



АНАЛИЗ РОЛИ ГАМКЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В РЕГУЛЯЦИИ РЕСПИРАТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПАРАФАЦИАЛЬНЫХ СТРУКТУР СТВОЛА МОЗГА У КРЫС

О.А. Ведясова^{1*}, Т.Е. Ковалева², А.И. Будаев¹

¹ ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет
им. академика С.П. Королева»
443086, Российская Федерация, Самара, Московское шоссе, д. 34

² ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер
им. Н.В. Постникова»
443068, Российская Федерация, Самара, ул. Ново-Садовая, д. 154

В острых экспериментах на наркотизированных уретаном взрослых крысах в условиях дыхания атмосферным воздухом неизмененного газового состава изучали изменения параметров спирограммы и биоэлектрической активности диафрагмы в ответ на микроинъекции агониста ГАМК_A-рецепторов мусцимола в регион ретротрапециевидное ядро / парафациальная респираторная группа (РТЯ/пФРГ). Микроинъекции мусцимола в РТЯ оказывали на дыхание тормозное действие, которое развивалось достаточно быстро. У крыс снижались минутная вентиляция легких и объемная скорость инспираторного потока, что обеспечивалось в первую очередь изменением временных параметров дыхания, в т. ч. уменьшением его частоты. Реакциям внешнего дыхания соответствовало значительное увеличение длительности инспираторных залпов и менее выраженное уменьшение амплитуды осцилляций на электромиограмме (ЭМГ) диафрагмы. Микроинъекции раствора мусцимола в пФРГ также вызывали угнетение дыхания, однако снижение легочной вентиляции и объемной скорости инспираторного потока в данном случае было связано с преимущественным уменьшением дыхательного объема при незначительной пролонгации вдоха и выдоха. На ЭМГ диафрагмы при этом заметно уменьшалась амплитуда осцилляций в сочетании с небольшим увеличением длительности инспираторных залпов и межзалповых интервалов. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ГАМК_A-рецепторы включены в деятельность региона РТЯ/пФРГ и являются важным звеном центральных механизмов респираторного контроля у взрослых крыс при дыхании атмосферным воздухом неизмененного газового состава. При этом ГАМК_A-рецепторы РТЯ вносят преимущественный вклад в регуляцию фазовой структуры дыхательного цикла и частоты формирования инспираторных залпов диафрагмы, в то время как ГАМК_A-рецепторы пФРГ в большей степени участвуют в тормозной модуляции объемных параметров внешнего дыхания и амплитуды осцилляций диафрагмальной активности.

Ключевые слова: ретротрапециевидное ядро, парафациальная респираторная группа, ГАМК_A-рецепторы, мусцимол, внешнее дыхание, электромиограмма диафрагмы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-29-14073.

Для цитирования: Ведясова О.А., Ковалева Т.Е., Будаев А.И. Анализ роли ГАМКергических механизмов в регуляции респираторной активности парафациальных структур ствола мозга у крыс. *Биомедицина*. 2020;16(1):56–64. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-1-56-64>

Поступила 05.10.2019

Принята после доработки 05.12.2019

Опубликована 10.03.2020

ANALYSIS OF THE ROLE OF GABAERGIC MECHANISMS IN REGULATION OF THE RESPIRATORY ACTIVITY OF PARAFACIAL STRUCTURES OF THE BRAINSTEM IN RATS

Olga A. Vedyasova^{1,*}, Tatiana E. Kovaleva², Alexander I. Budaev¹

¹ Samara National Research University
443086, Russian Federation, Samara, Moscow highway, 34

² N.V. Postnikov Samara Region Clinical Tuberculosis Dispensary
443068, Russian Federation, Samara, Novo-Sadovaya str., 154

Acute experiments on anesthetized adult rats breathing atmospheric air of constant gas composition were performed in order to assess changes in the parameters of the spiogram and the bioelectric activity of the diaphragm in response to microinjections of GABA_A-agonist muscimol into the retrotrapezoid nucleus/parafacial respiratory group (RTN/pFRG) region. Microinjections of muscimol into RTN had an inhibitory effect on respiration, which developed sufficiently quickly. The rats demonstrated a decrease in the respiratory minute volume and the inspiratory flow rate, which occurred primarily due to a change in the temporal parameters of respiration, including its reduced frequency. The reactions of external respiration corresponded to a significant increase in the duration of inspiratory bursts and a less pronounced decrease in the amplitude of oscillations on the electromyogram (EMG) of the diaphragm. Microinjections of muscimol into pFRG also caused respiratory depression; however, a decrease in the lung ventilation and inspiratory flow rate was associated predominantly with a decrease in the tidal volume and a slight prolongation of inspiration and expiration. In this case, the diaphragm EMG showed a pronounced decrease in the oscillation amplitude in combination with a slight increase in the duration of inspiratory bursts and interburst intervals. The obtained experimental data indicate that GABA_A-receptors contribute to the activity of the RTN/pFRG region and constitute an important link in the central mechanisms of respiratory control in mammals breathing atmospheric air of unchanged gas composition. Thus, GABA_A-receptors of RTN make a significant contribution to regulation of the phase structure of the respiratory cycle and the frequency of diaphragmatic inspiratory bursts, while GABA_A-receptors of pFRG are more involved in the inhibitory modulation of the volumetric parameters of external respiration and the amplitude of diaphragmatic activity oscillations.

Keywords: parafacial respiratory group, retrotrapezoid nucleus, GABA_A-receptors, external respiration, electromyogram of the diaphragm

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the work was carried out under the support of the RFBR grant No. 18-29-14073.

For citation: Vedyasova O.A., Kovaleva T.E., Budaev A.I. Analysis of the Role of GABAergic Mechanisms in Regulation of the Respiratory Activity of Parafacial Structures of the Brainstem in Rats. *Journal Biomed.* 2020;16(1):56–64. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-1-56-64>

Submitted 05.10.2019

Revised 05.12.2019

Published 10.03.2020

Введение

ГАМКергическая система играет важную роль в центральных механизмах регуляции дыхания, что доказывается экспериментальными и клиническими данными. Так, у млекопитающих животных ГАМКергические терминалы обнаружены во всех отделах дыхательного центра, в т. ч. в ростральной

вентролатеральной медуллярной области, нейроны которой имеют критическое значение для формирования дыхательной ритмики [5, 15]. В опытах с блокадой и активацией разных классов ГАМК-рецепторов ядер дыхательного центра у крыс выявлены разнообразные изменения ритма и паттерна дыхания [19, 20], вплоть до развития его

патологических форм [3]. В экспериментах на генетических линиях мышей с мутантными субъединицами ГАМК_A-рецепторов показано, что нарушение ГАМКергической трансмиссии в связанных с дыханием ядрах мозгового ствола, включая ядро солитарного тракта, комплекс пре-Бетцингера и ядро Келликера — Фьюза, вызывает кардиореспираторный коллапс при синдроме внезапной смерти при эпилепсии [21]. Нарушение ГАМКергической передачи в головном мозге также является одной из причин возникновения обструктивного апноэ [13].

В последние годы объектом внимания специалистов в области нейрофизиологии и нейрохимии дыхания являются ГАМКергические механизмы региона ретротрапециевидное ядро / парафациальная респираторная группа (РТЯ/пФРГ), локализованного ростральнее комплекса Бетцингера и вентральнее моторного ядра лицевого нерва в непосредственной близости к вентральной поверхности продолговатого мозга [6, 14]. Интерес к РТЯ/пФРГ обусловлен наличием здесь центральных хеморецепторов [12] и преинспираторных ритмогенерирующих нейронов [14], а также высокой плотностью терминалей, выделяющих разнообразные эндогенные регуляторы [10], включая ГАМК. Показано, что реализация респираторных эффектов ГАМК на уровне РТЯ/пФРГ опосредуется ГАМК_A-рецепторами, роль которых изучалась преимущественно в условиях гиперкапнии и гипоксии [4]. Например, выявлено, что на фоне гиперкапнии двусторонние микроинъекции в РТЯ/пФРГ антагонистов ГАМКергической передачи запускают активную экспирацию, на что указывает характер электромиограммы абдоминальных мышц, а также меняют длительность дыхательного цикла и глубину дыхания [15]. Модулирующее влияние ГАМКергических механизмов РТЯ/пФРГ на респираторную активность при нормоксии изучено в меньшей степени [11]. Кроме того, не решен вопрос о том, являются

ли РТЯ и пФРГ как структуры парафациального региона идентичными в функциональном плане или оказывают на дыхание различное влияние.

Целью настоящей работы являлась сравнительная характеристика роли ГАМК_A-рецепторов ретротрапециевидного ядра (РТЯ) и парафациальной респираторной группы (пФРГ) в центральных механизмах респираторного контроля у крыс при дыхании атмосферным воздухом неизмененного газового состава.

Материалы и методы

Поставлены две серии острых экспериментов на нелинейных крысах обоего пола массой 250–300 г (возраст 6–7 мес.). До эксперимента животные содержались в стандартных условиях вивария, имели свободный доступ к корму и воде. Температура воздуха в помещении поддерживалась на уровне 18–22 °С при относительной влажности 60–70%. Все эксперименты и процедуры на животных проводили в соответствии с «Правилами надлежащей лабораторной практики», утвержденными приказом Минздрава России № 199н от 01.04.2016 г. Крыс наркотизировали уретаном (1,5 г/кг, внутривенно). В ходе операции, к которой приступали после достижения должной глубины наркоза, о чем судили по отсутствию роговичного и болевого рефлексов, проводили трахеостомию, обнажали крышу черепа и открывали подход к диафрагмальной мышце через разрез на левом боку животного. Затем крысу переносили в стереотаксический прибор для мелких лабораторных животных СЭЖ-3, фиксировали голову и высверливали трепанационное отверстие в окципитальной кости для осуществления микроинъекций в РТЯ (первая серия, $n=8$) и пФРГ (вторая серия, $n=8$). Тепловое состояние животных поддерживали с помощью электрогрелки. Для микроинъекций ис-

пользовали раствор специфического агониста ГАМК_A-рецепторов мусцимола (Sigma Aldrich) концентрацией 10^{-6} М. Раствор готовили методом разведения в искусственной спинномозговой жидкости *ex tempore* и вводили в пФРГ и РТЯ унилатерально в объеме 200 нл через стеклянную канюлю с диаметром кончика 20–25 мкм при помощи микрошприца МШ-1. Введение мусцимола осуществляли по стереотаксическим координатам: РТЯ — 2,2 мм каудальнее *lambda*; 1,8 мм латеральнее срединного шва; 10,6 мм вглубь от дорсальной поверхности мозга [12]; пФРГ — 11,3 мм каудальнее *bregma*; 2,3 мм латеральнее срединного шва; 9,4 мм вглубь от дорсальной поверхности мозга [9].

Регистрировали внешнее дыхание с помощью электронного спирографа (ИМЦ «Новые приборы», Россия), подсоединенного к трахеотомической трубке, и электромиограмму (ЭМГ) диафрагмальной мышцы, которую отводили стальными биполярными электродами (межэлектродное расстояние 4 мм), соединенными с усилителем электромиографа (ИМЦ «Новые приборы», Россия). Выходные сигналы от спирографа и электромиографа подавались на аналогово-цифровой преобразователь, затем на компьютер и записывались в программе PowerGraph 3.2 Professional (ООО «Интероптика-С»). Запись велась непрерывно в исходном состоянии и в течение 60-ти мин после микроинъекции. По спирограммам оценивали минутный объем дыхания (МОД, мл/мин), дыхательный объем (мл), длительность вдоха (с) и выдоха (с), объемную скорость инспираторного потока (\dot{V}_i , мл/с), частоту дыхания (ЧД, мин⁻¹). На ЭМГ диафрагмы определяли длительность инспираторных залпов (с), межзалповые интервалы (с), амплитуду осцилляций в залпах (отн. ед.).

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили в программе SigmaPlot 12.5 (Systat Software Inc.). Использовали Normality Test Shapiro —

Wilk, Paired t-test и Wilcoxon Signed Rank Test. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Изменения дыхания в ответ на микроинъекции ГАМК_A-агониста мусцимола в РТЯ и пФРГ крыс характеризовались как общими тенденциями, так и определенными особенностями. Основное сходство заключалось в том, что активация ГАМК_A-рецепторов обоих ядер вызывала угнетение дыхания в виде снижения легочной вентиляции, о чем свидетельствует динамика МОД (рис. 1А). Данный эффект формировался быстро, в течение первых минут экспозиции агониста. Вместе с тем при действии мусцимола на РТЯ уменьшение МОД у крыс начиналось с 1-й мин после микроинъекции, на 5-й мин составляло 19,3% ($p < 0,05$) от исходного уровня ($79,2 \pm 11,5$ мл/мин) и затем достигало 24,9% ($p < 0,05$) на 50–60-й мин. Снижение МОД при активации ГАМК_A-рецепторов пФРГ проявлялось с 5-й мин от начала воздействия агониста, причем в эти сроки уже достигался максимальный эффект — уменьшение на $12,7 \pm 3,2$ мл/мин, или 25,9% ($p < 0,01$) от исходного уровня ($44,8 \pm 3,9$ мл/мин). Этот эффект сохранялся до 10-й мин, далее ослаблялся, а после 40-й мин действие мусцимола на респираторную активность пФРГ прекращалось.

Наблюдаемые изменения внешнего дыхания соответствуют результатам других исследований, в которых проводились инъекции агонистов и антагонистов ГАМК в парафациальный регион мозгового ствола. В этих работах показано, что локальное введение мусцимола в РТЯ при дыхании нормальным воздухом ослабляет вентиляцию легких [18], а блокада ГАМК_A-рецепторов пФРГ бикакуллином в этих условиях, напротив, стимулирует дыхание [1]. Относительно короткие латентные периоды тормозных респиратор-

ных реакций на введение мусцимола в РТЯ и пФРГ, вероятно, определяются механизмами активации ионотропных ГАМК_A-рецепторов. Мусцимол как конкурентный агонист эндогенной ГАМК взаимодействует с субъединицами рецептора, вызывая открытие хлорных каналов и быстрое развитие гиперполяризации мембраны нейронов с последующим торможением их активности [2].

Уменьшение МОД у крыс при воздействии мусцимола на РТЯ и пФРГ определялось изменениями как временных, так и амплитудных параметров паттерна дыхания. В случае активации ГАМК_A-рецепторов РТЯ более значимый вклад в изменение МОД вносила ЧД (рис. 1Б), которая после микроинъекции агониста уменьшалась, но особенно заметно на 40–60-й мин, что соответствовало 16,8% ($p < 0,05$) от исходного уровня ($61,1 \pm 4,7 \text{ мин}^{-1}$). Изменения ЧД были связаны с увеличением времени обеих фаз дыхательного цикла. При этом вдох пролонгировался с нарастанием эффекта от 1-й мин (11,3%; $p < 0,001$) вплоть

до 50-й мин (22,4%; $p < 0,05$). Значимые изменения длительности выдоха отмечались после 20-й мин экспозиции, были более выраженными по сравнению с фазой вдоха и достигали 27,5% ($p < 0,05$) от исходного уровня ($0,59 \pm 0,04 \text{ с}$). При активации ГАМК_A-рецепторов пФРГ ЧД менялась менее закономерно (рис. 1Б), а отмечаемое изменение МОД преимущественно было связано с уменьшением дыхательного объема, который с 1-й по 10-ю мин регистрации снижался от исходной величины ($0,61 \pm 0,03 \text{ мл}$) на 10,5–25,4% ($p < 0,01$). Иллюстрацией особенностей изменений дыхательного объема при воздействии ГАМК_A-агониста на РТЯ и пФРГ служат спирограммы, записанные в ходе эксперимента (рис. 1В).

Отражением вклада ГАМК_A-рецепторов РТЯ и пФРГ в тормозную модуляцию внешнего дыхания и механизмы формирования центральной инспираторной активности служит уменьшение объемной скорости инспираторного потока (\dot{V}_i) на фоне действия мусцимола. При введении агониста в РТЯ уменьшение \dot{V}_i отмечалось на протяжении

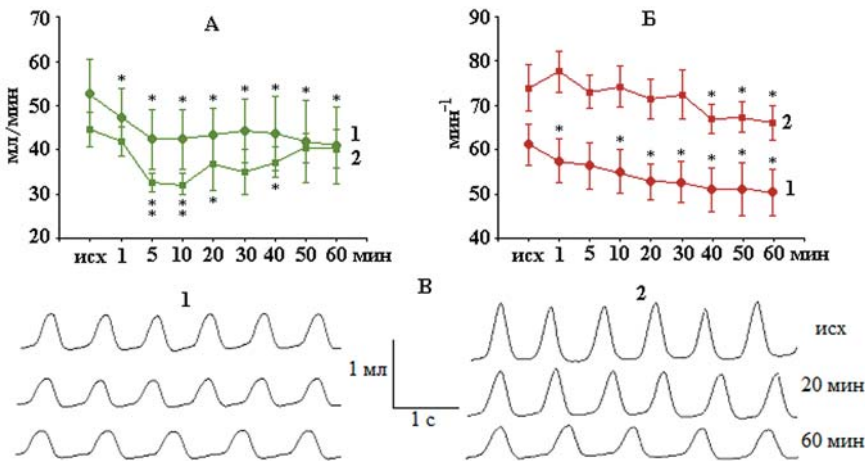


Рис. 1. Изменения минутного объема дыхания (А), частоты дыхания (Б) и абриса спирограмм (В) у крыс после микроинъекций 10^{-6} М раствора мусцимола в РТЯ (1) и пФРГ (2). Статистически значимые различия с исходным уровнем: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (Paired t-test).

Fig. 1. Changes in the minute respiratory volume (A), respiratory rate (Б) and spirograms (B) in rats after microinjections of a 10^{-6} M solution of muscimol into RTN (1) and pFRG (2). Statistically significant differences from the baseline: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$ (Paired t-test).

всей экспозиции с нарастанием эффекта к ее концу (рис. 2А). Так, на 1-й мин наблюдений \dot{V}_i снижалась на 13,7% ($p < 0,05$), на 60-й — на 24,5% ($p < 0,05$) от исходного уровня ($3,2 \pm 0,5$ мл/с), что было связано со значительным увеличением длительности инспирации. При локальном введении мусцимола в пФРГ среднее значение \dot{V}_i менялось сильнее, причем наибольшее снижение (на 29,3–32,4%; $p < 0,01$) от исходного уровня ($1,9 \pm 0,1$ мл/с) отмечалось в течение первых 10-ти мин экспозиции, после чего эффект ослабевал (рис. 2Б). В данном случае изменения \dot{V}_i определялись в основном уменьшением дыхательного объема и менее зависели от длительности вдоха.

Реакции внешнего дыхания на микроинъекции мусцимола в изучаемые структуры мозгового ствола сопровождались изменениями биоэлектрической активности диафрагмальной мышцы. При активации ГАМК_A-рецепторов обоих ядер у крыс отмечались похожие эффекты в виде увеличения временных параметров ЭМГ диафрагмы и снижения амплитуды ее осцилляций. Однако введение мусцимола в РТЯ вызывало более значительное удлинение инспираторных залпов на ЭМГ диафрагмы, причем данный эффект формировался с коротким

латентным периодом. Уже на 1-й мин эксперимента прирост длительности залпов составлял 9,4% ($p < 0,01$), а на 40-й мин — 20,1% ($p < 0,05$) от исходного уровня ($0,43 \pm 0,05$ с). Интервалы между залпами диафрагмальной активности, соответствующие экспираторной фазе, в ответ на введение мусцимола в РТЯ также существенно увеличивались, причем наиболее значимый результат (продолгация на 26,0%; $p < 0,05$) был зарегистрирован в отставленные сроки наблюдений, что совпадало с увеличением времени выдоха. Микроинъекции агониста ГАМК_A-рецепторов в пФРГ, напротив, оказывали менее выраженное влияние на временные параметры ЭМГ диафрагмальной мышцы. Как и в случае РТЯ, эти реакции усиливались по ходу экспозиции, однако на момент максимальных отклонений прирост длительности залпов не превышал 16,7% ($p < 0,05$) от исходного уровня ($0,35 \pm 0,03$ с), а увеличение межзалповых интервалов составляло в среднем 11,3% ($p < 0,05$) относительно исходного значения ($0,51 \pm 0,04$ с).

Изменения амплитуды осцилляций в залпах биоэлектрической активности диафрагмы при микроинъекциях ГАМК_A-агониста в РТЯ и пФРГ соответствовали

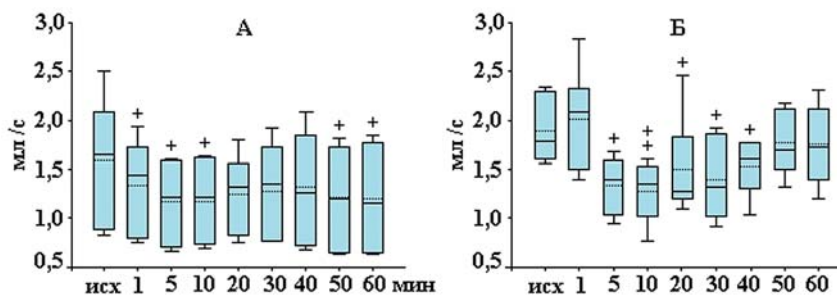


Рис. 2. Изменения объемной скорости инспираторного потока у крыс после микроинъекций 10^{-6} М раствора мусцимола в РТЯ (А) и пФРГ (Б). Статистически значимые различия с исходным уровнем: + — $p < 0,05$; ++ — $p < 0,01$ (Wilcoxon Signed Rank Test). На боксах пунктирной линией отражены средние значения, сплошной — медианы.

Fig. 2. Changes in the volumetric rate of the inspiratory flow after microinjections of a 10^{-6} M solution of muscimol into RTN (A) and pFRG (B) in rats. Statistically significant differences from the baseline: + — $p < 0,05$; ++ — $p < 0,01$ (Wilcoxon Signed Rank Test). On the boxes, the dashed line and the solid line show the average values and medians, respectively.

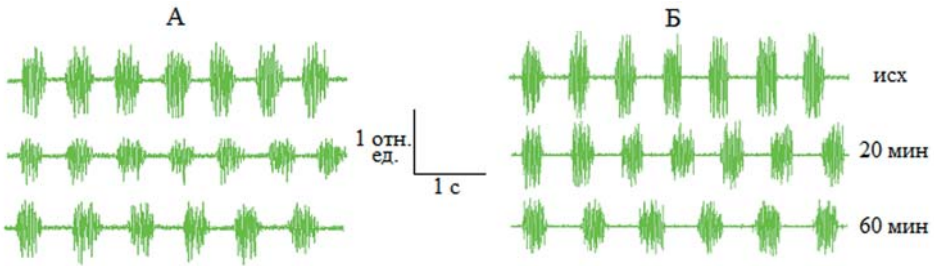


Рис. 3. Изменение биоэлектрической активности диафрагмы у крыс после микроинъекции 10^{-6} M раствора мусцимола в РТЯ (А) и пФРГ (Б).

Fig. 3. Changes in the bioelectric activity of the diaphragm after a microinjection of a 10^{-6} M solution of muscimol into RTN (A) and pFRG (B) in rats.

уменьшению дыхательного объема. При этом в ответ на введение мусцимола в РТЯ значимое снижение амплитуды осцилляций, по сравнению с исходной величиной ($0,29 \pm 0,06$ отн. ед.), отмечалось на 15-й мин ($9,6\%$; $p < 0,05$), а в случае пФРГ — с 10-й по 30-ю мин и составляло в среднем $13,3\%$ ($p < 0,05$) от исходного уровня ($0,21 \pm 0,03$ отн. ед.). Примеры реакций диафрагмы на активацию ГАМК_A-рецепторов РТЯ и пФРГ представлены на рис. 3. Отмечаемая нами картина изменений ЭМГ диафрагмы согласуется с литературными данными об уменьшении частоты и амплитуды разрядов диафрагмальной мышцы в ответ на аппликацию мусцимола в РТЯ/пФРГ крыс после предшествующей гиперкапнии и гипоксии [17].

Характер изменений частотных и амплитудных параметров спирограммы и ЭМГ диафрагмы у крыс при активации ГАМК_A-рецепторов РТЯ и пФРГ следует оценивать с учетом особенностей нейронального состава и различной функциональной роли изучаемых структур ростральной вентролатеральной медуллы в регуляции дыхания. Например, в области РТЯ наиболее широко представлены нейроны, реагирующие на изменение уровня CO_2 и H^+ в ликворе, что определяет решающее значение этого ядра в процессах центральной хеморецепции [8]. Для формирования хеморецепторного ответа особенно важны Phox2b-

нейроны РТЯ, посылающие проекции к различным отделам дыхательного центра и участвующие в регуляции длительности инспирации и экспирации [4]. Кроме того, нейроны РТЯ имеют связи с ядром Келликера — Фьюза, функцией которого является регуляция продолжительности дыхательного цикла [16]. Эти данные служат одним из объяснений наших результатов, в частности того, что при стимуляции ГАМК_A-рецепторов РТЯ мусцимолом у крыс формируется тормозное влияние преимущественно на частоту дыхания.

Что касается пФРГ, то благодаря наличию преинспираторных нейронов [14] ее рассматривают как один из возможных осцилляторов дыхания, который наряду с комплексом пре-Бетцингера обеспечивает генерацию респираторного ритма. Также имеются основания говорить о пФРГ как о возможном генераторе активной экспирации [9, 15], которая в условиях гиперкапнии осуществляется за счет присутствующих в этом отделе E2 экспираторных нейронов [7]. Эти данные согласуются с нашими результатами, согласно которым активация ГАМК_A-рецепторов пФРГ у крыс оказывает выраженное влияние на экспираторную фазу и в условиях дыхания атмосферным воздухом неизмененного газового состава.

Уменьшение дыхательного объема (глубины дыхания), более характерное для ак-

тивации ГАМК_A-рецепторов пФРГ, можно объяснить наличием в ней респираторных нейронов, взаимодействующих с различными областями дыхательного центра, участвующими в формировании не только ритма, но и паттерна дыхания. В частности, пФРГ связана с комплексом пре-Бетцингера, который является основным скоплением преинспираторных пейсмейкерных нейронов [22], с экспираторными нейронами комплекса Бетцингера [7], а также с вентральной респираторной группой [17], контролирующей ритмическую активность спинальных мотонейронов дыхательных мышц и силу их сокращений.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что у крыс при дыхании атмосферным воздухом неизменно-го газового состава ГАМК_A-рецепторы региона РТЯ/пФРГ являются важным звеном центральных механизмов респираторного контроля. Селективная ак-

тивация ГАМК_A-рецепторов на уровне РТЯ и пФРГ в указанных условиях вызывает закономерное угнетение внешнего дыхания и биоэлектрической активности диафрагмальной мышцы. При этом ГАМК_A-рецепторы РТЯ преимущественно вовлечены в механизмы, регулирующие по тормозному типу временные параметры дыхания, в т. ч. фазовую структуру дыхательного цикла и частоту инспираторных залповых разрядов диафрагмы. Что касается ГАМК_A-рецепторов пФРГ, то они в большей степени участвуют в тормозной модуляции объемных параметров внешнего дыхания и амплитуды залповой активности диафрагмы. С учетом установленных фактов допустимо считать, что ГАМК_A-рецепторы парафациальных структур ретролатеральной вентролатеральной медуллы вносят различный вклад в генетически детерминированные механизмы регуляции ритма и паттерна дыхания, и рассматривать РТЯ и пФРГ как самостоятельные отделы центральной респираторной нейросети.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ведясова О.А., Ковалева Т.Е. Роль ГАМК_A-рецепторов парафациальной респираторной группы в регуляции дыхания у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018;165(6):664–668. [Vedyasova O.A., Kovaleva T.E. Rol' GAMKA-retseptorov parafatsial'noy respiratornoy gruppy v regulyatsii dykhaniya u kryss. [Role of GABA_A-receptors of parafacial respiratory group in control of respiration in rats]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. 2018;165(6):664–668. (In Russian)].
2. Калуйев А.В. Как организован хлорный ионофор ГАМК_A-рецептора? *Нейронауки. Теоретические и клинические аспекты*. 2006;3:31–42. [Kaluyev A.V. Kak organizovan khlornyy ionofor GAMKA-retseptora? [How is the GABA_A receptor chlorine ionophore organized?]. *Nejronauki. Teoreticheskiye i klinicheskiye aspekty [Neuroscience. Theoretical and clinical aspects]*. 2006;3:31–42. (In Russian)].
3. Тараканов И.А., Сафонов В.А. ГАМКергическая система и ее значение для регуляции дыхания. *Физиология человека*. 1998;24(5):116–128. [Tarakanov I.A., Safonov V.A. GAMKergicheskaya sistema i yeye znachenije dlya regulyatsii dykhaniya. [The GABA-ergic system and its importance for regulating respiration]. *Fiziologiya cheloveka. [Human physiology]*. 1998;24(5):116–128. (In Russian)].
4. Abbott S.B., Stornetta R.L., Coates M.B., Guyenet P.G. Phox2b-expressing neurons of the parafacial region regulate breathing rate, inspiration, and expiration in conscious rats. *J. Neurosci*. 2011;31(45):16410–16422.
5. Bongianni F., Mutolo D., Cinelli E., Pantaleo T. Respiratory responses induced by blockades of GABA and glycine receptors within the Bötzing complex and the pre-Bötzing complex of the rabbit. *Brain Res*. 2010;1344:134–147.
6. Cream C., Li A., Nattie E. The retrotrapezoid nucleus (RTN): local cytoarchitecture and afferent connections. *Respir. Physiol. Neurobiol*. 2002;130:121–137.
7. Fortuna M.G., West G.H., Stornetta R.L., Guyenet P.G. Bötzing expiratory-augmenting neurons and the parafacial respiratory group. *J. Neurosci*. 2008;28(10):2506–2515.
8. Guyenet P., Bayliss D., Stornetta R., Ludwig M.G., Kumar N.N., Shi Y., et al. Proton detection and breathing regulation by the retrotrapezoid nucleus. *J. Physiol*. 2016;594(6):1529–1551.

9. Huckstepp R.T.R., Cardoza K.P., Henderson L.E., Feldman J.L. Role of parafacial nuclei in control of breathing in adult rats. *J. Neurosci.* 2015;35(3):1052–1067.
10. Joubert F., Loiseau C., Perrin-Terrin A.S., Cayetanot F., Frugière A., Voituron N., et al. Key brainstem structures activated during hypoxic exposure in one-day-old mice highlight characteristics for modeling breathing network in premature infants. *Front. Physiol.* 2016;7:609.
11. Kanbar R., Stornetta R.L., Cash D.R., Lewis S.J., Guyenet P.G. Photostimulation of Phox2b medullary neurons activates cardiorespiratory function in conscious rats. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2010;182(9):1184–1194.
12. Li A., Nattie E. CO₂ dialysis in one chemoreceptor site, the RTN: stimulus intensity and sensitivity in the awake rat. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2002;133:11–22.
13. Macey P.M., Sarma M.K., Nagarajan R., Aysola R., Siegel J.M., Harper R.M., et al. Obstructive sleep apnea is associated with low GABA and high glutamate in the insular cortex. *J. Sleep Res.* 2016;25(4):390–394.
14. Onimaru H., Homma I. Point: Counterpoint: The parafacial respiratory group (pFRG)/pre-Bötzing complex (preBötC) is the primary site of respiratory rhythm generator in the mammal. *J. Appl. Physiol.* 2006;100:2094–2098.
15. Pagliardini S., Janczewski W.A., Tan W., Dickson C.T., Deisseroth K., Feldman J.L. Active expiration induced by excitation of ventral medulla of adult anesthetized rats. *J. Neurosci.* 2011;31(8):2895–2905.
16. Silva J.N., Lucena E.V., Silva T.M., Damasceno R.S., Takakura A.C., Moreira T.S. Inhibition of the pontine Kölliker-Fuse nucleus reduces genioglossal activity elicited by stimulation of the retrotrapezoid chemoreceptor neurons. *Neuroscience.* 2016;328:9–21.
17. Silva J.N., Tanabe F.M., Moreira T.S., Takakura A.C. Neuroanatomical and physiological evidence that the retrotrapezoid nucleus/parafacial region regulates expiration in adult rats. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2016;227:9–22.
18. Takakura A.C., Moreira T.S., Colombari E. West G.H., Stornetta R.L., Guyenet P.G. Peripheral chemoreceptor inputs to retrotrapezoid nucleus (RTN) CO₂-sensitive neurons in rats. *J. Physiol.* 2006;572(Pt.2):503–523.
19. Vedyasova O.A., Kovalyov A.M. Respiratory responses to microinjections of GABA and penicillin into various parts of the ventral respiratory group. *Bull. Experim. Biol. Med.* 2012;153(2):173–176.
20. Vedyasova O.A., Man'shina N.G., Safonov V.A., Tarakanov I.A. Respiratory reactions to microinjection of GABA and baclofen into the Betzinger and pre-Betzinger complexes in rats. *J. Neurosci. Behav. Physiol.* 2014;44(2):231–237.
21. Xia G., Pourali S., Warner T.A., Zhang C.Q., Macdonald R.L., Kang J.Q. Altered GABA_A receptor expression in brainstem nuclei and SUDEP in Gabrg2(+/-Q390X) mice associated with epileptic encephalopathy. *Epilepsy Res.* 2016;123:50–54.
22. Yang C.F., Feldman J.L. Efferent projections of excitatory and inhibitory preBötzing complex neurons. *J. Comp. Neurol.* 2018;526(8):1389–1402.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ведясова Ольга Александровна*, д.б.н., проф., ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева»;
e-mail: o.a.vedyasova@gmail.com

Ковалева Татьяна Евгеньевна, ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В. Постникова»;
e-mail: kovalova.t.e@gmail.com

Будаев Александр Иванович, ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева»;
e-mail: budaev.sasha@mail.ru

Olga A. Vedyasova*, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Samara National Research University;
e-mail: o.a.vedyasova@gmail.com

Tatiana E. Kovaleva, N.V. Postnikov Samara Region Clinical Tuberculosis Dispensary;
e-mail: kovalova.t.e@gmail.com

Alexandr I. Budaev, Samara National Research University;
e-mail: budaev.sasha@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author