

## ВЛИЯНИЕ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ГАЗОВОГО СОСТАВА ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ НА ФОРМИРОВАНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ ДЫХАНИЯ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

В исследовании анализировались особенности респираторной активности понтобульбоспинальных препаратов мозга новорожденных крысят, перенесших в пренатальном периоде периодические гиперкапнические, гипоксические и гипероксические воздействия. Установлена способность центральных механизмов регуляции дыхания к пластическим перестройкам под действием факторов внешней среды в период пренатального развития организма.

Пренатальный период развития организма млекопитающих характеризуется своеобразной формой его взаимодействия с окружающей средой, которое осуществляется посредством системы «мать – плод». Система «мать – плод» обеспечивает поддержание оптимальных условий для пренатального развития организма. Изменение условий окружающей среды вызывает формирование скоординированной компенсаторно-приспособительной реакции со стороны организмов матери и плода. При хроническом действии неблагоприятных факторов внешней среды в системе «мать – плод» могут происходить значительные адаптационные морфо-функциональные перестройки (Савченко Ю.И., Лобынцев Л.С., 1980). Действия факторов, вызывающих длительное изменение параметров газового гомеостаза в организме матери во время беременности, приводят к существенным изменениям в регуляции системы дыхания у потомства. Например, установлено, что в следствие возникновения продолжительного гипоксического состояния в организме беременных животных у их потомства возникают существенные изменения паттерна дыхания, (Савченко Ю.И., Лобынцев Л.С. 1980, Cheung E. et al., 2000), которое связывают с повышением тонической активности каротидных телец (Reyronnet J. et al., 2000). Однако возможности центральных механизмов регуляции дыхания подвергаться пластическим изменениям в период пренатального развития в ответ на изменения параметров газового гомеостаза остаются практически не изученными. В этой работе нами были исследованы особенности функционирования дыхательного центра понтобульбоспинальных препаратов новорожденных крысят, перенесших в пренатальном периоде гиперкапническое, гипоксическое и гипероксическое воздействие.

### Методика исследования

Исследование выполнено на 55 изолированных понтобульбоспинальных препаратах мозга (ПБСП) новорожденных крысят в возрасте 0-3 сут *in vitro*.

Контрольная группа (22 ПБСП из пометов 3-х крысят) во время беременности содержалась в среде с атмосферным воздухом. Гиперкапническую группу составили 9 ПБСП новорожденных крысят из пометов 2-х крысят, подвергнутых прерывистому пренатальному гиперкапническому воздействию, сеансы которого осуществлялись ежедневно с 8-го по 20-й день беременности. Для этого крысят помещали в камеру, через которую прокачивался атмосферный воздух, содержащий 5%  $\text{CO}_2$ . Ежедневный сеанс состоял из 4-х десятиминутных периодов гиперкапнического воздействия, проводимых с пятиминутными интервалами.

Гипоксическую группу составили 11 ПБСП крысят из пометов 4-х крысят, подвергнутых двухнедельному прерывистому пренатальному гипоксическому воздействию, сеансы которого осуществлялись ежедневно с 8-го по 20-й день беременности. Во время сеанса беременную крысу помещали на 15 мин, в гермокамеру с натронной известью (объем 500 мл), за это время содержание  $\text{O}_2$  снижалось до 10-11%. Сеансы гипоксического воздействия проводились 4 раза в сутки с десятиминутными перерывами между ними.

Гипероксическую группу составили 13 ПБСП новорожденных крысят из пометов 5-х крысят, подвергнутых прерывистому пренатальному гипероксическому воздействию, сеансы которого осуществлялись ежедневно с 8-го по 20-й день беременности. Во время сеанса беременную крысу помещали на 60 мин. в гермокамеру, через которую прокачивался атмосферный воздух, содержащий 60%  $\text{O}_2$ .

Содержание  $\text{O}_2$  и  $\text{CO}_2$  в гермокамере во время сеансов непрерывно контролировалось газоанализаторами ГАК-3 и ГАУ-5 (Россия).

Приготовление бульбоспинальных препаратов мозга крысят осуществлялось способом, описанным ранее (Пятин В.Ф. и др., 2001). Электрическая активность вентральных корешков сегментов С3–С4 отводилась с помощью всасывающего электрода (внутренний диаметр 100 мкм) и затем через усилитель переменного тока подавалась на

входной канал персонального компьютера и записывалась в файл формата wav. Для оценки частотных составляющих респираторных разрядов использовался алгоритм быстрого преобразования Фурье. Полученные данные были представлены в виде средних величин и их стандартной ошибки. Анализ статистических различий производился с помощью t-теста Стьюдента для средних величин. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Особенности паттерна респираторной активности ПБСП новорожденных крыс, перенесших в пренатальном периоде гиперкапническое, гипоксическое и гипероксическое воздействие. Сопоставление параметров респираторной активности ПБСП новорожденных крыс контрольной и гиперкапнической групп позволило установить, что между ними существуют достоверные различия только по продолжительности респираторного цикла (Таб. 1). У ПБСП гиперкапнической группы респираторный цикл в 2,8 раза больше по продолжительности, чем у препаратов контрольной группы. Коэффициент вариации длины респираторных разрядов достоверно не различается. Пренатальное гиперкапническое воздействие существенно не отразилось на временных и спектральных параметрах респираторных разрядов. Однако у ПБСП новорожденных крысят, перенесших в пренатальном периоде гиперкапническое воздействие, в 100% случаев имеется характерный паттерн ритмической активности – двоянные залпы, которые в контроле регистрируются не более, чем в 40% случаев (Мирошниченко И.В. и др., 2002).

Таблица 1. Параметры респираторной активности бульбоспинальных препаратов мозга новорожденных крыс, перенесших в пренатальном периоде гиперкапническое, гипоксическое и гипероксическое воздействие ( $M \pm m$ ).

Группы подопытных животных	Параметры респираторной активности					
	НП	СЧ	МНП/МСП	ПРЦ	КвПРЦ	ПРР
Контрольная	6,2±0,2	21,8±1,2	1,0±0,1	12,8±1,4	0,17±0,03	0,88±0,05
Гиперкапническая	5,9±0,3	19,9±0,7	0,9±0,1	35,4±7,0 *	0,21±0,05	0,93±0,08
Гипоксическая	6,2±0,2	20,1±1,2	1,2±0,08*	19,1±0,1**	0,27±0,06 *	0,86±0,08
Гипероксическая	6,0±0,3	27,7±3,4 *	1,3±0,09 *	26,1±4,6 **	0,30±0,05 *	0,81±0,07

НП – низкочастотный пик, Гц; СП – среднечастотный пик, Гц; МНП/МСП – отношение мощности низко- и среднечастотных пиков, о.е.; ПРЦ – продолжительность респираторного цикла, сек; КвПРЦ – коэффициент вариации продолжительности респираторного цикла, о.е.; ПРР – продолжительность респираторного разряда, сек.

\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$

Пренатальное гипоксическое воздействие, так же как и гиперкапническое, влияет только на процесс генерации дыхательного ритма (таб. 1). Продолжительность респираторного цикла у ПБСП гипоксической группы в 1,5 раза больше зарегистрированной в контрольной группе. При этом удлинение респираторного цикла сопровождается значительным увеличением коэффициента его вариабельности. Параметры респираторных разрядов ПБСП гипоксической группы существенных различий с контрольными значениями не имеют.

Наиболее широкие изменения в функционировании дыхательного центра возникают после гипероксического пренатального воздействия (табл. 1). У ПБСП гипероксической группы в 2 раза увеличивается продолжительность респираторного цикла одновременно с повышением коэффициента его вариации. Существенные изменения происходят в спектрограммах респираторных разрядов. У новорожденных крысят респираторные разряды состоят преимущественно из осцилляций низкочастотного (0-10 Гц) и среднечастотного (10-50) диапазонов (Мирошниченко И.В. и др., 2002). У ПБСП новорожденных крысят, перенесших пренатальное гипероксическое воздействие, пик плотности спектральной мощности (ПСМ) среднечастотного диапазона приходится в среднем на более высокие частоты, чем у ПБСП контрольной группы. Изменения затрагивают и отношение мощностей низкочастотного и среднечастотного пиков ПСМ. В контрольной группе ПБСП новорожденных крысят мощность низкочастотного и среднечастотного пиков ПСМ приблизительно одинакова и их отношение в среднем равняется 1. В гипероксической группе отмечено значительное увеличение отношения мощностей низкочастотного и среднечастотного пиков ПСМ, что свидетельствует об уменьшении доли среднечастотных осцилляций в респираторных разрядах.

Полученные результаты показывают, что во всех опытных группах ритмическая активность дыхательного центра ПБСП новорожденных крысят снижена. Вполне возможно, что однотипность изменений функций дыхательного центра у потомства крыс, перенесших во время беременности разные виды нарушений газового гомеостаза, обусловлена тем, что их влияние реализуется через один и тот же механизм. Это наблюдение дает предпосылку высказать гипотетическое предположение о незрелости адаптационных механизмов у плодов, носящих преимущественно неспецифический характер. Одними из причин, приводящих к уменьшению ритмической активности дыхательного

центра ПБСП новорожденных крыс, может быть снижение функциональной активности центральных хеморецепторов или усиление ингибиторного влияния мостовых структур. Для проверки данных предположений нами были изучены особенности гиперкапнической реакции и влияние отсечения моста на параметры респираторной активности у ПБСП гиперкапнической, гипоксической и гипероксической групп.

Таблица 2. Влияние гиперкапнического воздействия (10% CO<sub>2</sub>) на параметры респираторной активности понтобульбоспинальных препаратов мозга новорожденных крыс (M± m)

Условия опыта	Параметры респираторной активности						
	НП	МНП	СП	МСП	ПРЦ	ПРР	АРР
Контрольная группа							
Исходно	5,7±0,2	2,4±0,2	20,0±0,5	2,2±0,1	14,0±1,7	0,90±0,02	49,6±3,3
На 10 мин	5,9±0,3	1,9±0,1	18,7±0,5	2,6±0,2	11,6±1,2	1,03±0,05	44,8±2,1
Гиперкапническая группа							
Исходно	6,0±0,3	3,8±0,4	19,2±0,8	4,5±0,7	28,7±5,0	0,91±0,05	86,6±10,4
На 10 мин	5,9±0,2	3,4±0,4	18,9±1,5	4,6±0,6	25,2±3,6	1,01±0,07	81,8±9,4
Гипоксическая группа							
Исходно	6,2±0,2	1,5±0,2	19,4±1,0	1,5±0,1	16,2±2,3	0,88±0,07	37,9±3,3
На 10 мин	6,3±0,5	1,3±0,1	21,1±1,1	1,4±0,1	13,3±1,9	0,99±0,06	32,7±2,9
Гипероксическая группа							
Исходно	6,3±0,2	2,6±0,2	27,7±2,3	2,3±0,2	18,7±3,2	0,86±0,05	37,8±2,5
На 10 мин	6,4±0,3	2,1±0,2	27,0±3,5	2,4±0,1	17,1±2,4	0,87±0,08	43,2±4,0

НП – низкочастотный пик, Гц; МНП – мощность низкочастотного пика, о.е.; СП – среднечастотный пик, Гц; МСП – мощность среднечастотного пика, о.е.; ПРЦ – продолжительность респираторного цикла, сек.; ПРР – продолжительность респираторного разряда, сек.; АРР – амплитуда респираторного разряда.

\* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001

Особенности гиперкапнической реакции ПБСП новорожденных крыс, перенесших в пренатальном периоде гиперкапническое, гипоксическое и гипероксическое воздействие. Сопоставление гиперкапнических реакций ПБСП новорожденных крыс контрольной и опытных групп показало, что в результате пренатального гиперкапнического воздействия устраняется ряд ее компонентов. У ПБСП гиперкапнической группы не происходит значительного увеличения частоты генерации респираторных разрядов, как в контрольной группе. Нет увеличения мощности и смещения в сторону меньших частот среднечастотного пика ПСМ. Выявлено увеличение продолжительности и снижение амплитуды респираторных разрядов, а также падение мощности низкочастотного пика ПСМ на их спектрограммах хотя и становится меньше, но все же остается статистически достоверным.

Наименьшие изменения претерпевает гиперкапническая реакция в гипоксической группе. У ПБСП этой группы, так же как и у контрольных, увеличивается частота генерации респираторных разрядов. Сами респираторные разряды уменьшаются по амплитуде и увеличиваются в длину. В их спектре уменьшается мощность низкочастотного пика ПСМ. У ПБСП гипоксической группы гиперкапническое воздействие не вызывает увеличения мощности среднечастотного пика ПСМ в спектрограммах респираторных разрядов и приводит к его смещению, но не в сторону низких частот, а наоборот, в сторону более высоких.

Наиболее существенно меняется гиперкапническая реакция у ПБСП новорожденных крысят, перенесших пренатальное гипероксическое воздействие. У них на фоне гиперкапнического воздействия достоверно уменьшается только мощность низкочастотного пика ПСМ в спектрограммах респираторных разрядов, тогда как остальные параметры респираторной активности существенно не изменяются.

Влияние отсечения моста на респираторную активность ПБСП новорожденных крыс, перенесших в пренатальном периоде гиперкапническое, гипоксическое и гипероксическое воздействие. Отсечение моста у ПБСП новорожденных крысят вызывает увеличение частоты генерации респираторных разрядов и уменьшение их продолжительности. В спектре респираторных разрядов происходит перераспределение мощности. Отношение мощностей низкочастотного и среднечастотного пиков ПСМ достоверно увеличивается.

У ПБСП гиперкапнической группы отсечение моста практически никак не повлияло на параметры их респираторной активности. Достоверные изменения претерпевает только величина среднечастотного пика ПСМ спектров респираторных разрядов, которая смещается в сторону низких частот.

В гипоксической и гипероксической группах отсечение у ПБСП новорожденных крыс мостовых структур вызвало увеличение частоты генерации респираторных разрядов. Степень выраженности этой реакции больше, чем в контрольной группе. Остальные параметры респираторной активности достоверных изменений после отсечения моста у препаратов этих групп не претерпевали.

### Обсуждение результатов

Представленные результаты свидетельствуют о том, что различные виды отклонения параметров газового гомеостаза (гиперкапния, гипоксия, гипероксия) в организме беременных крыс вызывают

однотипное изменение ритмической активности дыхательного центра у их потомства. В первые сутки после рождения у этих крысят отмечается более низкая частота генерации респираторных разрядов по сравнению с интактными животными.

Таблица 3. Параметры респираторной активности понтобульбоспинальных препаратов мозга новорожденных крыс до и после отсечения моста. n=12 (M±m)

Условия опыта	Параметры респираторной активности				
	НП	СП	МНП/МСП	ПРЦ	ПРР
Контрольная группа					
До отсечения моста	7,2±0,2	19,9±1,3	0,56±0,05	16,6±2,1	1,19±0,06
После отсечения моста	7,1±0,2	18,1±1,0	0,77±0,06**	12,8±1,4*	0,96±0,06**
Гиперкапническая группа					
До отсечения моста	7,2±0,4	21,7±2,5	0,7±0,2	14,2±3,2	0,59±0,05
После отсечения моста	7,5±0,4	15,4±1,6**	1,1±0,2	13,9±2,0	0,65±0,18
Гипоксическая группа					
До отсечения моста	6,8±0,2	21,3±1,8	0,8±0,2	16,2±2,4	0,77±0,10
После отсечения моста	7,3±0,5	16,7±1,4	0,9±0,1	11,0±1,1*	0,91±0,10
Гипероксическая группа					
До отсечения моста	6,9±0,6	23,4±1,6	0,5±0,1	17,7±0,8	1,25±0,12
После отсечения моста	6,7±0,4	22,4±2,0	0,5±0,2	12,8±1,1***	1,15±0,14

Обозначения см. таб. 1.

\* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001

Дыхательный центр ПБСП новорожденных крысят, как было ранее установлено, получает тоническую афферентацию от центральных хеморецепторных структур, а также от мостовых ядер. Проведенная нами проверка возможности участия этих механизмов в понижении ритмической активности дыхательного центра, которое возникает у новорожденных крысят после пренатальных гиперкапнического, гипоксического и гипеоксического воздействия, подтвердило это предположение. Однако полученные нами данные показывают существование принципиальных различий в характере трансформирования функций дыхательной нейрональной сети ствола мозга, вызываемых пренатальным гиперкапническим, гипоксическим и гипеоксическими воздействиями.

Пренатальное гиперкапническое воздействие, как уже говорилось выше, снижает ритмическую активность дыхательного центра. Созревание генератора дыхательного ритма в перинатальном периоде характеризуется повышением равномер-

ности процесса генерации респираторных разрядов, поэтому степень variability длительно-сти респираторного цикла рассматривается как индикатор этого процесса (Di Pasquale E. et al., 1992). В гиперкапнической группе variability продолжительности респираторного цикла достоверно не изменяется, что свидетельствует об отсутствии нарушений в формировании функций генератора дыхательного ритма в пренатальном периоде.

Повышение pCO<sub>2</sub> в перфузате препаратов гиперкапнической группы не вызывает достоверных изменений частоты генерации респираторных разрядов и параметров их частотного спектра. Это свидетельствует о том, что в результате пренатального гиперкапнического воздействия происходит понижение чувствительности к CO<sub>2</sub> центральных хеморецепторов. Причиной может быть повышение порога их чувствительности к данному стимулу. Как показано в работе (Bebout D.E., Hempleman S.C., 1999), у уток после 2-недельной акклиматизации к гиперкапнии происходит снижение активности интрапульмонарных хеморецепторов в результате повышения порога их чувствительности к CO<sub>2</sub>. По аналогии можно предположить, что под влиянием пренатального гиперкапнического воздействия происходит снижение функциональной активности центральных хеморецепторов.

Кроме снижения хемочувствительности у ПБСП гиперкапнической группы отсутствует тоническое ингибирующее влияние мостовых структур на генерацию дыхательного ритма. Как было показано в исследовании Ito Y. с соавторами (2000), тормозным мостовым механизмам присуща хемочувствительность. Ингибирующее влияние со стороны мостовых структур более выражено в гиперкапнических условиях, чем в нормакапнических. Авторами высказывается предположение о наличии активирующего влияния на адренергические нейроны зоны А5, которые считаются источником тормозного влияния на дыхательный центр со стороны хемочувствительных нейронов голубого пятна. Существование зависимости активности тормозных мостовых механизмов от хемочувствительной афферентации дает основание считать происходящее в результате пренатального гиперкапнического воздействия устранение ингибирующего влияния моста на генерацию дыхательного ритма одним из подтверждений снижения чувствительности центральных хеморецепторных зон.

Пренатальное гипоксическое воздействие, так же как и гиперкапническое, приводит к снижению фоновой ритмической активности дыхательного

центра ПБСП. В предшествующих исследованиях *in vivo* показано, что хроническое гипоксическое воздействие у новорожденных крыс вызывает перестройку механизмов регуляции дыхания, характеризующуюся гипервентиляцией легких (Okubo S. Mortola J. P., 1988), что связывают с повышением тонической активности каротидных телец (Hertzberg T. et al. 1992, Soulier V. et al. 1997). Аналогичные изменения паттерна дыхания обнаружены у потомства самок, подвергнутых во время беременности хроническому гипоксическому воздействию (Савченко Ю.И., Лобынцев Л.С., 1980, Cheung E. et al., 2000, Peyronnet J. et al., 2000), которое, как и у новорожденных, связывают с повышением тонической активности каротидных телец (Peyronnet J. et al., 2000).

Однако при хронической гипоксии активизируются и центральные тормозные нейромедиаторные механизмы. У плодов крольчих, которые содержались с 14 по 28 день беременности (общий срок 28 дней) в гипоксической среде, к 28 дню гестации происходит повышение содержания в мосте метионин-энкефалина (Gingras J.L., Long W.A. 1988).

У новорожденных крысят, перенесших хроническую гипоксию, при остром гипоксическом воздействии увеличивается выраженность фазы депрессии (Matsuoka T. et al., 1999), считается, что это обусловлено активизацией ингибиторных механизмов моста (Bissonnette J.M., 2000). С повышением тонического ингибиторного влияния аденозина у крыс, содержащихся в гипоксической среде с 3-4 по 6 неделю их жизни, связывают ограничение выраженности увеличения ДО при остром гипоксическом воздействии (Thomas T., Marshall J.M., 1997).

По данным J. Peyronnet et al. (2000) у новорожденных крысят, перенесших перинатальное гипоксическое воздействие с 5 по 20 день гестации, происходит снижение скорости утилизации норадреналина и повышает его содержание в адренергических областях ствола мозга, в том числе и зоне А5. По мнению авторов, это может служить причиной отсутствия у этих крысят резкого усиления вентиляции легких, характерного для первой фазы реакции на острое гипоксическое воздействие, обычно развивающейся у интактных крысят.

Принимая во внимание, что в дыхательный центр ПБСП новорожденных крысят не поступает афферентация от периферических хеморецепторов, а контроль со стороны мостовых структур сохраняется, то наблюдаемую в гипоксической группе более редкую частоту генерации респираторных

разрядов можно объяснить усилением активности адренергических механизмов моста. Наличие у ПБСП новорожденных крысят, перенесших перинатальное гипоксическое воздействие, более выраженного ингибиторного влияния мостовых структур на дыхательный центр подтверждает это предположение.

Хроническое периодическое гипоксическое воздействие у взрослых крыс усиливает реактивность симпатической нервной системы на хеморефлекторные стимулы, в том числе и гипекапнический. (Greenberg H.E. et al., 1999). Однако в нашем исследовании было установлено, что реакция генератора дыхательного ритма на гиперкапническое воздействие у ПБСП гипоксической группы остается по выраженности такой же, как и в контрольной. По-видимому, тормозные нейромедиаторные механизмы, активизирующиеся при перинатальным гипоксическом воздействии, не связаны с процессами, лежащими в основе центральной хемочувствительности дыхательного центра.

Как показало наше исследование, гипероксическое перинатальное воздействие, подобно гипоксическому и гипекапническому, вызывает снижение ритмической активности дыхательного центра ПБСП новорожденных крысят. При дыхании беременных самок газовой смесью с повышенным содержанием кислорода происходит соответствующее повышение его напряжения в крови плодов (Blanco C.E. et al., 1990). Однако это никак не влияет на параметры их дыхательных движений. На основании чего высказывается предположение о том, что у плодов дыхательный центр не получает тонической афферентации от периферических хеморецепторов.

Длительное повышение напряжения кислорода в тканях может активизировать патологические процессы, нарушающие их функции. Например, хроническая перинатальная гипероксия вызывает деструкцию каротидного нерва и гипоплазию каротидных тел (Erickson J.T. et al., 1998) у крыс, вследствие чего у них уменьшается выраженность гипоксической гипервентиляции (Ling L. et al., 1996). При этом центральные механизмы формирования гипоксической реакции дыхания значительных трансформаций не претерпевают. Изменения респираторной активности диафрагмального нерва при электростимуляции каротидного нерва у крыс, перенесших перинатальную гипероксию, аналогичны тем, что наблюдались у контрольных животных (Ling L. et al., 1997).

Полученные нами данные демонстрируют возможность перинатального гипоксического воздей-

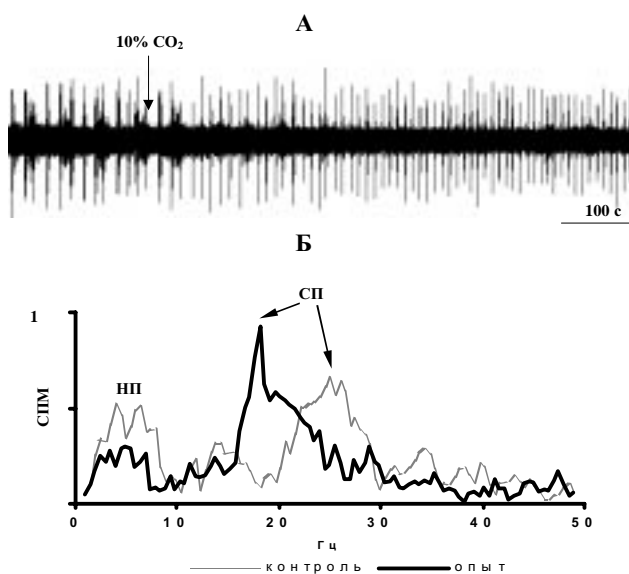


Рис. 1. Реакции на  $\text{CO}_2$  дыхательного центра понтобульбоспинальных препаратов крысят. Электрическая активность  $\text{C}_4$  (А) и спектрограммы (Б) респираторных разрядов во время перфузии бульбоспинальных препаратов крысят контрольной группы раствором искусственной спинномозговой жидкости, насыщенной газовой смесью  $90\% \text{O}_2$  и  $10\% \text{CO}_2$  (начало воздействия показано стрелкой). На фрагментах тонкая линия Б – до воздействия, толстая линия – на 10 минуте воздействия  $\text{CO}_2$ . ПСМ – плотность спектральной мощности, в относительных единицах.

ствия вызывать трансформирование центральных механизмов регуляции дыхания. У ПБСП гипероксической группы не происходит достоверного повышения частоты генерации респираторных разрядов при гиперкапническом воздействии. У взрослых крыс *in vivo*, перенесших в перинатальном периоде хроническое гипероксическое воздействие, реакция дыхания на гиперкапнию существенных изменений не претерпевает (Ling L. et al., 1996). Как показали предшествующие исследования, у длительного гипероксического воздействия возможность оказывать долгосрочное влияние на хеморецепторную функцию каротидных тел имеется только в перинатальном периоде, когда идет формирование их функции. У взрослых крыс хроническая гипероксия не влияет на их гипоксическую чувствительность (Ling L. et al., 1996). Созревание центральных хеморецепторов происходит до рождения, а периферических после. Не исключено, что именно поэтому пренатальное гипероксическое воздействие может угнетающе действовать на центральные механизмы хемочувствительности.

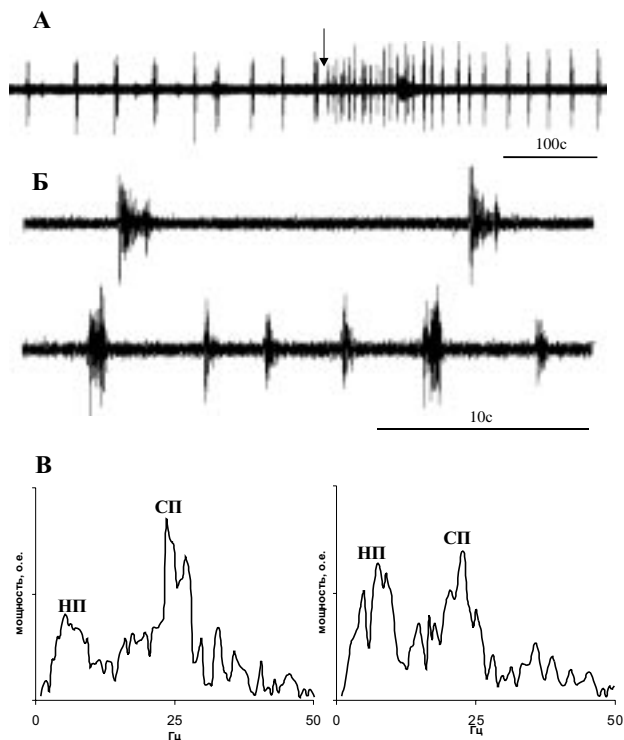


Рис. 2. Изменения респираторной активности вентрального корешка  $\text{C}_4$ , возникающие после отсечения структур моста от ПБСП, характеризуются: А – увеличением частоты генерации респираторных разрядов (стрелкой показан момент отсечения моста); Б – уменьшением продолжительности респираторных разрядов при увеличении коэффициента ее вариабельности; В – изменением соотношения мощностей низкочастотного и среднечастотного пиков в спектре респираторных разрядов.

Пренатальное гипероксическое воздействие усиливает тоническое ингибирующее влияние мостовых структур на генератор дыхательного ритма. Имеются экспериментальные данные, показывающие усиление активности NOS в гипероксических условиях. Как было установлено в наших предшествующих исследованиях, NO тормозит ритмическую активность дыхательного центра ПБСП новорожденных крысят с непосредственным участием мостовых структур.

Таким образом, проведенное нами исследование показало возможность пластических перестроек центральных механизмов регуляции дыхания в пренатальном периоде развития. Возникающие в результате периодических гиперкапнических, гипоксических и гипероксических воздействий на организм беременных самок трансформации функций дыхательного центра не носят универсального характера.

**Список использованной литературы:**

1. Мирошниченко И.В., Пятин В.Ф., Алексеева А.С., Тюрин Н.Л. Особенности спектральных характеристик электрической активности дыхательного центра в процессах мозга плодов и новорожденных крыс *in vitro*. Рос. физиол. журн. им. И.С. Сеченова. 2002, 88, 2, 248-256.
2. Пятин В.Ф., Мирошниченко И.В., Кульчицкий В.А. Участие NO-ергического механизма в регуляции ритмогенеза дыхательного центра бульбоспинального препарата новорожденных крыс // Бюлл. Экспер. Биол. Мед. 2001, 132, 8, 129-132.
3. Савченко Ю.И., Лобынцев Л.С. Очерки физиологии и морфологии функциональной системы мать - плод. М. Медицина. 1980, 254 с.
4. Bebout D.E., Hempleman S.C. Chronic hypercapnia resets CO<sub>2</sub> sensitivity of avian intrapulmonary chemoreceptors. *AJP Regul. Integr. Compar. Physiol.* 1999, 276(2) p. 317-322.
5. Blanco C.E., Chen V., Maertzdorf W., Bamford O.S., Hanson M.. Effect of hyperoxia (PaO<sub>2</sub> 50-90 mmHg) on fetal breathing movements in the unanaesthetized fetal sheep. *J Dev Physiol* 1990 Oct;14(4):235-41
6. Bissonnette J.M. Mechanisms regulating hypoxic respiratory depression during fetal and postnatal life // *Am. J. Physiol.* 2000, 278, 5, R1391-R1400.
7. Cheung E., Wong N, Mortola J.P. Compliance of the respiratory system in newborn and adult rats after gestation in hypoxia. *J. Comp. Physiol.* 2000, 170, 3, 193-199.
8. Di Pasquale E., Monteau R., Hilaire G. In vitro study of central respiratory-like activity of the fetal rat // *Exp. Brain Res.* 1992, 89, 459-464.
9. Erickson J. T., Mayer C., Jawa A., Ling L., Olson E. B., Vidruk E. H., Mitchell G. S. and Katz D. M. Chemoafferent degeneration and carotid body hypoplasia following chronic hyperoxia in newborn rats. *J. Physiol.* 1998, 509.2, p. 519-526.
10. Gingras J.L., Long W.A. Chronic maternal hypoxia. Effect of mid-gestational maternal hypoxia on methionine-enkephalin concentrations within pre- and postnatal rabbit brainstem regions. *Dev Neurosci* 1988;10(3):180-9
11. Greenberg HE, Sica A, Batson D, Scharf SM. Chronic intermittent hypoxia increases sympathetic responsiveness to hypoxia and hypercapnia. *J Appl Physiol* 1999 Jan;86(1):298-305
12. Hertzberg, T., Hellström, S., Holgert, H., Lagercrantz, H. & Pequignot, J. M. Ventilatory response to hyperoxia in newborn rats born in hypoxia – possible relationship to carotid body dopamine. // *J. Physiol.* 1992, 456, 645-654.
13. Hilaire G., Monteau R., Errchidi S. Possible modulation of the medullary respiratory rhythm generator by the noradrenergic A5 area: in vitro study in the newborn rat // *Brain Res.* 1989, 485, 325-332.
14. Ito Y, Oyamada Y, Yamaguchi K. Age-dependent chemosensitive pontine inhibition of medullary respiratory rhythm generation in the isolated brainstem of the neonatal rat *Brain Res.* 2000, Vol. 887(2). P. 418-420.
15. Ling L., Olson E.B. Jr, Vidruk E.H., Mitchell G.S. Attenuation of the hypoxic ventilatory response in adult rats following one month of perinatal hyperoxia. *J Physiol* 1996 Sep 1;495 (Pt 2):561-71
16. Ling, L., Olson, E. B. Jr, Vidruk, E. H. & Mitchell, G. S. Integrated phrenic responses to carotid afferent stimulation in adult rats following perinatal hyperoxia. *J. Physiol.* (1997).500, p. 787-796.
17. Matsuoka T., Yoda T., Ushikubo S., Matsuzawa S., Sasano T., Komiyama A. Repeated acute hypoxia temporarily attenuates the ventilatory respiratory response to hypoxia in conscious newborn rats. // *Pediatr. Res.* 1999, 46, 1, 120-125.
18. Okubo, S. & Mortola, J. P. Long-term respiratory effects of neonatal hypoxia in the rat. // *J. Appl. Physiol.* 1988, 64, 952-958.
19. Peyronnet J., Roux J. C., Geloën A., Tang L. Q., Pequignot J. M., Lagercrantz H., Dalmaz Y. Pre-natal hypoxia impairs the postnatal development of neural and functional chemoafferent pathway in rat. // *J. Physiol.* 2000, 524, 2, 525-537.
20. Soulier, V., Dalmaz, Y., Cottet-Emard, J. M., Lagercrantz, H., Pequignot, J. M. Long-term influence of neonatal hypoxia on catecholamine activity in carotid bodies and brainstem cell groups of the rat. // *J. Physiol.* 1997, 498, 523-530.
21. Thomas T, Marshall JM. The roles of adenosine in regulating the respiratory and cardiovascular systems in chronically hypoxic, adult rats. // *J. Physiol.* 1997, 501(Pt 2), 439-447.