительными к увеличению содержания ионов H^+ в цереброспинальной (спинномозговой) жидкости (ЦСЖ), т. е. к снижению ее pH, не находясь в контакте с кровью, от которой они отделены гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ). Содержание ионов H^+ в ЭЦЖ мозга зависит от PCO_2 в артериальной крови, поэтому ЦХР чувствительны и к повышению данного показателя (гиперкапния). В то же время ЦХР слабо чувствительны к гипоксемии. Показано, что они активируются даже при ничтожном изменении концентрации H^+ и CO_2 в артериальной крови. Например, в случае снижения pH ЭЦЖ мозга на 0,01 в зоне расположения хеморецепторов легочная вентиляция повышается в среднем на 4 л/мин. Следовательно, ведущую роль в регуляции активности респираторных нейронов ВРГ играет поток импульсов от центральной хеморецептивной зоны.

В обычных условиях ЦХР медленно (с большой задержкой – через 20–30 с) и более постепенно реагируют на увеличение PCO_2 во вдыхаемом воздухе по сравнению с реакцией ПХР (через 5 с). Это объясняется тем, что ЦХР отделены от крови системной циркуляции гематоэнцефалическим барьером, который «запрещает» непосредственное воздействие ионов H^+ и HCO_3^- на ЦХР, поэтому необходимо большее время для реализации эффекта стимуляции (рис. 21).

ЦХР не определяют напрямую PCO_2 в артериальной крови. Вместо этого они обнаруживают снижение pH ЦСЖ. Эти 2 значения связаны, поскольку артериальный CO_2 проникает через гематоэнцефалический барьер в ЦСЖ и преобразуется карбоангидразой в угольную кислоту (H_2CO_3), что, в свою очередь, снижает pH ЦСЖ. Ионам H^+ и HCO_3^- «запрещено» поступать из кровеносного русла, т. е. преодолевать ГЭБ. Ионы H^+ воздействуют на ЦХР, переходя в ЭЦЖ мозга только из ЦСЖ.

Контроль вентиляции в условиях покоя осуществляется ЦХР, которые в первую очередь реагируют на изменения H^+ . ЦХР расположены за гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ) вдоль медуллярной поверхности ствола ГМ. При этом ГЭБ имеется в сосудистом сплетении каждого желудочка ГМ. Плотные контакты между эндотелиальными клетками, выстилающими капилляры, перициты, базальная мембрана, окружающая перициты и эндотелиальные клетки, а также концевые отростки близлежащих астроцитов делают ГЭБ практически непроницаемым для всех компонентов крови, но так,

чтобы пропускать CO_2 . Быстро диффундируя через барьер, CO_2 взаимодействует с H_2O с образованием H_2CO_3 , которая подкисляет ЭЦЖ мозга и ЦСЖ, как показано на рис. 21. ЦСЖ содержит минимальное количество белка для буферизации pH, поэтому даже незначительные изменения PCO_2 вызывают существенный ацидоз ЦСЖ и ЭЦЖ. Примечательно, что ЦХР человека *быстро* реагируют на превышение в артериальной крови порога PCO_2 , равного 40 мм рт. ст., даже на 5 мм рт. ст. (ее закисление – респираторный ацидоз) генерацией ПД. Эти ПД, в свою очередь влияя на респираторные нейроны ВРГ, приводят к изменению паттерна дыхания (увеличению частоты и объема), вызывая у здоровых людей линейное повышение минутной вентиляции легких в 2 раза. В случае снижения артериального $\text{PCO}_2 < 40$ мм рт. ст. ЦХР постепенно прекращают возбуждаться, что может вызывать апноэ, особенно

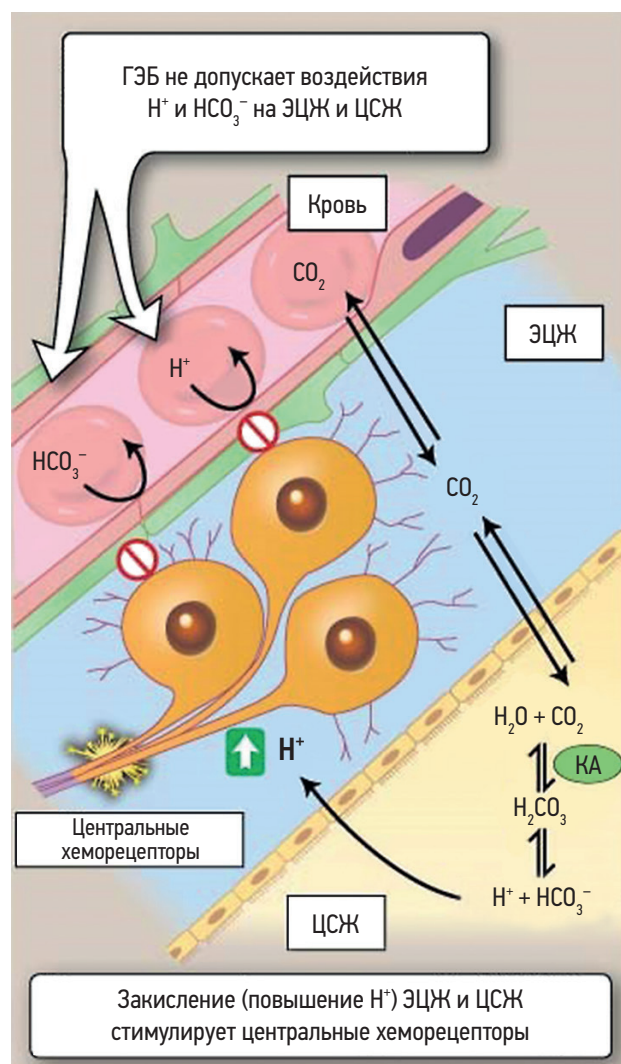


Рис. 21. Механизм, поясняющий чувствительность центральных хеморецепторов к гиперкапнии в артериальной крови и связанный с этим путь влияния ионов водорода на центральную хеморецепцию (по Taylor C.R. et al., 2008 [22])

Примечание: ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ЭЦЖ – экстрацеллюлярная жидкость; ЦСЖ – цереброспинальная жидкость; КА – карбоангидраза.

во сне. Напротив, метаболические изменения рН воспринимаются *менее быстро*, поскольку требуется несколько больше времени, прежде чем индуцированное нарушением метаболизма закисление ЦСЖ (метаболический ацидоз) повлияет на изменения электролитного состава.

ГЭБ действует как важный информационный фильтр, исключая прямой переход из крови ионов H^+ в ЭЦЖ мозга. Он дает хеморецепторам возможность отличить изменения PCO_2 от любых фоновых изменений рН ЭЦЖ (рис. 18).

Нейронный механизм передачи возбуждения от центральных хеморецепторов на респираторные нейроны вентральной респираторной группы

Как уже упоминалось, вентральная поверхность продолговатого мозга на глубине 0,2 мм содержит сеть респираторных и премоторных нейронов. Респираторные нейроны ответственны за генерацию ритма и паттерна ДД, а синаптически связанные с ними премоторные нейроны отвечают за передачу этого ритма на мотонейроны передних рогов СМ, управляющих диафрагмой и наружными межреберными мышцами. Оказалось, что вентральная поверхность продолговатого мозга также играет роль первичной центральной хеморецептивной зоны. Были получены экспериментальные свидетельства того, что в ее пределах, помимо сети нейронов с респираторной активностью, расположены группы нейронов, по своей природе чувствительные к изменениям концентрации H^+ , т. е. обладающих хеморецептивными свойствами. Такие группы хемочувствительных нейронов получили название ЦХР. Причем они размещены непосредственно на вентральной поверхности, а респираторные нейроны несколь-

ко дорсальнее по отношению к ним. По структуре и функции ЦХР являются нервными клетками и потому относятся к группе первичночувствующих рецепторов. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что изменения в концентрации H^+ , отражающие колебания PCO_2 , представляют собой адекватный стимул для ЦХР. Эти нейроны определяют сдвиг в концентрации H^+ с помощью своих дендритов, которые выходят на вентральную медулярную поверхность и оценивают изменения уровня H^+ в окружающей интерстициальной жидкости мозга (рис. 22). ЦХР расположены в непосредственной близости от интерстициальной жидкости IV желудочка ГМ, а их дендриты воспринимают информацию о ее закислении. Далее по аксонам эта информация передается нейронам ДРГ и ВРГ.

Увеличение на вентральной поверхности продолговатого мозга концентрации ионов H^+ активирует выступающие дендриты и сому первичных хеморецепторов. Внутри первичных хеморецепторов гиперкапния или закисление вызывают деполяризацию посредством воздействия на K^+ -каналы (они закрываются). Деполяризация приводит к тому, что в окончаниях аксонов первичных ЦХР высвобождается АТФ, играющий ключевую роль в передаче информации об уровне PCO_2 (рис. 23).

Молекулы АТФ, высвобождаемые из аксонов в процессе экзоцитоза, взаимодействуют с рецепторами P2 мембран респираторных нейронов и активируют их (рис. 23). В итоге через возбуждение премоторных нейронов, ответственных за передачу этого ритма на спинномозговые мотонейроны, происходит адаптивное усиление вентиляции легких. Интересной особенностью мембраны (читай рецепторов P2) респираторных нейронов является

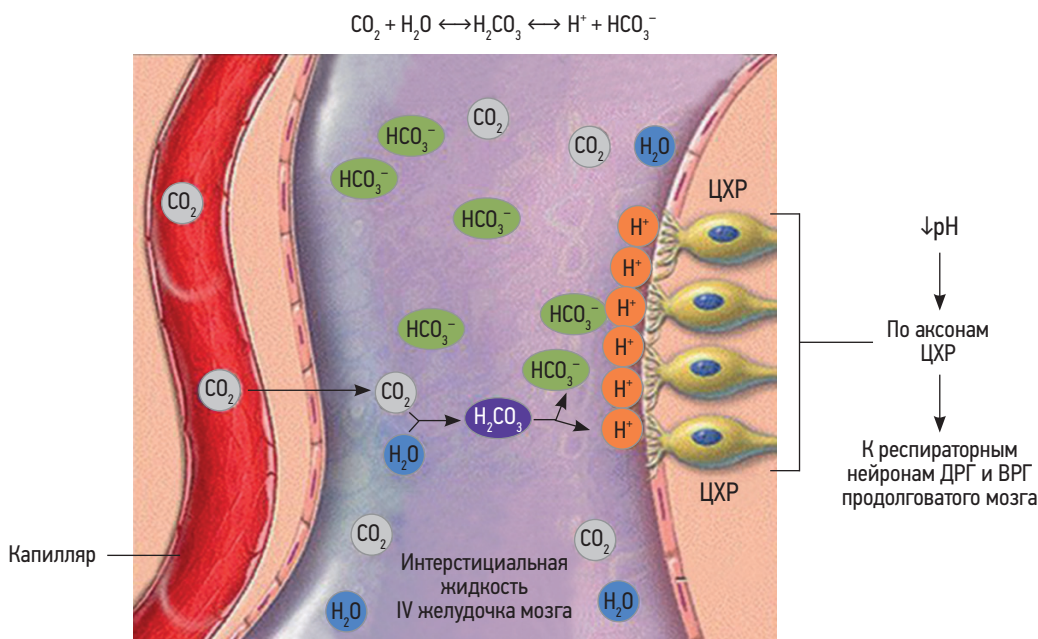


Рис. 22. Определение центральными хеморецепторами сдвигов в концентрации ионов водорода

Примечание: ЦХР – центральные хеморецепторы; ДРГ – дорсальная респираторная группа; ВРГ – вентральная респираторная группа.

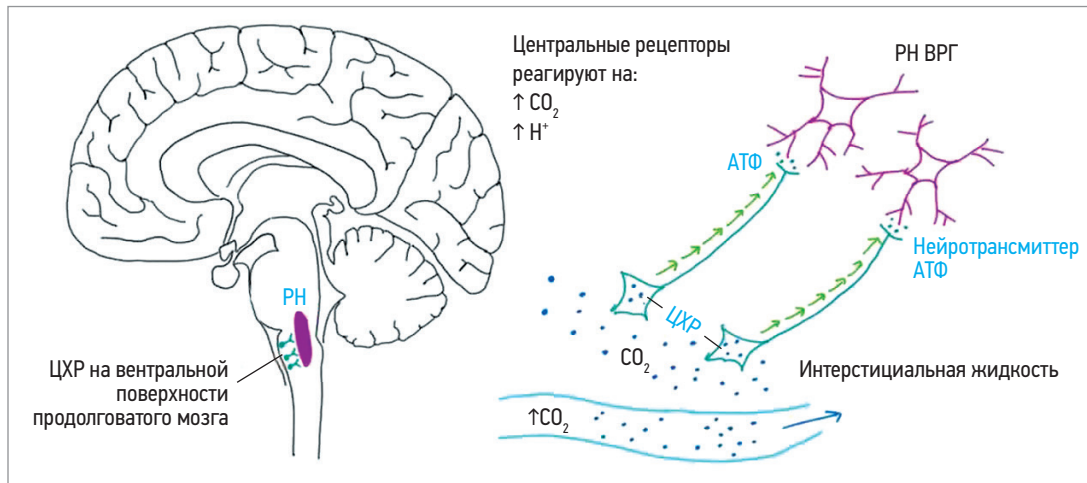


Рис. 23. Путь активации гиперкапнией артериальной крови, возбуждения центральных хеморецепторов и АТФ-опосредованной передачи их активности на респираторные нейроны вентральной респираторной группы

Примечание: ВРГ – вентральная респираторная группа; РН – респираторные нейроны; ЦХР – центральные хеморецепторы; АТФ – аденозинтрифосфат.

то, что их чувствительность к АТФ зависит от внеклеточного рН.

Общий пуриnergический сигнальный путь периферической и центральной хемочувствительности к гипоксии и гиперкапнии

На рис. 24 представлена схема участия АТФ как единого хемосенсорного нейротрансмиттера трансдукции сигналов от ПХР и ЦХР на респираторные и премоторные нейроны.

Дендриты хеморецепторных клеток на вентральной поверхности продолговатого мозга изначально хемочувствительны. В ответ на гиперкапнию они

инициируют дискретное высвобождение АТФ, чтобы действовать через рецепторы P2 на более дорсально расположенные сети нейронов ВРГ (рис. 24). Активность этих нейронов посредством премоторных нейронов усиливает дыхательную активность (рис. 24).

Клетки I типа каротидных клубочков активируются в ответ на снижение PO_2 и высвобождают АТФ в качестве основного передатчика для стимуляции афферентных окончаний синусового нерва посредством взаимодействия с рецепторами P2X. ПД, генерируемые в них, следуют в ЯОТ/ДРГ и далее к респираторным нейронам ВРГ, вызывая изменение паттерна дыхания. Внутриклеточный сигнальный путь, приводящий к высвобождению АТФ в хеморецепторных клетках I типа каротидных клубочков (вторичных рецепторах) и центральных хеморецепторных клетках (первичных хеморецепторах), при гипоксии и гиперкапнии идентичен. Кратко он выглядит так: гипоксия и гиперкапния вызывают деполяризацию посредством воздействия на K^+ -каналы (они закрываются). Деполяризация приводит к высвобождению АТФ, которая играет ключевую роль в передаче информации об уровне PO_2 и PCO_2 . Приведенные данные позволяют предложить, что существует объединяющий нейронный механизм о центральной и периферической хемосенсорной трансдукции. Это убедительно свидетельствует, что АТФ-опосредованная пуриnergическая передача сигналов имеет решающее значение в хемосенсорном контроле дыхательной функции (рис. 24). Действительно, при гиперкапнии АТФ высвобождается аксонами ЦХР вентральной поверхности продолговатого мозга, а при гипоксии – афферентными нервами, синаптически связанными с клетками I типа каротидных клубочков. Экспериментально доказано, что блокада рецепторов P2 ослабляет респираторный ответ, вызванный гиперкапнией, в то время как блокада рецепторов P2X значительно уменьшает респираторные реакции на гипоксию.

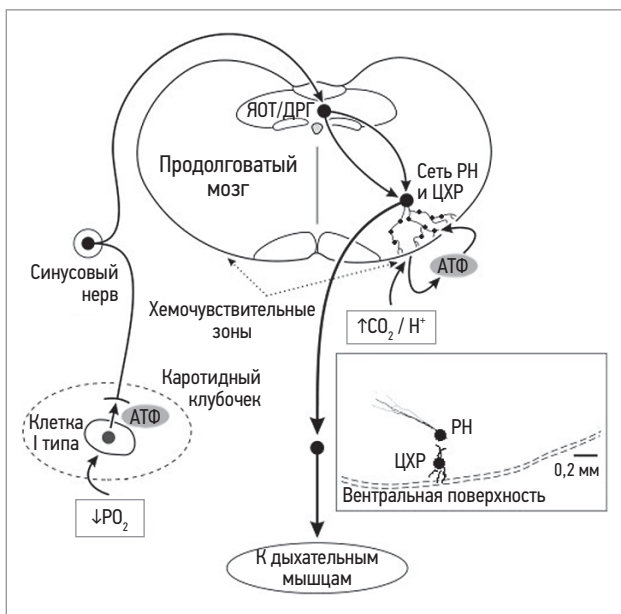


Рис. 24. Схема участия АТФ в центральной и периферической хемосенсорной трансдукции (по Ackland G.L. et al., 2007 [23])

Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат; ЯОТ/ДРГ – ядро одиночного тракта/дорсальная респираторная группа; РН – респираторные нейроны; ЦХР – центральные хеморецепторы; PO_2 – парциальное давление кислорода.

Повышение парциального давления кислорода в артериальной крови

Плазматическая мембрана гломусных клеток обычно нечувствительна к повышению PO_2 выше нормального (100 мм рт. ст.) и находится в состоянии покоя (поляризована), так как открыты ее потенциал-чувствительные, O_2 -зависимые K^+ -каналы (рис. 16). Гломусные клетки в этом состоянии не стимулируются, и вентиляция не изменяется.

Итак, химическая регуляция служит классическим примером синергизма в управления вентиляцией легких по принципу обратной отрицательной связи. Это означает, что любое отклонение в химическом составе артериальной крови, а также экстрацеллюлярной жидкости и цереброспинальной жидкости (PO_2 , рН и PCO_2) от оптимального уровня вызывает такую реакцию респираторных нейронов ДРГ и ВРГ, в результате которой вентиляция легких компенсирует отклонение в химизме крови.

Концентрация ионов H^+ в интерстициальной жидкости ГМ отражает интеграцию: а) артериального PCO_2 ; б) церебрального кровотока; в) скорости церебрального метаболизма. ЦХР контролируют рН межклеточной жидкости ГМ, которая напрямую зависит от PCO_2 в артериях и обратно пропорциональна медуллярному кровотоку при любом постоянном метаболическом состоянии мозга. Таким образом, рН интерстициальной жидкости мозга отражает PCO_2 в крови, церебральный кровоток и метаболизм нейронов и позволяет давать комплексную оценку этих переменных. С этой точки зрения, ЦХР «обнаруживают» сдвиги артериального PCO_2 и создают петлю химической обратной связи в контроле дыхания, а также изменений рН ткани, которые возникают на периферии либо в центре в результате кислотно-основных нарушений.

Повышение PCO_2 стимулирует ЦХР и усиливает вентиляцию легких, сводя к минимуму действие начального интенсивного стимула на ЦХР. Сопровождающая увеличение PCO_2 вазодилатация сосудов ГМ и соответствующее возрастание мозгового кровотока интенсивнее освобождает ткани ГМ от избытка CO_2 . Напротив, снижение артериального PCO_2 снижает концентрацию ионов H^+ и ингибирует ЦХР, но в то же время сужение сосудов ГМ, и, как следствие, уменьшение мозгового кровотока увеличивает PCO_2 в тканях мозга, уменьшая разницу артериально-тканевого PCO_2 и сводя к минимуму степень ингибирования ЦХР.

Гипоксия приводит к закислению тканей, поэтому она не только стимулирует артериальные хеморецепторы, но и активирует ЦХР, в итоге приводя к адаптивному усилению вентиляции легких.

Изложенное позволяет утверждать, что ЦХР и ПХР функционально не разделены, а скорее зависят друг от друга. Так что вентиляционная реакция на активацию ЦХР тесно связана с одновременным уровнем активации ПХР.

Таким образом, постоянство концентрации ионов H^+ в жидких средах организма человека остается фундаментальным условием жизни.

Литература

1. Greer J.J., Funk G.D. Respiration. In: Pfaff, D.W. (eds) Neuroscience in the 21st Century. New York: Springer; 2013; 1423–1462. DOI: 10.1007/978-1-4614-1997-6_49.
2. Сафонов В. А. Человек в воздушном океане. Москва: Национальное обозрение; 2006.
3. Richter D.W., Smith J.C. Respiratory Rhythm Generation In Vivo. Physiology. 2014; 29 (1): 58–71. DOI: 10.1152/physiol.00035.2013.
4. Шмидт Р.Ф., Хекманн М., Ланг Ф. Физиология человека с основами патофизиологии (пер. с нем.). Москва: Лаборатория знания; 2019.
5. Ashhad S., Feldman J.L. Emergent Elements of Inspiratory Rhythmogenesis: Network Synchronization and Synchrony Propagation. Neuron. 2020; 106(3): 482–497.e4. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.02.005. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32130872.
6. Smith J.C., Ellenberger H.H., Ballanyi K. et al. Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. Science. 1991; 254 (5032): 726–729. DOI: 10.1126/science.1683005. PMID: 1683005; PMCID: PMC3209964.
7. Bautista T.G., Pitts T.E., Pilowsky P.M., Morris K.F. The Brainstem Respiratory Network. Chapter 18. Neuronal Networks in Brain Function, CNS Disorders, and Therapeutics. Editors: Faingold C.L., Blumenfeld H. Academic Press; 2014; 235–245. DOI: 10.1016/B978-0-12-415804-7.00018-6.
8. Guyenet P.G., Bayliss D.A. Neural Control of Breathing and CO_2 Homeostasis. Neuron. 2015; 87 (5): 946–961. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.08.001. PMID: 26335642; PMCID: PMC4559867.
9. Neubauer J.A. Neurophysiology / Neuroanatomy. Ed. Laurent G.J., Shapiro S.D. Encyclopedia of Respiratory Medicine. Academic Press; 2006; 145–149. DOI: 10.1016/B0-12-370879-6/00254-4.
10. Smith J.C. Chapter 1. Respiratory rhythm and pattern generation: Brainstem cellular and circuit mechanisms. Editor(s): Chen R., Guyenet P.G. Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; Vol. 188, 2022: 1–35. DOI: 10.1016/B978-0-323-91534-2.00004-7.
11. Anderson T.M., Ramirez J.M. Respiratory rhythm generation: triple oscillator hypothesis [version 1; peer review: 3 approved]. F1000Research; 2017, 6 (F1000 Faculty Rev):139. DOI: 10.12688/f1000research.10193.1.
12. Del Negro C.A., Funk G.D., Feldman J.L. Breathing matters. Nat Rev Neurosci; 2018; 19: 351–367. DOI: 10.1038/s41583-018-0003-6.
13. Thoby-Brisson M., Ramirez J.M. Role of Inspiratory Pacemaker Neurons in Mediating the Hypoxic Response of the Respiratory Network In Vitro. Journal of Neuroscience; 2000; 20 (15): 5858–5866. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-15-05858.2000.

14. Richter D.W., Bischoff A., Anders K. et al. Response of the medullary respiratory network of the cat to hypoxia. *The Journal of Physiology*; 1991; 443 (1): 231–256. DOI 10.1113/jphysiol.1991.sp018832.
15. Ikeda K., Kawakami K., Onimaru H. et al. The respiratory control mechanisms in the brainstem and spinal cord: integrative views of the neuroanatomy and neurophysiology. *J Physiol Sci*; 2017; 67: 45–62. DOI: 10.1007/s12576-016-0475-y.
16. Joyner M.J., Limberg, J.K., Wehrwein, E.A. et al. Role of the carotid body chemoreceptors in glucose homeostasis and thermoregulation in humans. *J Physiol*; 2018; 596: 3079–3085. DOI: 10.1113/JP274354.
17. Piskuric N.A., Nurse C.A. Effects of chemostimuli on $[Ca^{2+}]_i$ responses of rat aortic body type I cells and endogenous local neurons: comparison with carotid body cells. *The Journal of Physiology* 2012; 590: 2121–2135. DOI: 10.1113/jphysiol.2012.229468.
18. Leusen I.R. Acid-Base Equilibrium Between Blood and Cerebrospinal Fluid. *American Journal of Physiology*; 1954; 176 (3): 513–516. DOI: 10.1152/ajplegacy.1954.176.3.513.
19. Гайтон А.К., Холл Дж. Э. Медицинская физиология. / Пер. с англ.; Под ред. В.И. Кобрина. Москва: Логосфера, 2008.
20. Moreira T.S., Takakura A.C., Damasceno R.S. et al. Central chemoreceptors and neural mechanisms of cardiorespiratory control. *Braz J Med Biol Res.*; 2011; 44 (9): 883–889. DOI: 10.1590/s0100-879x2011007500094. Epub 2011 Jul 29. PMID: 21789465.
21. Nattie E., Li A. Central chemoreceptors: locations and functions. *Compr Physiol.*; 2012; 2 (1): 221–254. DOI: 10.1002/cphy.c100083. PMID: 23728974; PMCID: PMC4802370.
22. Taylor C.R., Lynn P., Lillis C., LeMone P. *Fundamentals of Nursing: The Art and Science of Nursing Care*. Lippincott Williams & Wilkins; 6th edition, 2008.
23. Ackland G.L., Kasymov V., Gourine A.V. Physiological and pathophysiological roles of extracellular ATP in chemosensory control of breathing. *Biochem Soc Trans*; 2007; 35 (5): 1264–1268. DOI: 10.1042/BST0351264.

Информация об авторе

Ерофеев Николай Павлович – д. м. н., профессор кафедры физиологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; тел.: (931) 298-73-62; e-mail: proffnp@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0953-694X>)