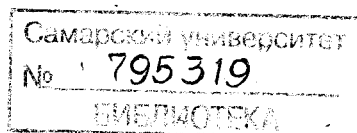


МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

О.А. Ведясова, И.Д. Романова, А.М. Ковалёв

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ДЫХАНИЯ СТРУКТУРАМИ ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

*Утверждено редакционно-издательским советом
университета в качестве монографии*



Самара
Издательство «Самарский университет»
2010

УДК 612.28 + 612.825.4
ББК 28.91
В26

Рецензенты:

д-р биол. наук, проф., зав. лабораторией
патофизиологии дыхания Института общей патологии
и патофизиологии РАМН В. А. Сафонов;
д-р медицинских наук, проф., зав. кафедрой
нормальной физиологии Самарского государственного
медицинского университета В. Ф. Пятин

Ведясова, О. А.
В26 **Механизмы регуляции дыхания структурами лимбической системы :**
монография / О. А. Ведясова, И. Д. Романова, А. М. Ковалёв. — Са-
мара : Изд-во «Самарский университет», 2010. — 170 с.
ISBN 978-5-86465-476-7

Монография посвящена анализу механизмов участия в процессах центральной регуляции дыхания таких структур лимбики, как миндалина и лимбическая кора. В книгу включены литературные, а также собственные экспериментальные данные авторов о характере влияний на дыхание со стороны эволюционно различных ядер миндалевидного комплекса и топографических полей поясной извилины. Авторами представлены сведения о нейромедиаторных механизмах, опосредующих включение лимбических структур в управление респираторной активностью, и разработаны концептуальные модели путей реализации влияний миндалины и лимбической коры на дыхательный центр.

Издание рассчитано на специалистов в области нейрофизиологии дыхания, биологов, клиницистов, студентов и аспирантов, интересующихся вопросами регуляции висцеральных функций.

УДК 612.28 + 612.825.4
ББК 28.91

ISBN 978-5-86465-476-7

© Ведясова О. А., Романова И. Д.,
Ковалёв А. М., 2010
© Самарский государственный
университет, 2010
© Оформление. Издательство
«Самарский университет», 2010

Предисловие

При изучении центральных механизмов регуляции дыхания исследователи всегда выделяли как один из важных вопросов о механизмах, обеспечивающих приспособительную деятельность дыхательного центра и устойчивость респираторной ритмики при изменениях функционального состояния организма и внешних условий его существования. Установлено, что в регуляции и оптимизации функции дыхания на фоне экзогенных и эндогенных возмущающих воздействий принимают участие практически все супрабульбарные структуры головного мозга. Их роль заключается в том, что они модулируют характер дыхательных движений в зависимости от температуры тела, эмоционального фона, мышечной активности и разнообразных сигналов, поступающих из внутренней и внешней среды. Значение высших уровней мозга в центральных механизмах регуляции дыхания весьма существенно, поскольку их устранение, хотя и не прекращает ритмической активности дыхательного центра, тем не менее приводит к ее серьезным нарушениям и дестабилизирует работу системы дыхания в целом.

Особое место среди супрабульбарных образований мозга, управляющих дыханием, занимает лимбическая система, к структурам которой конвергирует информация interoцептивной модальности и от которых, согласно определению Н.Н. Беллера, начинается эфферентный «висцеральный путь». С учетом сведений, представленных в немногочисленных публикациях, можно считать, что решающая роль лимбических структур в осуществлении адаптивного реагирования дыхательной системы обусловлена топографией и связями лимбики, ее возможностями координировать сенсорную афферентацию с вегетативными и эмоциональными реакциями, модулировать характер моторной и гомеостатической регуляций. Однако до сих пор конкретные нейроанатомические пути и нейрохимические механизмы реализации влияний лимбических структур на дыхание до конца не раскрыты, в то время как их изучение составляет одну из интереснейших и актуальных задач современной физиологии и патофизиологии дыхания.

В настоящей монографии представлен аналитический обзор научных данных о роли лимбической системы в процессах регуляции дыхания, а также изложены результаты экспериментов, выполненных

лично авторами с целью изучения механизмов участия в респираторном контроле таких структур лимбики, как поясная извилина (О.А. Ведясова) и миндалевидный ядерный комплекс (И.Д. Романова). В отдельной главе содержится экспериментальный материал, отражающий роль серотонин-, адреналин-, дофамин-, холинергической (О.А. Ведясова) и ГАМКергической (И.Д. Романова, А.М. Ковалёв) нейромедиаторных систем в процессах реализации влияний коры поясной извилины и ядер миндалина на дыхательный центр. Изложенные в книге экспериментальные данные проанализированы в аспекте современных и классических представлений о внутрицентральных связях и узловых нервных механизмах, лежащих в основе лимбико-висцеральных взаимодействий, что позволило авторам разработать концептуальные схемы путей передачи регулирующих влияний лимбической коры и миндалина на отдельные структуры дыхательного центра. При проведении исследований авторами неукоснительно соблюдались биоэтические нормы обращения с экспериментальными животными.

Исследования выполнены на кафедре физиологии человека и животных Самарского государственного университета в рамках физиологической школы, возглавляемой заслуженным деятелем науки РФ профессором Н.А. Меркуловой, в научном творчестве которой проблема супрабульбарной регуляции дыхания занимает одно из центральных мест.

Глава 1

Структурно-функциональная организация лимбической коры

1.1. Общие представления о лимбической системе

Понятие о лимбической системе, лимбике, уходит своим корнями в труды Т. Уиллиса, который еще в 1664 году впервые назвал соседствующие друг с другом структуры, окаймляющие медиальный край больших полушарий, «лимбусом» (от лат. *limbus* — «кайма», «ободок»). В 1870 году анатомическое описание корковых областей, называемых в настоящее время лимбическими, было выполнено А. Келикером, который применил для их обозначения термин *rhinencephalon*, что переводится как «обонятельный мозг». Данный термин был использован для характеристики ряда нервных образований, расположенных по медиальному краю мозговой коры, и отражал их топографическую близость с обонятельными структурами (цит. по [160]).

В 1878 году французский хирург и анатом Поль Брока в процессе детализации макроскопического строения мозга также обратил внимание на устройство коры медиальной поверхности больших полушарий. Исследователь описал в этой области совокупность анатомически связанных структур, образующих своеобразное кольцо вокруг внутренней границы коркового плаща. К этим структурами были отнесены подмозолистая область и сводчатая извилина, в т. ч. извилина пояса, парагиппокампальная извилина и крючок. П. Брока дал всем этим структурам общее наименование «большая лимбическая доля» — *le grand lobe limbique*. После его работ указанные анатомические и терминологические аспекты получили широкое распространение и были использованы при формировании понятия «лимбическая система мозга» и изучении ее строения, взаимосвязей и функций.

Первоначальное описание структур, составляющих лимбическую долю, опиралось исключительно на их пространственное взаиморасположение. Одним из первых попытку соотнести строение и функ-

ции структур лимбической доли сделал в 1937 году американский невролог Джеймс Пейпец, который показал, что эти структуры объединены не только анатомически, но и выполняют некоторые сходные функции. При этом Дж. Пейпец поставил под сомнение концепцию об узкоспециализированных функциях «обонятельного мозга» и высказал идею о том, что большая часть этой системы участвует не только в регуляции обоняния, но и в формировании эмоций и управлении аффективным поведением. На основании своих исследований Дж. Пейпец конкретизировал последовательность связей лимбических структур (поясная извилина, гиппокамп, сосцевидные тела гипоталамуса, передние ядра таламуса и снова поясная извилина) и документально закрепил за ними название «лимбус». Впоследствии в честь автора эти морфологически и функционально взаимосвязанные образования мозга стали называть «кругом Пейпеца» (рис. 1.1).

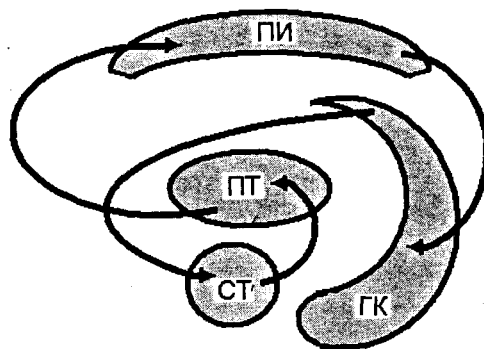


Рис. 1.1. Схема взаимосвязей лимбических структур, входящих в круг Пейпеца: ПИ — поясная извилина; ГК — гиппокамп; СТ — сосцевидные тела гипоталамуса; ПТ — передние ядра таламуса

В 1952 году американский ученый, нейроанатом и психиатр Поль Мак-Лин показал, что структуры лимбуса тесно взаимодействуют с другими частями головного мозга, и предложил обозначать всю совокупность этих нервных образований понятием «лимбическая система». Мак-Лин пересмотрел и существенно расширил теорию Пейпеца, обосновав предположение о важной роли лимбической системы, иначе «висцерального мозга», не только в регуляции эмоционального поведения, но и в корригировании внутренних и внешних сигналов, поступающих в головной мозг.

Согласно современным представлениям, в лимбической системе функционально интегрируются мозговые структуры мезэнцефального, диэнцефального, подкоркового и коркового происхождения. В настоящее время в состав лимбической системы помимо круга Пейпеца включают обонятельную луковицу, обонятельный тракт, обонятельный треугольник, бледную перегородку, миндалину, весь гипоталамус, ядро ложа конечной полоски, энторинальную кору, всю гиппокампальную формацию (аммонов рог, зубчатую извилину, субикулум). Таким образом, в целом лимбическую систему составляют корковые и подкорковые структуры головного мозга различного строения, но при этом имеющие более древний эволюционный возраст, тесно взаимодействующие между собой посредством круговых связей и одновременно участвующие в регуляции многих физиологических и психофизиологических процессов [2, 160].

Особенностью лимбической системы, определяющей ее функциональное значение, является то, что она как бы встроена между гипоталамическими входами интероцептивной афферентации и таламокортикальными входами экстероцептивных сигналов, а также имеет взаимные связи с двигательными центрами [60]. С учетом этого принято считать, что основная функция лимбической системы состоит в модуляции сенсорной, моторной и гомеостатической систем регуляции [421, 473, 474, 475]. Лимбическая система вовлечена в анализ обонятельных и вкусовых ощущений, формирование эмоций и многих видов мотивационно-адаптационного поведения [112]. Благодаря связям с фронтальной корой [374] лимбическая система играет важную роль в определении способности животных к выбору альтернативных форм поведения и в оценке его последствий [164, 165].

Одним из ведущих механизмов, лежащих в основе управления функциями организма лимбической системой, является организация сложных интегрированных реакций, своеобразных паттернов поведения, включающих наряду с соматическими и вегетативные компоненты [26]. Особо следует отметить участие лимбики в формировании висцерорефлекторного поведения, в том числе в контроле за деятельностью систем кровообращения, пищеварения и дыхания [15, 18, 24, 89]. Данные системы играют роль вспомогательных звеньев, обслуживающих поведенческие акты, вызываемые активацией лимбической системы, при этом значительная роль в регуляции вегетативных функций принадлежит таким лимбическим структурам, как поясная извилина [2, 25, 325, 418] и миндалина [15, 88, 327].

1.2. Отделы и морфология лимбической коры

Лимбическая кора является важнейшей частью лимбической системы [61, 160, 165]. В состав собственно лимбической коры принято включать несколько корковых областей, которые с учетом их эволюционных и морфофункциональных признаков подразделяются на две группы – палеокортикальную, или аллокортекс, и парааллокортикальную (парааллокортекс). Палеокортикальные структуры филогенетически более древние, но по своему строению отвечают критериям коры. В эту группу входят гиппокамп, препириформная кора, периамигдаллярная кора, энторинальная область, обонятельные луковицы, обонятельный бугорок. Парааллокортикальная группа включает только те структуры лимбической системы, которые занимают промежуточное положение между филогенетически древним палеокортексом и молодым неокортексом. В частности, к парааллокортексу относятся поясная извилина, пресубикулум и субикулум. Причем особое место в механизмах деятельности корковых структур лимбической системы занимает поясная извилина (*gyrus cinguli*), которую нередко называют собственно лимбической корой.

По мнению ряда авторов, к лимбической коре также следует относить некоторые участки неокортекса, например орбито-фронтальную и фронтально-теменную кору [2, 60, 374]. Исходя из особенностей строения перечисленных выше мозговых образований, можно заключить, что лимбическая кора объединяет структуры, весьма различные по своей цитоархитектонике и связям. Она как бы встроена между неокортексом, гипоталамо-гипофизарной осью и висцеральными системами. Как в свое время указывали известные специалисты в области физиологии лимбической системы, такая «стратегическая» локализация во многом обуславливает особую роль лимбической коры в механизмах деятельности целого мозга [112] и позволяет ей вовлекаться в регуляцию широкого круга физиологических процессов и поведенческих реакций организма [160, 164].

Следует отметить, что филогенетическое становление и совершенствование строения и функций лимбической коры как парааллокортикального образования проходило на базе небольшого спектра сигналов, поступающих только из внутренней среды организма. Этот фактор, а также краевое расположение (у границы со старой корой) и раннее обособление лимбической коры определяют ее особые морфологические черты и обеспечивают специфическое место в централь-

ной нейрорегуляции вегетативных функций [61, 164]. Так, специфической особенностью лимбической коры субприматов является отставание архитектурной дифференцировки передней лимбической формации от задней, что проявляется в более сложной нейронной структуре каудальных полей поясной извилины [60]. В отличие от этого лимбическая кора приматов характеризуется более четкой дифференцировкой на поля и подполя, что, вероятно, определяет качественно новый уровень приспособления организма к его внутренним изменениям и влияниям внешней среды [32, 61, 112]. Однако, несмотря на многослойную экранную организацию, лимбическая кора у млекопитающих животных в целом сохраняет черты нейронного строения, типичного для неокортекса менее дифференцированной конструкции. Особенно интересно устройство поясной извилины, которая по цитоархитектонике подразделяется на два отдела [18, 160, 476]: передний агранулярный и задний гранулярный (рис. 1.2).

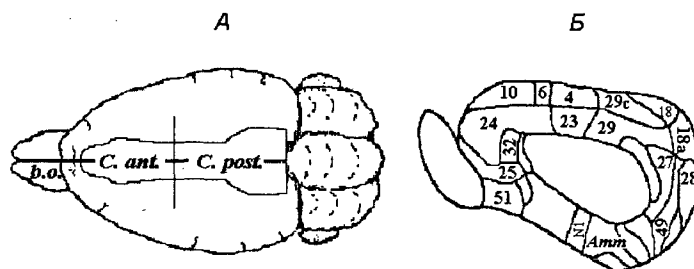


Рис. 1.2. Топография поясной извилины: А — проекция поясной извилины на дорсальную поверхность больших полушарий головного мозга у крысы (по [391], в модификации авторов): С. ant. — передняя область поясной извилины; С. post. — задняя область поясной извилины; b.o. — обонятельные луковичи; Б — цитоархитектонические поля поясной извилины на медиальной поверхности правой гемисферы мозга (по [476] в модификации авторов)

Передний отдел поясной извилины, в свою очередь, делится в дорсовентральном направлении на две области — супрагенуальную, лежащую на уровне и чуть выше колена мозолистого тела (поле 24 у кошки и крысы), и инфрагенуальную, расположенную ниже колена мозолистого тела (поля 25 у кошки и 25, 32 у крысы). В агранулярном переднем отделе цингулярной коры содержится относительно немного непирамидных нейронов и преобладают пирамидные клетки. Агранулярные корковые области обеспечивают выход сигналов на другие

отделы мозга. В заднем отделе выделяют собственно заднюю (поля 23, 31 у кошки и 23, 29 у крысы) и ретроспленальную (поле 26) области [60, 476]. Гранулярная кора (иначе, кониокортекс) задней области поясной извилины включает небольшое число пирамидных нервных клеток по сравнению с непиримидными и специализируется на переработке афферентных сигналов.

Располагаясь на медиальной поверхности большого полушария сразу над мозолистым телом, поясная извилина в целом является промежуточным образованием между палео- и неокортексом, а по клеточному составу и организации слоев она близка к неокортикальным структурам. Определенный интерес представляет морфологическая общность клеточных ансамблей в подкорковых образованиях больших полушарий, мозгового ствола и спинного мозга, связанных с извилиной пояса. Установлено структурное сходство этих образований по богатству нейронов ретикулярного типа [61] и показано, что ретикулярные нейроны являются исходными структурными элементами в онтогенетическом развитии поясной извилины.

1.3. Афферентные и эфферентные связи лимбической коры

Из результатов экспериментальных исследований и клинических работ следует, что управляющие функции лимбической коры в целом и поясной извилины в частности во многом определяются обширностью их афферентных, эфферентных и ассоциативных связей с другими отделами центральной нервной системы [421, 464]. Пониманию функционального значения лимбической области во многом может способствовать также тот факт, что ее ассоциативные связи мощнее проекционных, что свидетельствует о преобладающей роли лимбической коры в опосредовании межцентральных взаимодействий корковых концов анализаторов. При этом показано, что короткими ассоциативными волокнами обслуживаются коммуникации лимбической коры с другими дробными формациями внутри самой лимбической системы [281]. Например, это связи между передним и задним отделами поясной извилины [2], между гиппокампальной формацией и энторинальной корой парагиппокампальной извилины, между аммоновым рогом, ядрами перегородки и сосцевидными телами гипоталамуса. Длинными ассоциативными волокнами лимбическая кора связана с областями неокортекса. Эти связи могут быть прямыми и непрямыми, но, как правило, являются двусторонними. Например, в электро-

физиологических исследованиях продемонстрировано существование обоюдных взаимодействий между поясной извилиной и моторной корой [162, 163]. Связи лимбической коры, в зависимости от окончания в других структурах лимбики или других корковых зонах, подразделяются на афферентные и эфферентные.

Тонкими нейроморфологическими методами выявлены афферентные связи, направляющиеся в лимбическую кору от неокортекса, в основном от вторичных проекционных и ассоциативных зон задних областей больших полушарий, а также от премоторных зон лобной доли [60]. Важнейшую роль в афферентации лимбической коры играет миндалевидный комплекс, в котором обнаружены нейроны, проецирующиеся в переднюю и заднюю области поясной извилины и энторинальную кору [281]. В соответствии с точкой зрения отдельных физиологов, структурная сохранность миндалевидных ядер имеет решающее значение для проведения в кору нервных импульсов, вызванных электростимуляцией внутренних органов, что позволяет оценивать миндалину как вентиль, регулирующий интенсивность интроцептивных сигналов, поступающих в лимбическую корковую область [90]. С другой стороны, есть данные о том, что миндалина может участвовать в регуляции проведения возбуждения от лимбической коры в нисходящем направлении [71, 86, 165], в том числе к нейросетям бульбарного дыхательного центра [15, 125, 464].

Что касается эфферентных проекций поясной извилины, то значительная их часть направляется в энторинальную кору, служащую главным источником корковых входов в гиппокамп. Следует отметить, что именно эти связи замыкают основной лимбический круг Пейпеца. Важное значение среди эфферентных связей поясной извилины принадлежит лимбико-диэнцефальному комплексу, в котором преобладают реципрокные взаимоотношения лимбической коры с таламусом [60]. В ряде гистоморфологических и электрофизиологических исследований идентифицированы нисходящие прямые связи поясной извилины с ядрами гипоталамуса [17, 60], а также прослежены нисходящие волокна от поясной извилины ко многим другим подкорковым областям. К ним относятся *zona incerta*, стриопаллидарная система, крыша среднего мозга, претектум, центральное мезэнцефалическое серое вещество [25, 309], продолговатый мозг [82, 160, 374].

На мозге кошек и крыс установлено, что из передней и задней областей поясной извилины идут эфферентные пути в медиальные отделы бульбарной ретикулярной формации [25, 374]. Эти волокна, присоединяясь к кортико-ядерному тракту, вступают в продолговатый мозг и служат морфологической основой вовлечения лимбиче-

ской коры в регуляцию стволовых вегетативных механизмов, и в том числе дыхательного центра [375]. Согласно результатам исследований А.Г. Карцевой [77], висцеральное поле лимбической коры проецируется как в дорсомедиальную область вагосолитарного комплекса, так и в симпатoadтивирующую зону вентролатеральной поверхности продолговатого мозга. В гистоморфологических исследованиях показано наличие прямого лимбико-спинального пути, проходящего транзитно через вегетативные медуллярные ядра [60, 77].

На основании физиологической роли областей головного мозга, с которыми лимбическая кора устанавливает структурно-функциональные связи, допустимо считать ее полифункциональным образованием, интегрирующим соматические, вегетативные и нейроэндокринные компоненты поведенческих реакций. Широкие интегративные возможности лимбической коры в плане контроля за деятельностью висцеральных систем и поведением организма обеспечиваются тем, что в поясную извилину поступают множественные афферентные входы от неокортекса, преимущественно от лобных премоторных полей и задних ассоциативных зон коры больших полушарий. Кроме того, существенную интегративную роль могут играть установленные в гистонейрологических исследованиях с применением методики anterо- и ретроградного транспорта пероксидазы хрена двусторонние связи инфраламбической и латеральной орбито-фронтальной коры с инсулярной корой [421], которая многими исследователями рассматривается как важнейшая висцеральная зона в пределах сенсомоторной коры больших полушарий [8, 9, 324].

С учетом сведений о наличии прямых проекций лимбической коры в ретикулярную формацию, конкретно к вегетативным ядрам [464], можно говорить о едином в морфофункциональном плане лимбико-ретикулярном комплексе, центральной структурой которого является поясная извилина [61].

1.4. Участие лимбической коры в регуляции висцеральных функций

Лимбическая система в целом и лимбическая кора в частности принимают участие в регуляции многих процессов жизнедеятельности, обеспечивают соответствие висцеральных функций и поведения организма меняющимся условиям существования [2, 24, 164, 412]. Лимбические структуры координируют сенсорную афферентацию с

вегетативными и эмоциональными реакциями, а также модулируют моторные и гомеостатические регуляторные механизмы [14, 26, 60, 112, 198]. Традиционно роль главного иерарха в субординационной системе структур, управляющих вегетативными функциями, отводится поясной извилине [6, 26, 27, 115, 170, 237]. Наиболее выраженным эфферентным влиянием на висцеральные функции отличается передняя область поясной извилины [18, 169, 324], являющаяся, по выражению Н.Н. Беллера, «висцеральным полем лимбической коры» [24]. Именно сюда конвергирует вся информация interoцептивной модальности, предварительно обработанная последовательными звеньями основного лимбического круга, и отсюда начинается эфферентный «висцеральный путь» [25, 112]. Локализация поясной извилины в местах перекрытия афферентных и эфферентных систем обусловлена фило- и онтогенетическими закономерностями ее развития, а также наибольшей сложностью цитоархитектоники и связей по сравнению с другими отделами лимбики [32].

К настоящему времени накоплен огромный фактический материал, свидетельствующий о важной роли поясной извилины, особенно ее передней области, в осуществлении контроля за вегетативными функциями организма – дыханием [6, 8, 40, 102, 108], кровообращением [22, 27, 77, 113], пищеварением [20, 23], мочеобразованием [170, 176] и др. В ряде исследований показано значение коры пояса для реализации interoцептивных условных рефлексов. Доказательством этого служат сведения об ослаблении условнорефлекторных реакций на раздражение кишечника и почечной лоханки после экстирпации коры заднего отдела поясной извилины [176]. При этом экспериментально подтверждена решающая роль переднего отдела лимбической коры в формировании висцерохимических условных рефлексов [38].

Установлено, что удаление участков передней и задней областей поясной извилины у собак может вызывать как снижение, так и повышение уровня кровяного давления [22, 53]. Разнонаправленный (тормозной и активирующий) характер влияний на системное кровяное давление отмечается и при электростимуляции лимбической коры [113, 161]. В частности, показано, что депрессорные реакции в подавляющем большинстве случаев формируются при раздражении верхнего участка передней лимбической коры, а прессорные – базального. На этом основании в лимбической коре были выделены две зоны, обладающие функционально специфическими влияниями на артериальное давление крови – депрессорная, занимающая область поясной извилины выше середины колена мозолистого тела, и прессорная, локализованная книзу от колена мозолистого тела [26, 27, 77].

Электрическая стимуляция различных полей передней области поясной извилины достаточно эффективна и в отношении моторной функции кишечника. Авторы ряда работ свидетельствуют, что влияния поясной извилины на моторику кишечника могут иметь как корригирующий, так и пусковой характер, а по направленности эффекта подразделяются на возбуждающие и тормозящие [23, 24, 26]. При этом в пределах передней лимбической коры были определены три зоны — усиливающая амплитуду и ритм сокращений кишечника, угнетающая указанные параметры и оказывающая оба вида влияний. В каждой из этих функциональных зон исследователям удалось обнаружить локальные участки, электростимуляция которых оказалась наиболее эффективной. В свою очередь, при детальном изучении этих участков коры в них были выявлены фокусы максимальной активности, раздражение которых вызывало отчетливые изменения сокращений кишечника однонаправленного характера [106, 170].

Анализируя механизмы, лежащие в основе тормозных и активирующих влияний лимбической коры на кровообращение, пищеварение и другие висцеральные функции, можно сослаться на точку зрения о том, что корковые влияния осуществляются не избирательно на какую-либо систему внутренних органов, а в целом на симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы [237]. Эта точка зрения подтверждается тем, что при раздражении каких-либо корковых зон часто формируются изменения адренергического и холинергического характера одновременно нескольких функций. По мнению *B. Kaada* [324], различный характер влияний полей поясной извилины на вегетативные процессы, в частности дыхание, обусловлен с тем, что одни участки коры теснее связаны с симпатическими, а другие — с парасимпатическими механизмами.

Глава 2

Роль лимбической коры в регуляции дыхания

2.1. Развитие представлений о роли лимбической коры в регуляции дыхания

Наличие прямых проекций от нейронов лимбической коры к вегетативным ядрам продолговатого мозга [115, 464] делает закономерной постановку вопроса об участии поясной извилины в регуляции деятельности дыхательного центра, анатомическим коррелятом которого является специфическая нейронная сеть, расположенная в бульбарной части мозгового ствола.

Исследования роли поясной извилины в регуляции дыхания были начаты еще в первой половине XX века, однако и в настоящее время физиологи продолжают изучать и обсуждать вопрос о характере и механизмах передачи влияний лимбической коры к структурам дыхательного центра, участвующим в формировании ритма и паттерна дыхания.

Наиболее ранние работы по этой теме показали, что респираторные эффекты чаще всего развиваются при электростимуляции передней области поясной извилины и, как правило, проявляются угнетением внешнего дыхания. Впервые такие эффекты наблюдал в 1942 году *W. Smith*, который, раздражая электрическим током поясную извилину у приматов, регистрировал замедление дыхательных движений, снижение их глубины или даже кратковременную остановку. Иногда вслед за торможением следовала глубокая инспирация, после которой дыхание возвращалось к норме [441].

Вскоре были получены свидетельства того, что электростимуляция лимбической коры может вызывать не только торможение, но и активацию внешнего дыхания. Например, в 1947 году *W. Kremer* в опытах с химическим и электрическим раздражением передней области поясной извилины у собак отмечал тормозные дыхательные реакции, а при раздражении задней области — возбуждающие [335].

Зависимость характера дыхательных реакций (торможение или усиление) от топографии раздражаемого участка поясной извилины была

также продемонстрирована в 50-х годах XX столетия в исследованиях выполненных *B. Kaada* на обезьянах, кошках и собаках [324, 326]. Впоследствии связь поясной извилины с регуляцией дыхания подтвердилась и клиническим материалом, полученным во время хирургических операций на головном мозге человека. В частности в 1952 году *B. Kaada* и *H. Jasper* обнаружили, что электрическая стимуляция рострального отдела поясной извилины у человека сопровождается уменьшением частоты дыхания и развитием апноэ, а аналогичное раздражение прегенуального поля приводит к временной остановке дыхания [325].

В 80-х годах XX века целенаправленные исследования по изучению влияния лимбической коры на дыхание были начаты под руководством Н.А. Меркуловой в Самарском государственном университете. Особо следует отметить работы Н.Л. Михайловой, которая осуществила сравнительный анализ характера и механизмов влияния на дыхание передней, задней и ретроспленальной областей поясной извилины у крыс. Впервые с использованием приема двусторонней регистрации биоэлектрической активности инспираторных межреберных мышц было определено значение областей поясной извилины в интеграции деятельности парных структур дыхательного центра [102]. Позже было установлено, что специфика влияний на дыхание со стороны полей лимбической коры может определяться их функциональной межполушарной асимметрией [99, 104] и характером взаимодействия с бульбарными респираторными нейронами [39].

В плане понимания механизмов регуляции дыхания лимбическими структурами интересны результаты изучения соотношения унетающих и облегчающих влияний лимбической коры на активность дыхательных нейронов у кошек, полученные в лаборатории О.Г. Баклаваджяна. Так, Л.Б. Нерсесян с применением метода длительной сканирующей стимуляции передней области поясной извилины продемонстрировала, что подавляющее большинство инспираторных и экспираторных нейронов, локализованных в области вентральной дыхательной группы, реагирует на такое раздражение ослаблением импульсной активности [108]. Сравнительный анализ реакций различных типов дыхательных нейронов показал, что в условиях стимуляции передней области поясной извилины наиболее изменчивыми параметрами нейрональных разрядов являются скорость их возникновения, длительность и количество импульсов в залпах, а наиболее устойчивыми — соотношение залпов с фазам дыхательного цикла и характер распределения межимпульсных интервалов в залпах [109].

Группой физиологов в ходе изучения реакций дыхания при электростимуляции поясной извилины, орбито-фронтальной коры и гиппокампа в условиях гипоксии у крыс и кошек было установлено, что по характеру ответов на указанные воздействия все дыхательные нейроны можно разделить на тормозящиеся, активирующиеся и ареактивные [5, 6]. Причем тормозной тип ответов оказался доминирующим при раздражении указанных лимбических структур как в условиях нормоксии, так и гипоксии. Одновременно исследователи обнаружили, что динамика ответов дыхательных нейронов на фоне нормо- и гипоксии практически совпадала при раздражении двух различных областей лимбической коры — поясной извилины и орбито-фронтальной коры. Однако при этом было отмечено, что изменения импульсной активности дыхательных нейронов не всегда соответствовали сдвигам в частоте дыхания. Исключение составляли отдельные нейроны, которые, вероятно, являлись бульбоспинальными и поэтому демонстрировали модуляцию импульсной активности в соответствии с дыхательными движениями [7].

О специфическом влиянии лимбической коры на дыхание свидетельствует также одна из недавних работ Т.Г. Ивановой и В.Г. Александрова [62], в которой зарегистрировано постепенное уменьшение длительности дыхательного цикла и увеличение объемной скорости инспираторного потока при электростимуляции медиальной префронтальной (инфралимбической) коры у крыс. Сопоставление этих данных с результатами изучения респираторных реакций при раздражении коры островка [8] позволило авторам выдвинуть гипотезу о неодинаковой роли медиальной и латеральной областей префронтальной коры в формировании паттерна внешнего дыхания. Эта гипотеза хорошо вписывается в современные представления о висцеротопической организации мозговой коры.

В связи со сказанным необходимо напомнить, что ранее при изучении механизмов участия лимбической коры в регуляции дыхания и других вегетативных функций были получены важные электрофизиологические данные о наличии в пределах переднего поля поясной извилины у кошек фокусов локализации вызванных потенциалов с максимальной амплитудой и минимальным скрытым периодом при раздражении висцеросоматических нервов [18]. Выявлена неодинаковая реактивность 24-го и 25-го корковых полей по отношению к афферентным стимулам различной модальности. Установлено также, что у кошек нейроны, специализирующиеся на приеме и обработке висцеросоматической афферентации, сосредоточены в супрагенуальном (дорсальном) поле (п. 24), а фокус активности выходных нейро-

нов, формирующих нисходящий лимбико-вегетативный разряд, располагается в инфрагенуальном (вентральном) поле (п. 25) передней области поясной извилины [109].

Исследователями были определены интегративные механизмы регуляции вегетативных функций лимбическими структурами [19] и составлена гипотетическая схема нейронной организации рефлекторной дуги (рис. 2.1), опосредующей эту регуляцию [18].

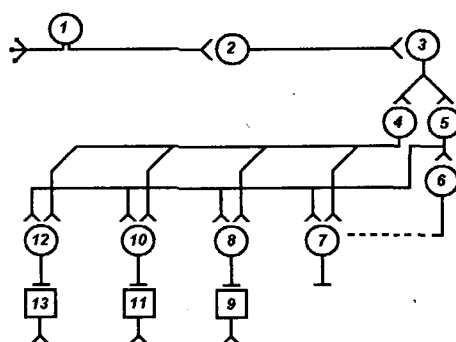


Рис. 2.1. Концептуальная схема нейронной организации дуги лимбико-(цингуло-)вегетативного рефлекса: 1 – афферентный гетеросенсорный вход; 2 – интернейрон; 3 – полисенсорный нейрон поля 24; 4 – полиэффекторный нейрон поля 24; 5 – полиэффекторный нейрон поля 25; 6 – полиэффекторный нейрон гипоталамуса; 7 – бульбарный вагосолитарный нейрон; 8 – бульбарный дыхательный нейрон; 9 – спинальный дыхательный мотонейрон; 10 – бульбарный симптоактивирующий нейрон; 11 – спинальный симпатический преганглионарный нейрон; 12 – бульбарный парасимптоактивирующий нейрон; 13 – спинальный парасимпатический преганглионарный нейрон (по [18] в модификации авторов)

В данной схеме представлена полисенсорно-полиэффекторная организация интегративных нейронов дорсального (п. 24) и вентрального (п. 25) полей передней области поясной извилины с преимущественной локализацией входа афферентных сигналов в пределах п. 24, а также отражена топическая локализация тормозящих и возбуждающих нисходящих влияний п. 24 и п. 25 на активность бульбоспинальных вегетативных нейронов.

Проведенное в цикле этих же исследований сопоставление реакций инспираторных и экспираторных нейронов на электростимуляцию различных полей передней лимбической коры показало, что при

раздражении п. 24 преобладает тормозное влияние на импульсную активность дыхательных нейронов, а при раздражении п. 25 доминирует возбуждающее влияние. Кроме того, методом парной электростимуляции с применением кондиционирующей кортикофугальной посылки установлено, что нисходящее угнетающее действие со стороны п. 24 может быть опосредовано процессами пресинаптического торможения активности висцеросенсорных вагусных нейронов ядра одиночного тракта [18, 108].

В последние годы интерес к участию лимбической коры в регуляции дыхания вновь усилился, особенно со стороны клиницистов, что связано с появлением новых фактов о развитии фатальных респираторных нарушений у детей с врожденной патологией аллокортикальных и парааллокортикальных структур мозга. Установлено, что нарушения дыхания у новорожденных детей могут вызываться деструктивными и функциональными изменениями не только на бульбарном уровне [330], но и в лимбических структурах переднего мозга (например, при кровоизлияниях, ишемии, дисплазии, развитии опухоли, дефиците нейромедиаторных механизмов и др.). С применением магниторезонансной томографии показано, что риск формирования патологических форм дыхания, в частности апноэ, заметно повышается при деструктивных изменениях коры медиальных и базальных областей височной доли [418], аллокортекса и переходной коры, включая поясную извилину и островок [346]. Предполагается, что при патологиях лимбической коры в очагах поражения возникает сильное возбуждение, которое через нисходящие пути, проходящие через миндалину [46, 156], гиппокамп, нейроны мезэнцефалической лимбической области и задние ядра гипоталамуса, может поступать в респираторные отделы моста и продолговатого мозга, нарушая регуляцию дыхания.

2.2. Респираторные эффекты электростимуляции дорсального поля передней области поясной извилины

В наших экспериментах, выполненных на наркотизированных крысах, подтверждены некоторые закономерности, ранее установленные на других животных, а также обнаружен ряд новых фактов о механизмах регуляции дыхания структурами лимбической коры. В качестве наиболее характерной закономерности следует указать то, что у крыс передняя область поясной извилины оказывает более выраженные влияния на дыхание по сравнению с задней областью, что соответствует мнению других авторов [103, 104, 109, 326] и согласуется с

представлениями классической физиологии о наличии в ростральных отделах поясной извилины висцерального коркового поля, в котором сосредоточен эфферентный выход на разнообразные функции организма [24, 25, 112].

Проведенный сравнительный анализ реакций внешнего дыхания и изменений абриса биоэлектрической активности двух видов инспираторных мышц (наружных межреберных и диафрагмы) в условиях унилатерального раздражения полей передней области поясной извилины обоих полушарий у крыс позволил получить новые данные об особенностях и механизмах включения лимбической коры в систему интегративной регуляции дыхания супрабульбарными структурами мозга. Эксперименты показали, что у крыс передняя область поясной извилины может оказывать на дыхание достаточно разнообразные влияния, направленность и выраженность которых в первую очередь зависят от анатомо-топографических, функциональных и нейрхимических особенностей раздражаемого коркового поля.

Влияние дорсального поля поясной извилины на внешнее дыхание.

Согласно полученным данным, доминирующим эффектом электрической стимуляции дорсального поля лимбической коры (п. 24) является угнетение деятельности дыхательного центра, что подтверждается соответствующими изменениями паттерна внешнего дыхания, регистрируемого методом спирографии. Существенно, что выраженность тормозных респираторных реакций преобладала в опытах с воздействием на п. 24 правой гемисферы, при этом ослабление дыхания обеспечивалось изменениями исходных значений всех компонентов спирограммы — объемных и частотно-временных. Наглядным примером наблюдаемых реакций являются оригинальные спирограммы, полученные в одном из экспериментов (рис. 2.2).

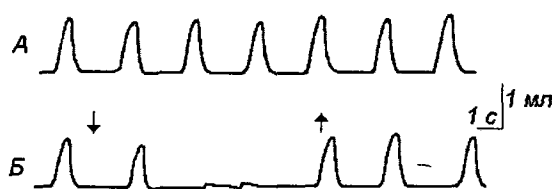


Рис. 2.2. Изменение паттерна дыхания крысы при электростимуляции супракаллозального поля (п. 24) поясной извилины правой гемисферы:

А — исходная спирограмма; Б — спирограмма во время стимуляции.

Стрелками отмечено начало и окончание раздражения

При раздражении правого п. 24 отмечалось увеличение общей продолжительности дыхательного цикла и преобразование его внутренней структуры в виде укорочения фазы вдоха и более выраженного удлинения фазы выдоха. Укорочение вдоха и уменьшение величины полезного цикла на фоне пролонгированного выдоха свидетельствуют о том, что в условиях активации дорсального поля поясной извилины происходит снижение эффективности дыхания. Доказательством угнетения дыхания служит также уменьшение глубины вдоха (дыхательного объема).

Совокупность изменений отдельных параметров спирограмм при электростимуляции правой поясной извилины интегрально проявлялась уменьшением частоты дыхания и легочной вентиляции, из чего можно заключить, что указанная область лимбической коры оказывает ингибирующее действие на структуры дыхательного центра, ответственные за установление определенных соотношений между ритмом и интенсивностью дыхания (рис. 2.3).

При раздражении п. 24 слева общая направленность реакций внешнего дыхания в целом совпадала с эффектами правосторонней стимуляции. Вместе с тем имелись некоторые различия, что хорошо видно на гистограммах, построенных по отклонениям показателей спирограмм от исходных величин (рис. 2.4).

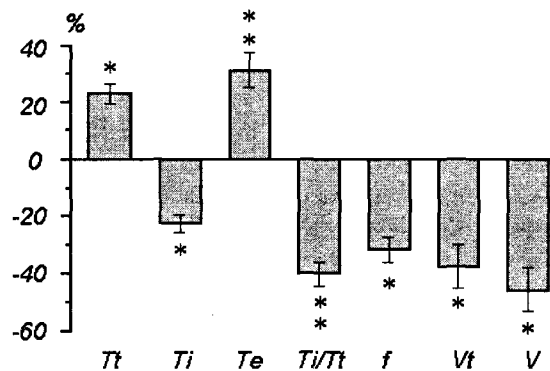


Рис. 2.3. Изменения (в % от исходного уровня) параметров паттерна внешнего дыхания при электростимуляции п. 24 правой поясной извилины у крыс:

T_t – длительность дыхательного цикла; T_i – длительность вдоха;
 T_e – длительность выдоха; T_i/T_t – полезный цикл; f – частота дыхания;
 V_t – дыхательный объем; V – легочная вентиляция (минутный объем дыхания);
 «*» – статистически значимые различия с исходными значениями
 (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; парный t -тест)

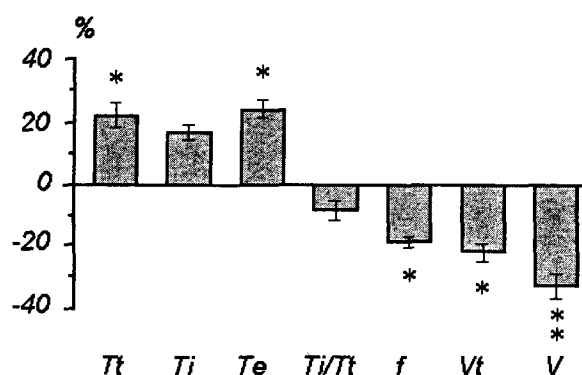


Рис. 2.4. Изменения (в % от исходного уровня) параметров паттерна внешнего дыхания при раздражении п. 24 левой поясной извилины у крыс: Tt – длительность дыхательного цикла; Ti – длительность вдоха; Te – длительность выдоха; Ti/Tt – полезный цикл; f – частота дыхания; Vt – дыхательный объем; V – легочная вентиляция (минутный объем дыхания); «*» – статистически значимые различия с исходными значениями (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; парный t -тест)

Следует отметить, что при левостороннем раздражении п. 24 продолжительность обеих фаз дыхательного цикла демонстрировала тенденцию к небольшому росту, а частота и объемные параметры дыхания у животных хотя и снижались в статистически достоверных пределах, однако менее значительно, чем при стимуляции симметричного участка правой гемисферы. То есть тормозная тенденция в реакциях внешнего дыхания при левосторонних раздражениях дорсального поля лимбической коры оказалась несколько слабее, чем при правосторонних. Наблюдаемым изменениям паттерна внешнего дыхания при электростимуляции п. 24 в полной мере соответствовала реконфигурация абриса суммарных и интегрированных электромиограмм инспираторной мускулатуры на обеих сторонах грудной клетки.

Влияние дорсального поля поясной извилины на биоэлектрическую активность дыхательных мышц. Детальный анализ изменений активности наружных межреберных мышц в ответ на унилатеральное раздражение дорсальных корковых полей симметричных гемисфер выявил целый ряд особенностей.

Так, наиболее характерной реакцией межреберных мышц на раздражение п. 24 было снижение скорости формирования залпов инспираторной активности, что служит непосредственным доказательством

торможения бульбарных структур, генерирующих респираторный ритм. Внешне этот эффект проявлялся уменьшением частоты инспираторных разрядов на электромиограммах на 23,0 % ($p < 0,05$; парный t -тест) и 12,8 % соответственно при воздействии на правое и левое полушария.

В основе снижения скорости ритмической активности наружных межреберных мышц лежали эффекты синхронного удлинения интервалов между залповыми разрядами (коррелят выдоха) на 32,8 % при право- и 25,1% при левосторонней стимуляции п. 24. Причем различие между влияниями гомотопных лимбических полей двух гемисфер в данном случае было статистически значимым ($7,7 \pm 4,3$ %; $p < 0,05$ непарный t -тест). Что касается длительности самих инспираторных залпов на электромиограммах (коррелят вдоха), то она при раздражении правого дорсального поля уменьшалась в среднем на 23,7 % ($p < 0,05$; парный t -тест), а при стимуляции симметричной левосторонней области возрастала относительно исходных значений в пределах 15,8 % ($p < 0,05$; парный t -тест).

Параллельно со снижением скорости инспираторной активности отмечалось преимущественное уменьшение параметров электромиограмм, отражающих уровень возбуждения в центральных нейросетях, регулирующих силу сокращений наружных межреберных мышц, а следовательно, и глубину дыхания. К этим показателям относятся частота и амплитуда осцилляций в залпах электроактивности, значения которых с наибольшей достоверностью снижались при стимуляции правого п. 24. Иллюстрацией типичных ответов инспираторных межреберных мышц на раздражение п. 24 служат осциллограммы, наглядно отражающие дестабилизацию ритмики дыхания на выходе респираторной нейросети (рис. 2.5, А).

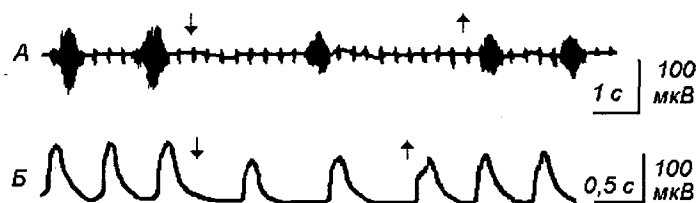


Рис. 2.5. Реакции инспираторных мышц при электростимуляции супракаллозального поля правой поясной извилины у крысы:
 А — суммарная электромиограмма наружных межреберных мышц;
 Б — интегрированная электромиограмма диафрагмы.
 Стрелками отмечено начало и окончание раздражения

Дополнительные свидетельства важной роли поясной извилины в регуляции деятельности дыхательного центра и формировании эйпноэтического паттерна дыхания были получены в серии опытов с регистрацией биоэлектрической активности диафрагмальной мышцы. Реакции диафрагмы при унилатеральной стимуляции п. 24 зависели от интенсивности раздражения и характеризовались эффектами, во многом схожими с ответами интеркостальных мышц. Комплекс наблюдаемых изменений указывал на ослабление ритмической активности главной инспираторной мышцы, что хорошо видно на кривой интегрированной активности диафрагмы (рис. 2.5, Б).

Одновременно было показано, что при унилатеральной стимуляции п. 24 параметры электромиограмм симметричных куполов диафрагмы менялись синхронно. Снижение частоты следования диафрагмальных разрядов зависело от латерализации области приложения стимула и составляло в среднем 24,8 % и 11,3 % ($p < 0,05$) при раздражении п. 24 справа и слева соответственно. Специфика направленности и выраженности отклонений частотно-временных параметров билатеральной диафрагмальной активности при раздражении правого и левого п. 24 продемонстрирована суммарными электромиограммами мышечных куполов диафрагмы на рис. 2.6 и 2.7. Следует добавить, что в количественном отношении обсуждаемые реакции диафрагмы оказались сопоставимыми с уменьшением скорости следования залпов инспираторной активности наружных межреберных мышц.

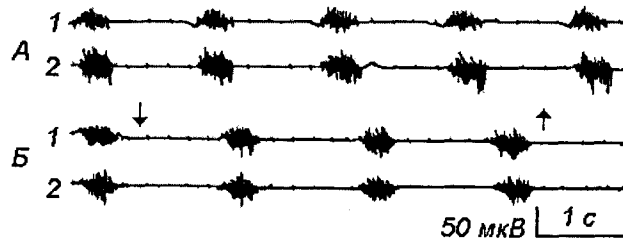


Рис. 2.6. Биоэлектрическая активность мышц правого (1) и левого (2) куполов диафрагмы в исходном состоянии (А) и при электростимуляции поля 24 поясной извилины правой гемисферы мозга у крысы (Б). Стрелки — начало и окончание раздражения

Отмеченное сходство реакций диафрагмы и наружных межреберных мышц по временным параметрам залповой активности является вполне закономерным и, вероятно, обусловлено подчиненностью пу-

лов премоторных нейронов различных инспираторных мышц единому ритмогенерирующему механизму. В роли такого механизма в интактном мозге крыс могут выступать преинспираторные нейроны парафациальной области [383, 384], которые, взаимодействуя с нейронами комплекса пре-Бетцингера, формируют осцилляторную систему, регуливающую ритмическую деятельность респираторной нейросети [246, 247, 445, 461]. Местом интеграции центрально генерируемых респираторных осцилляций с афферентными потоками, поступающими в дыхательный центр (в том числе и от лимбической коры), являются структуры вагосолитарного комплекса, которые совместно с нейронами двойного ядра обеспечивают координированный эфферентный выход на респираторные мотонейроны.

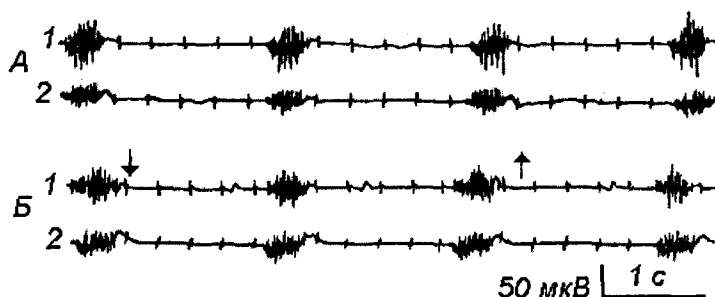


Рис. 2.7. Биоэлектрическая активность мышц правого (1) и левого (2) куполов диафрагмы в исходном состоянии (А) и при электростимуляции поля 24 поясной извилины левой гемисферы мозга у крысы (Б). Стрелки — начало и окончание раздражения

В плане объяснения параллелизма в изменениях разрядов дыхательных мышц правой и левой сторон грудной клетки в ответ на поступление асимметричного тормозного сигнала, создаваемого унилатеральным раздражением поля 24 лимбической коры, представляют интерес новые данные о взаимных возбуждающих связях между левым и правым комплексами пре-Бетцингера и о гомолатеральном характере их взаимодействия с респираторными мотонейронами продолговатого мозга [345]. При этом важно, что связи между симметричными ядрами дыхательного центра опосредуются не только химическими синапсами, но и электротоническими *gap*-контактами. Многочисленные *gap*-контакты между дыхательными нейронами представляют собой структурную основу, необходимую для быстрой синхро-

низации активности [101, 213, 244] и поддержания возбудимости анатомически разобщенных компартментов респираторной нейросети и тем самым для адекватной модуляции ритма и глубины дыхания при смене функциональных состояний организма [373].

Однако наряду со сходством в реакциях диафрагмы и наружных межреберных мышц при раздражении п. 24 выявились и некоторые различия, имеющие определенный биологический смысл. Например степень изменений амплитуды и частоты осцилляций в залповых разрядах диафрагмальной активности в целом оказалась заметно ниже чем в разрядах межреберной мускулатуры. Есть основания считать что данная особенность реагирования двух видов инспираторных мышц является отражением общей закономерности, согласно которой изменения глубины дыхания у наркотизированных крыс осуществляются главным образом, за счет сокращений интеркостальных мышц, подчиняющихся кортикальным влияниям, тогда как сократительная функция диафрагмы отличается относительной независимостью от супрабульбарных влияний [44, 51].

Особенности изменений частотных и временных параметров активности диафрагмы и межреберных мышц при раздражении поясной извилины подтверждают точку зрения о наличии в респираторной нейронной сети относительно самостоятельных функциональных звеньев регуляции частоты и глубины дыхательных движений [276, 277, 379, 456], а кроме того, свидетельствуют о возможности вовлечения передней области поясной извилины через эти звенья в модуляцик ритма дыхания, так и его паттерна.

Резюме. Результаты наших исследований позволяют согласиться с точкой зрения о наличии в дорсальном поле переднего отдела лимбической коры компактного пула или, что более вероятно, диффузно рассеянных нейронов эффекторного типа, которые формируют зону тормозного и возбуждающего синаптического влияния на дыхательный центр [6]. Экстраполируя результаты экспериментов на реальные условия существования организма, можно заключить, что снижение устойчивости респираторной нейронной сети и ослабление дыхательной ритмики, наблюдаемое при субэкстремальных состояниях, могут быть обусловлены активацией лимбико-ретикулярного комплекса с формированием фокуса максимального возбуждения в области дорсального висцерального поля поясной извилины.

Предполагается, что дыхательные нейроны, будучи конвергентными, в подавляющем большинстве находятся в пуле пороговой каймы тормозного синаптического действия нисходящих влияний целого ряда

лимбических структур, в том числе передней области поясной извилины, орбито-фронтальной коры, гиппокампа и гипоталамуса [7]. По мнению отдельных физиологов, только небольшая популяция респираторных нейронов, видимо, расположена в пуле пороговой каймы возбуждающих влияний коркового п. 24 и поэтому может реагировать на раздражение этого поля усилением своих разрядов [5]. Это заключение нашло свое подтверждение и в наших исследованиях при анализе реакций наружных межреберных мышц и диафрагмы, залповая активность которых является прямым отражением ритмической деятельности инспираторных нейросетей дыхательного центра.

Экспериментальные данные со всей очевидностью свидетельствуют о подавлении при раздражении передней области поясной извилины процесса возбуждения в премоторных инспираторных нейросетях и спинальных мотонейронных пулах дыхательных мышц с последующим ограничением числа двигательных единиц, рекрутируемых для осуществления акта вдоха. Такая картина в целом соответствует традиционным представлениям о преимущественно тормозном влиянии на активность нейронов дыхательного центра и параметры внешнего дыхания со стороны коры больших полушарий [7, 29, 93], в том числе ее лимбических полей [6, 99, 102].

В аспекте оценки устройства супрабульбарных механизмов, управляющих нейросетями дыхательного центра, интересно мнение о том, что лимбическая кора оказывает двоякое действие на нейроны вегетативных центров продолговатого мозга. Во-первых, она может осуществлять общее, генерализованное влияние на эти структуры, меняя их возбудимость. Во-вторых, может избирательно облегчать передачу сенсорной информации через нейроны ядра одиночного пучка, изменяя эффективность входов к ним от разных групп волокон блуждающего нерва и модулируя тем самым деятельность бульбарных нейросетей, в том числе и респираторных [1, 14]. Опираясь на наши данные, можно предполагать, что соотношение и качественная направленность этих двух видов влияний со стороны гомотопных полей поясной извилины на нейросети, контролирующие вдох и выдох, неодинаковы.

Заслуживают внимания результаты анализа интегральных респираторных ответов при стимуляции п. 24, который выявил определенные различия в характере изменений продолжительности фаз вдоха и выдоха (на электромиограммах этим показателям паттерна дыхания соответствуют длительность залповых разрядов и межзалповых интервалов). Например, особенно в случае воздействий на правую поясную извилину, наблюдались не только противоположные по направленности изменения вдоха (укорочение) и выдоха (удлинение), но и

имела место значительная разница в степени указанных отклонений от исходного уровня. В частности, типичным явлением оказалось гораздо более выраженное изменение экспираторной фазы по сравнению с инспираторной, что отчасти может быть связано с более широким представительством популяции экспираторных нейронов в дыхательном центре крысы по сравнению с другими животными [138]. Что касается неоднозначного характера изменений вдоха и выдоха, то он может быть обусловлен различиями во влияниях п. 24 на экспираторные и инспираторные бульбарные нейросети.

Исходя из результатов проведенного исследования, можно делать определенные выводы о механизмах реализации управляющих влияний передней лимбической коры на дыхательный центр. В частности, сокращение доли вдоха при раздражении п. 24 позволяет считать, что оно адресует свои тормозные проекции в основном к инспираторным нейросетям. В то же время удлинение выдоха свидетельствует об активации лимбико-фугальных связей, опосредующих возбуждение бульбоспинальных экспираторных нейронов, и/или о включении проприобульбарных нейронных механизмов, тормозящих вдох и пролонгирующих выдох. В пользу такого заключения свидетельствуют и литературные данные об активной роли экспираторных нейронов у крыс в ритмогенезе, *switch-off*-механизме [257, 258, 261], интегративно-пусковом влиянии на дыхательные мышцы [444, 460] и формировании своеобразного паттерна дыхания по сравнению с другими млекопитающими животными [138, 245].

Не исключено, что специфика изменений вдоха и выдоха при стимуляции п. 24 поясной извилины у крыс в какой-то мере обусловлена различиями пороговой возбудимости инспираторных и экспираторных нейронов и их неодинаковой чувствительностью к управляющим сигналам [7, 174, 300, 392]. Сторонники этой идеи [18, 19] наблюдали при раздражении дорсального коркового поля у кошек преобладание угнетающих влияний как на инспираторные, так и экспираторные нейроны. При этом выявилось, что пороговая интенсивность раздражения лимбической коры для инспираторных клеток ниже, чем для экспираторных, что наводит на мысль не только о различной реактивности, но и неодинаковой устойчивости этих нейронных популяций к тормозящим кортикальным влияниям.

2.3. Респираторные эффекты электростимуляции вентрального поля передней области поясной извилины

Что касается вентрального (инфракаллозального) коркового поля (п. 25), то при его раздражении поведение дыхательной системы принципиально отличалось по некоторым позициям от описанного выше.

Влияние вентрального поля поясной извилины на внешнее дыхание. Наблюдаемые при раздражении п. 25 изменения паттерна внешнего дыхания, как правило, носили возбуждающий характер. Это определялось иной, чем при раздражении п. 24, направленностью отклонений общей продолжительности дыхательного цикла, длительности его отдельных фаз, а также величин объемных параметров паттерна дыхания. Следует отметить, что сдвиги внешнего дыхания непосредственно в момент стимуляции п. 25 отличались достаточной выраженностью, что свидетельствует о кратковременном выходе респираторной нейросети из режима устойчивой работы.

Преобразования временной структуры фаз дыхательного цикла и изменения эффективности дыхания при электростимуляции п. 25 представлены гистограммами на рис. 2.8. Обращает внимание тенденция сокращения длительности цикла дыхания, удлинения инспираторной и укорочения экспираторной фаз. При этом видно, что на фоне раздражения п. 25 левой гемисферы изменения временных показателей вентиляторного ответа были более выраженными.

Влияния п. 25 на дыхательные объемы также носили активирующий характер, однако увеличение объема вдоха при раздражении левого поля было на $10,2 \pm 3,2$ % больше, чем при раздражении правого. Аналогичное соотношение воздействий со стороны симметричных вентральных полей поясной извилины проявилось в отклонениях значений частоты дыхания и легочной вентиляции. В абсолютных величинах разница между изменениями минутного объема дыхания при право- и левосторонней стимуляции поясной извилины составила $16,55 \pm 3,17$ мл ($p < 0,01$; непарный t -тест).

Регистрируемые изменения паттерна внешнего дыхания при стимуляции п. 25, по-видимому, связаны с первоочередной активацией инспираторных нейросетей дыхательного центра, что подтверждается характером реакций инспираторной мускулатуры.

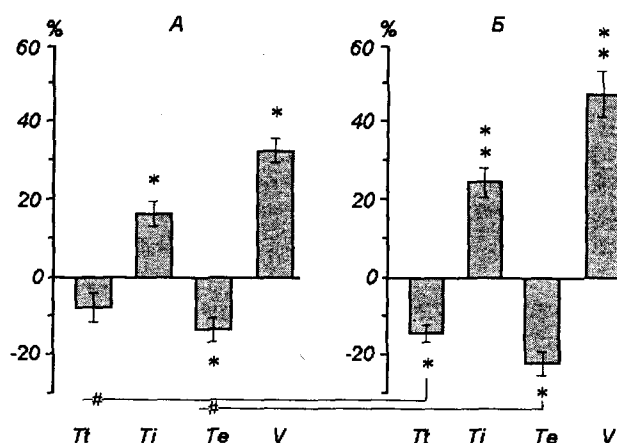


Рис. 2.8. Изменения (в % от исходного уровня) параметров паттерна внешнего дыхания у крыс при раздражении инфракаллозального поля правой (А) и левой (Б) поясных извилин: T_t – длительность дыхательного цикла; T_i – длительность вдоха; T_e – длительность выдоха; V – минутный объем дыхания; «*» – статистически значимые различия с исходными значениями (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; парный t -тест); «#» – статистически значимые различия между эффектами электростимуляции поля 25 правой и левой гемисфер мозга (# – $p < 0,05$; непарный t -тест)

Влияние вентрального поля поясной извилины на биоэлектрическую активность дыхательных мышц. Как показали результаты электромиографии, наружные межреберные мышцы реагировали на стимуляцию п. 25 увеличением длительности залповых разрядов и амплитуды осцилляций в залпах, что является отражением усиления центральной инспираторной активности.

Обращало внимание то, что изменения электромиограмм при унилатеральной стимуляции п. 25, в отличие от п. 24, имели на стороне грудной клетки асимметричный характер за счет преимущественного реагирования мышц, контралатеральных воздействию. Например, при раздражении правого п. 25 увеличение длительности инспираторных разрядов на левой стороне грудной клетки было на $12,4 \pm 5,6$ % больше, чем справа. При стимуляции левого п. 25, напротив, прирост тех же показателей биоэлектрической активности правосторонних мышц оказался достоверно выше, чем левосторонних.

Иллюстрацией доминирования контралатеральных эффектов в реакциях симметричных дыхательных мышц при одностороннем раз-

дражении п. 25 поясной извилины могут служить записи суммарных электромиограмм наружных межреберных мышц, представленные на рис. 2.9. Из рисунка видно, что асимметрии ответов отчетливо проявлялись в изменениях амплитуды и частоты осцилляций в залпах активности на билатерально регистрируемых электромиограммах, но в меньшей степени просматривались в динамике межзалповых пауз.

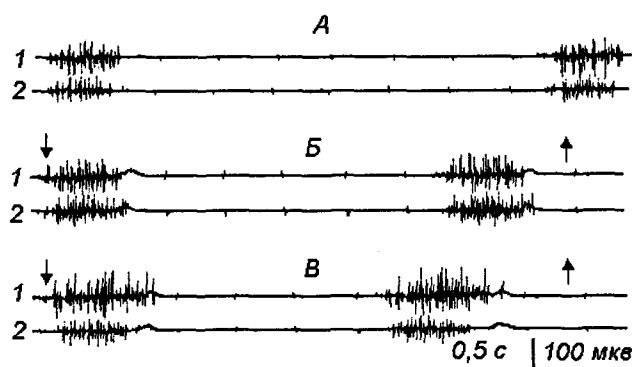


Рис. 2.9. Реакции инспираторных межреберных мышц правой (1) и левой (2) половин грудной клетки при унилатеральной электростимуляции поля 25 лимбической коры у крысы: А — электромиограмма в исходном состоянии; Б — при раздражении правой гемисферы; В — при раздражении левой гемисферы. Стрелки — начало и окончание раздражения

Отмечаемый в дыхательных ответах перекрестный эффект свидетельствует о том, что стимуляция инфракаллозального п. 25 лимбической коры служит причиной возникновения центральных возмущающих драйвов, ведущих к рассогласованию в работе билатеральных респираторных нейросетей продолговатого мозга и, таким образом, к снижению устойчивости ритмики дыхания.

Характерно, что наблюдаемые асимметричные респираторные эффекты при стимуляции поясной извилины у крыс, как правило, отличались кратковременностью и проявлялись только непосредственно во время раздражения. Заметим, что кратковременность эффекта десинхронизации деятельности парных структур дыхательного центра ранее уже отмечалась нами при раздражении отдельных областей неокортекса у кошек [99], а другими исследователями — при электростимуляции сенсомоторной корковой зоны у крыс [29]. В некоторых работах также указывалось, что асимметрии дыхания, вызванные унилатеральным воздействием на кору мозга, были не только кратковре-

менными, но и обычно сглаживались при раздражении симметричного участка второго мозгового полушария [102, 103].

На основании сопоставления собственных и литературных данных считаем, что возможность формирования асимметрий активности межреберных дыхательных мышц в указанных экспериментальных условиях служит доказательством того, что функциональное состояние полей лимбической коры в правом и левом полушариях большого мозга является одним из важных факторов, влияющих на процессы интеграции симметричных нейросетей дыхательного центра. В свою очередь, кратковременность асимметричных реакций право- и левосторонних инспираторных мышц указывает на достаточно высокую степень надежности функционирования проприобульбарных механизмов, согласующих и синхронизирующих активность билатеральных отделов респираторной нейросети [39, 44, 433].

В соответствии с морфологическими данными [82, 112], в качестве наиболее вероятного объяснения обнаруженного феномена перекрестного эффекта можно было бы назвать неравенство в представительстве ипси- и контралатеральных проекционных волокон, объединяющих вентральные инфракаллозальные поля передней лимбической коры правой и левой гемисфер с билатерально организованными сетями инспираторных нейронов. Такая идея неоднократно обсуждалась ранее при анализе путей передачи влияний к дыхательному центру и определенных зон неокортекса у кошек, кроликов и крыс [39, 97, 108]. С учетом того, что передняя лимбическая область у крыс топографически интегрирована во фронтальную кору, которая цитоархитектонически является гомологом двигательной зоны [32, 160], допустимо считать, что контралатеральный эффект в реакциях наружных межреберных мышц при раздражении п. 25 частично обусловлен передачей лимбико-фугальных команд к инспираторным мотонейронам спинного мозга в обход бульбарного дыхательного центра по перекрестным кортикоспинальным путям [93, 102, 144, 145].

Важным маркирующим признаком влияния п. 25 на дыхание оказалось укорочение межзалповых интервалов на электромиограмма инспираторных мышц. Такая реакция достаточно стереотипно развивалась при раздражении указанной корковой области как справа, так и слева, но во втором случае отличалась заметно большей выраженностью. К примеру, при электростимуляции правого п. 25 межзалповый интервал сокращался по сравнению с исходным уровнем в среднем на 28,3 %, а при воздействии на левое п. 25 эффект составлял 39,8 % ($p < 0,01$; парный t -тест).

Вероятность того, что п. 25 является источником возбуждающего драйва для дыхательного центра, подтверждается также направленно

стью отклонений интегральных показателей паттерна дыхания, рассчитанных по абрису активности инспираторных мышц. Расчеты показали, что электрическое раздражение п. 25 вызывает уменьшение длительности дыхательного цикла с последующим увеличением доли вдоха и частоты экскурсий грудной клетки. В качестве наглядного подтверждения облегчающего влияния п. 25 на центральные инспираторные нейросети могут служить электромиограммы, демонстрирующие существенное нарастание мощности суммарных залповых разрядов межреберных мышц и увеличение амплитуды интегрированной активности диафрагмы (рис. 2.10).

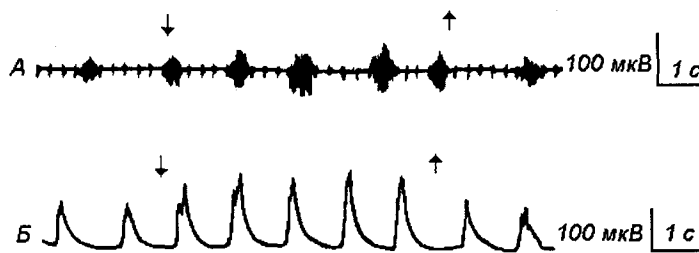


Рис. 2.10. Реакции инспираторных мышц при электростимуляции п. 25 поясной извилины правой гемисферы мозга у крысы:
 А – суммарная электромиограмма наружных межреберных мышц;
 Б – интегрированная электромиограмма диафрагмы. Стрелками отмечено начало и окончание раздражения

Резюме. Итак, результаты проведенных исследований дают основание считать, что вентральное поле поясной извилины у крыс участвует в регуляции внешнего дыхания, главным образом оказывая на него активирующее воздействие. Оценивая биологическое значение возбуждающих влияний коркового п. 25 на дыхание, следует исходить из того, что в функциональных системах, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность органов и тканей (а именно к таким относится дыхательная система), наиболее целесообразным является усиление активности, способствующее лучшей адаптации организма к изменениям среды.

Усиление респираторной активности при раздражении супракаллозального п. 25 поясной извилины направлено, вероятно, на сохранение общего газового гомеостаза организма, что очень важно при нарушении адекватности условий его существования, например при разви-

тии гипоксии [5, 7]. На основании того, что нейроны лимбической коры менее чувствительны и более резистентны к недостатку кислорода по сравнению с клетками неокортекса, отдельные авторы полагают, что в условиях гипоксической альтерации мозга, когда происходит быстрое угнетение новой коры, главная роль в регуляции жизнеобеспечивающих функций и поддержании гомеостаза в организме может переходить к лимбическим структурам [6].

Активирующая роль вентрального поля передней области поясной извилины в отношении дыхания важна также в ситуациях, сопряженных с возникновением сложных мотивационных и эмоциональных состояний. Как известно, поясная извилина в совокупности с другими структурами лимбической системы, например миндалиной, вовлечена в организацию и регуляцию эмоциональных реакций [26, 63, 165], необходимым компонентом которых являются вегетативные эффекты, в частности изменения дыхания. На этом основании наблюдаемые нами респираторные ответы на электрическое раздражение полей поясной извилины могут рассматриваться как модель включения функции дыхания в организацию сложного эмоционально-мотивационного поведения [130].

Таким образом, одним из важнейших итогов выполненных исследований следует считать обнаружение у крыс в переднем отделе поясной извилины двух эфферентных представительств функциональной дыхательной системы – угнетающего супракаллозального и активирующего инфракаллозального полей. Аналогичная закономерность распределения респираторно зависимых областей в передней лимбической коре уже была ранее выявлена для других животных. Например, установлено, что у кошек раздражение п. 24 подавляет, а воздействие на п. 25 – усиливает импульсную активность дыхательных нейронов [108]. Одновременно раздражение п. 25 повышает артериальное давление крови, тогда как при стимуляции п. 24 давление снижается [19]. Кроме того, обнаружены различия в порогах раздражения и латентных периодах формирования вегетативных реакций при воздействиях на вентральные и дорсальные поля лимбической коры [18].

Анализ наших данных позволяет согласиться с мнением исследователей о том, что в поле 25 располагается фокус максимальной активности выходных нейронов, формирующих нисходящие симпатически активирующие разряды, а в поле 24 преимущественно сосредоточены нейронные системы симпатингибирующей направленности [109]. Исходя из специфики влияний лимбической коры на дыхание, отдельные физиологи допускают существование механизмов, обеспечивающих определенную последовательность включения активирующей

и тормозящих воздействий лимбической системы на респираторную нейросеть [7]. Мы полагаем, что выявленная «двойная» вегетативная организация передней области лимбической коры является принципиально важным интегративным механизмом, который обеспечивает адаптационные перестройки в работе дыхательного центра при возникновении спонтанных флуктуаций параметров внутренней среды и упорядочивает работу респираторной нейросети, повышая ее устойчивость к экзогенным возмущающим воздействиям.

2.4. Межполушарная функциональная асимметрия лимбической коры как механизм регуляции дыхания

В качестве еще одной принципиальной особенности участия поясной извилины в респираторном контроле необходимо отметить разнотипный характер дыхательных реакций при раздражении полей правой и левой гемисфер. В первом случае доминировали тормозные респираторные эффекты, во втором – возбуждающие, что дает повод говорить о существовании функциональной межполушарной асимметрии (ФМА) лимбической коры в отношении регуляции дыхания. Считаем, что в полях 24 и 25 правого полушария более широко представлены механизмы, угнетающие дыхательную ритмику, тогда как левые симметричные области, видимо, характеризуются значительным представительством механизмов, стимулирующих дыхание.

Зависимость респираторных эффектов от латерализации раздражаемого кортикального поля может быть обусловлена спецификой векторного кодирования информации в нейронных сетях, осуществляющих регуляцию дыхания по возмущению. Согласно принципу векторного кодирования [146], стимул, воздействующий на ансамбль нейронов, индуцирует в каждом из них определенный уровень возбуждения. В результате комбинации этих возбуждений в мозге формируется некий вектор возбуждения, который подвергается в нейронных сетях модификации с последующим образованием нескольких векторов. Каждый такой вектор кодирует информацию о стимулах, расположенных в пространстве, размерность которого определяется числом независимых нейронов в ансамбле. Принцип векторного кодирования распространяется на нервный контроль многих, в том числе и вегетативных, функций организма, причем в последнем случае векторное пространство создается за счет комбинации возбуждений симпатической и парасимпатической систем. Рассуждая с позиций принципа

векторного кодирования внешних стимулов, управляющих дыханием, можно считать, что кортикальная посылка, формирующаяся при возбуждении поясной извилины в ее командных нейронах, передается на ансамбли премоторных дыхательных нейронов продолговатого мозга, которые через спинальные мотонейроны определяют компоненты вектора поведения дыхательных мышц и всей системы внешнего дыхания.

На наш взгляд, одной из более реальных причин ФМА гомотопных областей лимбической коры является то, что формирование векторов возбуждения в полях левого полушария мозга сопряжено с преимущественной активацией симпатических механизмов, а правого – парасимпатических. При этом нельзя забывать, что на каждом этапе распространения вектора возбуждения возможна его трансформация за счет локальных модуляторных нейронов, которые, усиливая или ослабляя синаптические входы на командных и премоторных нейронах, перераспределяют приоритеты эффекторных реакций [146]. Можно выделить два решающих фактора, определяющих границы изменчивости функции дыхания при активации лимбической коры. Во-первых, это медиаторная природа упомянутых выше синаптических входов, которые, как известно, отличаются большим химическим разнообразием [19, 40, 41, 140, 453], а во-вторых, типология и количественное представительство рецепторных белков в векторном пространстве проведения возбуждения из поясной извилины к дыхательному центру [44].

Важным механизмом, лежащим в основе ФМА поясной извилины может быть существование между парными областями мозговой коры определенной изначальной синергетики взаимоотношений, обеспечивающих пространственную организацию биопотенциалов неокортекса. В реальных условиях лево-, правосторонняя дихотомия поясной извилины, вероятно, обусловлена кооперативным взаимодействием мотивационных и эмоциогенных возбуждений, в которые вовлекается лимбическая кора [81, 117, 121, 148]. Исходя из этого, можно предположить, что при унилатеральном раздражении одного из полей лимбическая кора, как исходно устойчивая биосистема, становится неустойчивой и переходит в новое состояние за счет временного повышения уровня соматодендритной возбудимости нейронов коры раздражаемого полушария.

В пользу такой трактовки феномена ФМА свидетельствуют литературные данные о том, что в условиях локальной стимуляции неокортекса и гипоталамуса мембранные и синаптические модификации в симметричных точках переднего мозга, оцениваемые по электроэн-

цефалограмме, носят разнонаправленный характер. Эти специфические изменения симметрии биоэлектрической активности больших полушарий, наблюдаемые у животных при различных формах адаптационно-мотивационного поведения, обусловлены активацией или подавлением функций основных нейромедиаторных систем мозга – ацетилхолин-, норадреналин-, серотонин- и ГАМКергической [81].

Возможно, что одностороннее раздражение полей 24 и 25 вызывает дисфункцию имеющихся в них медиаторных представителей, что нарушает симметричность и синергизм нейрональной активности в гомотопных областях поясной извилины. В итоге создается определенное неравенство нисходящих влияний билатеральных корковых полей на структуры правой и левой половин дыхательного центра и происходит кратковременное снижение устойчивости его функционирования. В связи со сказанным мы считаем, что ответ на вопрос о причинах ФМА лимбической коры в отношении контроля за дыханием следует искать, подходя к оценке этого феномена с позиций нейрорхимической неравноценности билатеральных структур центральной нервной системы.

В частности, одной из основных причин асимметрии могут быть количественные различия между билатеральными областями мозговой коры в содержании, интенсивности метаболизма и эффективности рецепторного связывания основных нейромедиаторов и модуляторов [37, 76]. Правомочность такого заключения документируется литературными данными о преимущественной норадреналин- и серотонинергичности правого [44, 78] и дофаминергичности левого [78, 193] больших полушарий мозга. Определенные доказательства нейромедиаторной природы функциональной асимметрии лимбической коры в отношении регуляции дыхания получены и авторами настоящей монографии в ранее выполненных исследованиях на крысах с электромиографической регистрацией реакций дыхательных мышц на раздражение поясной извилины до и после блокады ее β -адренорецепторов пропранололом [44]. Было показано, что выраженность респираторных эффектов (изменений длительности и амплитуды инспираторных залповых разрядов наружных межреберных мышц) доминировала при унилатеральных аппликациях растворов пропранолола на поясную извилину правого полушария, что согласуется с представлениями о его большей норадренергичности по сравнению с левым полушарием.

Нельзя недооценивать и того факта, что формирование респираторных реакций при воздействии на лимбическую кору правой и левой гемисфер в значительной степени зависит от функционального

состояния парных структур подкорки и мозгового ствола, которые как установлено, также имеют асимметричную нейрохимическую организацию [120, 121, 177].

Справедливо считать, что асимметрия во влияниях гомотопных полей поясной извилины на дыхание представляет собой частное проявление общей закономерности функционального устройства центральной нервной системы. Функциональная асимметрия является одним из адаптационных механизмов, позволяющих за счет высоко специализации обработки информации, поступающей в большие полушария, оптимизировать регуляцию процессов, происходящих в организме, например, управлять процессами дыхания и кровообращения [43, 105, 129]. Это заключение соответствует сведениям о том, что правое и левое полушария большого мозга различным образом координируют деятельность вегетативных нервных центров [58, 117] а последние, вероятно, специфически осуществляют регуляцию висцеральных систем, включая дыхательную.

Глава 3

Структурно-функциональная организация миндалевидного комплекса

3.1. Топография и морфология ядер миндалевидного комплекса

Миндалина (*corpus amygdaloideum*, «амигдала», «миндалевидный комплекс») – структура конечного мозга, входящая в лимбическую систему. Анатомически миндалина определяется как подкорковое образование, состоящее из серого вещества и расположенное в глубине височной доли. Миндалина – одна из важнейших структур лимбической системы, участвующая в организации эмоционально-мотивационных состояний, которые являются обязательным компонентом поведенческих реакций организма. Значительную роль миндалины играют в формировании агрессивно-оборонительного [282, 294], пищевого и полового поведения [4, 48, 166, 217], а также в организации памяти [197, 222], внимания [166, 211] и осуществлении эмоциональной оценки сенсорной информации [179]. Это находит свое «отражение» и в вегетативных реакциях организма, в том числе в реакциях дыхательной системы [15, 16, 48].

К настоящему времени строение миндалины изучено достаточно подробно, описаны цитоструктура и расположение ее ядер у различных животных, проведена их систематизация. Ядра миндалины классифицируются на основании различных признаков. Одна из первых и наиболее часто используемых классификаций была разработана *J. Johnston* в 1923 году (цит. по [4]). Основываясь на сведениях об эволюционном развитии мозга, автор разделил миндалину на две ядерные группы. Одна из них – кортикомедиальная, сформирована из филогенетически более древних ядер – центрального (*Ce*), медиального (*AMe*), кортикального (*Coa*), ядра латерального обонятельного тракта (*N.Tol*) и передней амигдалоидной области (*AAA*). Вторая – базолатеральная, образована филогенетически более молодыми ядрами – базальным (*B*) и латеральным (*L*) [4]. Названия ядер, предложенные

J. Johnston, достаточно широко применяются в номенклатурах других авторов (рис. 3.1).

Классификации, используемые с середины XX века, вносят некоторые уточнения в описание расположения, строения и функциональных свойств ядер миндалины. Так, например, *H. Koikegami* в 1963 году (цит. по [4]), учитывая функциональные особенности миндалины, предложил выделять в ней две ядерные группы. Первая – кортикомедиальная, включающая в себя центральное, медиальное, кортикальное ядра и мелкоклеточную часть базального ядра (базомедиальное ядро); вторая – базолатеральная, состоящая из латерального ядра и латеральной части базального ядра (базолатеральное ядро).

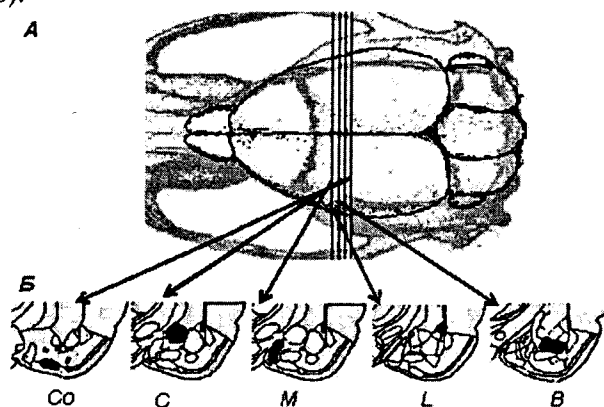


Рис. 3.1. Схема расположения ядер миндалины: кортикальное (Со), центральное (С), медиальное (М), латеральное (L) и базальное (В) ядра (по [391] в модификации авторов): на А – черным цветом обозначены контуры мозга крысы, серым – контуры черепа, черными линиями – фронтальные срезы мозга, включающие структуры миндалины; на Б – расположение ядер миндалины на срезе (обозначены черным цветом)

При разработке данной классификации учитывали, что раздражение ядер кортикомедиальной группы дает ответы, характерные для возбуждения симпатического отдела вегетативной нервной системы: учащение дыхания, увеличение частоты сердечных сокращений, рост артериального давления, повышение скорости свертывания крови. В свою очередь, при стимуляции ядер базолатеральной группы наблюдаются реакции, свидетельствующие о возбуждении парасимпатического отдела вегетативной нервной системы: урежение дыхания,

снижение частоты сердечных сокращений и артериального давления [4]. Кроме того, между указанными ядерными группами имеются определенные функциональные взаимодействия [283]. В частности, базолатеральный отдел миндалины оказывает тоническое тормозное влияние на кортикомедиальный отдел [4, 167].

На основании особенностей клеточного строения и организации внутриамигдалярных, афферентных и эфферентных связей некоторые исследователи считают целесообразным подразделение структур миндалины на три ядерные группы. Первая – «глубинная» группа, включает в себя латеральное (*L*), базальное (*B*) и промежуточное базальное (*AB*) ядра. Вторая – «поверхностная» группа, сформирована из ядра латерального обонятельного тракта (*NLOT*), ядра добавочной обонятельной луковицы (*BAOT*), кортикального (*ACo*) и медиального (*M*) ядер. Третья – «срединная» группа, состоит из центрального ядра (*CE*), передней амигдалоидной области (*AAA*), амигдалогиппокампаальной части (*AHA*) и промежуточного ядра (*I*) [399].

Согласно общепринятой классификации, которой мы пользовались в своих исследованиях при изучении роли миндалины в регуляции дыхания у крыс, структуры миндалевидного комплекса объединяют в кортикомедиальную и базолатеральную группы, содержащие, в свою очередь, как ядра, так и палеокортикальные образования [4]. Предпочтение, отданное нами данной номенклатуре, обусловлено тем, что она достаточно четко описывает структуру миндалины крыс и используется в подавляющем числе работ, посвященных нейрофизиологии этого вида животных.

Цитоструктура и миелоархитектоника ядер миндалины изучены достаточно подробно и описаны в целом ряде работ [4, 31, 48, 72, 166, 336, 337, 390]. Согласно этим исследованиям, клеточный состав миндалины в целом неоднороден, а в нейронном составе различных ядер существует определенная специфика.

Ядра кортикомедиальной группы занимают в миндалевидном комплексе медиальное положение и характеризуются четкими геометрическими контурами. Особенностью их нейронов является наличие хорошо выраженных клеточных ядер на фоне узкого цитоплазматического слоя [72, 399].

Центральное ядро образовано нервными клетками различной формы, имеющими преимущественно малый и средний размеры. Крупные нейроны единичны и располагаются в медиальной части ядра [4]. По данным *McDonald* [354], в центральном ядре миндалевидного комплекса можно выделить 4 части: медиальную (*CEm*), промежуточную (*CEi*), латеральную (*CEl*) и латерально-капсулярную (*CEc*).

Медиальное ядро — одно из самых крупных ядер миндалины. Оно состоит из трех отделов, различающихся по размеру, клеточному составу и плотности «упаковки» нейронов: дорсомедиального (*Mr*), заднего (*Mc*) и собственно медиального (*Me*) [4, 114, 337].

Кортикальное ядро подразделяется на переднее кортикальное ядро (*COa*), периамигдаллярную кору и заднее кортикальное ядро (*COp*) [31, 337]. В переднем кортикальном ядре выделяют три слоя: плексиформный, пирамидный и глубокий. Нейронная организация данного ядра показывает, что оно может являться переходной зоной между древней корой и подкоркой [4, 31]. Периамигдаллярная кора, будучи частью кортикального ядра, располагается между его передней и задней частями [337]. В ее структуре, как и в переднем кортикальном ядре, выделяют три слоя: плексиформный, пирамидный и глубокий. Различие заключается в том, что пирамидный слой периамигдаллярной коры сформирован более крупными пирамидными клетками по сравнению с одноименными клетками переднего кортикального ядра. Заднее кортикальное ядро образовано малыми и средними овальными нейронами, не образующими слоев [72, 73].

Базомедиальное ядро представляет собой небольшое образование в центральном и заднем отделах миндалевидного комплекса, состоящее из клеток мелкого и среднего размера разнообразной формы [336]. Ядра базолатеральной группы характеризуются плотным компактным расположением. Клетки этих ядер значительно крупнее тех, которые формируют кортикомедиальный отдел амигдалы. Для них характерно наличие крупного светлого ядра в цитоплазме нейрона с хорошо выраженным ядрышком.

Латеральное ядро образовано нейронами среднего размера, тела которых имеют округлую форму. По своему строению клетки этого ядра напоминают корковые нейроны [107, 167, 355, 378]. В латеральном ядре выделяют дорсолатеральную (*Ldl*), вентролатеральную (*Lvl*) и медиальную (*Lm*) части [210, 399].

Базальное ядро занимает центральное положение в миндалевидном комплексе. Оно имеет значительную rostrocaudальную протяженность и располагается на территории всех отделов миндалевидного комплекса [166, 225]. По клеточному составу базальное ядро подразделяется на три части: крупноклеточную (*Bmc*) (расположенную в дорсальных отделах ядра), срединную (*Bi*) и парвицеллюлярную (*Bpc*) (в вентральной части ядра).

Итак, миндалина включает в себя структуры, значительно различающиеся по эволюционному происхождению и морфологическому строению [4, 48, 166, 376]. Л.Б. Калимуллина с соавт., анализируя особен-

ности организации структур миндалины, пришли к заключению о том, что в пределах миндалевидного комплекса обнаружены структуры, относящиеся к ядерным, палеокортикальным и междуточным формациям. Значительная rostrocaudальная протяженность миндалины, ее неоднородный состав и особенности строения отдельных образований позволили авторам разделить амигдалу на три отдела: передний, центральный и задний. Показано, что каждый из отделов включает в себя ядерные, промежуточные и палеокортикальные образования [71, 72].

3.2. Афферентные и эфферентные связи миндалевидного комплекса

Структуры миндалевидного комплекса характеризуются наличием большого количества связей как в пределах самой миндалины, так и с другими отделами центральной нервной системы. Есть все основания полагать, что сложноорганизованная система связей миндалины играет важную роль в реализации ее регуляторных влияний. При этом считается, что латеральное ядро миндалины выполняет роль сенсорного входа комплекса, в то время как центральное ядро является главным эфферентным звеном амигдалы [4, 63, 166, 399].

Исследования *J. LeDoux et al.* [343, 344] и *L. Romanski, J. LeDoux* [409] показали, что амигдаларные афферентные пути от медиальных колоччатых тел таламуса проецируются в дорсолатеральную и вентролатеральную части латерального ядра миндалины, в то время как кортикальные проекции обнаруживаются во всех частях указанного ядра. Считается, что дорсолатеральная часть латерального ядра миндалины — место конвергенции сигналов, поступающих от слуховой и соматосенсорной систем [401]. Медиальная часть данного ядра, в свою очередь, принимает основную порцию проекций от префронтальной, энторинальной и гиппокампальной областей коры больших полушарий [396].

Эфферентные проекции миндалины организованы в виде двух основных путей: дорсального амигдалофугального пути — конечной полоски (*stria terminalis*), содержащей в основном волокна кортикомедиальной миндалины (рис. 3.2), и вентральной амигдалофугальной системы волокон (*VAF*), осуществляющей преимущественно связи базолатеральной миндалины (рис. 3.3).

Дорсальный амигдалофугальный путь является главным у филогенетически более древних млекопитающих: сумчатых, неполнозубых и грызунов, в том числе у крыс. Ключевой структурой, обеспечивающей связь миндалевидного комплекса, считается ядро ложа конечной

полоски (*nucleus bed stria terminalis*), которое служит местом переключения многих волокон, идущих из миндалины. В пределах этого ядра существует упорядоченность расположения переключающих нейронов: в его ростральные участки проецируется базолатеральное ядро миндалины, в каудальные — медиальное. Аксоны центрального, латерального и базального ядер миндалины оканчиваются в латеральных участках ядра ложа конечной полоски, проекции кортикального ядра располагаются в дорсомедиальной части *n. bed stria terminalis*. Благодаря волокнам, входящим в состав конечной полоски, ядра миндалины взаимодействуют со структурами гипоталамуса, среднего и продолговатого мозга [15, 166, 223, 227, 234, 293].

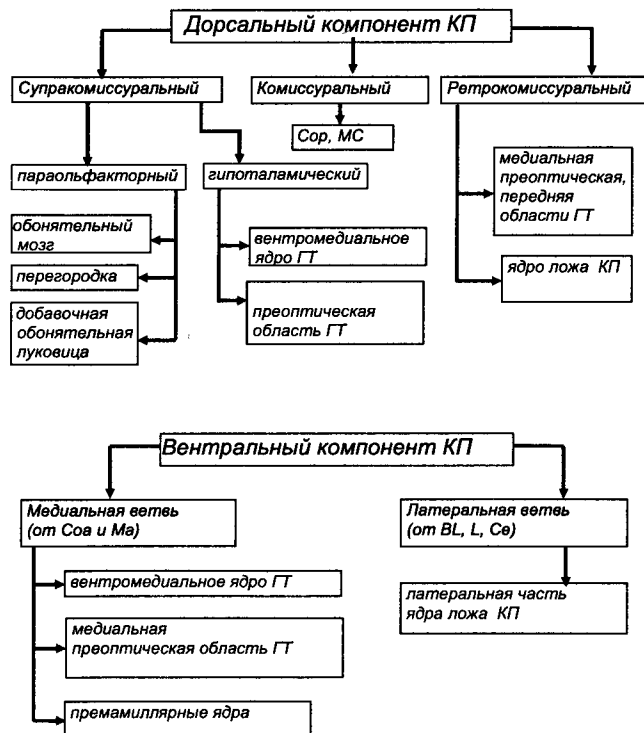


Рис. 3.2. Организация дорсального и вентрального компонентов конечной полоски (КП) (по [4] в модификации авторов): ГТ — гипоталамус; Соа, Сор — передняя и задняя части кортикального ядра миндалины; Ма, МС — передняя и задняя части медиального ядра миндалины соответственно; VL, L, Се — базолатеральное, латеральное и центральное ядра миндалины

Вентральный амигдалофугальный путь особенно развит у высших млекопитающих и достигает наибольшего развития у человека. Благодаря волокнам этого пути осуществляется взаимодействие миндалевидного комплекса с корой больших полушарий, ядрами таламуса и гипоталамуса [4, 166, 471]. Эта система волокон включает в себя вентральный диффузный амигдалофугальный путь, состоящий из коротких немиелинизированных волокон, и продольную ассоциативную связку – совокупность компактно расположенных миелинизированных волокон.

В настоящее время доказано, что в обеих амигдалофугальных проекционных системах помимо эфферентных имеются и афферентные волокна [70, 165, 318, 319, 356, 386]. Наличие двухсторонних прямых связей обеспечивает короткий путь циркуляции возбуждения между миндалиной, гипоталамусом и структурами нижних отделов ствола головного мозга.

Вентральный амигдалофугальный путь и конечная полоска устанавливают реципрокную связь амигдаларного комплекса с различными отделами центральной нервной системы, в том числе с диэнцефальным и стволовым [15, 166, 303, 398].

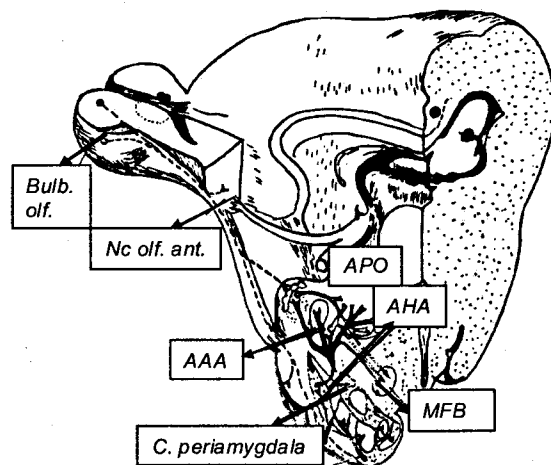


Рис. 3.3. Организация вентрального амигдалофугального пути (по [4] в модификации авторов): *Bulb. olf.* – обонятельная луковица; *Nc olf. ant.* – ядро центрального обонятельного пути; *APO* – задняя амигдаларная область; *ANA* – амигдалогиппокампальная часть миндалины; *AAA* – передняя амигдаларная область; *C. periamygdala* – периамигдаларная кора; *MFB* – медиальный пучок конечного мозга

Сложность структурной организации миндалевидного комплекса и его связей с различными отделами головного мозга дополняется сложностью и неоднородностью нейрохимической организации ядер миндалины. Известно, что структуры миндалины получают проекции от многих важнейших источников синтеза ГАМК, дофамина, серотонина, норадреналина и ацетилхолина в центральной нервной системе [280, 420, 449, 450, 462]. В миндалине обнаружены многие «классические» нейромедиаторы и системы их синтеза [188, 190, 200, 311]. Так, высокая концентрация ГАМК выявлена в медиальном и центральном ядрах амигдалы, несколько меньшее количество данного медиатора обнаружено в корковом, латеральном и базальном ядрах [183, 214, 215, 377]. Ацетилхолин присутствует в основном в нейронах базолатеральной группы ядер [182, 311, 377]. Гистамин, глицин, глутамат и серотонин выявлены почти во всех структурах миндалевидного комплекса [201, 395, 419, 450]. Моноамины и их ферменты встречаются в центральном, латеральном и базолатеральном ядрах. В частности, норадреналин концентрируется в базолатеральном ядре, адреналин и дофамин содержатся в центральном и латеральном ядрах [188, 189, 190, 366]. Окончания дофаминергических волокон миндалины обнаруживаются в черной субстанции и вентральной тегментальной области [63, 233, 291, 306].

В структурах миндалевидного комплекса отмечается высокое содержание нейропептидов: субстанции P, вазоактивного интерстициального пептида, энкефалинов, нейротензина, галанина, тиролиберина, люлиберина и соматостатина, во всех ядрах миндалины выявлены вазопрессин и бомбезин [165, 417, 465]. Существует мнение, согласно которому функциональная роль миндалины в значительной степени объясняется ее способностью накапливать стероидные гормоны. Содержание половых стероидов является важным фактором ультраструктурных изменений и новообразований синапсов в дифференцированной миндалине [4, 240].

3.3. Участие миндалевидного комплекса в регуляции висцеральных функций

Сложность анатомического строения, нейрохимического состава и связей миндалины косвенно свидетельствует о ее важном и разноплановом функциональном значении. Как указывалось ранее, миндалина участвует в организации и регуляции различных физиологических реакций организма, в том числе и поведенческих.

Многие исследователи указывают на роль этой структуры в формировании эмоционально-мотивационных состояний [63, 360, 389, 436] и проявлении вегетативных эффектов [16, 184, 243, 283]. Однако накопленные научные сведения неоднозначны и зачастую противоречивы. Так, имеются данные о том, что электростимуляция и разрушение миндалины могут вызывать проявление как реакций бегства, обороны и покорности, так и повышение агрессивности животных. Для животных с разрушенным миндалевидным комплексом характерно нарушение эмоционального поведения, известное как синдром Клювера – Бюси. Данное состояние заключается, в частности, в изменении эмоционально-мотивационной активности, выражающейся в подавлении страха и агрессивности [63].

Авторы других работ, наоборот, отмечали вспышки немотивированной агрессии у амигдалэктомированных животных [48]. Подобные расхождения, по мнению ряда исследователей, могут быть обусловлены тем, что в пределах самой миндалины существуют две области: базолатеральная группа ядер, ответственная за реакции бегства, и кортикомедиальная группа ядер, опосредующая оборонительные реакции. Аналогичные данные, указывающие на неодинаковые функции филогенетически различных ядерных групп миндалины, получены при изучении ее роли в организации пищевого поведения. При этом кортикомедиальные ядра были определены как активирующие, а базолатеральные – как ингибирующие [15, 16].

Тормозной и антиконфликтный эффекты, наблюдаемые при разрушении миндалины, могут быть связаны с функцией бензодиазепиновых рецепторов, обнаруженных в ее структурах [394]. Предполагается, что через эти рецепторы осуществляется действие бензодиазепина и его производных. Эффекты бензодиазепина, в свою очередь, обусловлены облегчением ГАМКергической передачи и имитируются интраамигдаллярным введением ГАМК-агонистов [248, 278, 297, 302]. Установлено также, что ГАМКергическая система миндалины принимает активное участие в механизмах памяти, на что указывает амнестический эффект, наблюдаемый после микроинъекции в ядра миндалины ГАМК-агонистов [242, 279, 394, 395].

Миндалевидный комплекс активно участвует в регуляции висцеральных функций, при этом особенно выраженные вегетативные эффекты обнаруживаются в условиях стимуляции центрального ядра миндалины. Наиболее общими и постоянно наблюдаемыми изменениями при раздражении миндалины являются функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Например, установлено, что миндалина может модулировать паттерн внешнего дыхания. Отчетливые респираторные реакции, наблюдаемые при стимуляции ядер миндалевидного комплекса, проявляются либо уменьшением, либо увеличением глубины дыхания, ростом или снижением его частоты [63, 126]. Раздражение кортикомедиального отдела миндалины обычно вызывает увеличение частоты и глубины дыхания, в то время как воздействие на структуры базолатерального отдела чаще приводит к урежению дыхания, вплоть до его полной остановки [15, 25, 48, 184].

В отдельных работах показано влияние центрального, медиального, кортикального и базолатерального ядер миндалины непосредственно на активность инспираторных и экспираторных нейронов вентральной дыхательной группы. Отмечено, что раздражение кортикомедиальных ядер миндалины вызывает реакцию как инспираторных, так и экспираторных нейронов, при этом преобладает стимулирующий эффект в виде увеличения средней частоты импульсов в залпах нейронных разрядов и укорочения межзалповых интервалов [15, 125], что коррелирует с увеличением частоты дыхания [127].

Одновременно установлено, что раздражение ядер базолатеральной группы миндалины менее эффективно в отношении влияния на импульсную активность бульбарных дыхательных нейронов, чем раздражение кортикомедиальной группы ядер. Кроме того, показано, что при раздражении базолатеральной группы миндалины доминирует ингибирующее влияние на импульсную активность инспираторных и экспираторных нейронов дыхательного центра, выражающееся в уменьшении средней частоты импульсов в залпе их активности, удлинении межзалпового интервала и, соответственно, в урежении дыхания. Пороговая интенсивность электростимуляции миндалины для инспираторных нейронов ниже, чем для экспираторных [15, 16, 111].

В работе Э.А. Аветисяна с соавт. [1] обнаружено модулирующее влияние раздражения ядер перегородки (латерального ядра перегородки и ядра ложа конечной полоски) на активность вагосенситивных нейронов ядра солитарного тракта. Данный факт особо интересен тем, что именно благодаря нейронным связям перегородки могут реализовываться амигдалобульбарные взаимоотношения. Как известно, проекции от нейронов перегородки обнаруживаются как в ядрах миндалины, так и в структурах продолговатого мозга, в частности в ядре одиночного пучка и ростральной части двойного ядра [455].

В исследованиях с использованием методов ретроградного и антероградного аксонного транспорта флуоресцентных маркеров установлено, что ядра миндалины имеют проекции к гипоталамусу и ядрам

среднего и продолговатого мозга [88, 417, 463, 464]. Основными структурами продолговатого мозга, с которыми миндалина образует связи, являются ядро одиночного пучка, двойное ядро и дорсальное моторное ядро блуждающего нерва. Причем как афферентные, так и эфферентные проекции к бульбарному отделу мозга идут от центральных и медиальных ядер миндалины [350, 386, 416, 463]. Описаны связи центрального ядра миндалины с кардиоингибиторным центром, локализованным в двойном ядре, а также с ядром блуждающего нерва и ядром одиночного пути [112, 293, 397, 398, 405]. При этом высказано предположение, что амигдалобульбарные взаимоотношения обусловлены наличием реципрокных связей [319]. В пользу этого предположения, в частности, свидетельствуют данные о функциональных свойствах проекций от ядер вагосолитарного комплекса к миндалине [1, 318, 319]. Как указывалось выше, многие нейроны двойного ядра и ядра одиночного пути входят в состав дыхательного центра. Следовательно, есть все основания предполагать, что данные реципрокные связи служат важным фактором формирования констелляций нервных центров, включающих структуры миндалины и дыхательного центра.

Анализ данных литературы о роли миндалевидного комплекса в регуляции дыхания позволяет отметить, что к настоящему времени исследователи в подавляющем большинстве случаев лишь констатируют факт изменения внешнего дыхания или активности дыхательных нейронов при экспериментальных воздействиях на ядра миндалины, не вскрывая механизма реализации ее влияний. Невыясненными остаются особенности нейрохимического обеспечения нисходящих влияний со стороны миндалевидного комплекса мозга на структуры дыхательного центра. Вышеизложенное указывает на необходимость дальнейшего изучения роли миндалевидного комплекса мозга в контроле за деятельностью дыхательного центра с учетом современных представлений о сложной морфологической, функциональной и нейрохимической организации миндалины и центральной респираторной нейросети.

Структуры миндалины оказывают влияние на важнейшие параметры сердечно-сосудистой системы: артериальное давление, сосудистый тонус, частоту сердечных сокращений и др. Электрическое раздражение центрального ядра миндалины у кошек, кроликов и крыс вызывает значительное увеличение кровяного давления, одновременно происходит снижение частоты сердечных сокращений [15, 16, 25, 184, 419, 435]. У крыс при введении доноров оксида азота (нитроглицерина и нитропруссиды натрия) развивается одновременная активация центрального ядра миндалины, вентролатеральных областей про-

долговатого мозга и ядра одиночного пучка. Данный эффект сопровождается понижением артериального давления и рассматривается как совместный контроль различными церебральными структурами кардиоваскулярного тонуса [435]. У кроликов при стимуляции центрального ядра наблюдается реакция, выражающаяся в понижении артериального давления и развитии брадикардии [184].

При разрушении центрального ядра, а также при блокаде β -адренергической и активации опиатной систем данного ядра отмечено ослабление депрессорного ответа на его электростимуляцию [340, 405]. В обоих случаях полученные результаты могут объясняться наличием реципрокных связей между центральным ядром миндалины и структурами продолговатого мозга, отвечающими за осуществление кардиоваскулярного контроля [415]. Помимо перечисленных причин, на характер кардиоваскулярных сдвигов на фоне раздражения центрального ядра миндалины могут влиять периферические механизмы регуляции сосудистого тонуса [283, 419]. Амигдалэктомия предотвращает формирование сердечно-сосудистых и двигательных условных рефлексов, вырабатываемых при односеансовом обучении, а также приводит к исчезновению ранее выработанных условных двигательных реакций и условной брадикардии у животных [63].

Другими компонентами вегетативных реакций, часто встречающимися при стимуляции ядер миндалевидного комплекса, являются расширение зрачков и гиперсаливация [63].

В экспериментах с электрическим раздражением миндалины установлено, что высокочастотная электростимуляция центрального ядра, а также ядер кортикомедиальной и базолатеральной групп приводит к гиперкоагуляционному сдвигу как биохимических, так и тромбоэластографических показателей свертывающей системы крови. Аналогичные изменения обнаружены и при стимуляции клеточных структур миндалины *L*-глутаматом [215].

Миндалевидному комплексу отводится важная роль в регуляции пищевого поведения [114]. Получены данные, указывающие на то, что разрушение дорсомедиальных или кортикомедиальных ядер миндалины может приводить к снижению потребления пищи [92]. У крыс разрушение дорсомедиальных ядер миндалины снижает потребление пищи только после суточной пищевой депривации [165]. У собак после двустороннего разрушения кортикомедиальных ядер изменения количества потребляемой пищи не отмечено, однако обнаружена неспособность различать съедобные и несъедобные предметы. Разрушение базолатеральных или дорсолатеральных ядер миндалевидного комплекса приводит к повышению потребления пищи, а электрическая

стимуляция этих ядер — к снижению аппетита и угнетению пищевого поведения животных [165]. Установлено, что при кормлении крыс пищей с высоким содержанием белка понижается экспрессия гена *s-fos* в кортикальной миндалине и вентролатеральном гипоталамусе. В то же время в данных условиях экспрессия указанного гена повышается в структурах ядра одиночного тракта [239].

В работах О.В. Любашиной [87, 88] показано модулирующее влияние центрального ядра миндалины на реализацию ваго-вагального желудочного рефлекса. Установлено, что миндалина участвует в интеграции оборонительного и пищевого поведения. Благодаря миндалевидному комплексу формируется целостный поведенческий акт поиска и приема пищи, причем его регуляторная роль проявляется как на ранних, так и на поздних этапах пищевого поведения. Миндалины также участвует в торможении пищевого поведения в случае активации оборонительной доминанты [165, 231, 294].

Миндалевидный комплекс мозга, в особенности центральное ядро, вносит большой вклад в регуляцию сексуального поведения. Показано, что стимуляция ядер миндалевидного комплекса (кортикального, медиального, центрального, базального ядер, а также конечной полоски) у крыс-самок, кошек, крольчих и собак вызывает повышение сократительной функции рогов матки и овуляцию [4]. У крыс при разрушении миндалины наблюдается снижение секреции гонадотропинов, тогда как ее стимуляция вызывает овуляцию. При разрушении миндалины у взрослых половозрелых животных выявляется повышение уровня лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Отмечено облегчающее действие медиальной части миндалины на секрецию гонадотропинов. Стимуляция базолатеральной миндалины блокирует предовуляторный выброс лютеинизирующего гормона, но не вызывает снижения его уровня в плазме у овариэктомированных крыс [3, 4].

Таким образом, анализ литературных данных, посвященных морфологии и функциональным свойствам миндалевидного комплекса, позволяет прийти к заключению о его важной и многосторонней физиологической роли в организации эмоционально-мотивационного поведения, регуляции вегетативных функций и эндокринных реакций. Особенно заметно участие миндалины в формировании поведенческих актов, неотъемлемым компонентом которых являются вегетативные изменения, в том числе респираторные эффекты.

Глава 4

Роль миндалевидного комплекса в регуляции дыхания

4.1. Реакции дыхания при электростимуляции центрального ядра миндалины

Центральное ядро миндалины традиционно относят к кортикомедиальной ядерной группе изучаемого комплекса. Однако в отличие от медиального и кортикального ядер, обеспечивающих преимущественно внутриамигдалярные связи, центральное ядро обладает мощной системой амигдалофугальных проекций к структурам мозгового ствола. Это позволяет рассматривать центральное ядро как важнейший регулятор вегетативных функций, включая дыхание.

Влияние центрального ядра миндалины на внешнее дыхание. В ходе нашего исследования, выполненного в острых опытах на наркотизированных крысах, установлено, что при стимуляции центрального ядра миндалины наблюдаются наиболее выраженные и специфические изменения внешнего дыхания, регистрируемого методом спирографии. Показано, что электрическое раздражение данного ядра может приводить как к усилению, так и угнетению дыхания в зависимости от условий эксперимента, что в целом совпадает с мнением других авторов [16, 18].

Характерная черта наблюдаемых реакций дыхания заключалась в том, что самые значимые отклонения проявлялись в изменениях объемных показателей респираторного паттерна. При этом изменения минутного объема дыхания зависели, главным образом, от динамики дыхательного объема. Колебания частоты дыхания были менее существенными и определялись изменениями длительности как вдоха, так и выдоха. Типичные примеры респираторных реакций на стимуляцию центрального ядра миндалины представлены на рис. 4.1.

Следует указать, что в наших экспериментах была выявлена определенная зависимость дыхательных ответов от параметров раздраже-

ния миндалевидных ядер. Так, при воздействии на центральное ядро током частотой 50 Гц были зарегистрированы отклонения минутного объема дыхания и в сторону увеличения, и в сторону уменьшения. Количество наблюдений, в которых отмечали рост или снижение этого показателя, оказалось одинаковым. Выраженность изменений минутного объема дыхания зависела от величины применяемого напряжения. Использование стимула пороговой интенсивности приводило к сдвигу данного показателя в ту или иную сторону в среднем на $61,3 \pm 25,9\%$ ($p < 0,05$, парный t -тест). Применение сверхпорогового напряжения вызывало более слабые ответы дыхательной системы (не более $10,8 \pm 2,27\%$; $p < 0,05$; парный t -тест). При стимуляции центрального ядра током частотой 100 Гц в большинстве случаев наблюдали увеличение легочной вентиляции, но при этом независимо от действующего напряжения отклонения параметра не превышали 22 % от исходного уровня.

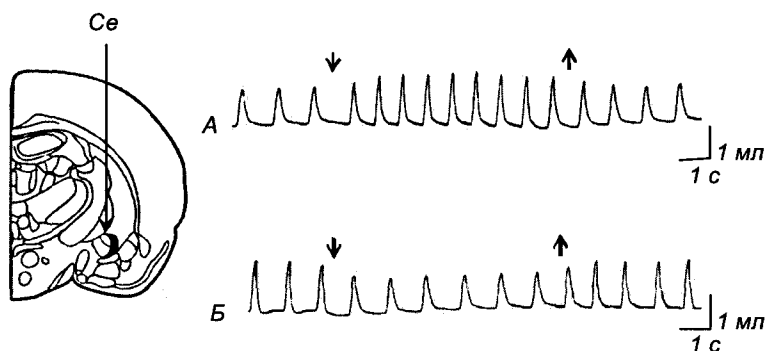


Рис. 4.1. Реакции внешнего дыхания крысы на электрическую стимуляцию центрального (Ce) ядра миндалины: А – стимулирующий эффект; Б – угнетающий эффект. Стрелки – начало и окончание стимуляции

Направленность изменений минутной вентиляции легких при воздействии электрического тока на центральное ядро миндалины определялась характером отклонений отдельных параметров дыхательного паттерна. Как отмечалось ранее, наиболее часто регистрировали изменения дыхательного объема, при этом в большинстве случаев было отмечено его снижение. Увеличение частоты стимулирующего тока до 100 Гц приводило к изменению дыхательного объема всего лишь на

15,3±4,5 % ($p<0,01$, парный t -тест) при использовании порогового стимула и на 21,1±2,0 % ($p<0,01$, парный t -тест) при воздействии сверхпороговым током. Увеличение и уменьшение значений данного показателя, отражающего изменение глубины дыхания, отмечено в равном количестве наблюдений.

Полученные нами результаты во многом согласуются с литературными данными и нашими предыдущими работами. Например, имеются сведения как о стимуляции, так и угнетении разрядов респираторных нейронов и залповой активности межреберных мышц при раздражении центрального ядра миндалины [15, 125, 126]. Есть сведения о возникновении депрессорных реакций при слабой интенсивности раздражения данного ядра и прессорной — при сильной [15]. В связи с этим физиологами активно обсуждаются возможные механизмы, объясняющие такие разнообразные эффекты.

Ряд исследователей придерживается точки зрения, согласно которой в ядрах миндалевидного комплекса имеется диффузное представительство симпато- и парасимпатоактивирующих нисходящих механизмов. При этом предполагается, что нейроны миндалины являются интегративными полиэффекторными нейронами дивергентного типа, эфферентное влияние которых ориентировано как на симпатические, так и на парасимпатические бульбоспинальные механизмы регуляции вегетативных функций [15, 16]. Это предположение хорошо согласуется с результатами недавних исследований О.В. Любашиной и А.Д. Ноздрачева [87, 89]. Допустимо считать, что выраженное стимулирующее влияние со стороны центрального ядра на параметры респираторного паттерна связано, во-первых, с активацией симпатических механизмов продолговатого мозга, а во-вторых, с торможением парасимпатических вагусных структур.

Одним из объяснений неоднотипности респираторных эффектов на фоне раздражения центрального ядра миндалины может быть его сложная структурно-функциональная организация. Как известно, данное ядро состоит из нескольких субъядер (медиального, латерального, промежуточного и латерокапсулярного), которые имеют специфические особенности строения и связей на различных rostrocaudальных уровнях [4, 171]. Предполагается, что этот факт отражает многоэтапность формирования центрального ядра в филогенезе позвоночных, когда оно, выполняя функции канала выхода информации из миндалины в другие структуры мозга, претерпевало пластические перестройки. Отдельные субъядра имеют не только собственные морфологические особенности, но и специфично организованные системы связей. Основным источником прямых амигдалобульбарных проекций является ме-

диодорсальная область центрального ядра миндалины, а нейроны его вентральной части в формировании амигдалобульбарных проекций не участвуют [86, 172].

С учетом сказанного нами была проведена серия экспериментов, в которой реакции дыхания исследовали при воздействии именно на медиодорсальную область центрального ядра. При этом мы дифференцированно подходили к изучению роли амигдаларных структур, симметрично расположенных в правой и левой гемисферах. Стимуляцию миндалины проводили током частотой 30, 50 и 100 Гц, последовательно увеличивая напряжение от 1 до 10 В.

Полученные в этой серии экспериментов результаты показывают, что электростимуляция медиодорсального подъядра центральной амигдалы вызывает однонаправленные изменения объемных и частотных параметров паттерна дыхания (рис. 4.2).

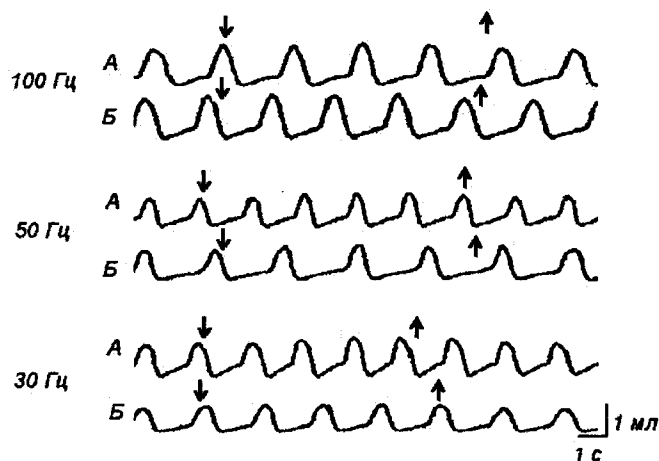


Рис. 4.2. Изменения абриса спирограмм у крысы при стимуляции медиодорсальной части левого (А) и правого (Б) центральных ядер миндалевидного комплекса током частотой 100, 50 и 30 Гц, напряжением 5 В. Стрелки — начало и окончание стимуляции

Во всех опытах закономерно развивалось увеличение минутной вентиляции легких, которое определялось возрастанием как частоты дыхания, так и, причем в большей степени, величины дыхательного объема. Характерной особенностью наблюдаемых респираторных реакций является то, что максимальные изменения дыхания фиксировались при использовании тока среднего напряжения. Слабые и сильные стимулы вызывали умеренные отклонения дыхания (рис. 4.3).

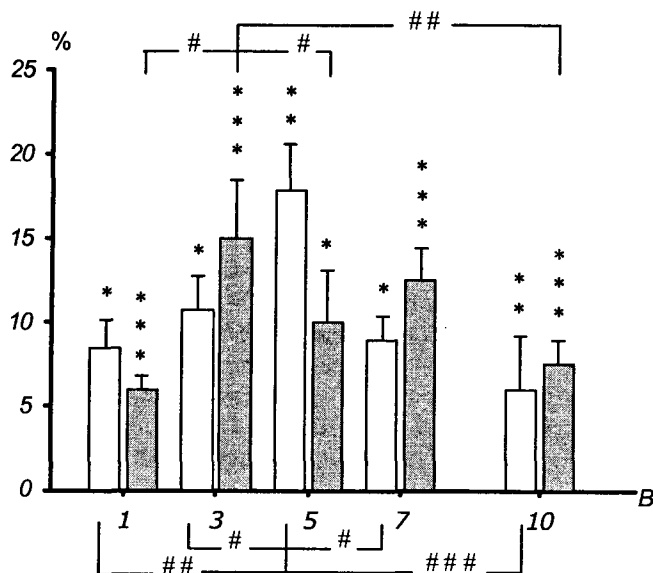


Рис. 4.3. Изменения (в % от исходного уровня) минутной вентиляции легких у крысы при стимуляции центрального ядра миндалины левой (белые столбики) и правой (серые столбики) гемисфер током частотой 100 Гц, напряжением 1, 3, 5, 7, 10 В (*, # – $p < 0,05$; **, ## – $p < 0,01$; ***, ### – $p < 0,001$)

Этот факт определенным образом соотносится с научными данными, согласно которым сильное воздействие на нейроны отдельных ядер мозгового ствола вызывает торможение их активности [262, 314]. Возможно, что высокое напряжение (более 7 В), применяемое нами при стимуляции миндалины, приводит к подобному эффекту. Кроме того, необходимо указать, что использование стимулирующего тока частотой 30 Гц вызывало более выраженные сдвиги частотно-временных показателей респираторного паттерна. В отличие от этого, использование в качестве стимула тока частотой 50 и 100 Гц способствовало отклонениям как частотных, так и объемных характеристик дыхания. При этом объемные показатели паттерна увеличивались значительно сильнее, чем частотные.

Характеризуя наблюдаемые эффекты, нельзя оставить без внимания такой установленный нами факт, как асимметрия во влияниях на дыхание со стороны медиодорсальных областей центральных ядер правой

и левой миндалины. В частности, стимуляция медиодорсальной части левого центрального ядра вызывала больший респираторный эффект, чем аналогичное воздействие на симметрично расположенную структуру (рис. 4.3). Особенно заметно эти различия проявлялись при использовании тока частотой 30 и 100 Гц.

Анализируя наблюдаемые реакции, следует напомнить, что в настоящее время функциональная асимметрия рассматривается как свойство не только коры полушарий головного мозга, но и некоторых подкорковых структур [193]. В частности, имеются данные о проявлении асимметрии функций билатеральных ядер миндалины при мотивационных состояниях у животных [49]. Также существует большое число работ, свидетельствующих о функциональной асимметрии миндалины при формировании эмоционально окрашенных состояний — тревожности, страха [177], при различных настроениях [287], при хранении памяти об аверсивных стимулах [327]. Обнаружено, что выраженность асимметрии миндалины зависит от знака эмоции [425]. Так, в исследованиях на животных было продемонстрировано доминирование правосторонней миндалины при отрицательных эмоциональных состояниях [178]. В научной литературе имеются данные, которые свидетельствуют о доминировании левосторонней миндалины при формировании пищевой мотивации. В частности, факты указывают на большее значение левой миндалины (по сравнению с правой) при осуществлении реакции избегания [114]. Кроме того, для миндалевидного комплекса установлена нейрохимическая асимметрия, например, у крыс обнаружено повышенное содержание глутамата в правой миндалине, что коррелирует с высоким уровнем тревожности у этого вида животных [177].

Учитывая неравноценность правой и левой миндалины при участии в формировании эмоциональных и мотивационных состояний [249, 295], можно предположить, что асимметрия этой лимбической структуры будет проявляться и при ее влиянии на висцеральные компоненты вышеуказанных состояний, в том числе и на дыхание. В этом плане заслуживает внимания принцип левостороннего доминирования мозга при мотивационных состояниях, который согласуется с эволюционной теорией латерализации В.А. Геодакяна [49], утверждающей, что левое полушарие является «экологическим», «тесно связанным со средой обитания». Изменение же глубины и частоты дыхания выступает одним из висцеральных компонентов адаптативного поведения, что предполагает взаимодействие организма с окружающей средой.

Адаптивные влияния центрального ядра на дыхание осуществляются посредством систем амигдалофугальных волокон: амигдалогипоталамических проводящих путей и системы прямых амигдалобульбарных связей. Прямые связи центрального ядра миндалины со структурами вагосолитарного комплекса продолговатого мозга обнаружены при исследованиях, выполненных на крысах и обезьянах [323, 354]. Наличие прямых проекций в область локализации дыхательного центра продолговатого мозга указывает на возможность непосредственной (без релейных переключений в гипоталамусе и роstralных отделах ствола мозга) амигдалофугальной модуляции активности бульбарных дыхательных нейронов, о чем свидетельствуют данные об относительно высокой реактивности инспираторных и экспираторных нейронов при стимуляции центральной амигдалы [15]. Двусторонняя связь миндалины с дорсальным ядром вагуса и ядром одиночного пучка, имеющими непосредственное отношение к регуляции висцеральных функций, с одной стороны, обуславливает приток информации о состоянии внутренней среды организма, а с другой — обеспечивает висцеральное подкрепление адаптивного поведения. Установлено, что прежде всего благодаря центральному ядру миндалины осуществляются амигдалобульбарные взаимодействия [351, 463, 464], причем на уровне продолговатого мозга главной проекционной мишенью данного образования является ядро одиночного пучка [86, 89, 323], в районе которого расположены нейроны дорсальной дыхательной группы [203, 245, 359].

Из специальной литературы известно, что нейроны дорсальной дыхательной группы непосредственно участвуют, главным образом, в регуляции глубины дыхания, но не дыхательного ритма [204, 300]. Например, в экспериментах *in vivo* на наркотизированных кошках было показано, что при разрушении этой области дыхательного центра происходит уменьшение дыхательного объема, а частота дыхания почти не изменяется [276, 277]. Исследования, проведенные *in vitro* на переживающих срезах продолговатого мозга взрослых крыс, свидетельствуют о том, что в этих условиях нейроны с залповым паттерном активности в области ядра одиночного тракта почти не встречаются [64]. В то же время в целостном мозге у наркотизированных крыс залповая активность обнаруживается у многих нейронов указанной области продолговатого мозга, что, по всей видимости, связано с наличием синаптического возбуждения от инспираторных нейронов вентральных отделов дыхательного центра [65, 245]. В связи с вышесказанным преимущественное изменение объемных показателей паттерна дыхания, выявленное нами при стимуляции центрального ядра миндалины у крыс, выглядит вполне объяснимым.

Как мы уже отмечали выше, электростимуляция центрального ядра миндалины вызывала значительные изменения дыхательного объема и оказывала менее существенное влияние на длительность фаз дыхательного цикла. Колебания дыхательного объема, не сопровождающиеся значительными отклонениями продолжительности вдоха, могут свидетельствовать об изменении средней скорости инспираторного потока. Последняя зависит от целого ряда факторов, в том числе от уровня активности и количества «рекрутированных» инспираторных бульбоспинальных премотонейронов, входящих в состав дорсальной дыхательной группы. О принципиальной возможности влияния миндалины на активность клеток данной группы косвенно свидетельствуют результаты экспериментов отдельных авторов, продемонстрировавших, что активность вагусных преганглионарных нейронов, иннервирующих периферические отделы дыхательной системы, находится под нисходящим контролем миндалины [293].

Можно предположить, что наблюдаемые при раздражении центрального ядра миндалевидного комплекса изменения глубины дыхания при стабильной продолжительности вдоха частично обусловлены изменением объемного порога выключения вдоха [347]. Последний, в свою очередь, определяется выраженностью инспираторно-тормозящего рефлекса Геринга – Брейера [10, 209], являющегося одним из основных механизмов респираторной адаптации организма.

Влияние центрального ядра миндалины на рефлекс Геринга – Брейера. С целью подтверждения вышевысказанного предположения нами были изучены изменения инспираторно-тормозящего рефлекса Геринга – Брейера у крыс на фоне электрической стимуляции центрального ядра. Рефлекс воспроизводили раздражением центрального отрезка блуждающего нерва у ваготомированных наркотизированных животных. Длительность электростимуляции ядра миндалины равнялась времени воздействия тока на блуждающий нерв.

Установлено, что электростимуляция блуждающего нерва закономерно приводит к немедленному проявлению инспираторно-тормозящего рефлекса Геринга – Брейера, что выражается в задержке дыхания на выдохе сразу после подачи стимула. Пороговые значения стимулирующего тока колебались в пределах от 60 до 100 мкА для разных животных. Увеличение силы стимула в полтора, два, два с половиной и три раза относительно порога вызывало возрастание продолжительности экспираторной задержки дыхания (T_{Exp}) и, соответственно, увеличение «нормализованной» длительности выдоха (T_{Enorm}). Усиление раздражения блуждающего нерва более чем в 3 раза по сравнению с порогом приводило к резкому росту значения T_{Enorm} (рис. 4.4).

Раздражение блуждающего нерва на фоне стимуляции центрального ядра миндалина меняло параметры рефлекса Геринга — Брейера. А именно: в указанных условиях наблюдалось укорочение времени от начала воздействия до появления первого вдоха и, как следствие, уменьшение значения T_{Enorm} . При этом чем большей была сила тока, воздействующего на блуждающий нерв, тем более эффективным оказывалось влияние стимуляции центрального ядра на выраженность рефлекса. При увеличении стимула, воздействующего на центральный отрезок блуждающего нерва, более чем в 2 раза по отношению к пороговой величине параллельное раздражение центрального ядра миндалина приводило к уменьшению значения T_{Enorm} более чем на 50,0 % по сравнению со значениями, зарегистрированными без стимуляции миндалина.

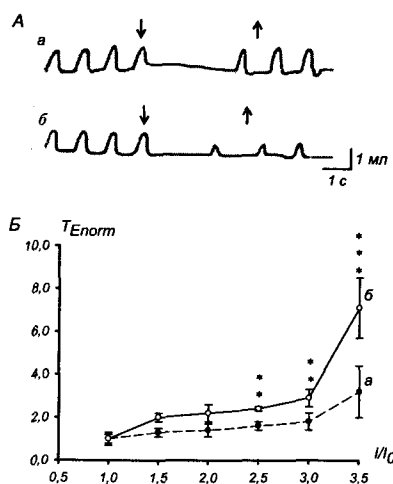


Рис. 4.4. Проявление инспираторно-тормозящего рефлекса Геринга — Брейера на фоне стимуляции центрального ядра миндалина током разной интенсивности: А — спирограммы до (а) и на фоне (б) раздражения; Б — изменения T_{Enorm} до (а) и на фоне (б) раздражения; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. Стрелки — начало и окончание стимуляции

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что тормозное влияние центрального ядра миндалевидного комплекса на активность вагусных нейронов может рассматриваться в качестве одного из ключевых механизмов реализации респираторных эффектов ядер миндалина.

Результаты проведенного исследования дополняют существующие представления о способности структур миндалины модулировать висцеральные рефлексы, реализующиеся при участии нейронов вагосолитарного комплекса. К примеру, в исследованиях ряда авторов обнаружены изменения характера прессорного ответа, вызванного стимуляцией блуждающего нерва, после разрушения центрального ядра миндалины [340], представлены данные о модулирующем влиянии центрального ядра миндалины на ваго-вагальный желудочный рефлекс [89]. В отдельных исследованиях продемонстрирована выраженная реакция вагусных нейронов на стимуляцию структур конечной полоски, которая является одной из проекционных систем миндалины, осуществляющей амигдалобульбарные влияния [1].

Резюме. Результаты проведенной серии исследований свидетельствуют, что центральное ядро миндалины следует рассматривать как лимбическую структуру, необходимую для регуляции приспособительной деятельности дыхательного центра. Зарегистрированное в наших опытах влияние центрального ядра миндалевидного комплекса на рефлекс Геринга – Брейера представляет собой частный случай многочисленных нисходящих модулирующих воздействий структур миндалины на автономные рефлексы, которые осуществляются на уровне нейронов вагосолитарного комплекса. При этом вероятным механизмом модуляции рефлекса Геринга – Брейера является изменение уровня активности специфических нейромедиаторных проекций миндалины к ядру одиночного пучка, что, в свою очередь, вызывает снижение чувствительности его нейронов к афферентации от рецепторов растяжения легких.

4.2. Реакции дыхания при электростимуляции медиального и кортикального ядер миндалины

Влияние медиального ядра миндалины на внешнее дыхание. Электростимуляция медиального ядра миндалины у крыс вызвала разнообразные изменения паттерна внешнего дыхания. Наблюдаемые в наших опытах респираторные эффекты могли проявляться либо увеличением, либо снижением легочной вентиляции.

Типичные примеры характера внешнего дыхания в условиях стимуляции медиального ядра миндалины приведены на рис. 4.5. Спирограммы, представленные на данном рисунке, наглядно иллюстрируют изменения минутного объема дыхания, которые при раздражении медиального ядра отмечались в половине наблюдений. Важно

подчеркнуть, что при использовании в качестве стимула тока частотой 50 Гц чаще регистрировалось уменьшение минутной вентиляции легких, а при использовании тока частотой 100 Гц доминировало ее увеличение.

Отклонения минутной вентиляции легких при раздражении медиальной области миндалины зависели от динамики как дыхательного объема, так и частоты дыхания. Однако следует отметить, что величины этих показателей изменялись не чаще чем в половине наблюдений и не более чем на 12 % от исходного уровня (рис. 4.6).

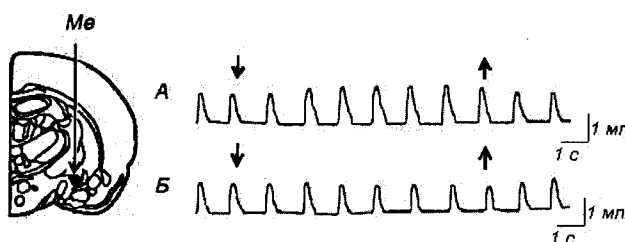


Рис. 4.5. Изменения паттерна внешнего дыхания крысы при электростимуляции медиального (Me) ядра миндалины: А – стимулирующий эффект; Б – угнетающий эффект. Стрелки – начало и окончание стимуляции

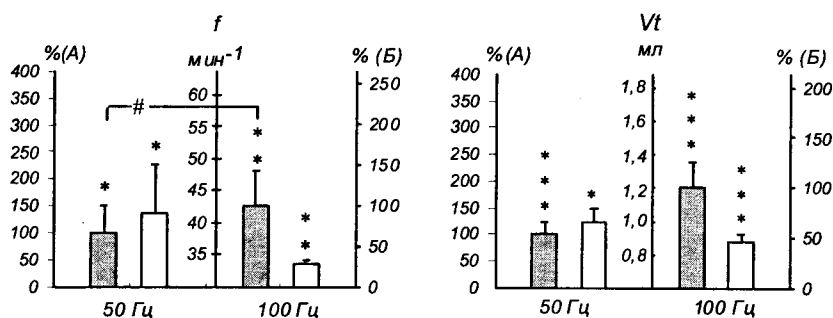


Рис. 4.6. Изменения дыхательного объема (V_t) и частоты дыхания (f) при стимуляции медиального ядра миндалины пороговым (серые столбики) и сверхпороговым (белые столбики) током разной частоты. Шкалы «% (А)» и «% (Б)» – изменения (в %) параметров паттерна дыхания относительно их значений, наблюдаемых при стимуляции кортикального ядра током пороговой интенсивности; средняя шкала – динамика абсолютных значений изучаемых параметров в указанных условиях; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ (тест Манна – Уитни, парный t -тест); # – $p < 0,05$ (непарный t -тест)

Оценивая результаты, полученные в данной и предыдущей сериях исследований, можно заключить, что при стимуляции медиального ядра миндалины в целом наблюдались менее выраженные респираторные реакции, чем при аналогичном воздействии на центральное ядро миндалины. Возможно, это объясняется тем, что основная часть проекционных волокон от данного ядра направляется к другим структурам миндалевидного комплекса, а также к образованиям промежуточного мозга, перегородки, гиппокампа и новой коры, но не к продолговатому мозгу [4]. По всей видимости, медиальное ядро оказывает опосредованное влияние на функцию бульбарного дыхательного центра, отражающее изменения активности его непосредственных эфферентных мишеней.

Влияние кортикального ядра миндалины на внешнее дыхание. При электростимуляции указанного ядра миндалины у крыс током частотой 50 и 100 Гц пороговой и сверхпороговой силы также были зафиксированы характерные изменения дыхания (рис. 4.7).

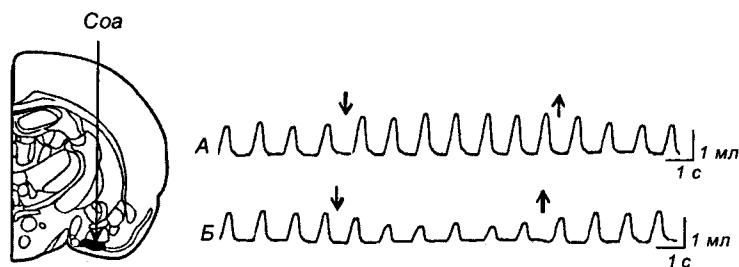


Рис. 4.7. Реакции внешнего дыхания крысы на электрическую стимуляцию кортикального (Coa) ядра миндалины: А — стимулирующий эффект; Б — угнетающий эффект. Стрелки — начало и окончание стимуляции

Следует отметить, что раздражение кортикального ядра, в отличие от медиального, гораздо чаще вызывало изменения легочной вентиляции (рис. 4.8), причем доминирующим эффектом было уменьшение данного параметра. Характерно, что при этом также имели место более значимые изменения частоты дыхания. В случае воздействия на ядро током частотой 100 Гц отклонения данного показателя были зафиксированы в большинстве наблюдений, а при использовании тока частотой 50 Гц — лишь в половине опытов. Как правило, частота дыхания при стимуляции указанного ядра уменьшалась.

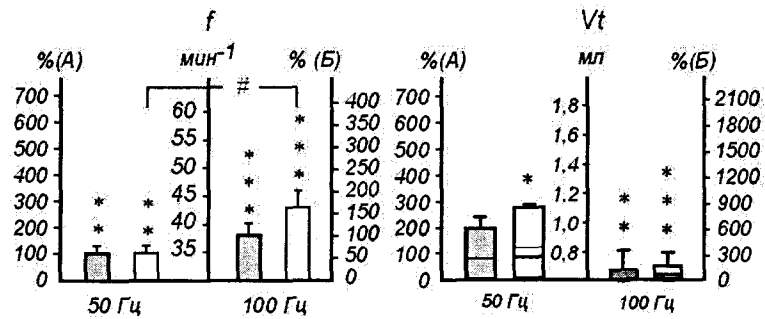


Рис. 4.8. Изменения дыхательного объема (V_t) и частоты дыхания (f) при стимуляции кортикального ядра миндалина пороговым (серые столбики) и сверхпороговым (белые столбики) током разной частоты.

Шкалы «%(А)» и «%(Б)» — изменения (в %) параметров паттерна дыхания относительно их значений, наблюдаемых при стимуляции кортикального ядра током пороговой интенсивности; средняя шкала — динамика абсолютных значений изучаемых параметров в указанных условиях; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ (тест Манна — Уитни, парный t -тест); # — $p < 0,05$ (непарный t -тест)

Динамика частоты дыхания, в свою очередь, зависела от изменения продолжительности фаз дыхательного цикла, например, от продолжительности выдоха. Стимуляция ядра сверхпороговым током частотой 50 Гц приводила к удлинению выдоха на $38,1 \pm 25,5$ %, ($p < 0,05$, парный t -тест). Воздействие на кортикальное ядро током частотой 100 Гц вызывало более значительные изменения длительности экспираторной фазы дыхательного цикла, причем преимущественно в сторону увеличения. Изменения длительности инспирации в результате стимуляции кортикального ядра миндалина были незначительны.

Полученные результаты демонстрируют, что кортикальное ядро миндалина оказывает влияние, главным образом, на механизмы регуляции продолжительности фаз дыхательного цикла. Такой характер воздействий на дыхательный центр может быть связан с морфофункциональными особенностями переднего кортикального ядра миндалина, которое, как известно, по своему развитию является корковой структурой переходного типа [71]. Подобные структуры характеризуются наличием клеток, присущих экранному образованию мозга, но отсутствием их четкой послойной организации, что обуславливает специфику внутрицентральных связей.

Следует отметить, что в работах О.А. Ведясовой с соавт. [41, 42, 45, 46] и О.Г. Баклаваджяна с соавт. [18] также было показано, что при раздражении структур экранного типа, в частности палеокортекса, доминирующим респираторным эффектом является изменение частотно-временных показателей паттерна дыхания. С учетом мнения ряда авторов [18, 19] преобладание аналогичных реакций ингибирующего типа, выявленных при стимуляции переднего кортикального ядра, можно трактовать как результат его возбуждающего действия в основном на парасимпатические бульбоспинальные механизмы.

Одной из главных проекционных областей медиального и кортикального амигдаларных ядер является гипоталамус, в частности его латеральные и вентромедиальные области [4, 166, 400, 464]. Известно, что раздражение этих областей гипоталамуса у кошек оказывает выраженное влияние на активность бульбарных инспираторных, экспираторных и ретикулярных нейронов, вызывая как усиление, так и угнетение нейронной активности [35, 36]. Исходя из этого, нельзя исключать, что сдвиги параметров паттерна дыхания при стимуляции кортикотомедиальной миндалины могут быть результатом изменения функционального состояния структур гипоталамуса.

Однако более вероятно, что респираторные эффекты, наблюдаемые при воздействии на указанные ядра миндалины, обусловлены их непосредственным влиянием на структуры дыхательного центра. В пользу этого предположения, в частности, свидетельствует заметная выраженность изменений паттерна дыхания и незначительное количество случаев отсутствия каких-либо респираторных реакций. Кроме того, в работах О.Г. Баклаваджяна с соавт. [15, 16] и наших ранее выполненных исследованиях [125, 128] были продемонстрированы реакции дыхательных нейронов на раздражение ядер амигдалы.

Для подтверждения возможности существования механизма прямого действия медиального и кортикального ядер миндалины на дыхательный центр нами были проанализированы изменения инспираторно-тормозящего рефлекса Геринга — Брейера у крыс при электрическом раздражении указанных структур.

Влияние медиального и кортикального ядер миндалины на рефлекс Геринга — Брейера. В ходе наблюдений было установлено, что на фоне электростимуляции указанных ядер латентные периоды формирования первого вдоха в ответ на раздражение вагуса укорачивались и, как следствие, уменьшались значения T_{Enorm} . Причем наиболее существенная модуляция рефлекса Геринга — Брейера при стимуляции медиального и кортикального ядер наблюдалась в условиях раздражения блуждающего нерва током, в 2–3 раза превышавшим порог. Наблюдаемые эффекты отражены на рис. 4.9 и 4.10.

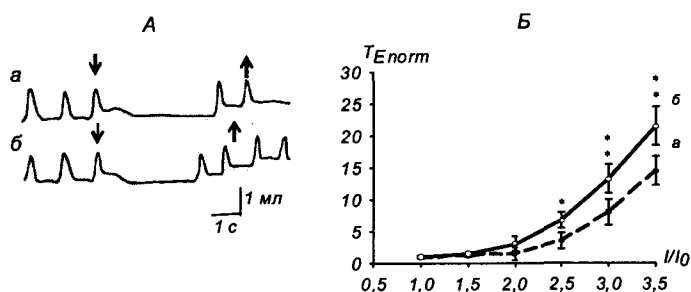


Рис. 4.9. Проявление инспираторно-тормозящего рефлекса Геринга – Брейера на фоне стимуляции медиального ядра миндалины: А – спирограммы до (а) и во время (б) воздействия на ядро; Б – изменения T_{Enorm} до (а) и во время воздействия (б) на ядро; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.
Стрелки – начало и окончание стимуляции

Сравнительный анализ влияний медиального, кортикального и центрального ядер на рефлекс Геринга – Брейера показал, что электростимуляция двух первых ядер приводила к менее существенным изменениям рефлекторной возбудимости дыхательного центра. Так, например, раздражение медиального ядра миндалины при параллельном увеличении интенсивности стимула, воздействующего на центральный отрезок блуждающего нерва, в 2,5 раза по отношению к пороговой величине приводило к снижению значения T_{Enorm} на $32,2 \pm 7,1\%$ ($p < 0,01$) относительно значений, зарегистрированных без стимуляции миндалины. Для сравнения укажем, что этот эффект оказался на 18,0 % слабее, чем при стимуляции центрального ядра.

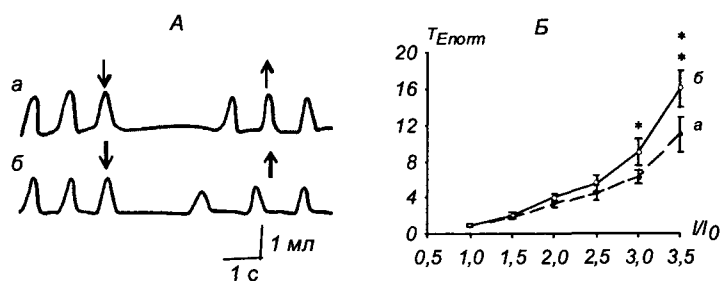


Рис. 4.10. Инспираторно-тормозящий рефлекс Геринга – Брейера на фоне стимуляции кортикального ядра миндалины: А – спирограммы до (а) и во время (б) воздействия на ядро; Б – изменения T_{Enorm} до (а) и во время воздействия на ядро (б); * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.
Стрелки – начало и окончание стимуляции

Резюме. Итак, результаты, полученные в данной серии экспериментов, свидетельствуют о том, что раздражение кортикального ядра миндалины оказывает влияние, главным образом, на частотно-временные показатели дыхательного паттерна, тогда как воздействие на медиальное ядро приводит к изменению объемных и частотных характеристик дыхания в равной степени. Реализация респираторных эффектов миндалины осуществляется на уровне нейронов дыхательного центра. Допустимо считать, что одним из механизмов, опосредующих влияния медиального и кортикального ядер миндалины на паттерн дыхания, является модуляция дыхательных рефлексов, осуществляющихся с участием нейронов ядра одиночного пути.

4.3. Реакции дыхания при электростимуляции ядер базолатеральной группы миндалины

Экспериментальные данные, полученные в условиях электростимуляции ядер базолатеральной миндалины, демонстрируют ведущую роль латерального ядра в реализации влияний этого отдела лимбика на дыхание. Что касается базального ядра, то при его раздражении существенных респираторных эффектов не наблюдалось.

Влияние латерального ядра миндалины на внешнее дыхание. Изменения дыхания при электростимуляции латерального ядра характеризовались некоторыми закономерностями. Конкретный пример респираторной реакции, зарегистрированной в данных условиях, приведен в виде спирограммы на рис. 4.11, а далее, на рис. 4.12, в графической форме представлены отклонения абсолютных значений основных показателей паттерна внешнего дыхания.

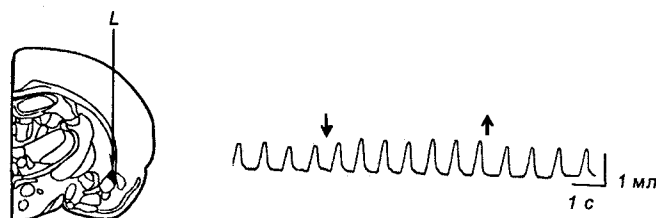


Рис. 4.11. Изменения внешнего дыхания у крысы при электрическом раздражении латерального (L) ядра миндалины.
Стрелки — начало и окончание стимуляции

При воздействии на латеральное ядро миндалина токком частотой 50 и 100 Гц закономерно развивалось увеличение минутного объема дыхания (в среднем на $10,1 \pm 5,0$ %; тест Уилкоксона). Наблюдаемая реакция формировалась преимущественно за счет прироста частоты дыхания, который, в свою очередь был обусловлен укорочением экспираторной фазы дыхательного цикла.

Оценивая наблюдаемые эффекты, необходимо отметить, что зарегистрированная нами преимущественная активация дыхания при электрическом раздражении латерального ядра миндалина является несколько неожиданной. Ранее в отдельных работах было показано, что стимуляция данного ядра приводит к уменьшению глубины и частоты дыхания, а иногда и к его полной остановке [25, 48, 63]. Продемонстрированы также ингибирующие влияния латеральной миндалина на показатели системной гемодинамики. Например, Н.Н. Беллер при электростимуляции латерального ядра наблюдал только депрессорные реакции [24, 25]. В исследованиях О.Г. Баклаваджяна с соавт. [15, 16] снижение артериального давления было зарегистрировано при стимуляции данной структуры миндалина токком низкой частоты (5 Гц), а увеличение — при высокочастотном (100 Гц) раздражении.

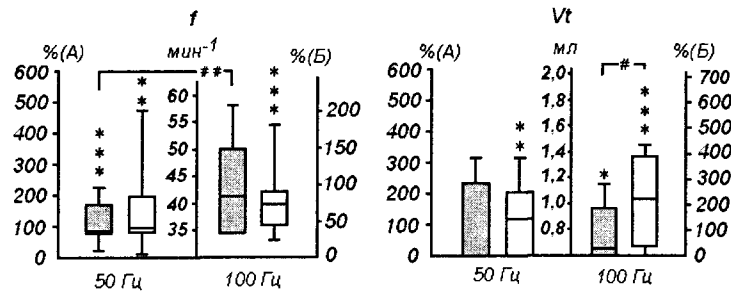


Рис. 4.12. Изменения дыхательного объема (V_t) и частоты дыхания (f) при стимуляции латерального ядра миндалина пороговым (серые столбики) и сверхпороговым (белые столбики) токком разной частоты. Шкалы «% (А)» и «% (Б)» — изменения (в %) параметров паттерна дыхания относительно их значений, наблюдаемых при стимуляции латерального ядра токком пороговой интенсивности; средняя шкала — динамика абсолютных значений изучаемых параметров в указанных условиях; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ (тест Манна — Уитни, парный t -тест); # — $p < 0,05$ (непарный t -тест)

Исследователями высказано предположение о том, что при низкочастотном раздражении латерального ядра активируются бульбарные симпатингибирующие механизмы, что приводит к снижению легочной вентиляции и системного артериального давления. При высокочастотной электростимуляции ядра система торможения симпатических центров может выключаться (например, вследствие наличия механизмов возвратного торможения), в результате чего появляется возможность для реализации амигдалофугальных симпатизирующих влияний. Следовательно, активирующее воздействие латеральной миндалины на респираторную активность, наблюдавшееся в условиях нашего эксперимента, можно объяснить использованием высокочастотной стимуляции.

Влияние латерального ядра миндалины на рефлекс Геринга – Брейера. Исследование инспираторно-тормозящего рефлекса на фоне электростимуляции латерального ядра миндалины показало, что в данных экспериментальных условиях степень выраженности и направленность рефлекторных ответов весьма переменны. Так, например, стимуляция центрального отрезка блуждающего нерва на фоне раздражения латерального ядра миндалины в 56,0 % случаев вызывала удлинение, а в 44,0 % – укорочение латентных периодов появления первого вдоха (рис. 4.13).

Сравнительный анализ изменений значений $T_{\text{Энотм}} (I/I_0 > 2,5)$ показал, что модуляция рефлекса Геринга – Брейера при воздействии на латеральное ядро миндалины оказалась менее существенной по сравнению с эффектами, наблюдаемыми при стимуляции центрального, медиального и кортикального ядер.

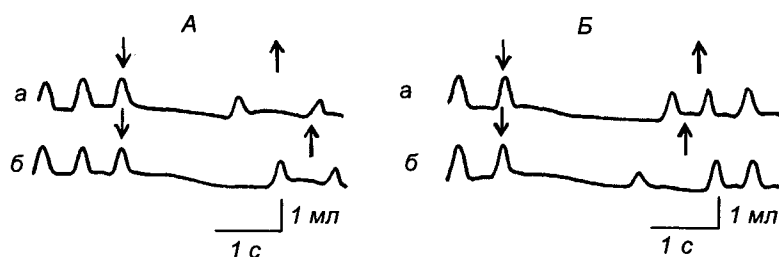


Рис. 4.13. Инспираторно-тормозящий рефлекс Геринга – Брейера на фоне стимуляции латерального ядра миндалины: А и Б – увеличение и уменьшение $T_{\text{Энотм}}$ соответственно: спирограммы до (а) и во время (б) воздействия на ядро. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$. Стрелки – начало и окончание стимуляции

Резюме. Обобщая полученные экспериментальные данные, считаем необходимым провести сравнительный анализ респираторных эффектов, наблюдаемых при электростимуляции пяти различных ядер кортикомедиальной и базолатеральной групп миндалин. Как показывает рис. 4.14, в реакции, возникающие при стимуляции исследуемых ядер миндалины, в той или иной степени вовлекаются все основные параметры паттерна внешнего дыхания.

В ходе исследований была выявлена определенная специфичность в изменениях некоторых параметров респираторного паттерна. Наиболее заметно она проявилась в отклонениях величины дыхательного объема и, как следствие этого, вентиляции легких; в меньшей степени – продолжительности выдоха.

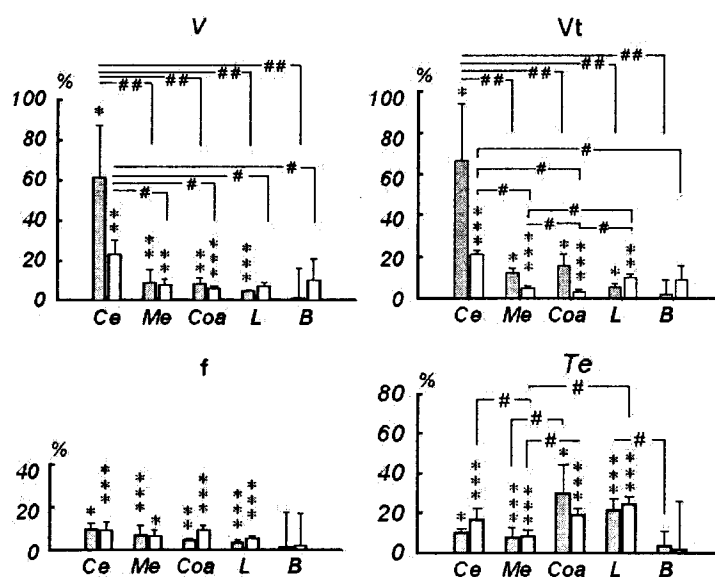


Рис. 4.14. Максимальные изменения (в % от исходного уровня) минутного объема дыхания (V), дыхательного объема (V_t), частоты дыхания (f) и продолжительности выдоха (T_e) при стимуляции центрального (Ce), медиального (Me), кортикального (Coa), латерального (L) и базального (B) ядер миндалины током частотой 50 Гц (серые столбики) и 100 Гц (белые столбики); «*» – статистически значимые различия с исходными значениями: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ (парный t -тест); «#» – статистически значимые различия между параметрами дыхания на фоне стимуляции ядер током разной частоты: # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ (непарный t -тест)

При электростимуляции центрального ядра миндалины изменения дыхательного объема и вентиляции легких оказались более выраженными, чем при стимуляции любого другого ядра. При раздражении медиального ядра миндалины меньшей выраженностью, по сравнению с эффектами раздражения других ядер кортикомедиальной группы, а также латерального ядра, отличались изменения продолжительности экспираторной фазы дыхательного цикла.

В то же время приведенные гистограммы убедительно доказывают, что стимуляция ядер кортикомедиальной группы способствует развитию более разнообразных и выраженных изменений паттерна дыхания, чем стимуляция ядер базолатеральной группы. Также из рис. 4.14 видно, что среди всех исследованных ядер наиболее значительным влиянием на внешнее дыхание характеризуется центральное ядро миндалины.

Незначительную выраженность изменений паттерна дыхания при раздражении ядер базолатерального отдела миндалины можно объяснить особенностями их связей с областью дыхательного центра. Эфферентные проекции от латерального и базального ядер миндалины как филогенетически относительно новых образований распространяются в основном в пределах самого миндалевидного комплекса, а также идут к гипоталамусу, ядру ложа конечной полоски и в неокортекс. Прямых проекций ядер базолатеральной амигдалы к ядрам бульбарного дыхательного центра не прослежено [343, 396, 399, 401].

По всей видимости, изменения параметров паттерна дыхания, наблюдавшиеся при раздражении латерального ядра миндалины, обусловлены, главным образом, сдвигами функционального состояния тех структур, с которыми оно устанавливает наиболее тесные анатомические связи и воздействие на которые приводило бы к соответствующим респираторным эффектам. К числу таких структур относятся кора больших полушарий, центральное ядро миндалины, вентромедиальный гипоталамус [25, 35, 111, 418]. При этом в передаче регулирующих посылок от миндалины к дыхательному центру важную роль может играть латеральный амигдалогипоталамический путь [156]. Отсутствие респираторных эффектов при раздражении базального ядра миндалины можно объяснить тем, что данное ядро формирует связи преимущественно в пределах самого миндалевидного комплекса, обеспечивая внутриамигдаларные взаимодействия [399].

Глава 5

Нейромедиаторы в системе регуляции дыхания лимбическими структурами мозга

5.1. Краткие сведения о дыхательном центре

В связи с тем, что в настоящей главе многократно будет упоминаться дыхательный центр как непосредственный предмет наших исследований, считаем целесообразным остановиться на краткой характеристике его структурно-функциональной организации. Согласно современным представлениям, дыхательный центр состоит из особых — дыхательных — нейронов, большинство которых сосредоточено в продолговатом мозге. Выходные параметры деятельности дыхательных нейронов отличаются залповым паттерном разряда [134, 135, 204] и колебаниями мембранного потенциала, определенным образом коррелирующими с фазами дыхания [122, 299, 403, 407, 427], сокращениями инспираторных и экспираторных мышц [134, 142, 144], электроактивностью эфферентных волокон диафрагмального, наружных и внутренних межреберных нервов [54, 253, 359].

У взрослых млекопитающих животных в структуре дыхательного центра выделяют несколько отделов (рис. 5.1): дорсальная респираторная группа [196, 203], вентральная респираторная группа [292, 358, 459], комплекс Бетцингера [272, 451], комплекс пре-Бетцингера [221, 322, 387, 404], понтинная респираторная группа [180, 228, 472].

Дорсальная респираторная группа располагается в пределах дорсального вагального комплекса, состоящего из моторного ядра блуждающего нерва и ядра солитарного тракта [418, 478]. Собственно дыхательные нейроны занимают ограниченный участок дорсомедиальной части продолговатого мозга в районе вентролатерального подъядра ядра одиночного тракта (*nucleus tractus solitarius*) [245, 301]. Здесь широко представлены нейроны, имеющие инспираторно-модулированный паттерн разряда и направляющие свои аксоны к спинальным мотонейронам дыхательных мышц [203, 232, 307]. Инспираторные нейроны дорсальной респираторной группы имеют обоюдные связи нейронными скоплениями вентральной респираторной группы, в т. ч.

амбигуальным (двойным), ретроамбигуальным и ретрофациальным ядрами. Многие нейроны дорсальной респираторной группы получают афферентацию от рецепторов артерий, гортани, нижних дыхательных путей и организуют эфферентные влияния, необходимые для осуществления внешнего дыхания (движений диафрагмы, координации сокращений мышц глотки и гортани).

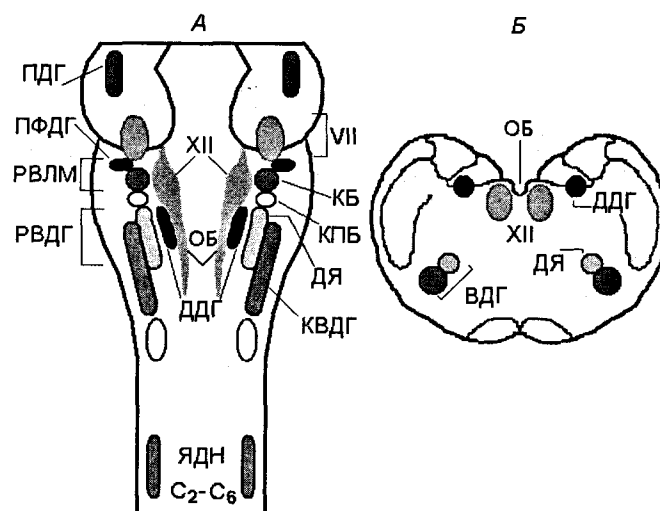


Рис. 5.1. Схематическое изображение структур дыхательного центра (А — проекция ядер дыхательного центра на дорсальную поверхность ствола головного мозга, Б — расположение основных дыхательных ядер на фронтальном срезе мозга на уровне обонятельных луковиц): ДДГ — дорсальная дыхательная группа; ВДГ — вентральная дыхательная группа; РВДГ — ростральный отдел вентральной дыхательной группы; КВДГ — каудальный отдел вентральной дыхательной группы; КБ — комплекс Бетцингера; КПБ — комплекс пре-Бетцингера; ПДГ — понтинная дыхательная группа; ПФДГ — парафациальная дыхательная группа; РВЛМ — ростральный венстромедиальный отдел медуллы; ДЯ — двойное ядро, ОБ — обонятельная луковица; ЯДН — ядра диафрагмального нерва; С2-С6 — уровень 4-6 шейных сегментов спинного мозга

Вентральная респираторная группа состоит из дыхательных нейронов, распределенных в покрышечном поле ретикулярной формации между первым шейным сегментом спинного мозга и ядром лицевого нерва мозгового ствола [270]. На основании топографо-функциональ-

ных особенностей в вентральной респираторной группе выделяют две части — ростральную и каудальную [195, 277, 300].

Ростральная часть вентральной респираторной группы соответствует двойному ядру (*nucleus ambiguus*) и параамбигуальной области [204, 264]. Двойное ядро рассматривается как инспираторная зона дыхательного центра, хотя в действительности его нейронный состав отличается большим разнообразием. В частности, здесь имеются глоточные экспираторные мотонейроны с возрастающим паттерном активности, постинспираторные нейроны [304, 368, 379, 422]. В параамбигуальной области, примыкающей к вентролатеральному краю двойного ядра, сосредоточены пулы премоторных инспираторных и экспираторных нейронов, управляющих активностью диафрагмы, межреберных и абдоминальных мышц [230, 241, 258].

Каудальная часть вентральной респираторной группы анатомически коррелирует с ретроамбигуальным ядром (*nucleus retroambiguus*), которое занимает участок мозга от медулло-спинальной границы до задвижки, лежит кзади от амбигуального ядра. Данная область отличается высокой плотностью полных и поздних бульбоспинальных экспираторных нейронов [271, 358], а также содержит небольшое количество инспираторных нейронов, проецирующихся на мотонейроны диафрагмы [274].

Комплекс Бетцингера локализован в районе ретрофациального ядра, представлен небольшим скоплением нейронов, сконцентрированных ростральнее двойного ядра и латеральнее каудального отдела моторного ядра лицевого нерва. В клеточной структуре комплекса Бетцингера доминируют экспираторные нейроны [185, 216], среди которых имеются клетки с нарастающим [257] и убывающим [272] паттернами разряда. Эти нейроны участвуют как в генерации дыхательного ритма [460], так и в формировании различных паттернов дыхания [253, 430].

Комплекс пре-Бетцингера представляет собой диффузное скопление нейронов в вентролатеральной части медуллы, занимающее пространство в ростральной части двойного ядра каудальнее ретрофациального ядра и ростральнее латерального ретикулярного ядра [426, 440]. В составе этого комплекса дифференцируются необходимые для генерации ритма дыхания преинспираторные нейроны с пейсмекерными свойствами [246, 247, 439], а также пре- и постинспираторные нейроны, участвующие в переключении фаз дыхательного цикла [175, 235, 431]. Некоторые исследователи рассматривают комплекс пре-Бетцингера как *nocud vital* (жизненно важный узел) [418, 447]. При нарушении структурно-функциональной целостности пре-Бетцингера комплекса возможны серьезные респираторные расстройства, включая раз-

витие патологических паттернов дыхания в виде апноэ и газпинга [446, 447].

Понтинная респираторная группа. Эта область дыхательного центра тесно связана с роstralным сегментом вентральной дыхательной группы и образована скоплением нейронов с респираторно-модулированным паттерном разряда, локализованных в районе вентролатеральной области варолиева моста и паратригеминальной области [180]. К понтинным структурам, регулирующим дыхание, следует также относить нейроны парабрахиального комплекса и ядра Келликера – Фьюза [228], направляющие аксональные проекции к бульбарным премоторным и спинальным моторным дыхательным нейронам [472]. Нейроны понтинной респираторной группы участвуют в механизме переключения фаз дыхательного цикла [232, 320].

Функциональная активность нейронов дыхательного центра обеспечивается сложным гетерохимическим механизмом [208, 218, 219, 457]. Непременными фигурантами в процессе формирования ритма дыхания и его адаптивном преобразовании в соответствии с внешними и внутренними управляющими воздействиями на организм являются многочисленные эндогенные регуляторы и модуляторы, в т. ч. нейротрансмиттеры и нейропептиды.

В соответствии с распространенным мнением, среди нейротрансмиттеров, задействованных в респираторном контроле, центральное место занимают глутамат [11, 152, 296, 445, 470], обеспечивающий базальный возбуждающий драйв; и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) [10, 153, 157, 431], опосредующая возвратно-тормозной драйв в дыхательном центре. При изменении уровня активности глутамат- и ГАМКергических механизмов в структурах дыхательного центра возможно формирование патологических паттернов дыхания [132, 149, 444].

Модуляция респираторного ритма при изменении условий существования организма во временной шкале обеспечивается с участием адреналина [186, 192], норадреналина [141, 155, 181, 267], серотонина [187, 275, 316], дофамина [298, 305, 308], ацетилхолина [85, 110, 429, 432], глицина [220, 312, 431] и других нейротрансмиттеров.

Важную роль в механизмах формирования дыхательного ритма и регуляции паттерна дыхания играют нейропептиды, в том числе тиролиберин [64, 313], нейрокинин [290, 468], соматостатин [448], лейцин-энкефалин [65], опиоидные пептиды [317, 357, 467], бомбезин [50, 51], лептин [66, 67, 315] и другие.

Установлено, что отдельные медиаторы и нейропептиды начинают модулировать ритмику дыхания в антенатальный период задолго до

рождения [154, 261, 312], а на последующих этапах онтогенеза функциональная роль нейроактивных веществ в центральных механизмах регуляции дыхания может меняться [204, 284, 383].

С учетом полихимизма дыхательных нейронов [123, 151, 300] и сложной синаптологии проекций от супрабульбарных отделов в продолговатый мозг [328, 331, 375] допустимо считать, что характер влияний полей поясной извилины и ядер миндалина на дыхание во многом определяется вовлечением в лимбико-респираторные взаимоотношения широкого круга эндогенных регуляторов, представленных как на уровне лимбических структур, так и в области дыхательного центра. Весомым основанием для подобного заключения служит установленный в наших экспериментах тот факт, что изменение активности ряда нейромедиаторных механизмов в районах поясной извилины, ядер миндалина и функционально различных отделов дыхательного центра не только меняет фоновые параметры его ритмической деятельности, но и существенным образом перестраивает характер респираторных реакций, вызываемых электростимуляцией изучаемых структур лимбической системы.

5.2. Участие нейромедиаторных механизмов области дыхательного центра в реализации влияний поясной извилины на дыхание

В наших исследованиях был проведен сравнительный анализ реакций инспираторных мышц и изменений паттерна внешнего дыхания у наркотизированных крыс на раздражение поясной извилины до и после унилатеральных микроинъекций блокаторов или стимуляторов синаптической передачи в вентролатеральную часть ядра одиночного пучка и двойное ядро. В результате экспериментов была конкретизирована роль серотонин-, ацетилхолин-, дофамин- и адренергических механизмов, представленных в изученных ядрах дорсальной и вентральной респираторных групп, в модуляции регулирующих влияний лимбической коры на дыхание.

Значение серотонинергических механизмов. Первостепенный интерес в плане модуляции лимбико-фугальных влияний на дыхание вызывает серотонин (5-HT), который присутствует во всех дыхательных ядрах [300, 406] и одним из первых в онтогенезе начинает оказывать регулирующее действие на респираторный ритм [251, 298, 299]. Де-

фицит серотонина в медуллярных респираторных нейросетях может служить причиной серьезных нарушений дыхания, включая апноэ и синдром внезапной детской смерти [330].

Роль серотонина в центральных механизмах регуляции дыхания подтверждается нейроанатомическими и физиологическими данными. Так, у кошек и крыс выявлены *5-HT*-ергические проекции каудальных ядер шва к областям вентролатеральной медуллы и спинного мозга, входящим в единую центральную респираторную нейросеть. Установлены прямые *5-HT*-иммунореактивные контакты с мотонейронами черепных нервов, в т. ч. преганглионарными вагусными нейронами [298], с диафрагмальными мотонейронами [252], нейронами дорсальной и вентральной дыхательных групп [466]. Показана вариабельность респираторных эффектов, вызываемых введением серотонина в различные структуры дыхательного центра. Например, установлено, что инъекция *5-HT* в каудальную область двойного ядра угнетает активность инспираторных нейронов с возрастающим паттерном разряда, но при этом возбуждает клетки с убывающим разрядом [187]. В опытах на изолированных срезах ствола мозга крыс показано, что при микроинъекции серотонина в комплекс пре-Бетцингера увеличивается частота инспираторных разрядов в корешках подъязычного нерва. Данный факт рассматривается как доказательство того, что для генерации базального респираторного ритма необходима эндогенная активация *5-HT*-рецепторов [181, 251, 392].

В пользу участия *5-HT*-ергических механизмов в формировании респираторных эффектов, вызываемых активацией лимбической коры, свидетельствуют изменения выраженности и направленности реакций диафрагмы на электростимуляцию передней области поясной извилины у крыс после микроинъекции $0,2 \text{ мкл } 10^{-5} \text{ M}$ раствора серотонина креатинсульфата (*Sigma*) в дорсальную респираторную группу (вентролатеральную часть ядра одиночного пути).

Целесообразно напомнить, что ядро одиночного пути отличается высочайшей плотностью серотониновых рецепторов, в частности *5-HT1A*- и *5-HT1B*-подтипов, которые представлены во всех подъядрах указанной структуры мозга [275, 466]. В опытах с введением в организм радиоактивных лигандов обнаружено, что *1B*-места связывания серотонина широко распределены в областях ядра одиночного пучка, отвечающих за регуляцию пищеварения и кровообращения, тогда как *1A*-места преимущественно локализованы в участках ядра, сопряженных с координацией деятельности сердечно-сосудистой системы, актов глотания и дыхания [353, 458]. Высокое содержание *5-HT1*-рецепторов в вентролатеральном подъядре ядра одиночного пути,

являющемся анатомическим коррелятом дорсальной респираторной группы, свидетельствует о том, что они напрямую модулируют активность дыхательных нейронов и регулируют уровень поступающих к ним супрабульбарных влияний.

В ходе наших исследований установлено, что при раздражении коркового п. 24 правой гемисферы у наркотизированных крыс на фоне предварительного локального введения раствора серотонина в правое ядро одиночного пучка отмечалось уменьшение длительности залпов инспираторной активности диафрагмальной мышцы, а также более заметное, чем при раздражении коры до инъекции, удлинение межзалповых интервалов. Соответственно этим эффектам в ответ на электростимуляцию правой поясной извилины на фоне фармакологического воздействия проявлялась тенденция к уменьшению электромиографических эквивалентов доли вдоха и частоты дыхания. То есть активация *5HT*-рецепторов ядра правого одиночного пучка экзогенным медиатором способствовала усилению угнетающих влияний на дыхание со стороны лимбической коры правой гемисферы.

Еще более заметные преобразования были зафиксированы в реакциях дыхательных мышц на раздражение п. 24 левой поясной извилины после инъекции раствора серотонина в ядро одиночного пучка левой половины продолговатого мозга. В этом случае менялась не только выраженность, но и направленность отклонений параметров диафрагмальной активности относительно исходных значений.

Так, если в обычных условиях электростимуляция п. 24 вызывала усиление активности диафрагмы (на это указывало увеличение длительности инспираторных разрядов и частоты их следования на электромиограммах), то при стимуляции указанного поля после инъекции медиатора в дыхательный центр доля облегчающих эффектов уменьшалась, а тормозных — возрастала. При этом на электромиограммах имело место существенное удлинение межзалповых интервалов, укорочение залпов, уменьшались значения электрофизиологических эквивалентов доли вдоха и частоты дыхания. С учетом полученных данных можно считать, что возбуждение *5-HT*-рецепторов на уровне левой дорсальной респираторной группы трансформирует облегчающее действие п. 24 левой поясной извилины на дыхательный центр в ингибирующее.

Аналогичная картина наблюдалась и в отношении влияний со стороны коркового п. 25. А именно: при активации *5-HT*-рецепторов в районе ядра одиночного пучка происходило ограничение возбуждающих влияний, типичных для инфрагенуального лимбического поля, и оно начинало вызывать угнетение дыхания (рис. 5.2).

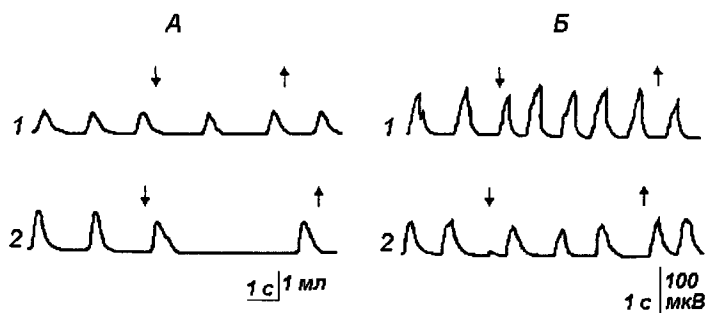


Рис. 5.2. Модулирующее действие серотонина на респираторные эффекты раздражения лимбической коры у крыс: А – спирограммы при электростимуляции п. 24 до (1) и после (2) микроинъекции раствора серотонина в ядро одиночного пути; Б – интегрированные электромиограммы диафрагмы при электростимуляции п. 25 до (1) и после (2) микроинъекции серотонина в ядро одиночного пути.

Стрелками отмечено начало и окончание раздражения

Модулирующее действие серотонина на эффекты раздражения лимбической коры во всех экспериментах определялось временем экспозиции и максимально проявлялось в течение 10–15 минут после его введения в изучаемое респираторное ядро. В эти сроки реакции на раздражение п. 24 и п. 25, как правило, приобретали характер, противоположный эффектам, наблюдаемым до микроинъекции. Следует также заметить, что именно в указанный временной интервал инъеклируемый агент сам по себе приводил к максимальным изменениям активности дыхательных мышц. Все это служит доказательством модулирующего влияния серотонина на устойчивость респираторной нейросети и ее чувствительность к влияниям мозговой коры [40, 44].

Результаты исследований показали, что серотонинергические механизмы вентролатерального субъядра ядра одиночного пучка вовлечены также в передачу влияний на респираторную нейросеть и со стороны задней области поясной извилины. Это документируется различным характером реакций диафрагмальной мышцы на раздражение коркового п. 29 до и после локального воздействия экзогенного серотонина на указанное ядро (рис. 5.3).

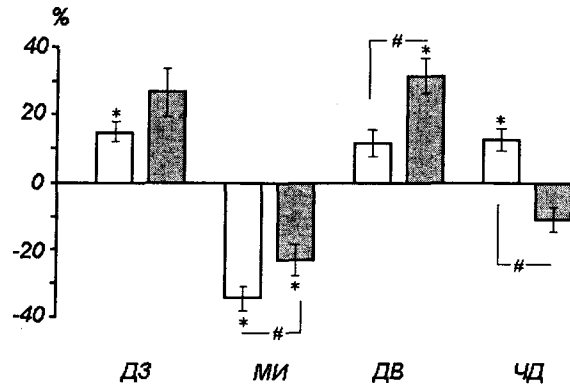


Рис. 5.3. Изменение (в % от исходного уровня) параметров биоэлектрической активности диафрагмы при раздражении п. 29 задней области поясной извилины правой гемисферы до (белые столбики) и после (серые столбики) микроинъекции серотонина в ядро одиночного пучка ипсилатеральной стороны мозга у крыс: ДЗ – длительность залпа инспираторной активности диафрагмы; МИ – длительность межзалпового интервала; ДВ и ЧД – электрофизиологические эквиваленты доли вдоха и частоты дыхания; «*» – статистически значимые различия с исходными значениями (* – $p < 0,05$; парный t -тест); «#» – статистически значимые различия между эффектами стимуляции до и после микроинъекции (# – $p < 0,05$; парный t -тест)

На основании приведенных выше экспериментальных данных допустимо утверждать, что серотонинергические структуры области дорсальной респираторной группы являются важным регуляторным звеном, вовлеченным не только в бульбарные механизмы, контролирующие ритмику и глубину дыхания, но и в реализацию управляющих, главным образом, угнетающих цингулофугальных влияний на дыхательный центр [40].

Неоднозначный характер наблюдаемых нами респираторных реакций и их сопоставление с литературными данными [181, 252, 392, 406] позволяют считать, что кортикальные влияния на дыхательный центр опосредуются разными типами серотониновых рецепторов, включая 5-НТ1- и 5-НТ2-сайты. Имеются основания полагать, что цингулофугальные проекции вступают в район ядра одиночного пучка, характеризующийся наибольшей плотностью рецепторов 5-НТ2-типа, способствующих урежению респираторного ритма [339], что, возможно, и обуславливает модуляцию влияний со стороны поясной извилины преимущественно по тормозному типу.

Что касается различий в респираторных эффектах в ответ на раздражение поясной извилины правой и левой гемисфер на фоне предварительного введения серотонина в ядра правой и левой половин дыхательного центра, то они могут быть обусловлены, как минимум, двумя причинами. Во-первых, различным функциональным вкладом симметричных полушарий в регуляцию вегетативных функций. Этот регуляторный механизм вполне реален и неоднократно отмечался многими исследователями в отношении дыхания и кровообращения [43, 99, 105, 117]. Во-вторых, нейрохимической асимметрией билатеральных нервных структур, и в частности гетерогенностью серотонинергического фона в правом и левом больших полушариях и половинах мозгового ствола. Основанием для такого заключения служат сведения о различном содержании серотонина и его предшественников в симметричных областях мозговой коры, гиппокампа, диэнцефальной области и продолговатого мозга [76, 120].

Значение адренергических механизмов. В роли нейротрансмиттеров, опосредующих адренергическую модуляцию дыхания на бульбарном уровне, выступают как адреналин, так и норадреналин. При колебаниях в организме содержания этих катехоламинов возможны изменения рефлекторной возбудимости бульбарного дыхательного центра, электрической активности респираторных нейронов и мышц, объемов внешнего дыхания, уровня потребления кислорода и коэффициентов его использования [109, 141, 155, 181, 219]. Показано как угнетающее, так и стимулирующее действие катехоламинов на функцию дыхания, однако чаще исследователи приписывают им роль тормозных модуляторов. Микроинъекции этих медиаторов в область двойного ядра у крыс приводят к угнетению активности подавляющего большинства инспираторных нейронов [181], причем считается, что адреналин вызывает более выраженные респираторные эффекты, чем норадреналин [186]. Электростимуляция адренергических групп *A1* и *A5* у мышей и крыс активизирует тормозные входы к нейронам, осуществляющим регуляцию респираторного ритма и формирующим временную структуру фаз дыхания [298], пролонгирует выдох, снижает частоту дыхания [320]. Тормозные и облегчающие эффекты адреналина и норадреналина в области дыхательного центра обуславливаются активностью разных типов адренорецепторов, прежде всего α 1- и α 2-типа [186, 267], а также β -рецепторами [44].

В ходе наших исследований было установлено, что уровень активности адренорецепторов, представленных в структурах дорсальной и вентральной респираторных групп, определяет характер влияний передней и задней областей поясной извилины на дыхание у крыс.

Анализ реакций дыхания, наблюдаемых при раздражении поясной извилины после унилатеральной активации адреналином или блокады пропранололом адренорецепторов области дыхательного центра, позволяет говорить о неоднозначной роли адренергической системы в опосредовании лимбико-фугальных влияний на респираторные ядра правой и левой половин мозгового ствола.

Одним из подтверждений сказанного могут служить различия в изменениях параметров биоэлектрической активности наружных межреберных мышц при электростимуляции коркового п. 25 до и на фоне микроинъекции $0,2 \text{ мкл } 10^{-5} \text{ M}$ раствора адреналина гидрохлорида (*Sigma*) в двойное ядро. Напомним, что обычно (до инъекции) электростимуляция п. 25 оказывала преимущественно возбуждающее влияние на дыхание. При сочетании электростимуляционных воздействий на этот участок лимбической коры с активацией адреноцептивных структур двойного ядра развивался несколько иной эффект.

А именно: микроинъекция адреналина в правое двойное ядро приводила к непродолжительной и неустойчивой трансформации стимулирующего действия ипсилатерального поля 25 в тормозное, что выражалось в пролонгации межзальных интервалов на электромиограммах, однако не более чем на $17,4 \pm 4,2 \%$; $p < 0,05$) и только в течение первых пяти минут экспозиции (рис. 5.4, А).

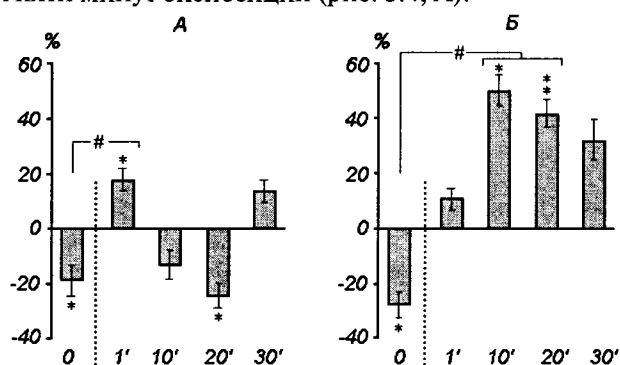


Рис. 5.4. Изменения (в % от исходного уровня) интервалов между залпами биоэлектрической активности наружных межреберных мышц у крыс при электростимуляции п. 25 поясной извилины правой (А) и левой (Б) гемисфер мозга до (0) и в течение 30 минут (1–30') после микроинъекции раствора адреналина соответственно в правое и левое двойные ядра: «*» — достоверные различия с исходными значениями (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; парный *t*-тест); «#» — статистически значимые различия между эффектами стимуляции до и после микроинъекции (# — $p < 0,05$; парный *t*-тест)

Что касается левого двойного ядра, то при возбуждении его адреноцептивных механизмов происходило стойкое, нарастающее по мере действия медиатора преобразование облегчающего влияния вентрального поля левой поясной извилины в угнетающее. На графике (рис. 5.4, Б) этот эффект представлен как увеличение продолжительности интервалов между залповыми разрядами инспираторных мышц с максимумом эффекта ($+52,3 \pm 6,8\%$; $p < 0,05$) при стимуляции лимбической коры на 10-й минуте фармакологического воздействия. Увеличение межзалповых интервалов сочеталось с угнетением ритмики дыхания приблизительно в тех же пределах. Согласно проведенным расчетам, максимум снижения частоты дыхания при стимуляции п. 25 левой гемисферы приходился на 20-ю минуту после микроинъекции адреналина в левое двойное ядро и составлял $37,5 \pm 6,1\%$ ($p < 0,05$; парный t -тест). Эти данные соответствуют точке зрения о модулирующем влиянии адреноактивных структур на респираторный ритм [267] и одновременно указывают на то, что эти модулирующие эффекты осуществляются с участием поясной извилины.

Факт участия адренергических механизмов области дыхательного центра в реализации тормозного действия лимбической коры на ритмику дыхания подтвердился в экспериментах с раздражением задней области поясной извилины на фоне блокады β -адренорецепторов двойного ядра введением $0,2 \text{ мкл } 10^{-5} \text{ М}$ раствора пропранолола (*Pharma*). В качестве примера мы приводим данные об изменениях электрофизиологического коррелята доли инспирации, рассчитанной по параметрам электромиограммы наружных межреберных мышц в условиях стимуляции п. 29 заднелимбической коры до и в динамике после инъекции β -адреноблокатора в двойное ядро.

Было установлено, что снижение эффективности дыхания в виде уменьшения доли инспирации на $26,5 \pm 5,3\%$ ($p < 0,01$; парный t -тест), типичное для раздражения правого п. 29 в обычных условиях, ослаблялось или даже устранялось на фоне выключения адренорецепторов ипсилатерального двойного ядра. Особенно заметно модулирующее действие адренолитика на респираторные эффекты проявлялось на пятой минуте экспозиции, когда раздражение п. 29 приводило к приросту доли инспирации на $24,5 \pm 6,8\%$ относительно исходного уровня ($p < 0,05$; парный t -тест), что на $18,4 \pm 5,4\%$ ($p < 0,05$; непарный t -тест) превышало эффект действия пропранолола при его отдельном применении.

Блокада адренергической передачи на уровне левого двойного ядра усиливала активирующие влияния на дыхание, характерные для зад-

ней области поясной извилины левой гемисферы. Например, если до инъекции пропранолола при стимуляции указанной области поясной извилины доля инспирации увеличивалась по сравнению с исходным уровнем в среднем на $12,5 \pm 4,5$ % ($p < 0,05$; парный t -тест), то при стимуляции уже через одну минуту после инъекции адrenoблокатора этот эффект возрастал до $25,8 \pm 6,1$ % ($p < 0,01$; парный t -тест).

Неоднозначный характер трансформации влияний лимбической коры на дыхание в условиях блокады и стимуляции адrenoцептивных элементов в гомотопных ядрах дыхательного центра, по всей видимости, связан с различным вкладом α - и β -адренорецепторов в процессы возбуждения и торможения нервных клеток [173, 192, 437], а также с их асимметричным представительством в парных областях продолговатого мозга [42]. Возможно, для двойного ядра правой стороны мозга характерна более высокая плотность $\alpha 1$ -адренорецепторов, участвующих в активации дыхания, тогда как в левосторонних ядрах, в целом отличающихся большей адренергичностью [44], доминируют $\alpha 2$ - и β -рецепторы, способные более активно включаться в тормозные механизмы как бульбарного, так и супрабульбарного контроля за функциями дыхательного центра.

Заключение о гетерогенном представительстве адренореактивных элементов в респираторных нейронных сетях симметричных половин продолговатого мозга вполне оправдано нейрогистохимическими данными и согласуется с современными представлениями о нейромедиаторах как эндогенных регуляторных маркерах парных областей больших полушарий [39, 78, 177] и мозгового ствола [76, 120]. В связи с существованием в респираторных нейросетях асимметрии распределения адренорецепторов их унилатеральная блокада или стимуляция различным образом отражаются на чувствительности билатеральных пулов дыхательных нейронов к афферентным сигналам, в том числе к влияниям лимбической коры.

Значение дофаминергических механизмов. Существенный вклад в реализацию регулирующего действия лимбической коры на паттерны внешнего дыхания и ритмической активности дыхательных мышц вносят бульбарные дофаминергические механизмы, функционирующие в различных областях дыхательного центра, в том числе в районах вентральной и дорсальной респираторных групп [310, 331]. Согласно литературным данным, при внутривенном и интрацеребровентрикулярном введении дофамина и его агонистов возможны разнообразные респираторные реакции, среди которых наиболее часто отме-

чаются снижение легочной вентиляции, уменьшение дыхательного объема, рост частоты дыхания, а также бифазические ответы в виде смены брадипноэ на тахипноэ [292, 308]. При локальном воздействии дофамина и его агонистов на респираторный отдел ядра одиночного пути и двойное ядро возможно увеличение продолжительности обеих фаз дыхательного цикла (особенно вдоха) и уменьшение частоты дыхания [41]. В целом исследователи делают вывод о различной роли периферических и центральных дофаминергических структур в процессах регуляции дыхания [305, 370], в том числе о неоднозначном физиологическом значении дофаминовых рецепторов *D1*- и *D2*-типа. Полная ясность в понимании интимных механизмов вовлечения дофамина в управление деятельностью функциональной дыхательной системы до сих пор отсутствует.

Подтверждением участия дофаминергических структур вентральной респираторной группы в опосредовании лимбико-фугальных влияний на дыхание является динамика эффектов электростимуляции п. 24 у крыс в течение 30 минут после микроинъекции $0,2 \text{ мкл } 10^{-6} \text{ M}$ раствора дофамина гидрохлорида (*Sigma*) в область двойного ядра.

Основная закономерность, обнаруженная в ходе этой серии исследований, заключалась в том, что активация *D*-рецепторов указанной области дыхательного центра приводила к ослаблению тормозного действия передней лимбической коры на залповую активность инспираторных мышц. Наиболее показательными были изменения величин межзалповых интервалов на электромиограммах, а также рассчитанных по ним значений доли вдоха и частоты дыхания.

Как свидетельствует рис. 5.5, эффекты снижения доли инспирации в дыхательном цикле и ослабления частоты дыхания при раздражении поясной извилины после инъекции дофамина в двойное ядро имели существенно меньшую выраженность, чем до инъекции. Из диаграмм (рис. 5.5) также видно наличие определенной зависимости между выраженностью респираторных эффектов, вызываемых стимуляцией поясной извилины, и продолжительностью действия экзогенного дофамина на двойное ядро и, таким образом, уровнем активности его *D*-рецепторов.

Факт существования подобной зависимости, по нашему мнению, является убедительным доказательством того, что при увеличении концентрации дофамина в области двойного ядра имеет место модуляция чувствительности респираторных нейронов к афферентным импульсам различной модальности [41, 44], в частности, снижается чувствительность к тормозным и повышается — к возбуждающим центрифугальным сигналам.

Итак, полученные данные позволяют считать, что при активации D-рецепторов в районе вентральной респираторной группы создаются оптимальные условия для реализации лимбико-фугальных влияний на локальные бульбарные респираторные нейросети и даже возможно повышение устойчивости их деятельности. На это как раз и указывает характер изменений респираторной активности при стимуляции лимбической коры на фоне инъекции дофамина в район двойного ядра.

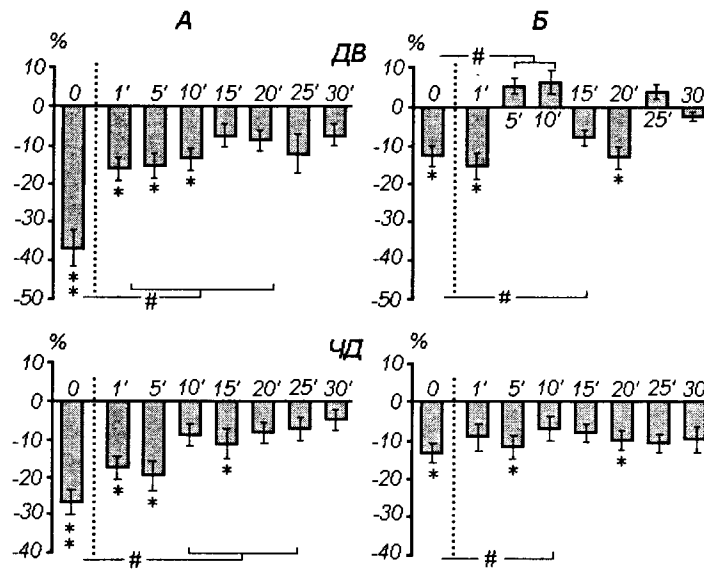


Рис. 5.5. Изменение (в % от исходного уровня) величин электромиографических эквивалентов доли вдоха (ДВ) и частоты дыхания (ЧД) при электростимуляции передней области поясной извилины до (0) и в разные сроки (1–30') после микроинъекции раствора дофамина в правое (А) и левое (Б) двойные ядра крыс (по оси абсцисс – время экспозиции в мин): «*» – достоверные различия с исходными значениями (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; парный t -тест); «#» – достоверные различия между эффектами стимуляции до и после микроинъекции (# – $p < 0,05$; парный t -тест)

Дофаминергическая медиация включена в реализацию лимбических влияний на дыхание и на уровне дорсальной респираторной группы. Об этом свидетельствуют результаты исследований, выполненных на крысах, у которых регистрировали биоэлектрическую активность наружных межреберных мышц при электростимуляции п. 24

поясной извилины до и после микроинъекции 10^{-6} M раствора апоморфина гидрохлорида (*Sigma*), являющегося агонистом *D*-рецепторов, в вентролатеральную часть ядра одиночного пути.

Эксперименты показали, что активация дофаминцептивных структур дорсальной респираторной группы апоморфином закономерно изменяла характер ответов инспираторных мышц на раздражение п. 24. Модулирующее действие апоморфина проявлялось в изменении направленности эффектов стимуляции поясной извилины. Наиболее заметны эти преобразования были при раздражении коры в интервале с первой по пятую минуты после инъекции агониста *D*-рецепторов.

Различия в характере отклонений отдельных параметров биоэлектрической активности дыхательных мышц при раздражении поясной извилины до и в течение 10 минут после инъекции апоморфина в ядро одиночного тракта отражены гистограммами на рис. 5.6. Из рисунка видно, что стимуляция апоморфином *D*-рецепторов в районах как правого, так и левого ядер одиночного пути ограничивала угнетающие и усиливала облегчающие влияния передней лимбической коры на премоторные инспираторные нейроны дорсальной респираторной группы. Об этом свидетельствовало увеличение длительности инспираторных разрядов наружных межреберных мышц в сочетании с приростом электрофизиологических эквивалентов доли вдоха и частоты дыхания.

С наибольшей достоверностью модулирующее действие агониста *D*-рецепторов в отношении эффектов стимуляции поясной извилины отмечалось при инъекциях в правое ядро одиночного пути. С учетом разнообразия типов *D*-рецепторов в районе вагосолитарного комплекса [310] считаем, что одним из объяснений доминирования правосторонних эффектов действия апоморфина может служить неравноценная организация дофаминергических механизмов в симметричных локусах дорсальной респираторной группы. Данное предположение основано на сведениях об асимметричном распределении дофамина в других структурах мозга [193].

Весьма интересным аспектом, обнаруженным в ходе исследований, является также то, что модуляция влияний, оказываемых лимбической корой на параметры дыхания в условиях возбуждения *D*-рецепторов ядра одиночного пучка, имела заметно большую выраженность, чем при действии дофаминомиметиков на двойное ядро.

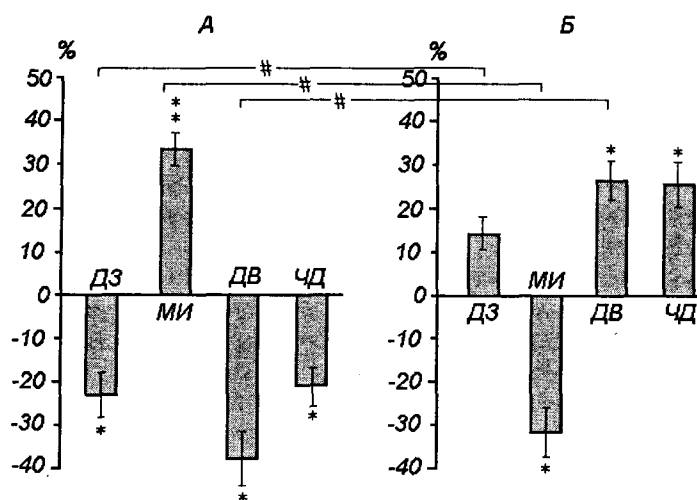


Рис. 5.6. Изменения (в % от исходного уровня) параметров биоэлектрической активности наружных межреберных мышц у крыс при раздражении дорсального поля правой поясной извилины до (А) и после (Б) микроинъекции раствора апоморфина в гомолатеральное ядро одиночного тракта: ДЗ – длительность залпа; МИ – межзалповый интервал; ДВ и ЧД – электромиографические эквиваленты доли вдоха и частоты дыхания; «*» – достоверные различия с исходными значениями (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; парный t -тест); «#» – достоверные различия между эффектами стимуляции лимбической коры до и после инъекции апоморфина (# – $p < 0,05$; парный t -тест)

При объяснении этого различия следует исходить из того, что ядро одиночного пути есть центральная релейная область, интегрирующая афферентные входы, в том числе дофаминергической природы, от каротидных хеморецепторов [206], сосудистых и сердечных барорецепторов, стреч-рецепторов легких [207, 334, 349]. Кроме того, ядро одиночного пути получает множественные проекции из инфраламбической коры и отделов мозгового ствола [115, 118, 309, 350]. При этом показано, что важным механизмом, ограничивающим активность локальных нейросетей и нарушающим распространение потенциалов действия от ядра одиночного пучка к другим регионам ствола, может служить дофаминергическое подавление спонтанных постсинаптических потенциалов [331].

То есть на уровне ядра одиночного пучка, в отличие от двойного ядра, имеется гораздо больше возможностей для взаимодействия дофаминергических механизмов как с самими дыхательными нейрона-

ми [308], так и с аксональными проекциями, переключающими влияния лимбической коры на дыхательные нейроны солитарного комплекса и на вступающие сюда дендритные арборизации нейронов других респираторных групп [245]. Благодаря такой организации ядро одиночного пучка и вагосолитарный комплекс в целом играют существенную роль не только в автоматической регуляции дыхания по отклонению, но и в реализации управляющих супрабульбарных влияний на дыхательный центр, т. е. в его регуляции по возмущению.

Основываясь на результатах собственного исследования и данных научной литературы, считаем, что усиление облегчающего и ослабление тормозного действия поясной извилины на дыхание при введении дофаминомиметиков в дыхательный центр связано с различной степенью активации *D1*- и *D2*-подобных рецепторов. Хорошо известно, что эти рецепторы функционально гетерогенные [124], что проявляется и в плане регуляции дыхания. Как показано в отдельных работах, при возбуждении *D1*- и *D2*-рецепторов соответственно происходит усиление и угнетение вентиляции [298, 305]. При этом, опираясь на сведения о распределении дофаминцептивных структур в мозге, можно допустить, что в респираторный контроль на уровне ядра одиночного пути более широко вовлечены *D2*-подобные рецепторы, которые превалируют здесь над *D1*-сайтами [331].

Допустимо считать, что *D2*-рецепторы не только обеспечивают торможение в пределах респираторной нейросети, но и включены в осуществление тормозных влияний на дыхательные нейроны со стороны висцерального поля лимбической коры. В свою очередь, активирующие лимбико-фугальные посылки, вероятно, опосредуются рецепторами *D1*-типа. В качестве комментария следует заметить, что данное предположение нельзя полагать единственно верным, так как известно, что в некоторых структурах мозга дофамин, действуя через пресинаптические *D1*-подобные рецепторы, подавляет синаптическую передачу возбуждения с одних нейронов на другие [199].

Наконец, поскольку модулирующее действие дофамина и апоморфина в отношении эффектов стимуляции лимбической коры выразилось в усилении ее активирующих влияний на дыхание, что наиболее заметно проявлялось при инъекциях агонистов в ядро солитарного тракта и двойное ядро правой половины мозга, то можно говорить о некотором доминировании *D1*-рецепторов в правосторонних респираторных ядрах.

Значение холинергических механизмов. Среди трансмиссионных механизмов, регулирующих вегетативные процессы, вызывает интерес холинергическая система, дисфункции которой на центральном

уровне могут служить причиной дестабилизации ритма дыхания, нарушения респираторных рефлексов и снижения адаптивных возможностей дыхательного центра. Участие холинергической нейротрансмиттерной системы в регуляции и модуляции ритмики дыхания подтверждается наличием холинергических волокон и мест связывания ацетилхолина, в т. ч. мускариновых (М-) и никотиновых (Н-) холинорецепторов в районе дыхательного центра [218, 219, 431].

С использованием методов автордиографии и гистохимии выявлено наличие Н-холинорецепторов в ядре одиночного тракта и вентролатеральной медулле. Высокая плотность Н- и М2-подобных холинорецепторов показана для вентральной респираторной группы [204]. Установлено, что Н-рецепторы вовлечены в передачу возбуждения в синаптических контактах дыхательных мышц, контролируют тонус гладкой мускулатуры трахеи и синхронизируют разряды респираторных мотонейронов. Возбуждение М-холинорецепторов сопровождается увеличением глубины дыхания и вентиляции легких [204, 219]. Воздействие на центральные структуры высоких концентраций блокаторов М-холинорецепторов вызывает апноэ и гиперкапнию; использование селективных М-антагонистов указывает на возможную роль в этих реакциях мембранных сайтов как М1-, так и М2-типа [371].^{*} Эти данные говорят о том, что холинорецепторы включены в центральные механизмы регуляции ритма и паттерна дыхания, а кроме того, могут функционировать как центральные хемосенсоры.

С целью изучения роли холинергической нейротрансмиссии в реализации влияний лимбической коры на деятельность дыхательного центра нами были проанализированы модификации реакций внешнего дыхания у крыс в ответ на электростимуляцию п. 24 передней области поясной извилины в условиях активации холинорецепторов в области двойного ядра. Последняя достигалась путем микроинъекций в указанное ядро 0,2 мкл 10^{-6} М раствора ацетилхолина гидрохлорида (*Sigma*). Главным итогом этих исследований явилось установление того факта, что сочетанное применение электростимуляции и инъекции фармакологического агента приводило к более значительным перестройкам паттерна дыхания, чем отдельно производимая стимуляция поясной извилины.

Качественные и количественные особенности модулирующего действия холинергической медиации на респираторные эффекты, вызываемые стимуляцией лимбической коры, отражены гистограммами на рис. 5.7.

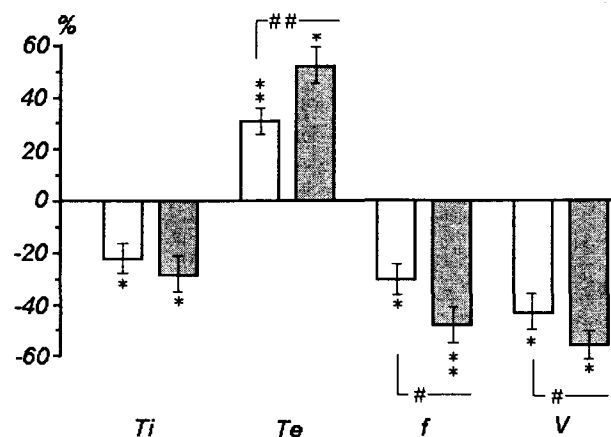


Рис. 5.7. Изменения (в % от исходного уровня) параметров паттерна внешнего дыхания у крыс при раздражении передней области правой поясной извилины до (белые столбики) и после (серые столбики) микроинъекции раствора ацетилхолина в правое двойное ядро: T_i – длительность инспирации; T_e – длительность экспирации; f – частота дыхания; V – легочная вентиляция; «*» – достоверные различия с исходными значениями (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; парный t -тест); «#» – достоверные различия между эффектами стимуляции до и после инъекции (# – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; парный t -тест)

Представленный рисунок демонстрирует, что при раздражении коркового п. 24 правой гемисферы после введения ацетилхолина в правое двойное ядро отмечалось гораздо более выраженное торможение дыхания, чем при раздражении коры до инъекции. Данный эффект формировался в первую очередь за счет более существенного (в среднем на 17,3 %, $p < 0,05$; парный t -тест) удлинения экспираторной фазы, снижения частоты дыхания и в итоге уменьшения легочной вентиляции (рис. 5.8).

Очевидной причиной наблюдаемых различий является фармакологическое изменение уровня активности холинореактивных элементов двойного ядра, предшествующее раздражению поясной извилины. Такое заключение продиктовано тем, что ответы на раздражение лимбической коры менялись по мере экспозиции ацетилхолина, а наиболее выраженное преобразование реакций дыхания на стимуляцию п. 24 по срокам совпадало с максимумом ответа на действие самого медиаторного вещества.

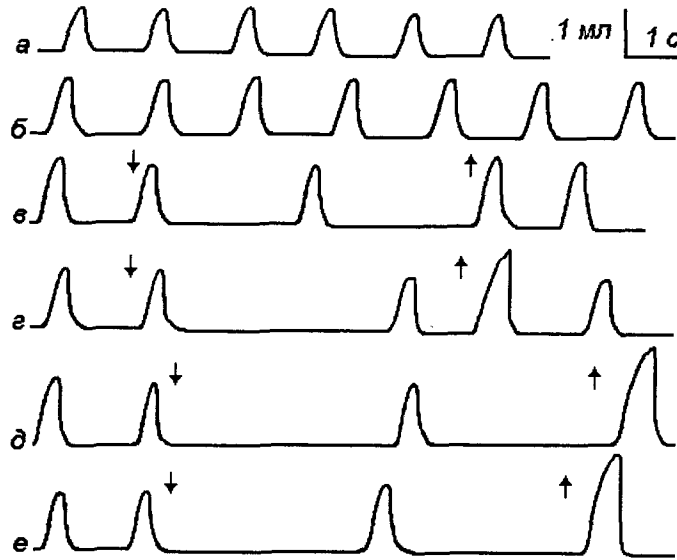


Рис. 5.8. Изменение паттерна внешнего дыхания у крысы при электростимуляции передней области правой поясной извилины в разные сроки после микроинъекции 0,2 мкл 10^{-6} М раствора ацетилхолина в правое двойное ядро: а — спирограмма в исходном состоянии; б — через 1 минуту после микроинъекции; в, г, д, е — при электростимуляции поясной извилины соответственно через 1, 5, 10 и 15 минут после микроинъекции ацетилхолина в двойное ядро. Стрелками отмечено начало и окончание стимуляции

Максимальные респираторные эффекты обычно формировались через 10–15 минут после инъекции ацетилхолина в двойное ядро и, как видно из представленного выше рис. 5.8, проявлялись, главным образом, пролонгацией фазы экспирации. Преобразования в характере изменений инспираторной фазы в этих условиях оказались менее существенными. Допускаем, что это является следствием большей реактивности экспираторных нейронов по отношению к тормозным эфферентным влияниям лимбической коры, которые наслаиваются на ингибирующий эффект ацетилхолина [47, 110].

Сложный характер реакций внешнего дыхания при стимуляции п. 24 на фоне микроинъекции ацетилхолина в двойное ядро может быть связан с тем, что тестируемая область дыхательного центра содержит различные типы нейронов [204, 300], на мембранах которых представлены холинорецепторы разных классов. Возможно, что у крыс

цингулофугальные проекции вступают в район двойного ядра с наибольшим сосредоточением М1-холиноцептивных структур, опосредующих подавление ритма и глубины дыхания [205].

Резюме. Обобщая полученные результаты, считаем возможным утверждать, что в сложной полихимической системе эндогенных регуляторов, обеспечивающих нейротрансмиссию в бульбарной респираторной нейросети, важнейшую роль играют ацетилхолин и биогенные амины (адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин). Эти медиаторы вносят существенный вклад в процессы реализации нисходящих цингулофугальных влияний на респираторные нейроны, тем самым вовлекаясь в формирование режимов дыхательной активности в условиях изменения интенсивности экзогенных драйвов, воздействующих на дыхательный центр.

Полагаем, что при изменении активности бульбарных медиаторных механизмов возможны сдвиги нейрональной возбудимости дыхательного центра, что лежит в основе модуляции его чувствительности к влияниям со стороны топографических полей лимбической коры. При этом холин-, серотонин- и адренергические механизмы на уровне дорсальной и вентральной респираторных групп при своем возбуждении способствуют, главным образом, усилению тормозного действия лимбической коры на дыхание [40, 42, 47]. Что касается дофаминергических структур, то они модулируют лимбико-фугальные влияния на дыхательный центр преимущественно по активирующему типу [41].

5.3. ГАМКергическая система и ее участие в центральных механизмах регуляции дыхания

Распределение и метаболизм ГАМК в мозге. На сегодняшний день считается, что ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) тем или иным способом вовлечена в функционирование почти 70 % нейронов мозга и является основным нейромедиатором, обеспечивающим торможение в центральной нервной системе [139, 332, 333]. При этом в нейрорепердаче задействовано всего 10–30 % ГАМК, а 70–90 % участвует в метаболизме. Содержание ГАМК в мозге у различных видов животных составляет 1–3 мкМ на 1 г свежей ткани и заметно варьирует в различных отделах центральной нервной системы, что позволяет сделать предположение об участии этого нейрорепердатчика в специфических функциях нервной системы [191, 229, 263].

В ходе гистохимических исследований на мозге крыс выявлено, что на ранних этапах индивидуального развития организма (ГАМК обнаруживается уже у 15-дневных эмбрионов) эта аминокислота оказывает возбуждающее действие на нейроны. Впервые такой нейроактивный эффект медиатора был обнаружен в гиппокампе [200, 365], а впоследствии подтвердился на нейронах практически всех структур развивающегося мозга. Установлено, что активация ГАМК-рецепторов в незрелых нейронах приводит к деполяризации мембраны (вместо гиперполяризации), которая превышает порог генерации потенциала действия [393]. В раннем онтогенезе паттерн активности в гиппокампе характеризуется периодическими разрядами, которые определяются синергичным возбуждающим действием ГАМК и глутамата на нейроны [159]. С возрастом меняется также характер распределения чувствительных элементов ГАМКергической системы. К примеру, известно, что в черном веществе у новорожденных крыс число ГАМК_B-рецепторов в 3–5 раз больше, чем у взрослых особей [286]. Обратная зависимость найдена для мозжечка и гиппокампа.

Установлено, что ГАМК образуется в нейронах, как правило, из глутамата под действием фермента глутаматдекарбоксилазы путем отрыва карбоксильной группы [74, 442, 443]. По мнению исследователей, экспрессия данного фермента существенно меняется в зависимости от уровня активности нейрона, что указывает на определенную роль в регуляции непосредственно ГАМКергической передачи.

Транспорт ГАМК из цитоплазмы в везикулы осуществляется транспортерами, работа которых обеспечивается протонным градиентом при помощи везикулярных АТФаз. Особенность этого транспорта состоит в том, что сначала по протонному градиенту движутся анионы Cl^- , которые затем обмениваются на анионы ГАМК. Белок, обеспечивающий этот обмен, пока еще не определен [285], но так как в ряде ГАМКергических терминалей данный транспортер отсутствует, то, возможно, он не является абсолютно необходимым для упаковки ГАМК в везикулы [137]. Захват ГАМК в синаптической щели осуществляется семейством транспортеров (*GAT-1*, *GAT-2*, *GAT-3*, *GAT-4*), которые локализируются как в астроцитах, так и на самих нейронах [329, 425, 452]. Селективные модуляторы этих транспортеров влияют на ГАМКергическую передачу.

Рецепторы ГАМК. Установлено, что свое действие в мозге ГАМК реализует через три основные группы молекулярных рецепторов — ионотропные рецепторы типа ГАМК_A и ГАМК_C, а также метаботропные рецепторы типа ГАМК_B [212, 362]. В настоящее время классификация ГАМК-рецепторов уточняется [84, 139] в связи с выделением четвертого типа рецепторов — ГАМК_D [393].

ГАМК_A-рецепторы у млекопитающих, согласно современным данным, содержат как минимум 19 субъединиц, которые сгруппированы в восемь типов: α (1-6), β (1-3), γ (1-3), δ , ϵ , π , σ и ρ (1-3). Каждая субъединица состоит из внеклеточного *N*-концевого фрагмента, четырех трансмембранных доменов (*ТМ 1-4*) и большого цитоплазматического фрагмента [75, 413]. В конечном счете ГАМК_A-рецепторы представляют собой лиганд-активируемые хлорные каналы, образованные комбинациями указанных субъединиц, что обуславливает существование множества изоформ данного вида рецепторов. Каждая из изоформ образована пятью субъединицами, которые, в свою очередь, формируют ионофор [332, 380, 381]. Наиболее распространена комбинация $2\alpha+2\beta+1\gamma$, а сочетание субъединиц $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ характерно для 60 % всех ГАМК-рецепторов мозга. Для лимбической системы, коры больших полушарий и стриатума наиболее типична комбинация $\alpha_1\beta_2\gamma_2$, которая встречается примерно у 20 % ГАМК_A-рецепторов мозга [411]. Предполагается, что γ - и δ -субъединицы не входят совместно в состав одного рецептора. Показано, что γ -субъединицы взаимодействуют с гефрином (цитоскелетным белком), который способствует фиксации ГАМК-рецептора в синаптической щели, тогда как δ -субъединицы располагаются в рецепторах, находящихся преимущественно вне синапсов [269].

Композиция субъединиц определяет физиологические свойства ГАМК_A-рецепторов, например кинетику их активации и десенситизации [75, 137, 429]. В ионотропном ГАМК_A-рецепторе существуют несколько модуляторных сайтов, которые отличны от сайта связывания агониста. Вещества, воздействующие на данные сайты, повышают или, наоборот, снижают эффективность активации ГАМК_A-рецепторов агонистом (рис. 5.9).

Некоторые исследователи отмечают, что ГАМК_A-рецепторы определяют «быстрый» компонент соответствующего синаптического тока. Канал ГАМК_A-рецептора проницаем для ионов хлора и в некоторой степени для бикарбонат-ионов, поэтому эффект активации данных рецепторов зависит от электрохимического градиента указанных ионов на постсинаптической мембране. Необходимый градиент ионов хлора поддерживается калий/хлорным котранспортером *KCC2*, который начинает выкачивать *Cl* наружу после реализации элементарного синаптического события [425].

Имеются многочисленные позитивные и негативные модуляторы ГАМК_A-рецепторов. К позитивным относятся ГАМК и ее агонисты (мусцимол, изогувацин), бензодиазепины, нейростероиды, барбитураты, этанол, лорекрезол и γ -бутиролактоны. Эти вещества активируют

хлорный ток через канал ГАМК_A-рецептора. В группу негативных входят антагонист ГАМК_A-рецептора бикикуллин, инверсные агонисты бензодиазепиновых рецепторов, нейростероидные антагонисты, ионы цинка, хемоконвульсанты-блокаторы ионофора (пикротоксин, пикротоксинин, коразол, пенициллин и другие лактамные антибиотики, а также тио-бутиролактоны и бициклофосфаты) [21, 75].

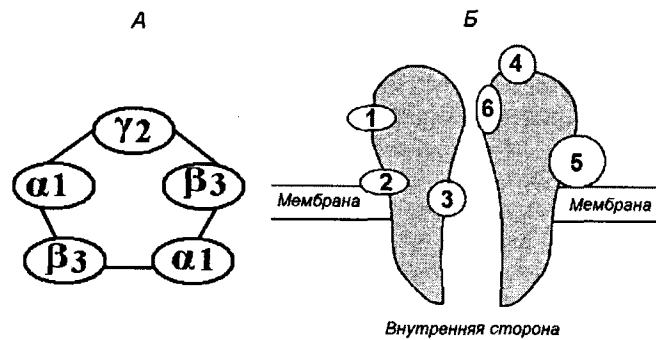


Рис. 5.9. Организация ионотропного ГАМК_A-рецептора (по [74] в модификации авторов): А — модель пятикомпонентного ионофора ГАМК_A-рецептора (вид сверху); Б — локализация сайтов связывания бензодиазепинового ГАМК_A-рецепторного комплекса (вид сбоку): 1 — барбитуратный сайт; 2 — стероидный сайт; 3 — ионофорный сайт; 4 — сайт ГАМК; 5 — бензодиазепиновый сайт; 6 — сайт других модуляторов

Эффективность действия многих блокаторов ГАМК_A-рецепторов зависит от состояния ионофора (закрыт или открыт) [75]. Ионофорная область ГАМК_A-рецептора имеет гетерогенную структуру, представляя собой кластер различных перекрывающихся и взаимодействующих сайтов [321, 333]. По мнению А.В. Калуева, следует выделять следующие типы сайтов связывания негативных модуляторов: пикротоксиновый, коразоловый, бициклофосфатный, бутиролактонный, пенициллиновый, лактамный, норборнанный и сайт связывания циклических пестицидов. При этом к позитивным участкам связывания можно отнести бензодиазепиновый и барбитуратный сайты. Установлено, что ГАМК_A-рецепторы с барбитуратными сайтами распространены в центральной нервной системе более широко, чем бензодиазепиновые рецепторы [74, 75, 224].

ГАМК_B-рецепторы представляют собой гетеродимеры, состоящие из двух субъединиц (1 и 2), каждая из которых необходима для осуществления рецепторных функций (рис. 5.10).

Лиганд-связывающий домен ГАМК_B-рецепторов расположен в области *N*-терминального внеклеточного фрагмента субъединицы 1, тогда как субъединица 2 связана с внутриклеточным *G*-белком и обеспечивает его активацию [382]. ГАМК_B-рецепторы могут иметь как пре-, так и постсинаптическую локализацию [137, 289], и, скорее всего, они расположены на значительном расстоянии от места выброса медиатора и активируются ГАМК, покидающей синаптическую щель («перелив» ГАМК или *GABA spillover*) [413]. При этом считается, что для достижения внеклеточной концентрации ГАМК, достаточной для активации данных рецепторов, необходимо одновременное возбуждение нескольких ГАМКергических синапсов [139, 423].

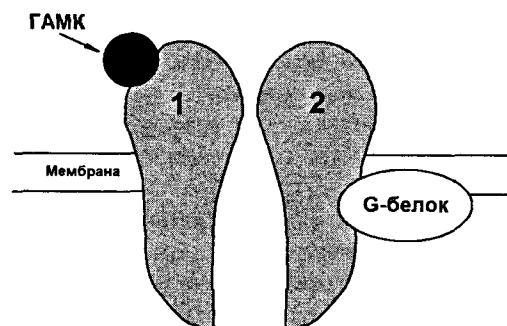


Рис. 5.10. Схематическое изображение метаботропного ГАМК_B-рецептора (по [74] в модификации авторов): 1 и 2 — трансмембранные субъединицы, обеспечивающие функции рецептора посредством внутриклеточной сигнализации; черный кружок — лиганд-связывающий домен ГАМК

Пресинаптический эффект активации ГАМК_B-рецепторов заключается в подавлении высвобождения ГАМК в тормозных синапсах и глутамата — в возбуждающих [137]. При активации пресинаптических ГАМК_B-рецепторов происходит ингибирование аденилатциклазы, уменьшается пресинаптический вход ионов кальция, благодаря чему снижается высвобождение нейромедиаторов.

В постсинаптических локусах ГАМК_B-рецепторы запускают каскад реакций, ведущих к открыванию калиевых каналов, связанных с *G*-белком [382], за счет чего возникают медленные тормозные постсинаптические потенциалы, длящиеся сотни миллисекунд [417, 434]. Антагонистом ГАМК_B-рецепторов является баклофен. Эти рецепторы нечувствительны к действию ГАМК_A-лигандов мусцимола и бихукуллина.

ГАМК_C-рецепторы имеют гомомерную организацию, состоят только из ρ -субъединиц, которые делятся на три подкласса: $\rho 1$, $\rho 2$ и $\rho 3$. Данные субъединицы в наибольшем количестве сосредоточены в сетчатке глаза позвоночных, хотя обнаружены и в структурах центральной нервной системы [265, 266, 469, 477]. Не исключено, что ρ -субъединицы не образуют гетеромерных рецепторов с участием других субъединиц, но способны к формированию гомомерных рецепторов при экспрессии *in vitro*, в то время как у субъединиц *ГАМК_A-рецептора* (α , β , γ , δ , ϵ) такая способность выражена слабо. *ГАМК_C* и *ГАМК_A*-рецепторы различаются фармакологическими свойствами (рис. 5.11).

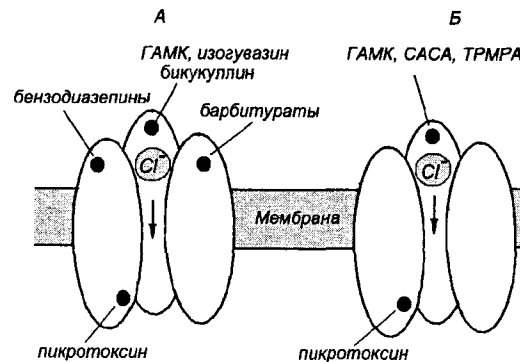


Рис. 5.11. Схема, иллюстрирующая механизмы действия фармакологических агентов на ионотропные *ГАМК_A*- (А) и *ГАМК_C*-рецепторы (Б); САСА – цис-аминокротоновая кислота; ТРМРА – 1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)метилфосфиновая кислота (по [137] в модификации авторов)

Одно из существенных различий между ионотропными классами *ГАМК*-рецепторов заключается в том, что *ГАМК_A*-рецептор быстро активируется и также быстро десенситизируется, тогда как *ГАМК_C*-рецептор активируется медленно и значительно менее склонен к десенситизации. Кроме того, для активации *ГАМК_C*-рецептора требуется гораздо меньшая концентрация нейромедиатора, чем для *ГАМК_A*-рецептора. Вероятно, с этим связана специфика фармакологического профиля *ГАМК_C*-рецепторов, а именно: нечувствительность к биккуллину, аллостерическим модуляторам и специфическим агонистам *ГАМК_A*-рецепторов.

В свою очередь, имеются специфические агонисты и антагонисты *ГАМК_C*-рецепторов, которые неэффективны в отношении рецепторов типа *ГАМК_A*. Так, агонистами *ГАМК_A*-рецепторов являются изо-

гувазин, ГАМК_С-рецепторов – ГАМК и цис-аминокротоновая кислота. Конкурентными антагонистами ГАМК_А- и ГАМК_С-рецепторов соответственно – бикикуллин и 1,2,5,6-тетрагидропиридин-(4-ил)метилфосфиновая кислота, которые также действуют на сайты связывания агонистов. Неконкурентный антагонист ГАМК_А- и ГАМК_С-рецепторов пикротоксин действует на участок внутри канала данных рецепторов, однако в отношении ГАМК_С-рецепторов указанный антагонист менее эффективен. Кроме того, ГАМК_А-рецепторы имеют сайты аллостерических модуляторов – бензодиазепинов и барбитуратов, тогда как у ГАМК_С-рецепторов такие сайты отсутствуют [137, 194, 341].

В настоящее время допускается существование четвертого типа мембранных ГАМК-чувствительных структур – ГАМК_Д-рецепторов. Эти рецепторы были обнаружены в эмбриональной ткани цыплят как мембранные сайты, не проявляющие чувствительности к антагонистам ни ГАМК_А-, ни ГАМК_В-рецепторов, но при этом реагирующие на их агонисты. На этом основании было предложено выделять ГАМК_Д-рецепторы с ионной избирательностью канала, отличной от таковой ГАМК_А-рецепторов [137].

Имеющиеся в центральной нервной системе ионотропные и метаболитные ГАМК-рецепторы, образованные различными комбинациями субъединиц, обеспечивают целый ряд фармакологически и функционально различных видов торможения, которые лежат в основе деятельности нейронных популяций, вовлеченных в регуляцию поведенческих, соматических и вегетативных реакций организма.

Участие ГАМКергической системы в центральных механизмах регуляции дыхания. Согласно экспериментальным данным, ГАМКергические нейроны широко представлены во многих отделах центральной нервной системы животных и человека [180, 254]. В частности, высокая концентрация этой нейроактивной аминокислоты обнаружена в ядрах промежуточного мозга, бульбарной области и спинном мозге [289, 373, 416, 453], что служит основанием для постановки вопроса об участии ГАМК в управлении функцией дыхания, в том числе в механизмах возникновения дыхательного ритма.

По мнению ряда исследователей, особое место в формировании ритмической деятельности дыхательного центра имеют два медиатора, обеспечивающие процессы торможения в нервной системе – ГАМК и глицин [213, 220, 261, 348, 424, 431]. Согласно представлениям некоторых физиологов, ведущую роль в этих процессах, вероятно, играет ГАМК [131, 135]. Справедливость данной точки зрения подтверждается распространенностью ГАМК в структурах головного мозга [263,

289, 333, 417], где ее концентрация создается не только за счет выделения пресинаптическими терминалями в процессе передачи нервного импульса, но и за счет накопления как продукта ишемического и гипоксического метаболизма нейронов [153]. Этот факт убедительно свидетельствует о возможном участии ГАМК в развитии нарушений центральных механизмов регуляции дыхания и формировании его патологических паттернов [149].

Одним из свидетельств включения ГАМК в центральные механизмы регуляции дыхания можно считать резкое уменьшение респираторной активности при системном введении [10, 467], а также в условиях микроподведения ее растворов к отдельным дыхательным нейронам или их целостным популяциям [149, 204, 479]. Респираторные эффекты, вызываемые микроионофорезом и механическими микроинъекциями ГАМК и ее антагонистов в дыхательный центр указывают на роль данного медиатора в регуляции дыхания через структуры ядра одиночного пути [151], ретроамбигуального ядра [157], комплексов Бетцингера и пре-Бетцингера [80, 431], ретротрапециевидного ядра [236, 372, 373].

Имеется достаточное количество экспериментальных данных об участии ГАМК в механизмах формирования ритмики дыхания. Так, в условиях *in vitro* на мозге крыс установлено, что введение ГАМК в комплекс пре-Бетцингера (этой области многие физиологи отводят роль водителя респираторного ритма [247, 384, 426, 456]) вызывает снижение частоты дыхания, тогда как блокада ГАМКергических рецепторов, напротив, приводит к ее увеличению [402, 431].

Задействованность ГАМКергической системы в формировании фазовой структуры дыхательного цикла подтверждается исследованиями Н.П. Александровой с соавт., в которых показано, что интравентрикулярное введение ГАМК анестезированным крысам вызывает у них дозозависимое уменьшение реакции дыхания на конечную экспираторную окклюзию, свидетельствующее о подавлении инспираторно-тормозящего рефлекса Геринга – Брейера [10].

Доказательства непосредственного вовлечения ГАМК в формирование нормальных и патологических типов дыхания были получены И.А. Таракановым с соавт. в ходе экспериментов с микроинъекциями самой аминокислоты и избирательного ГАМК_B-агониста баклофена в область ядра одиночного пути [151, 153]. Установлено, что оба вещества существенно замедляют дыхательные движения и приводят к формированию апнейстического дыхания, причем нарушения ритма дыхания под влиянием баклофена имеют большую выраженность и продолжительность, чем эффекты самой ГАМК. Кроме того, иссле-

дователи обнаружили, что введение ГАМК и баклофена в ядро одиночного пути препятствует проявлению респираторных эффектов последующей двусторонней ваготомии, что может свидетельствовать о блокировании действия механорецепторной импульсации при активации ГАМК_B-рецепторов и таким образом об их роли в управлении ритмичкой дыхания [150].

В исследованиях *in vivo*, выполненных на мышях с генетически измененными ГАМКергическими механизмами, продемонстрировано, что дефицит ГАМК приводит к формированию нерегулярного ритма дыхания, подобного удушью, сопровождаемого короткими поверхностными вдохами и одышкой [338]. В условиях *in vitro* показано, что после суперфузии бульбоспинальных препаратов мозга таких мышцей раствором ГАМК в концентрации 10^{-1} мкМ происходит частичное восстановление параметров инспираторной фазы дыхания. По мнению исследователей, ГАМКергическая передача несущественна для генерации дыхательного ритма, но она играет важную роль в формировании ритмической экспираторной активности интеркостальных и абдоминальных мышц в неонатальный период у крыс [312] и обеспечении стабильного инспираторного паттерна у новорожденных мышцей.

В ряде исследований, посвященных проблемам нейрохимической регуляции дыхания, указывается, что ГАМКергическая медиация на уровне бульбарного дыхательного центра принимает активное участие в реализации эффектов на дыхание со стороны отдельных структур конечного, среднего и заднего мозга [29, 59, 126].

Так, И.Д. Романовой установлено, что при микроинъекции ГАМК в ядра кортикомедиальной группы миндалина крыс имеет место стимуляция дыхания, в то время как аналогичное воздействие на базолатеральные ядра миндалина приводит к его угнетению. Одновременно обнаружен факт торможения дыхания после блокады бикикуллином специфических ГАМК_A-рецепторов в районах центрального и медиального ядер миндалина, что доказывает существование у наркотизированных крыс тонического активирующего влияния на дыхательный центр со стороны ГАМКергических механизмов, представленных в области миндалевидного комплекса [126, 127].

В экспериментальных исследованиях Р.А. Зайнулина получены свидетельства того, что у крыс ГАМК может участвовать в механизмах регуляции дыхания ядрами среднего мозга. Это доказывается изменением выраженности респираторных реакций, вызываемых электростимуляцией красного ядра и черной субстанции, после микроинъ-

екции блокаторов ГАМК-рецепторов пенициллина и бикикуллина в ядро одиночного пучка [59, 98].

В опытах В.И. Беякова показано, что уровень активности ГАМКергических механизмов в области дыхательного центра определяет характер влияний на дыхание со стороны сенсомоторной коры больших полушарий и ядер мозжечка [28, 29]. В частности, стимуляция ГАМК-рецепторов ядра одиночного пути и двойного ядра введением ГАМК усиливает выраженность тормозных влияний сенсомоторной коры и фастигиального ядра мозжечка на дыхание, а блокада ГАМК_A-рецепторов указанных респираторных ядер бикикуллином, наоборот, ограничивает эти влияния [94, 95].

Свое участие в процессах формирования ритма и паттерна дыхания ГАМКергическая система реализует в единстве с другими медиаторными механизмами, представленными в области дыхательного центра. В частности, имеются свидетельства того, что ГАМКергическая система у млекопитающих животных контролирует активность нейронов зоны А5, определяя тем самым характер влияний на дыхательный центр со стороны адренергической системы. Показано, что адреналиновое угнетение ритмики дыхания ослабляется ГАМК_A-антагонистами бикикуллином и пикротоксином, но не меняется при воздействии ГАМК_B-агониста баклофена. Эти данные подтверждают идею о том, что тормозное действие адреналина на дыхание осуществляется, главным образом, через возбуждение ГАМК_A-системы [186].

Большое клиническое значение, особенно в плане понимания роли ГАМК в механизмах возникновения патологических типов дыхания, имеют результаты исследований, которые подтверждают факт взаимодействия ГАМКергической и серотонинергической систем. Последняя, в свою очередь, привлекает внимание исследователей в аспекте изучения расстройств дыхательного ритма и выявления потенциальных механизмов, лежащих в основе таких фатальных респираторных нарушений, как синдромы «проклятия Ундины» и внезапной детской смерти во сне [330]. Например, имеются сведения о том, что во время сна наблюдается снижение активности серотонин-содержащих нейронов. Возможное объяснение данного явления заключается в активации поступающих к таким нейронам ГАМКергических входов, в результате чего происходит сужение просвета верхних дыхательных путей за счет ограничения респираторного драйва к гладкой мускулатуре их стенок [316]. Как у взрослого человека, так и у ребенка это может привести к обструктивному апноэ во сне, гипопноэ и вегетативному стрессу [330].

В научной литературе по рассматриваемой проблеме пока нет данных о непосредственном взаимодействии ГАМКергической и холинергической систем, но имеются интересные результаты некоторых экспериментов, свидетельствующие о том, что холинорецепторы синапсом стриатума и таламуса мышцей активны в отношении никотиновых сайтов гормона прогестерона, который одновременно является позитивным аллостерическим модулятором ГАМК_A-рецепторов [21, 332]. Это дает основание предполагать наличие аллостерических взаимодействий между ГАМК и ацетилхолином при их включении в регуляцию деятельности мозговых структур, управляющих дыханием.

В научных публикациях последних лет представлены морфологические и функциональные доказательства наличия самой ГАМК и других элементов ГАМКергической системы в начальных звеньях хеморецепторного контура регуляции дыхания, в частности в каротидных гломусах и местах локализации центральных хеморецепторов в области продолговатого мозга [238, 385]. В опытах на изолированных препаратах ствола мозга получены данные о чувствительности ГАМК_A-рецепторов ростральной части вентролатеральной медуллы к CO_2 и H^+ [236], что указывает на участие ГАМК в механизмах центральной хеморегуляции дыхания. Этот факт послужил толчком для изучения роли ГАМК в регуляции респираторного ритма не только в обычных условиях, но и при изменении химического состава атмосферного воздуха [153, 289, 372, 373].

На основании анализа литературных данных можно сделать заключение о непосредственной роли ГАМКергической системы в модуляции активности нервных структур, обеспечивающих формирование ритма и паттерна дыхания. В то же время сведения о механизмах вовлечения ГАМКергической медиации в управление дыханием на уровне функционально различных областей дыхательного центра пока недостаточны и разноречивы. Вполне очевидно, что необходима дальнейшая экспериментальная проработка данного вопроса, который входит также и в сферу наших научных интересов.

Цель нашей работы заключалась в изучении механизмов включения ГАМК в управление паттерном дыхания на уровне рострального и каудального отделов вентральной респираторной группы, анатомическими коррелятами которых являются амбигуальное (двойное) и ретроамбигуальное ядра соответственно. Были поставлены острые опыты на крысах, у которых регистрировали изменения паттерна внешнего дыхания при микроинъекциях в указанные ядра $0,2 \text{ мкл } 10^{-3} \text{ M}$ растворов ГАМК и биккуллина (*ICN Pharmaceuticals, Inc.*).

В ходе исследования установлено, что активация ГАМКергических механизмов в разных отделах вентральной респираторной групп вызывала неоднозначные изменения фазовой структуры дыхательного цикла. При локальных введениях ГАМК в амбигуальное ядро наблюдалась отчетливая тенденция к достоверному уменьшению длительности обеих фаз дыхания. Микроинъекции ГАМК в ретроамбигуальное ядро приводили к закономерному увеличению продолжительности инспираторной фазы, в то время как в изменениях экспирации какие-либо определенные тенденции отсутствовали.

Наблюдаемые эффекты отчасти можно объяснить, исходя из представлений о неоднородности нейронной структуры исследованных областей дыхательного центра [204, 300], специфики их внутрицентральных связей [180, 358, 359] и различной роли в механизмах формирования ритма и паттерна дыхания [133, 135, 204]. Возможно, укорочение длительности фаз дыхания при воздействии ГАМК на амбигуальное ядро связано с подавлением активности его инспираторных и экспираторных нейронов. В свою очередь, тенденция пролонгации вдоха при увеличении концентрации ГАМК в районе ретроамбигуального ядра может быть обусловлена торможением широко представленных здесь экспираторных нейронов в сочетании с компенсаторно-активацией инспираторных нейронов в других отделах дыхательного центра [45, 79].

Изменения объемных параметров паттерна дыхания при воздействиях ГАМК на роstralный и каудальный отделы вентральной респираторной группы также характеризовались некоторыми особенностями. В частности, дыхательный объем в обоих случаях возрастал, однако при инъекциях в ретроамбигуальное ядро ответ был почти 2 раза сильнее, чем при инъекциях в двойное ядро. Максимально выраженности этот эффект достигал, как правило, через 15–20 минут от начала воздействия медиатора, что отражено нативными спирорамами, представленными на рис. 5.12.

Что касается минутного объема дыхания, то его величина нарастала примерно в одинаковой степени при инъекции ГАМК как в роstralный, так и каудальный отделы вентральной респираторной группы. Однако если в первом случае увеличение легочной вентиляции происходило, главным образом, за счет увеличения частоты дыхания, то во втором — за счет роста дыхательного объема. Анализируя механизмы наблюдаемых изменений дыхания, следует отметить, что респираторные эффекты, вызываемые действием ГАМК на уровне функционально специализированных отделов вентральной респираторно

группы, могут осуществляться с участием ГАМК-рецепторов разных классов, среди которых наиболее важны ГАМК_A-сайты.

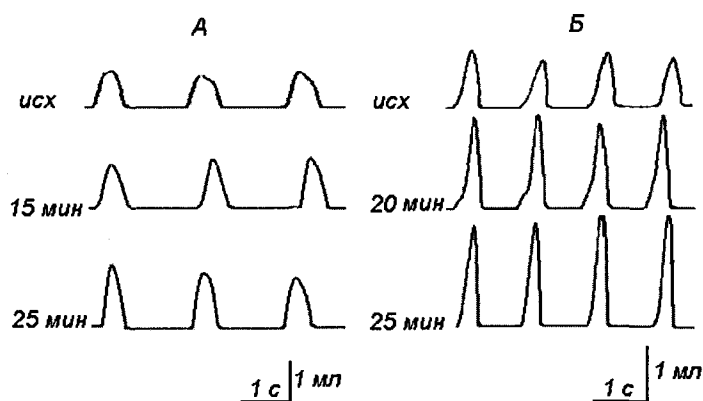


Рис. 5.12. Изменения паттерна внешнего дыхания у крыс после микроинъекций 10^{-3} M раствора ГАМК в ростральный (А) и каудальный (Б) отделы вентральной респираторной группы

В опытах с микроинъекциями в дыхательный центр раствора блокатора ГАМК_A-рецепторов бихукуллина нами было показано, что этот антагонист ГАМК вызывал изменения дыхания, прямо противоположные эффектам самого медиатора. На фоне блокады ГАМК_A-сайтов двойного ядра фиксировалось существенное увеличение длительности обеих фаз дыхательного цикла в сочетании со снижением частоты и объемов дыхания. Эти данные доказывают наличие в ростральной части вентральной дыхательной группы ГАМК_A-рецепторов и позволяют согласиться с мнением об их решающем значении в опосредовании тормозных влияний эндогенной ГАМК на ранние инспираторные и экспираторные нейроны [135, 151].

Таким образом, ГАМКергическая система играет существенную роль в регуляции дыхания, различным образом включаясь в механизмы формирования его ритма и паттерна на уровне функционально и анатомически дифференцированных отделов респираторной нейронной сети, а также участвуя в процессах передачи супрабульбарных влияний на структуры дыхательного центра.

5.4. Роль ГАМКергических механизмов миндалины в реализации ее влияний на дыхание

В рамках решения вопроса о роли ядер миндалины в регуляции дыхания заслуживает внимания изучение нейромедиаторных механизмов, обеспечивающих взаимодействие амигдалы и структур дыхательного центра. Особенности нейрохимической организации амигдаларного комплекса указывают на важную роль ГАМК как медиатора его интернейронов. Характерно, что высокая концентрация ГАМК обнаруживается во всех структурах миндалины [63, 342]. При этом многие исследователи всегда соотносили ГАМКергическую систему миндалины в основном с анализом афферентных сигналов, поступающих к ее ядрам [388, 410, 435, 449, 450]. Так например, установлено, что ГАМКсодержащие интернейроны контролируют активность афферентных проекций пирамидных клеток к миндалине [343, 367, 389].

В ряде работ продемонстрирована модуляция функции ГАМК-рецепторов латерального и базального ядер при стимуляции сенсорных амигдалопетальных путей [344, 450]. ГАМКергическая передача в структурах базолатеральной миндалины модулируется агонистами глутаматных рецепторов, а внеклеточный эндогенный глутамат тонически понижает активность ГАМКергических структур латерального и базального ядер [215]. Не исключено, что эти сложные нейрохимические взаимодействия на уровне нейронов миндалевидного комплекса определяют, отчасти, и характер эфферентных связей миндалины, том числе ее влияния на дыхательный центр.

Исходя из этого, нами была поставлена задача изучить характер респираторных реакций на локальную стимуляцию и блокаду ГАМК рецепторов ядер амигдалы в острых опытах на крысах. Для специфической стимуляции этих рецепторов применяли микроинъекции в ядро кортикомедиальной и базолатеральной групп миндалины раствора ГАМК, а с целью блокады в указанные ядра инъецировали раствор бикикуллина.

Изменения паттерна дыхания при микроинъекциях ГАМК и бикикуллина в ядра кортикомедиальной группы миндалины. В данной серии экспериментов у крыс изучали респираторные эффекты в условиях введения растворов ГАМК (10^{-6} M, 10^{-4} M и 10^{-2} M) и специфического антагониста ГАМК_A-рецепторов бикикуллина (10^{-4} M) в центральное, медиальное и кортикальное ядра амигдалы. В ходе исследовани

установлено, что при микроинъекциях ГАМК в указанные ядра формируются ответы преимущественно в виде усиления внешнего дыхания. Выраженность дыхательных реакций зависела от места микроинъекции и применяемой концентрации медиатора.

Введение ГАМК в центральное ядро миндалины закономерно приводило к росту легочной вентиляции. Наибольшие (почти в 2 раза превышающие исходный уровень) изменения данного показателя наблюдались при действии вещества в концентрации 10^{-6} М. При инъекции ГАМК в концентрации 10^{-6} и 10^{-4} М увеличение минутного объема дыхания происходило за счет возрастания частоты дыхания и дыхательного объема (рис. 5.13).

При действии на центральное ядро растворов ГАМК в концентрации 10^{-2} М рост легочной вентиляции осуществлялся, главным образом, за счет увеличения глубины дыхания. Наблюдаемое увеличение частоты дыхания при действии всех концентраций ГАМК происходило за счет укорочения длительности как вдоха, так и выдоха. К сказанному необходимо добавить, что респираторные реакции в случае инъекции ГАМК в центральное ядро закономерно имели большую выраженность, чем реакции при аналогичном воздействии на другие ядра кортикоталамической группы миндалины.

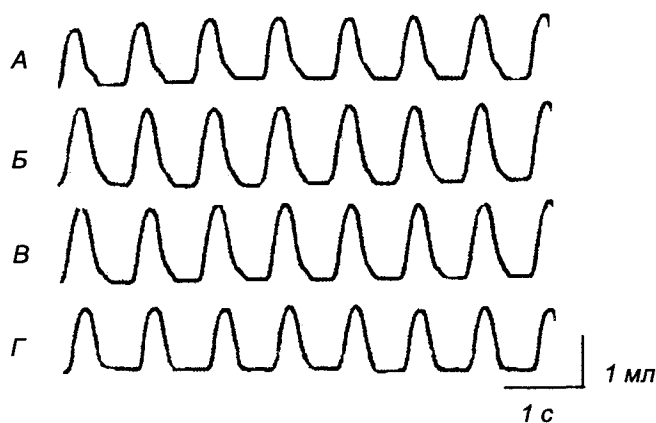


Рис. 5.13. Изменения дыхания при микроинъекции 10^{-6} М раствора ГАМК в центральное ядро миндалины: А — исходная спирограмма; Б, В, Г — спирограммы через 1, 25 и 45 минут после введения ГАМК

Микроинъекции ГАМК в концентрации 10^{-6} и 10^{-4} М в медиальное ядро миндалины также вызывали преимущественные сдвиги объемных показателей спирограммы (рис. 5.14). Минутный объем дыхания претерпевал значительные колебания в течение всего времени наблюдений. Первоначально, в интервале с 1-й по 5-ю минуты экспозиции вследствие возрастания дыхательного объема происходило увеличение легочной вентиляции, которое в случае воздействия ГАМК в концентрации 10^{-6} М могло достигать $35,3 \pm 11,4$ % ($p < 0,05$, парный t -тест относительно исходного уровня). Начиная с 10-й минуты экспозиции в силу уменьшения частоты дыхания наблюдалось снижение легочной вентиляции, которая к 40-й минуте практически возвращалась к исходному значению. Инъекции ГАМК в концентрации 10^{-4} и 10^{-2} в медиальное ядро миндалины не вызвали статистически значимых изменений легочной вентиляции.

Таким образом, из результатов проведенного исследования следует, что микроинъекции ГАМК в центральное ядро миндалины приводят к изменению как частотно-временных, так и объемных параметров паттерна дыхания. Следовательно, специфическая активация ГАМК-рецепторов центрального ядра миндалины может оказывать прямое или опосредованное модулирующее влияние как на респираторный ритмогенерирующий механизм, так и, причем в большей степени, на механизмы регуляции глубины дыхания. Что касается ГАМК-ергических механизмов медиального ядра миндалины, то они, вероятно, играют существенной роли в контроле респираторного ритма, но вовлекаются в регуляцию объемных параметров внешнего дыхания.

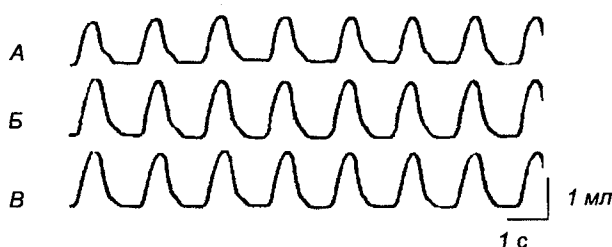


Рис. 5.14. Изменения дыхания при микроинъекции 10^{-6} М раствора ГАМК в медиальное ядро миндалины: А – исходная спирограмма; Б, В – спирограммы через 5 и 15 минут после введения ГАМК

При воздействии ГАМК на кортикальное ядро миндалины характер изменений паттерна дыхания напоминал реакции, вызываемые микроинъекцией этого вещества в медиальное ядро, однако в большинстве случаев наблюдаемые эффекты оказывались слабо выраженными и не достигали уровня статистической достоверности.

Оценивая молекулярные механизмы реализации эффектов ГАМК на уровне миндалины, надо уточнить, что в ее ядрах у млекопитающих животных обнаружены ГАМК-рецепторы двух типов, в том числе ГАМК_A- и ГАМК_B-сайты [248, 474], которые могут быть вовлечены в амигалдореспираторные взаимодействия.

С целью конкретизации роли отдельных типов ГАМК-рецепторов в реализации влияний амигалды на дыхательный центр, нами была выполнена серия исследований по изучению реакций дыхания на фоне микроинъекций в ядра миндалины специфического антагониста ГАМК_A-рецепторов бикакуллина.

После введения бикакуллина в ядра амигалды наблюдались изменения паттерна дыхания, в целом противоположные по своей направленности эффектам, зарегистрированным при инъекциях ГАМК. Наиболее заметные реакции отмечались при инъекции блокатора ГАМК_A-рецепторов в центральное ядро миндалины (рис. 5.15), менее выраженные — при воздействии на медиальное ядро. Введение бикакуллина в область кортикального ядра не вызвало достоверных изменений параметров паттерна дыхания.

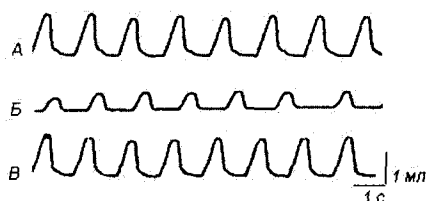


Рис. 5.15. Изменения дыхания при микроинъекции 10^{-4} М раствора бикакуллина в центральное ядро миндалины: А — исходная спирограмма; Б, В — спирограммы через 1 и 25 минут после введения бикакуллина

Характеризуя респираторные эффекты бикакуллина на уровне центрального ядра миндалины, следует указать, что уже на 1-й минуте экспозиции происходило заметное снижение интенсивности дыхания. Данный эффект формировался в основном за счет увеличения времени экспирации, которое к 20-й минуте действия антагониста могло

достигать $70,2 \pm 7,3$ % ($p < 0,01$, парный t -тест) от исходного фона. К этому же времени также увеличивалась длительность инспирации, однако максимум эффекта не превышал ($32,0 \pm 8,8$ %; $p < 0,01$, парный t -тест). Совокупность этих изменений сопровождалась уменьшением дыхательного объема в среднем на $40,7 \pm 4,3$ % ($p < 0,01$, парный t -тест) и частоты дыхания.

При воздействии ГАМК_A-антагониста на медиальное ядро амигдалы наблюдались несколько иные по направленности и выраженности респираторные эффекты (рис. 5.16). В частности, при блокаде ГАМК_A-рецепторов медиального ядра частота дыхания увеличилась (в среднем на $20,2 \pm 5,0$ %; $p < 0,05$; парный t -тест), а величина дыхательного объема, напротив, уменьшалась (на $32,89 \pm 10,01$ %; $p < 0,05$; парный t -тест). Общая продолжительность респираторных реакций укладывалась в 45-минутный интервал, при этом максимальные изменения указанных параметров дыхания отмечались в 20-й минуте экспозиции. Что касается других показателей спирограмм, то они в указанных условиях практически не менялись.

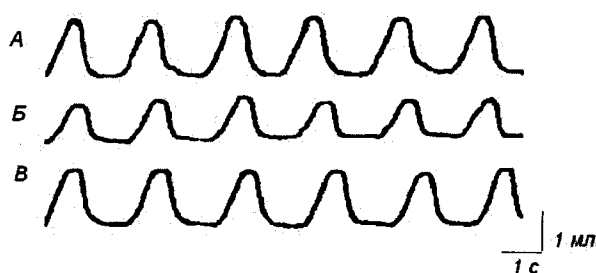


Рис. 5.16. Изменения дыхания при микроинъекции 10^{-4} М раствора биккукуллина в медиальное ядро миндалины: А – исходная спирограмма; Б, В – спирограммы через 1 и 25 минут после введения биккукуллина

Обобщая полученные нами экспериментальные данные, необходимо подчеркнуть, что в целом микроинъекции биккукуллина в центральное и медиальное ядра миндалины вызывали респираторные реакции, противоположные по направленности эффектам, развивающимся при микроинъекциях ГАМК. Данный факт со всей очевидностью свидетельствует о том, что влияния указанных ядер кортикомедиальной группы миндалины на дыхательный центр осуществляются участием специфических ГАМК-рецепторов А-типа. Одновременный эффект торможения дыхания после блокады специфических ГАМК-

рецепторов центрального и медиального ядер доказывает существование у наркотизированных крыс тонического активирующего влияния на дыхательный центр со стороны ГАМКцептивных структур изучаемой лимбической области. Что касается ГАМК_A-рецепторов кортикального ядра, то они, возможно, не так широко представлены в данной структуре или же не включены в механизмы контроля за деятельностью дыхательного центра.

Изменения паттерна дыхания при микроинъекциях ГАМК и бикикуллина в ядра базолатеральной группы миндалин. В данной серии экспериментов были изучены респираторные реакции у крыс при микроинъекциях ГАМК и ее антагониста бикикуллина в латеральное и базальное ядра миндалевидного комплекса.

В ходе наблюдений установлено, что введение ГАМК в область латерального ядра миндалин приводит к разнообразным изменениям паттерна внешнего дыхания. Наиболее эффективным в отношении формирования респираторных реакций оказался раствор ГАМК в концентрации 10^{-6} M, при инъекциях которого отмечались статистически значимые сдвиги параметров спирограмм. Типичным эффектом введения 10^{-6} M раствора ГАМК в латеральное ядро было значительное изменение продолжительности фаз дыхательного цикла, причем экспирация закономерно удлинялась, а инспирация, наоборот, укорачивалась (рис. 5.17).

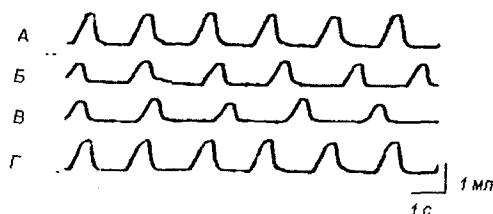


Рис. 5.17. Изменения дыхания при микроинъекции 10^{-6} M раствора ГАМК в латеральное ядро миндалин: А – исходная спирограмма; Б, В, Г – спирограммы через 1, 15 и 45 минут после введения ГАМК

Отмеченные эффекты начинали проявляться, как правило, через 5 минут после введения ГАМК, а к 20–25-й минутам достигали максимальной выраженности. В это время продолжительность выдоха увеличивалась на $58,3 \pm 3,8$ % ($p < 0,05$; парный t -тест) от исходного

уровня, а продолжительность вдоха к этому сроку экспозиции уменьшалась на $46,3 \pm 20,4\%$ ($p < 0,05$; парный t -тест). Наблюдаемые изменения фазовой структуры дыхательного цикла обуславливали уменьшение частоты дыхания максимально на $29,2 \pm 4,0\%$ ($p < 0,05$; парный t -тест) относительно исходных значений. Совокупность отмеченных сдвигов убедительно свидетельствует о торможении респираторного ритма и снижении эффективности дыхания.

Данное заключение находит свое подтверждение и в характере изменений амплитудных параметров спирограмм, латентные периоды которых были даже короче, чем таковые отклонений частотно-временных параметров. В частности, уже через 1 минуту после введения 10^{-6} М раствора ГАМК в латеральное ядро происходило достоверное уменьшение дыхательного объема, а максимальное изменение данного показателя (на $27,5 \pm 3,0\%$; $p < 0,05$; парный t -тест) регистрировалось на 5-й минуте экспозиции. Воздействие на изучаемое ядро раствором ГАМК более высоких концентраций (10^{-4} М и 10^{-2} М) не оказывало существенного влияния на характеристики респираторного паттерна.

Введение ГАМК в область базального ядра миндалина вызывало иные изменения паттерна дыхания. Характерно, что статистически значимые респираторные реакции наблюдались при действии более высоких концентраций раствора экзогенного медиатора (рис. 5.18) чем в случае латерального ядра.

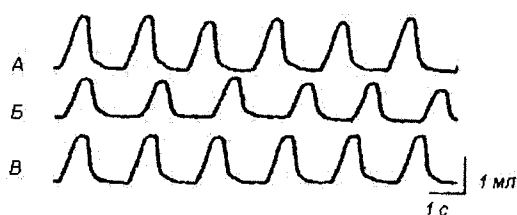


Рис. 5.18. Изменения дыхания при микроинъекции 10^{-4} М раствора ГАМК в базальное ядро миндалина: А – спирограмма до введения ГАМК; Б, В – спирограммы через 10 и 30 минут после введения ГАМК

Наиболее существенные реакции дыхания вызывал раствор ГАМК в концентрации 10^{-4} М, при инъекции которого в первую очередь менялись объемные параметры спирограмм. Так, ГАМК в указанной концентрации сразу же после введения в базальное ядро приводила к уменьшению минутного объема дыхания, а максимального изменения

данный показатель достигал к 10-й минуте наблюдений, когда его снижение составляло $23,8 \pm 7,5$ % ($p < 0,05$, парный t -тест) от начального уровня. Вместе с тем каких-либо значительных изменений частотных параметров паттерна дыхания при активации ГАМК-рецепторов на уровне базального ядра миндалины не происходило, поэтому в изменениях минутной вентиляции легких прослеживались те же тенденции, что и в динамике отклонений величин дыхательного объема.

В плане определения роли специфических ГАМК-рецепторов базолатеральной миндалины в регуляции дыхания были проведены эксперименты с микроинъекциями в ее отдельные ядра раствора бикукуллина. Результаты этих исследований показали, что введение данного ГАМК_A-антагониста как в область латерального, так и базального ядер не вызвало достоверных изменений параметров внешнего дыхания. Из этого следует, что свои эффекты на уровне базолатеральной миндалины ГАМК_A реализует не за счет ГАМК_A-сайтов, а посредством других типов рецепторов. Возможно, в этих процессах участвуют рецепторы ГАМК_B-типа, на наличие которых в миндалевидном комплексе указывается в ряде работ [183, 369, 394].

Резюме. Оценивая результаты воздействия нейротропных агентов на ядра кортикомедиальной и базолатеральной групп миндалины, необходимо указать, что все они отличаются высоким содержанием эндогенной ГАМК [63, 165, 377, 449]. Из этого следует, что ГАМК-ергическая система играет важнейшую роль в механизмах функционирования миндалины [363, 471]. При этом уровень активности ГАМКергических интернейронов в пределах указанной области мозга рассматривается как важнейший фактор регуляции собственной ритмической активности амигдалярных ядер [223, 242, 278, 420] и их влияний на другие отделы центральной нервной системы [367], в том числе на стволовые вегетативные центры, включая дыхательный.

В этом плане следует заметить, что в ряде работ были получены данные, свидетельствующие о том, что введение ГАМК в область миндалины приводит к выраженному снижению активности ее структур [242, 279, 419]. По всей видимости, респираторный эффект, зарегистрированный нами после введения ГАМК в структуры миндалины, также является результатом их угнетения и, как следствие этого, подавления тонических тормозных амигдалофугальных влияний на вегетативные центры ствола мозга.

Установленные нами особенности изменений паттерна внешнего дыхания у крыс при блокаде и активации ГАМК-рецепторов в ядрах

кортикомедиальной и базолатеральной групп миндалина свидетельствуют о неоднозначной роли ГАМКергических механизмов этих ядер в респираторном контроле. Вероятно, ГАМКергические структуры кортикомедиальной ядерной группы связаны с процессами усиления респираторной функции, в то время как на уровне ядер базолатеральной группы ГАМК включена в механизмы угнетения дыхания.

Кроме того, результаты проведенных исследований демонстрируют, что повышение уровня активности ГАМКцептивных структур (в частности базального ядра) вызывает весьма ограниченные изменения деятельности паттерноформирующих механизмов дыхательного центра. В отличие от этого эффекты стимуляции ГАМК-рецепторов латерального ядра миндалевидного комплекса способствуют более выраженным и разнообразным респираторным реакциям, свидетельствующим об изменении деятельности как ритмогенератора, так и паттерногенератора дыхательного центра. Опираясь на тот факт, что введение специфического блокатора ГАМК_A-рецепторов бикакуллина в область латерального и базального ядер не вызывало изменений параметров паттерна дыхания, мы предполагаем, что тормозные влияния ядер базолатеральной миндалина на дыхательный центр осуществляют преимущественно с вовлечением ГАМК_B-рецепторов.

По всей видимости, респираторные реакции, регистрируемые после введения ГАМК в структуры миндалевидного комплекса, являются результатом ГАМКергического угнетения нейронов миндалина и, как следствие этого, подавления тонических тормозных амигдалофугальных влияний на структуры ствола мозга. То обстоятельство, что при специфической химической стимуляции ядер миндалина не было различий в выраженности и направленности изменений паттерна дыхания, как это имело место при электрическом раздражении изучаемых структур, может указывать на то, что электростимуляция приводит к генерализованной активации различных нейротрансмиттерных структур миндалевидного комплекса. Например, известно, что кроме ГАМК [297, 394] в ядрах миндалина содержатся дофамин [189, 291, 410], серотонин [63, 165, 306], норадреналин [188, 190, 410], ацетилхолин [182, 311, 377, 378], глутамат [419, 435], гистамин [201] и другие медиаторы, а также нейропептиды.

Глава 6

Пути вовлечения ядер миндалины и полей лимбической коры в центральные механизмы регуляции дыхания

6.1. Принцип иерархии включения структур центральной нервной системы в регуляцию дыхания

Деятельность дыхательного центра находится под управляющим контролем структур нескольких уровней центральной нервной системы, взаимоотношения между которыми основаны на принципах синергизма и взаимозависимости, субординации и дублирования, благодаря чему достигается высокая степень надежности и устойчивости респираторного ритма в условиях воздействия специфических и неспецифических афферентных сигналов [33, 44, 97, 136]. При этом следует отметить, что, пожалуй, впервые идея синергизма структур мозга в плане управления деятельностью дыхательного центра прозвучала в трудах М.В. Сергиевского, который указывал, что высший (интегративный) уровень регуляции дыхания обеспечивается формированием лабильных ассоциаций нервных центров, локализованных в супрабульбарных отделах мозга и модулирующих режимы активности респираторной нейросети [142, 143, 145].

В последние годы в научной литературе, особенно отечественной, вновь стали появляться публикации о значении и механизмах вовлечения в регуляцию дыхания иерархически взаимодействующих супрабульбарных уровней центральной нервной системы. Изучается роль заднего мозга (варолиева моста [154, 174, 260] и мозжечка [28, 94]), среднего мозга (красного ядра, черной субстанции [59, 98] и околводопроводного серого вещества [307]), промежуточного мозга (в частности, отдельных ядер гипоталамуса [35, 52] и таламуса [6]), конечного мозга (миндалевидного комплекса [11, 16, 129, 156], различных областей старой и новой коры [5, 7, 9, 30, 40, 62, 198]).

Каждый из перечисленных супрабульбарных отделов центральной нервной системы занимает вполне определенное место в сложной

субординационной системе регуляции дыхания и обладает особыми структурно-функциональными и нейрохимическими связями с дыхательным центром продолговатого мозга и респираторными исполнительными нейронами спинного мозга [39, 144]. Это находит свое выражение в характере реакций дыхания при воздействии на указанные мозговые структуры, в том числе отделы лимбической системы.

Роль высшего иерарха в корпоративном объединении нервных центров, контролирующего дыхание, несомненно, играют лимбические корковые поля [33, 97]. Последние, являясь наиболее сложными и дифференцированными, выполняют по отношению к дыхательному центру и всей системе дыхания интегрирующую функцию, вырабатывают критерии оценки параметров внутренней среды в соответствии с внешними условиями существования [34, 145] и характером текущей деятельности организма [68, 69, 100, 158].

Роль миндалевидного комплекса в иерархической системе супрабульбарных структур, регулирующих дыхание, по-видимому, сводится к переключению и перераспределению лимбико-фугальных проекций, направляющихся к дыхательному центру. Также есть основания предполагать, что ядра миндалины осуществляют тонический модулирующий контроль деятельности дыхательных нейронов [128]. Следует заметить, что разнообразные респираторные эффекты, наблюдаемые при химической и электрической стимуляции ядер амигдалы, в значительной степени могут быть обусловлены усилением или ослаблением тонических амигдалобульбарных влияний [126].

Понимание биологического смысла респираторных эффектов, формирующихся при изменении морфофункционального состояния структур центральной нервной системы, невозможно без анализа связей между высшими уровнями мозга и различными отделами дыхательного центра. Это, в свою очередь, неизбежно ставит вопрос о необходимости моделирования иерархической организации системы регуляции дыхания [55, 57, 268, 414]. Такой подход позволяет максимально приблизиться к воссозданию целостной картины центральных механизмов управления респираторной ритмикой.

Подчиненность системы дыхания супрабульбарным влияниям в многом обусловлена особенностями распределения проекций от различных структур головного мозга к респираторным интер- и мотонейронам, вовлеченным в процессы инициации и прекращения вдоха [59, 98, 174, 196]. При этом нельзя забывать, что реакции системы дыхания на центральные стимулы неоднозначны и зависят не только от уровня локализации источника влияний, но и от типа реагирующего дыхательного нейрона и его места в респираторной нейросети [39, 230, 347].

В ряде работ продемонстрирована способность кортикальных и экстрапирамидных подкорковых структур напрямую контролировать активность выходных нейронов респираторной нейросети, например бульбоспинальных инспираторных нейронов [36, 59], а также диафрагмальных и интеркостальных мотонейронов [144, 260, 256]. Показано, что при стимуляции сенсомоторной коры и мезенцефальных ядер происходит коротколатентная активация эфферентных дыхательных нейронов, что отражает олигосинаптическую организацию поступающих к ним центрифугальных проекций [39, 288, 347].

Одним из убедительных свидетельств того, что бодрствующий мозг способен адекватно контролировать уровень вентиляции легких в обход автоматического дыхательного центра служит самоуправляемое дыхание [69, 116].

Таким образом, центральные пути, нисходящие к отделам респираторной нейросети, имеют многоканальную организацию, что обеспечивает параллельный супрабульбарный контроль активности медуллярных и спинальных дыхательных нейронов. Это создает дополнительный фактор устойчивости ритмики дыхания при флуктуациях функционального состояния центральной нервной системы или самой дыхательной системы в норме и при патологии.

Основываясь на экспериментальных данных о путях реализации супрабульбарных влияний на висцеральные функции [25, 169, 454, 464], а на также логических и теоретических построениях, моделирующих поведение реальных нейронных сетей [56, 221, 259], следует говорить о вероятностном характере взаимодействия дыхательного центра с высшими отделами центральной нервной системы. Именно такой тип внутрицентральных связей увеличивает степень надежности и пластичности функций иерархической системы регуляции дыхания.

Кроме того, устройство механизмов супрабульбарного контроля дыхательной функции ассоциируется с принципом информационной избыточности центрифугальных посылок, распространяющихся по нейронным системам мозга к сетям респираторных нейронов. Это представляется достаточно важным, поскольку значительная информационная избыточность, имеющая место в реальных условиях функционирования центральных нервных структур, также направлена на обеспечение устойчивой деятельности сложных нейронных конструкций мозга, к которым, безусловно, относится и дыхательный центр [364, 408].

6.2. Связи и механизмы взаимодействия ядер миндалевидного комплекса с дыхательным центром

Результаты наших исследований отчетливо демонстрируют, что миндалевидный комплекс является важным звеном в иерархической системе супрабульбарных структур, участвующих в регуляции деятельности дыхательной функциональной системы, в т. ч. активности бульбарного дыхательного центра. Доказательством этого заключены служат изменения характеристик внешнего дыхания, наблюдаемые при электростимуляции амигдаларных ядер и микроинъекциях в них растворов ГАМК и бикикуллина. При этом обращает на себя внимание определенная специфика изменений отдельных параметров паттерна дыхания, отмечаемая при воздействиях на топографически и филогенетически различные ядра миндалевидного комплекса. В наибольшей степени эта специфика касается изменений минутной вентиляции легких, которые могут происходить либо за счет различных по выраженности и направленности изменений амплитуды (глубины) вдоха, либо хотя и в менее выраженном виде, продолжительности выдоха. В изменениях длительности вдоха и частоты дыхания какой-либо достоверной зависимости от места стимуляции не прослеживается. Такая картина со всей очевидностью свидетельствует о том, что свои респираторные эффекты миндалина реализует посредством взаимодействия с центральными механизмами регуляции как ритма дыхания, так объемных параметров легочной вентиляции [15, 16], однако морфологическая функциональная организация этих взаимодействий неодинакова для разных ядер миндалины и зависит от их эволюционного возраста, локализации, цито- и миелоархитектоники, а также нейрохимических особенностей [72, 128].

Можно констатировать, что наиболее тесные связи с дыхательным центром имеет центральное ядро миндалины, при электрическом и химическом (инъекции ГАМК-активных веществ) раздражении которого развиваются максимально выраженные респираторные реакции. Данное обстоятельство, вероятно, обусловлено характером внутрицентральных взаимодействий центрального амигдаларного ядра, в частности особенностями распределения его проекций стволовых отделах головного мозга [86, 190, 415, 416]. В этом плане наиболее интересна дорсомедиальная часть центрального ядра, которая, являясь местом формирования нисходящих путей к структурам мозгового ствола, часто рассматривается исследователями как кана

реализации регуляторных влияний амигдалы на висцеральную сферу [88, 184, 350, 386].

Оценивая пути передачи влияний центрального ядра миндалины на структуры, обеспечивающие генерацию ритма и паттерна дыхания, также следует отметить факт наличия двусторонних прямых моносиноптических связей миндалины с образованиями продолговатого мозга, входящими в состав дыхательного центра (двойным ядром и ядром одиночного пути). Двусторонняя связь миндалины с дорсальным ядром вагуса и ядром одиночного пучка, имеющими непосредственное отношение к регуляции висцеральных функций, с одной стороны, обуславливает приток информации о состоянии внутренней среды организма, а с другой — обеспечивает висцеральное подкрепление адаптивного поведения. Весьма важно, что эти связи характеризуются солидным медиаторным разнообразием [188, 189, 190].

Анализируя организацию взаимодействий центрального ядра миндалины с функционально различными блоками дыхательного центра, следует напомнить, что характерная черта респираторных реакций при раздражении указанной лимбической структуры заключалась в динамике минутной вентиляции легких, происходящей, главным образом, за счет изменений дыхательного объема без существенных колебаний частоты дыхания. На основании этого можно заключить, что центральное ядро миндалины контролирует дыхание преимущественно через структуры дорсальной респираторной группы, нейроны которой, как известно из ряда работ, непосредственно участвуют в регуляции глубины дыхания [96, 209], но не в формировании дыхательного ритма [204]. Вполне возможно, что центральное ядро миндалины модулирует уровень активности и тем самым определяет количество инспираторных премотонейронов дорсальной респираторной группы, рекрутированных для инициации дыхательного акта. За счет такого механизма могут опосредоваться влияния данного ядра как на силу вдоха, так и на скорость инспираторного потока.

О возможности влияния амигдалы на упомянутую выше область дыхательного центра свидетельствуют результаты экспериментов, показывающих, что активность вагусных преганглионарных нейронов, иннервирующих периферические отделы дыхательной системы, находится под нисходящим контролем миндалины [87, 293]. В наших исследованиях данный факт подтверждается как характерными изменениями отдельных компонентов паттерна дыхания, развивающимися на фоне стимуляции центральной амигдалы, так и выраженным

модулирующим влиянием амигдалярных ядер (прежде всего центрального) на рефлекс Геринга — Брейера у крыс.

Ряд исследователей полагает, что центральное ядро миндалевидного комплекса служит важнейшей станцией, объединяющей структуры лимбической системы [4, 15, 463]. Одной из главных проекционных областей центрального, а также кортикального и медиального ядра миндалины является гипоталамус, в частности его латеральные и вентромедиальные области. Раздражение этих областей гипоталамуса кошек оказывает выраженное влияние на активность инспираторных, экспираторных и ретикулярных нейронов продолговатого мозга, причем, как отмечают исследователи [35, 36], в этих условиях возможны как усиление, так и угнетение нейронной активности. Таким образом, не исключено, что сдвиги параметров паттерна дыхания при стимуляции кортикомедиальной ядерной группы миндалины могут быть результатом изменения функционального состояния структур гипоталамуса.

Однако более вероятно, что респираторные эффекты, наблюдающиеся при воздействии на указанные ядра миндалины, обусловлены их непосредственным влиянием на структуры дыхательного центра. В пользу этого предположения свидетельствует выраженность изменений паттерна дыхания и незначительное количество случаев отсутствия каких-либо респираторных реакций при воздействиях на миндалину в наших опытах, что совпадает с данными научной литературы о характере ответов дыхательных нейронов на раздражение ядер амигдалы. Все это подтверждает предположение о том, что реализация влияния миндалины на параметры внешнего дыхания осуществляется на уровне нейронов дыхательного центра [16, 18, 128].

Анатомическим субстратом взаимодействий миндалины с дыхательным центром могут быть обширные амигдалярные нисходящие ГАМКергические проекции к структурам продолговатого мозга, обнаруженные у макак, крыс и других видов животных. Эти проекции распространяются к парабрахиальному ядру, ядру одиночного пучка, моторному ядру блуждающего нерва и двойному ядру [323, 400, 416, 417, 438] и могут вовлекаться в регуляцию дыхания и кровообращения. Во многих работах описаны кардиореспираторные сдвиги, вызываемые электростимуляцией и химическими раздражениями отдельных ядер миндалины, которые обычно объясняются исследователями возбуждением нисходящих ГАМКергических путей [190, 279, 280, 450]. Правильность такого объяснения доказывается результатами непосредственного введения ГАМК в область двойного ядра и дорсального

ядра блуждающего нерва в виде брадикардии [250] и уменьшения вентиляции легких [45, 79, 150, 151, 157]. Причины наблюдаемых тормозных эффектов можно объяснить, опираясь на точку зрения *J. Richardson* и *K. Chiu* [405] о том, что, бульбарные нейроны, ингибирующие отдельные вегетативные функции, находятся под ГАМКергическим контролем, осуществляющимся через проекции от центрального ядра миндалины.

Известно, что основными проекционными системами миндалины являются дорсальный амигдалофугальный путь (конечная полоска, *stria terminalis*) и вентральная амигдалофугальная система волокон [255]. Конечная полоска и вентральный амигдалофугальный путь устанавливают реципрокную связь миндалевидного комплекса с различными отделами центральной нервной системы, в том числе со структурами продолговатого мозга, с диэнцефальными и стволовыми ядрами, а также с различными зонами коры больших полушарий [160, 166]. Это позволяет сделать предположение о том, что ядра миндалевидного комплекса могут оказывать влияние на дыхательный центр опосредованно, т. е. через другие структуры головного мозга.

Что касается латерального ядра миндалины, то основная часть его проекционных волокон распределяется среди структур самого миндалевидного комплекса [399], а также направляется к образованиям промежуточного мозга, перегородке, гиппокампу и неокортексу, но не к продолговатому мозгу [4, 202]. Прямые связи ядер базолатеральной амигдалы с ядрами, входящими в состав дыхательного центра, не выявлены. По всей видимости, незначительные изменения параметров паттерна дыхания, наблюдающиеся при раздражении латерального ядра миндалины, обусловлены, главным образом, сдвигами функционального состояния тех структур, с которыми оно устанавливает наиболее тесные анатомические связи и которые, обладая системой нисходящих проекций к дыхательному центру, могут оказывать модулирующее действие на респираторную ритмику и сократительную активность дыхательной мускулатуры. К числу таких структур относятся центральное ядро миндалины, вентромедиальный гипоталамус и кора больших полушарий [86, 88, 190].

Базальное ядро миндалевидного комплекса как филогенетически относительно новое образование, в отличие от латерального ядра, а также от ядер других групп миндалины, характеризуется обилием внутриамигдаларных связей [399, 438]. Именно этим, вероятно, объясняется отсутствие каких-либо достоверных респираторных реакций при раздражении указанного ядра у крыс. Считается, что важное мес-

то среди функций базального ядра миндалины занимает организационно-реципрокных взаимодействий с новой корой, ядром ложа конечно-полоски и некоторыми областями гипоталамуса [396, 401], отвечающими за обеспечение многих форм адаптивного поведения и осуществление когнитивных функций [343, 399, 401].

Различный характер изменений дыхания, зарегистрированный при раздражении отдельных структур миндалевидного комплекса, можно объяснить и с той точки зрения, что в ядрах миндалины имеется диффузное представительство симпато- и парасимпатоактивирующей нисходящих механизмов [18]. Считается, что нейроны миндалины являются интегративными полиэффекторными нейронами дивергентного типа, эфферентное влияние которых ориентировано как на симпатические, так и на парасимпатические механизмы регуляции вегетативных функций. Опираясь на эти данные и характер наблюдаемых дыхательных реакций при стимуляции миндалины в наших собственных экспериментах, можно предположить, что возбуждение центрального ядра приводит, во-первых, к активации симпатических механизмов продолговатого мозга, а во-вторых, тормозит парасимпатически вагусные структуры.

Стимулирующее влияние на дыхание, выявленное при раздражении латерального ядра миндалевидного комплекса, можно объяснить возбуждением гипоталамических симпатоактивирующих структур. В противоположность этому преобладание ингибирующего респираторного эффекта, типичного для раздражения переднего кортикального ядра, свидетельствует о возбуждении в основном парасимпатических гипоталамических и бульбоспинальных механизмов [86, 89]. С этих позиций разнообразие дыхательных реакций, наблюдавшееся нами в ответ на электростимуляцию ядер миндалины, выглядит вполне объяснимым.

На основании собственных исследований и данных научной литературы нами предложена схема взаимодействия ядер миндалины с некоторыми структурами бульбарного дыхательного центра, в частности с ядром одиночного пути и двойным ядром. Выделение именно этих ядер предопределено существованием доказательной базы в пользу того, что они являются непосредственными мишенями для амигдалофугальных проекций и, таким образом, для реализации респираторных эффектов миндалины на бульбарном уровне (рис. 6.1).

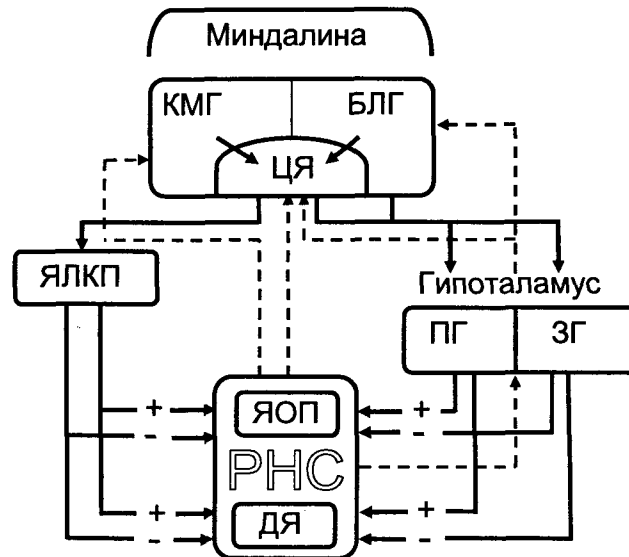


Рис. 6.1. Концептуальная схема механизмов реализации влияний ядер миндалевидного комплекса на структуры респираторной нейронной сети: КМГ – кортикомедиальная группа ядер; БЛГ – базолатеральная группа ядер; ЦЯ – центральное ядро миндалины; ЯЛКП – ядро ложа конечной полоски; ПГ – передний гипоталамус; ЗГ – задний гипоталамус; РНС – респираторная нейросеть продолговатого мозга; ЯОП – ядро одиночного пучка; ДЯ – двойное ядро. Сплошные линии со стрелками – эфферентные облегчающие (+) и тормозные (-) проекции к РНС, штриховые линии – обратные связи

6.3. Связи и механизмы взаимодействия поясной извилины с дыхательным центром

Интегративные возможности лимбической коры в плане контроля за адаптивной и устойчивой деятельностью респираторной нейросети обеспечиваются тем, что в поясную извилину поступают множественные афферентные входы от неокортекса, преимущественно от лобных премоторных полей и задних ассоциативных зон больших полушарий. В гистонейрологических исследованиях с применением методики anterо- и ретроградного транспорта пероксидазы хрена получены сведения о двусторонних взаимодействиях инфралимбической и орбито-

фронтальной коры с инсулярной корой [421]. При этом инсулярную кору можно рассматривать, с одной стороны, как источник interoцептивной афферентации, необходимой для запуска лимбической коры респираторных реакций, а с другой — как возможное звено в системе эфферентных связей лимбической коры с дыхательным центром [375]. Эти данные подтверждают заключение о том, что в регуляции дыхания решающим является не какой-то один центральный уровень управления, а интегративное взаимодействие нескольких управляющих уровней.

В соответствии с представлениями современной нейрофизиологии регуляция активности респираторной нейронной сети областями лимбической коры может осуществляться при помощи двойных обратных связей между корой и стволовыми образованиями [169, 454]. Эти связи обеспечивают кортикофугальный контроль проведения афферентных импульсов в мозге, а также управляют подкорковыми влияниями на кору, благодаря наличию центральных афферентных висцеральных путей, образующих замкнутые нейросети, ответственные за более сложные интегративные функции [26, 46, 106].

Поскольку нейроны лимбической коры управляют функциями висцеральных систем не напрямую, а опосредованно, меняя возбудимость их стволовых центров [14, 18, 26], то, следовательно, реализация влияний поясной извилины на дыхание осуществляется путем модуляции определенных базовых регуляторных механизмов, способных обеспечивать рефлекторный контроль деятельности респираторной системы [24, 115]. Из сказанного вытекает, что наблюдаемое в наших экспериментах ослабление и усиление дыхания при раздражении различных топографических полей поясной извилины является отражением способности 24-го поля в реальных условиях подавлять, а 25-го — стимулировать активность бульбарных нейросетей, обеспечивающих респираторный моторный выход [40, 44].

Говоря о путях поступления управляющих драйвов от поясной извилины к дыхательному центру, следует особо выделять лимбико-бульбарные проекции, причем как прямые, так и опосредованные синаптическими переключениями в подкорке и мозговом стволе [71, 108], и распределяющиеся между дыхательными и ретикулярными нейронами продолговатого мозга [39, 90].

Узловым пунктом в лимбико-респираторных взаимоотношениях следует считать вагосолитарный комплекс [14, 351, 418], в состав которого входят дорсальное моторное ядро блуждающего нерва и ядро одиночного пути. Решающую роль при этом играет именно ядро оди-

ночного пути, различные подъядра которого реципрокно взаимодействуют со многими клеточными группами центральной нервной системы, посылающими прямые входы к симпатическим и вагальным преганглионарным нейронам [115, 349, 478]. Ядро одиночного пути реципрокно связано с норадренергической группой *A5*, каудальным ядром шва, ростральной вентромедиальной частью медуллы, ядрами гипоталамуса [36, 256], миндалиной [86, 415, 418], ядром ложа конечной полоски, инсулярной [8] и лимбической корой [91, 403]. Эти взаимные контакты играют роль механизма обратной связи и формируют центральные нейросети, функционирующие как своеобразный микропроцессор, интегрирующий афферентацию соматической и висцеральной модальности [118], а затем вызывающий изменения активности вегетативной нервной системы и нейроэндокринных механизмов.

В электрофизиологических и нейрогистохимических исследованиях получены доказательства наличия прямых билатеральных путей от лимбической коры к нейронам ядра одиночного пути [374, 375], в том числе выявлены лимбико-фугальные проекции в его медиальное и комиссуральное подъядра [351, 454, 478]. Часть специализированных нейронных структур ядра одиночного пути, являясь объектом модулирующих влияний, поступающих из лимбической области мозга [115, 454, 462], непосредственно участвует в регуляции функции дыхания [51, 273, 315]. К таким структурам прежде всего относится вентролатеральное подъядро, где локализованы полисенсорные клетки и премоторные нейроны дорсальной респираторной группы, направляющие эфферентные команды к мотонейронам дыхательных мышц [196, 245, 253].

Несомненную роль в опосредовании участия поясной извилины в центральных механизмах респираторного контроля имеют ее связи с ядрами пневмотаксического комплекса варолиева моста — медиальным парабрахиальным ядром и ядром Келликера — Фьюза, целостность которых необходима для осуществления нормального дыхания (эйпноэ), особенно при децеребрации или массивном повреждении супрабульбарных отделов мозга [277, 446, 447]. В ряде электрофизиологических исследований продемонстрированы нисходящие влияния медиального парабрахиального ядра и ядра Келликера — Фьюза на дыхательный центр [174, 260, 320]. Наряду с этим методом антероградной ауторадиографии доказан факт существования прямых входов от медиального парабрахиального ядра в четыре корковые зоны больших полушарий: гранулярную инсу-

лярную кору, глубокие слои фронтальной коры, септо-ольфакторную область и инфраламбическую кору [421]. Как уже упоминалось выше, в этих областях, относящихся к лимбической системе или тесно с ней взаимосвязанных, имеются топически организованные представительства автономных функций [8, 9, 18, 26, 109, 170, 421], благодаря чему обеспечивается интеграция вегетативных и поведенческих реакций организма, обязательным компонентом которых является изменение дыхания.

Влияние лимбической коры на респираторную нейронную сеть может осуществляться опосредованно через вегетативные [15, 108] и неспецифические [82] ядра промежуточного мозга. Например, доказано, что сигналы от поясной извилины к бульбарным вегетативным центрам поступают по полисинаптическим путям через моторные и премоторные зоны неокортекса и далее, возможно, через гипоталамус [2, 19]. Это хорошо согласуется со сведениями о присутствии в гипоталамусе хемосенсорных нейронов, модулирующих легочную вентиляцию, и полиэффektorных нейронов, посылающих аксонные коллатерали в районы дорсальной и вентральной респираторных групп [18, 256]. В плане обсуждения конкретных механизмов, реализующих влияния гипоталамуса на дыхательный центр представляют интерес недавно обнаруженные прямые вазопрессин- и окситоцинергические проекции гипоталамических нейронов в пре-Бетцингера комплекс [328, 352], участвующий в респираторном ритмогенезе.

Заслуживают рассмотрения результаты цикла исследований [35]; в которых разработана структурно-функциональная модель реализации влияний гипоталамуса на дыхание через нейронные пулы бульбарного дыхательного центра. В этих исследованиях, выполненных на наркотизированных кошках, установлено, что координирующее влияние гипоталамуса на нейроны дыхательного центра осуществляется через латеральные и медиальные ретикулярные ядра продолговатого мозга. Кроме того, показано, что наиболее отчетливые изменения внешнего дыхания и импульсной активности нейронов дорсальной и вентральной респираторных групп отмечаются при электростимуляции передних и задних гипоталамических ядер, преоптической и заднедорсальной областей латерального гипоталамуса [35, 36, 52]. На наш взгляд, эта схема обязательно должна быть дополнена включением такой лимбической структуры, как миндалевидный комплекс, имеющий с гипоталамусом тесные морфофункциональные взаимодействия, которые, несомненно, определяют режимы функционирования дыхательного центра (рис. 6.2).

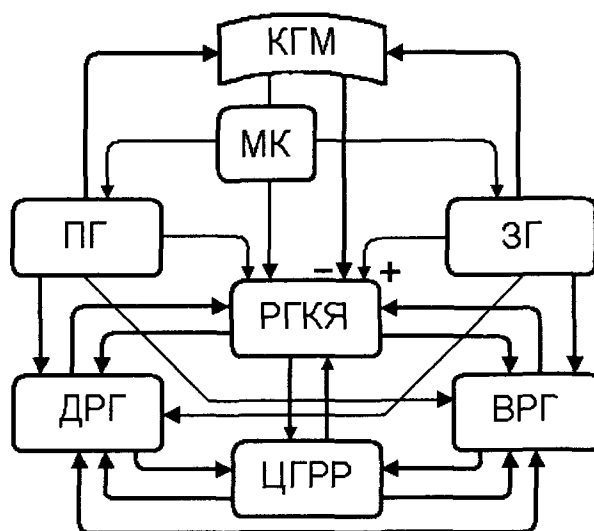


Рис. 6.2. Концептуальная схема включения гипоталамуса в механизмы формирования паттерна дыхания на уровне дыхательного центра (по [35] в модификации авторов): КГМ – кора головного мозга; МК – миндалевидный комплекс; ПГ, ЗГ – передняя и задняя области гипоталамуса; РГКЯ – ретикулярное гигантоклеточное ядро; ДРГ, ВРГ – дорсальная и вентральная респираторные группы; ЦГРР – центральный генератор респираторного ритма; «+» и «-» – активирующие и тормозящие влияния

Особый интерес в плане понимания путей передачи цингулофугальных влияний к нейронам дыхательного центра представляют синоптические входы от префронтальной и лимбической коры в миндалевидный комплекс. Эти входы возбуждают тормозные интернейроны базолатерального ядра миндалины, что может лежать в основе механизмов, посредством которых лимбическая кора подавляет деятельность миндалины и тормозит опосредуемые ею функции [63, 412], в том числе и дыхание [126]. Согласно научной литературе [111] и результатам наших собственных исследований [46, 129, 130], филогенетически более древние ядра миндалины оказывают преимущественно стимулирующее, а молодые – ингибирующее действие на параметры паттерна дыхания.

Одним из наиболее вероятных посредников между лимбической корой и дыхательным центром на амигдаларном уровне может выступать центральное ядро, имеющее эфферентные связи с ядром одиночного тракта [398, 416, 417]. Установлено, что для реализации модули-

рующего действия миндалины на дыхательный центр необходима целостность ядра ложа конечной полоски [125, 455], входящего в состав дорсальной амигдалофугальной проекционной системы. Эти данные дают основание рассматривать миндалевидный ядерный комплекс как подкорковый блок, параллельно подключенный к эфферентным коммуникациям лимбической области [91], который может регулировать передачу цингулофугальных сигналов к бульбарному дыхательному центру.

Специфической мишенью, опосредующей нисходящие влияния лимбической коры на дыхательный центр, также могут быть нейроны вентрального покрышечного поля, где осуществляются синаптические взаимодействия между *nucleus accumbens* и мезолимбическими, префронтальными кортикальными нейронами [226, 361].

Анализ результатов собственных исследований в аспекте организации внутрицентральных связей лимбической коры с дыхательным центром позволил нам разработать концептуальную модель включения дорсального и вентрального полей поясной извилины в управление бульбарной респираторной нейросетью (рис. 6.3). В схеме учтены как собственные экспериментальные данные, так и литературные сведения о путях реализации влияний структур лимбической системы на деятельность центрального механизма регуляции дыхания.

Подводя итог обсуждению структурно-функциональных связей лимбической коры, необходимо признать, что именно они в конечном счете обуславливают центральное место передней области поясной извилины в иерархии супрабульбарных структур, контролирующей дыхание. Благодаря тому, что в поясной извилине сходятся разнообразные афферентные висцеросоматические потоки, последовательно прошедшие через подкорковые уровни лимбуса, она получает возможность вовлекаться в регуляцию активности респираторной нейронной сети по принципам кортиковисцерального цикла [26, 169, 170] и функциональной системы [13].

Анализируя механизмы участия лимбической коры в регуляции дыхания с позиций принципа функциональной системы академик П.К. Анохина [12], поясную извилину следует рассматривать как регулятор подключения функции дыхания (наряду с другими висцеральными функциями) к обслуживанию того или иного поведенческого акта.

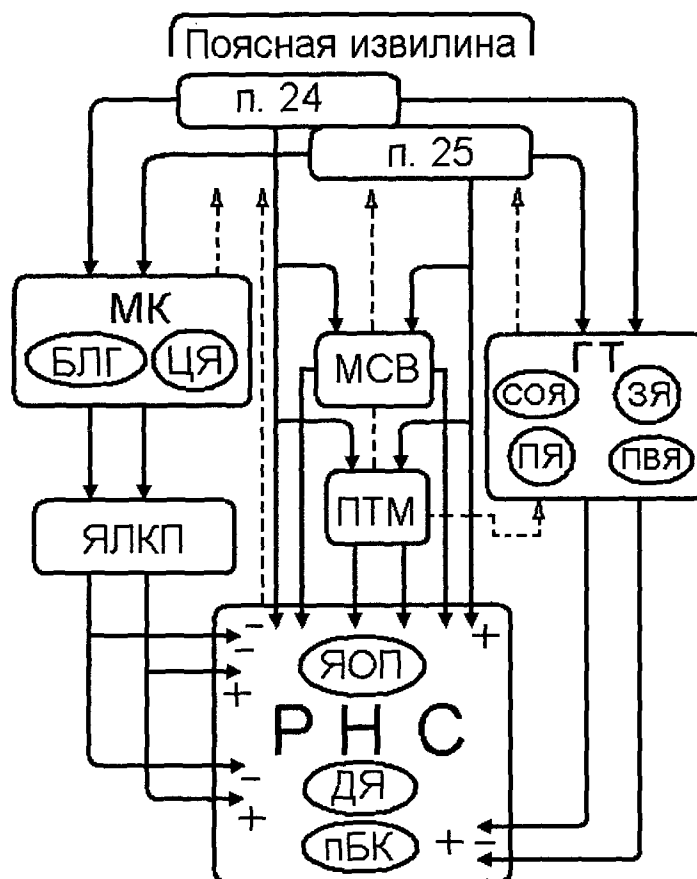


Рис. 6.3. Концептуальная схема механизмов реализации влияний полей передней области лимбической коры на структуры респираторной нейронной сети: МК – миндалевидный комплекс (БЛГ – базолатеральная группа ядер, ЦЯ – центральное ядро); ЯЛКП – ядро ложа конечной полоски; МСВ – мезенцефалическое серое вещество; ПТМ – пневмотаксический механизм варолиева моста; ГТ – гипоталамус (ПЯ – передние ядра, ЗЯ – задние ядра, СОЯ – супраоптическое ядро, ПВЯ – паравентрикулярное ядро); РНС – респираторная нейронная сеть продолговатого мозга, в т. ч. ЯОП – ядро одиночного пучка, ДЯ – двойное ядро, пБК – пре-Бетцингера комплекс. Сплошные линии со стрелками – эфферентные облегчающие (+) и тормозные (-) проекции к РНС, штриховые линии – обратные связи

Механизмы вовлечения коры поясной извилины в управление активностью респираторной нейросети также находят свое объяснение в свете представлений о голографическом принципе системной организации мозга. Согласно этой концепции, разрабатываемой академиком К.В. Судаковым [147], лимбические структуры являются экраном для интерференционного взаимодействия мотиваций и подкреплений и выступают в роли акцептора результата действия в процессе адаптивного поведения функциональных систем и, несомненно, в том числе системы дыхания.

Опираясь на представленные в современной литературе результаты структурно-функционального анализа системообразующей роли некоторых мозговых образований, вполне допустимо считать, что в определенных ситуациях лимбическая кора способна выполнять по отношению к дыхательному центру реорганизирующую функцию. Биологический смысл такой реорганизации может быть направлен, к примеру на изменение реактивности или снижение устойчивости респираторных нейронных сетей с целью обеспечения многовариантности поведения всей системы дыхания в условиях воздействия внешних управляющих или возмущающих воздействий. Подобную реорганизирующую деятельность лимбической коры необходимо рассматривать не как патологическую и разрушительную, а как физиологическую, адаптационно-приспособительную.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты экспериментальных исследований, изложенные в настоящей монографии, позволили ее авторам конкретизировать роль миндалины и поясной извилины как структур лимбической системы в регуляции дыхания и по-новому оценить механизмы их вовлечения в управление режимами активности дыхательного центра.

Показано, что лимбическая кора, включая переднюю и заднюю области поясной извилины, является важной структурой, осуществляющей адаптивный контроль за функцией дыхания. Установлено, что влияния передней области поясной извилины, как высшего иерархического уровня нейрорегуляции висцеральных систем организма, имеют большее значение, по сравнению с влияниями задней области, в поддержании стационарного состояния и функциональной устойчивости респираторной нейросети. С использованием метода электростимуляции выявлено, что при активации передней области поясной извилины у крыс возможны два типа респираторных ответов, которые по совокупности изменений внешнего дыхания и активности дыхательных мышц можно охарактеризовать как тормозные и возбуждающие. Участки поясной извилины, служащие источниками этих влияний, топографически не совпадают, а именно: тормозные респираторные ответы преобладают при электростимуляции супракаллозального поля 24, а возбуждающие — при воздействии на инфракаллозальное поле 25.

Установлено, что филогенетически и структурно различные ядра миндалины также включены в супрабульбарные процессы регуляции респираторной активности и оказывают неоднозначное влияние на отдельные параметры паттерна дыхания. Обнаружено, что среди ядерных образований миндалины наиболее значимую роль в регуляции дыхания играет кортикомедиальная группа, при раздражении которой развивается широкий спектр разнообразных и выраженных изменений паттерна дыхания. Из всех ядер кортикомедиальной группы миндалины наиболее тесное функциональное взаимодействие с дыхательным центром присуще центральному ядру. При стимуляции данного ядра наблюдаются ярко выраженные сдвиги дыхательного объема и минутной вентиляции легких, что указывает на его важную роль в механизмах регуляции глубины дыхания. Одновременно заслуживает внимания кортикальное ядро, при электростимуляции которого изме-

няются преимущественно частотные параметры паттерна дыхания, что свидетельствует о его участии в контроле за временной структурой фаз дыхательного цикла. Влияния ядер базолатеральной группы миндалины на параметры внешнего дыхания выражены заметно слабее.

Тормозные и облегчающие респираторные реакции при раздражении различных полей поясной извилины и ядер миндалины следует рассматривать как экспериментальную модель адаптационного поведения интактных респираторных нейросетей в условиях возбуждения лимбической системы и, в частности, как модель подключения функции дыхания к сложному комплексу эмоционально-мотивационных и вегетативных реакций, осуществляемых с участием медиального и базолатерального лимбических кругов. В нашей экспериментальной модели лимбическая кора и миндалина не просто запускают респираторный компонент поведения, но и регулируют эффективность его проявления (подавляют или усиливают) в определенных границах выполняя тем самым гомеостатическую роль.

Следует заметить, что наблюдаемые авторами данной работы реакции дыхания в условиях электростимуляции полей лимбической коры и ядер миндалины зависели от длительности раздражения, закономерно нарастая по мере его пролонгации, что является типичным признаком адаптивного поведения живых систем. Вместе с тем необходимо указать, что респираторные эффекты, вызываемые цингуло- и амигдалофугальными разрядами, угасали практически сразу после окончания воздействия. Реакции последствия, например в виде дестабилизации ритма или изменения эффективности дыхания, после стимуляции поясной извилины и миндалины отмечались довольно редко, что свидетельствует о наличии в дыхательном центре собственных эндогенных (вероятно, нейрохимических) механизмов, определяющих устойчивость ритмики дыхания.

Важным результатом проведенных исследований является установление и конкретизация роли нейротрансмиттерных систем на бульбарном уровне как посредников в сложных процессах реализации центрифугальных управляющих влияний на дыхательный центр. Установлено, что изменение на бульбарном уровне активности дофамин-серотонин-, холин- и адренергических механизмов, представленный в локальных нейросетях ядра одиночного тракта и двойного ядра закономерно меняет выраженность тормозных и облегчающих посылок поясной извилины к дыхательному центру. В частности, активация холин-, серотонин- и адренергических механизмов в областях дорсальной и вентральной респираторных групп способствует, главным образом, усилению тормозного действия лимбической коры на

дыхание, тогда как активация дофаминергических структур в большей мере потенцирует формирование возбуждающих лимбико-фугальных влияний на дыхательный центр. Данные эффекты, вероятно, обусловлены химической модуляцией чувствительности нейронов функционально различных блоков дыхательного центра к корригирующим влияниям лимбической коры.

Исследования, направленные на выяснение нейрхимической природы источника, формирующего влияния на дыхательный центр со стороны миндалевидного комплекса, показали, что на фоне активации ГАМКергических механизмов центрального и медиального ядер, как правило, наблюдается усиление дыхания, а при аналогичном состоянии латерального и базального ядер – угнетение. Что касается кортикального ядра, то возбуждение его ГАМК-рецепторов не вызывает закономерных респираторных реакций. Характерно, что увеличение концентрации ГАМК в центральном ядре миндалина сопряжено с изменением как частотно-временных, так и объемных параметров паттерна дыхания, что свидетельствует об участии специфических ГАМК-рецепторов указанной области в модуляции активности как ритмогенерирующих респираторных механизмов, так и механизмов регуляции глубины дыхания. В отличие от этого, роль ГАМКцептивных структур медиального, латерального и базального ядер миндалевидного комплекса, по всей видимости, сводится преимущественно к регуляции объемных параметров паттерна дыхания.

Включение изученных в работе видов нейротрансмиссии в реализацию лимбико-фугальных влияний на дыхание имеет большой биологический смысл, например, в плане формирования устойчивости функциональной дыхательной системы к стресс-факторам. К примеру, известно, что дофамин и норадреналин реализуют в основном эрготропную стратегию адаптационных реакций организма, а серотонин включен в стресс-лимитирующие реакции, обеспечивающие запуск механизмов минимизации избыточной активности. Защитно-адаптационная роль серотонинергической системы состоит также в способности компенсировать устойчивость организма к стресс-нагрузкам после разрушения лимбических структур [121, 148].

С учетом полученных данных допустимо говорить о многоканальном и гетерохимическом устройстве эндогенных механизмов регуляции дыхания, когда каждая нейротрансмиттерная система включена в эту регуляцию как параллельный компартмент. Гетерохимизм и многоканальность медиаторной обеспеченности работы дыхательного центра в данном случае следует рассматривать как отражение в организации центрального звена дыхательной системы двух важнейших принци-

пов надежности биологической динамической системы: во-первых, принципа избыточности элементов регуляции в биосистеме (в дыхательном центре), а во-вторых, принципа взаимозаменяемости (дублирования) регуляторных элементов биосистемы.

Исходя из результатов собственных исследований и экспериментальных данных, полученных другими физиологами, считаем возможным сделать заключение о том, что регуляция дыхания на бульбарном уровне обеспечивается следующими механизмами:

- наличием разных категорий дыхательных нейронов в пределах дорсальной и вентральной респираторной групп;
- существованием тормозных синаптических входов от одних нейронных группировок к другим;
- различной временной динамикой электроактивности дыхательных нейронов;
- неодинаковой чувствительностью пространственно разобщенных дыхательных нейронов к хемо- и механосенсорным стимулам;
- различной интенсивностью тормозных и облегчающих влияний со стороны структур лимбической системы, в том числе висцерального поля лимбической коры и миндалевидного комплекса.

Кроме того, результаты проведенных исследований позволяют добавить к перечню механизмов, контролирующей стабильность респираторной ритмики, еще один — нейромедиаторную полихимичность дыхательного центра в целом и нейромедиаторную гетерогенность (асимметрию) его билатеральных структур в частности. Такой тип нейрохимического устройства, с одной стороны, расширяет диапазон функциональной изменчивости центра дыхания, а с другой — увеличивает его адаптационно-приспособительный потенциал. То есть режимы функционирования системы дыхания обеспечиваются характером влияний, нисходящих к дыхательным нейронам от структур лимбической системы, и нейромедиаторной природой проекций, опосредующих реализацию этих влияний на уровне функционально различных отделов дыхательного центра.

Библиографический список

1. Аветисян Э.А. Участие септальных ядер в регуляции активности вагосенситивных нейронов ядра солитарного тракта у кошек // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2002. Т. 88. № 12. С. 1512–1520.
2. Айрапетьянц Э.Ш., Сотниченко Т.С. Лимбика. Физиология и морфология. Л.: Наука, 1967. 120 с.
3. Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной, иммунной // Успехи физиол. наук. 1996. Т. 27. С. 3–19.
4. Акмаев И.Г., Калимуллина Л.Б. Миндалевидный комплекс мозга: функциональная морфология и нейроэндокринология. М., 1993. С. 3–88.
5. Акопян Н.С., Адамян Н.Ю., Арутюнян Р.С. и др. Влияние гиппокампа на нейронную активность дыхательного центра в условиях гипоксии // Нейронауки. 2005. Т. 1. № 1. С. 4–5.
6. Акопян Н.С., Адамян Н.Ю., Саркисян Н.В. и др. Влияние лимбических структур на дыхание в условиях гипоксии // Успехи физиол. наук. 2004. Т. 35. № 4. С. 41–48.
7. Акопян Н.С., Саркисян Н.В., Баклаваджян О.Г. Влияние стимуляции орбито-фронтальной коры на активность бульбарных дыхательных нейронов и на дыхание крыс в норме и при гипоксии // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1995. Т. 81. № 3. С. 8–15.
8. Александров В.Г., Александрова Н.П. Респираторные эффекты локального раздражения инсулярной области коры головного мозга крысы // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1998. Т. 84. № 4. С. 316–322.
9. Александров В.Г., Багаев В.А. Висцеральное поле инсулярной коры // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2004. Т. 90. № 8. Ч. 1. С. 126.
10. Александрова Н.П., Александров В.Г., Иванова Т.Г. Влияние гамма-аминомасляной кислоты на инспираторно-тормозящий рефлекс Геринга – Брейера // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2008. Т. 94. № 12. С. 1356–1364.
11. Алексеева А.С., Пятин В.Ф., Якунина О.В. Влияние микроинъекций глутамата и антагонистов глутаматных рецепторов в зону А5 на генерацию дыхательного ритма в понто-бульбоспинальных препаратах мозга новорожденных крыс *in vitro* // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2007. Т. 143. № 2. С. 132–135.
12. Анохин П.К. Кибернетика и интегративная деятельность мозга (1966) // Кибернетика функциональных систем. Избранные труды. М.: Медицина, 1998. С. 195–228.
13. Анохин П.К. Функциональная система как основа физиологической архитектуры поведенческого акта (1968) // Системные механизмы высшей нервной деятельности. Избранные труды. М.: Наука, 1979. С. 13–90.
14. Багаев В.А., Пантелеев С.С. Эффекты стимуляции лимбической коры на ответы нейронов ядер вагосолитарного комплекса, вызванные

раздражением блуждающих нервов // Доклады РАН. 1995. Т. 340. № 44 С. 555–558.

15. Баклаваджян О.Г., Аветисян Э.А., Багдасарян К.Г. и др. Нейронная организация амигдало-висцеральной рефлекторной дуги // Успехи физиол. наук. 1996. Т. 27. № 3. С. 51–67.

16. Баклаваджян О.Г., Аветисян Э.А., Микаэлян Р.Н. и др. Участие структур базолатеральной амигдалы в регуляции активности бульбарных вазомоторных нейронов // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1998. Т. 84 № 3. С. 164–172.

17. Баклаваджян О.Г., Ваграмян З.А. Анализ вызванных потенциалов лимбической коры мозга // Нейрофизиология. 1970. Т. 2. № 5. С. 451–460.

18. Баклаваджян О.Г., Нерсисян Л.Б., Аветисян Э.А. и др. Нейронная организация лимбико-(цингуло)-висцеральной рефлекторной дуги // Успехи физиол. наук. 2000. Т. 31. № 4. С. 11–23.

19. Баклаваджян О.Г., Нерсисян Л.Б., Еганова В.С. и др. Интегративные механизмы регуляции вегетативных функций лимбическими структурами // Материалы XVIII съезда физиологического общества им. И.П. Павлова Казань; М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. С. 21–22.

20. Бакурадзе А.Н., Асатиани А.В. К оценке секреторных эффектов раздражения лимбической области коры головного мозга // Физиология и патология лимбико-ретикулярного комплекса. М.: Наука, 1968. 122 с.

21. Балашов А.М. Эндогенные аллостерические регуляторы рецепторов // Успехи физиол. наук. 2004. Т. 35. № 2. С. 73–91.

22. Бахтадзе Г.Г. Кровяное давление у собак после удаления коры задних лимбических полей головного мозга // Физиология и патология кортико-висцеральных взаимоотношений и функциональных систем организма: матер. науч. конф. Иваново, 1965. Т. 1. С. 95–97.

23. Беллер Н.Н. Роль лимбической коры в регуляции моторной функции желудочно-кишечного тракта // Моторная функция желудочно-кишечного тракта: сб. статей. Киев, 1965. С. 3–11.

24. Беллер Н.Н. Висцеральное поле лимбической коры. Л.: Наука, 1977. 160 с.

25. Беллер Н.Н. Организация и механизмы центральных эфферентных влияний на висцеральные функции. Л.: Наука, 1983. 34 с.

26. Беллер Н.Н., Болондинский В.К., Захаржевский В.Б. и др. Кортикальная регуляция висцеральных функций. Л.: Наука, 1980. 272 с.

27. Беллер Н.Н., Павлов В., Спасов Г. и др. Об участии сердца в изменении кровяного давления при стимуляции лимбической коры // Изв. ин-та физиол. София, 1972. Т. 14. С. 201–205.

28. Беляков В.И. Респираторные влияния сенсомоторной коры мозга и мозжечка и механизмы их реализации: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Самара, 2002. 20 с.

29. Беляков В.И., Меркулова Н.А., Инюшкин А.Н. Респираторные влияния сенсомоторной коры мозга и механизмы их реализации // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2002. Т. 133. № 4. С. 314–317.
30. Беляков В.И., Меркулова Н.А. Электрофизиологический анализ особенностей функционального объединения сенсомоторной коры мозга и коры мозжечка с дыхательным центром // Современные проблемы физиологии вегетативных функций: сб. науч. статей, посв. 75-летию со дня рождения Н.А. Меркуловой. Самара: Самарский университет, 2001. С. 151–162.
31. Бикбаев А.Ф., Карпова А.В., Калимуллина Л.Б. Новые данные о структурно-функциональной организации кортикального ядра // Механизмы функционирования висцеральных систем: тезисы докладов II Всероссийской конференции, посв. 75-летию со дня рожд. А.М. Уголева. СПб., 2001. С. 34–35.
32. Боголепова И.Н. Сравнительный онтогенез короковых формаций мозга человека и обезьян. М.: РУДН, 2005. 156 с.
33. Бреслав И.С. Паттерны дыхания. Физиология, экстремальные состояния, патология. Л.: Наука, 1984. 206 с.
34. Бреслав И.С., Ноздрачев А.Д. Регуляция дыхания: висцеральная и поведенческая составляющие // Успехи физиол. наук. 2007. Т. 38. № 2. С. 26–45.
35. Буракова А.В. Механизмы реализации гипоталамических влияний структурами дыхательного центра: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Самара, 1999. 21 с.
36. Буракова А.В., Киреева Н.Я. Влияние раздражений ядер продолговатого мозга, варолиева моста, гипоталамуса на активность нейронов дыхательного центра // Механизмы функционирования висцеральных систем: тезисы докладов VII Всероссийской конференции, посв. 160-летию со дня рожд. И.П. Павлова. СПб., 2009. С. 81–82.
37. Вартанян Г.А., Клементьев Б.И. Химическая симметрия и асимметрия мозга. Л.: Наука, 1991. 158 с.
38. Василевская Н.Е. О функции и структуре висцерохимического анализатора. Л.: Изд-во ЛГУ, 1971. 192 с.
39. Ведясова О.А. Электрофизиологический анализ связей коры головного мозга с билатеральными структурами дыхательного центра у кошек // Вестник Самарского государственного университета. 1995. Спец. выпуск. С. 159–163.
40. Ведясова О.А. Респираторные эффекты раздражения лимбической коры и их модуляция серотонином у крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2005. Т. 140. № 9. С. 244–246.
41. Ведясова О.А., Агапкин А.В., Сорока А.В. Дофамин участвует в реализации влияний лимбической коры на дыхание у крыс // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2004. Т. 90. № 8. Ч. 1. С. 513.

42. Ведясова О.А., Головина О.Г. Роль адреноцептивных структур ядра солитарного тракта в механизмах регуляции дыхания лимбической корой // Вестник Самарского государственного университета. 1997. № 4 (6). С. 156–160.
43. Ведясова О.А., Гриднева Х.А., Голушков В.Н. Анализ регуляции деятельности сердца у студентов в условиях экзаменационного стресса и длительной умственной нагрузки с учетом коэффициента моторной асимметрии // Механизмы функционирования висцеральных систем: материалы VI Всероссийской конференции, посв. 50-летию открытия А.М. Уголевых мембранного пищеварения. СПб., 2008. С. 33–34.
44. Ведясова О.А., Еськов В.М., Филатова О.Е. Системный компартментно-кластерный анализ механизмов устойчивости дыхательной ритмики млекопитающих. Самара: ООО «Офорт», 2005. 215 с.
45. Ведясова О.А., Ковалёв А.М. Реакции дыхания на микроинъекции гамма-аминомасляной кислоты в ядра вентральной респираторной группы // Вестник Тверского государственного университета. Серия «Биология и Экология». 2009. № 13 (25). С. 17–24.
46. Ведясова О.А., Романова И.Д., Ковалёв А.М. Пути включения миндалины и поясной извилины в центральные механизмы регуляции дыхания // Известия Самарского научного центра РАН. 2009. Т. 11. № 1(4) С. 765–768.
47. Ведясова О.А., Сальникова Н.Н. Холинергическая модуляция адаптивной деятельности дыхательного центра // Актуальные проблемы адаптации организма в норме и патологии: сб. статей. Ярославль: Ремдер, 2005 С. 11–12.
48. Гамбарян Л.С. и др. Амигдала (морфология и физиология). Ереван Изд-во АН Арм. ССР, 1981. 148 с.
49. Геодакян В.А. Эволюционные теории асимметризации организмов мозга и тела // Успехи физиол. наук. 2005. Т. 36. № 1. С. 24–53.
50. Глазкова Е.Н. Респираторные реакции на микроинъекции бомбезина в ядро солитарного тракта в условиях гиперкапнической стимуляции // Бюл. сибирск. мед. 2005. Т. 4. Приложение 1. С. 43.
51. Глазкова Е.Н., Инюшкин А.Н. Респираторные реакции на микроинъекции бомбезина в ядро солитарного тракта и механизмы их реализации // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2005. Т. 91. № 5. С. 521–529.
52. Гордиевская Н.А., Буракова А.В. Конвергенция импульсов от соматических и висцеральных афферентов и ядер гипоталамуса на нейроны ядра одиночного пучка // Регуляция автономных функций: сб. науч. статей, посв. 100-летию со дня рождения М.В. Сергиевского. Самара: Самарский университет, 1998. С. 121–130.
53. Гуляева Л.Н. Кортико-висцеральные нарушения при неврозе у собак с частично разрушенной лимбической корой головного мозга // Кортикальные механизмы регуляции деятельности внутренних органов: сб. статей. Л.: Наука, 1966. С. 51–58.
54. Дьяченко Ю.Е., Преображенский Н.Н., Якунин В.Е. Влияние афферентов на дыхательные и ретикулярные нейроны продолговатого мозга //

Регуляция автономных функций: сб. науч. статей, посв. 100-летию со дня рождения М.В. Сергиевского. Самара: Самарский университет, 1998. С. 131–134.

55. Еськов В.М. Введение в компартментную теорию респираторных нейронных сетей. М.: Наука, 1994. 164 с.

56. Еськов В.М. Компартментно-кластерный подход в исследованиях биологических динамических систем (БДС). Часть 1. Межклеточные взаимодействия в нейрогенераторных и биомеханических кластерах Самара: НТЦ, 2003. 197 с.

57. Еськов В.М., Ведясова О.А., Кулаев С.В. и др. Идентификация интервалов устойчивости респираторных нейросетей в аспекте компартментно-кластерного подхода // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. XIII. № 1. С. 12–15.

58. Ефимова И.В., Хомская Е.Д. Межполушарные асимметрии функций и вегетативная регуляция при интеллектуальной деятельности // Физиология человека. 1990. Т. 16. № 5. С. 147–149.

59. Зайнулин Р.А. Респираторные влияния красных ядер и черной субстанции и механизмы их реализации: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Самара, 2000. 20 с.

60. Замбрицкий И.А. Лимбическая область большого мозга. М.: Медицина, 1972. 280 с.

61. Замбрицкий И.А., Чебаевская И.П. Анатомия и физиология центральной нервной системы: Лимбико-ретикулярный комплекс мозга человека. Калинин: Калининский госуниверситет, 1975. 95 с.

62. Иванова Т.Г., Александров В.Г. Изменения паттерна внешнего дыхания крысы при раздражении медиальной префронтальной коры // Материалы XX съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. М., 2007. С. 244.

63. Ильючонок Р.Ю., Гишинский М.А., Лоскутова Л.В. и др. Миндалевидный комплекс (связи, поведение, память). Новосибирск: Наука, 1981. 230 с.

64. Инюшкин А.Н. Тиролиберин блокирует калиевый А-ток в нейронах дыхательного центра взрослых крыс *in vitro* // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2003. Т. 89. № 12. С. 1560–1568.

65. Инюшкин А.Н. Влияние лейцин-энкефалина на мембранный потенциал и активность нейронов дыхательного центра крыс *in vitro* // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2005. Т. 91. № 6. С. 656–665.

66. Инюшкин А.Н., Меркулова Н.А., Инюшкина Е.М. Респираторные реакции при микроинъекциях лептина в ядро солитарного тракта // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2008. Т. 94. № 1. С. 95–108.

67. Инюшкина Е.М. Значение лептина в бульбарных механизмах регуляции дыхания: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Самара, 2007. 20 с.

68. Исаев Г.Г. Регуляция дыхания при мышечной деятельности. Л.: Наука, 1989. 122 с.

69. Исаев Г.Г., Герасименко Ю.П. Механизмы вентиляторного ответа при произвольных и вибрационно-вызванных шагательных движениях у

человека // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2004. Т. 90. № 8. С. 515–516.

70. Казарян Г.М., Гарибян А.А., Казарян А.Г. и др. Электрофизиологическая характеристика связей амигдаларного комплекса со стриопаллидарной системой // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. 1978. Т. 64. № 4. С. 425–434.

71. Калимуллина Л.Б., Ахмадеев А.В. Палеоамигдала в системе регуляции висцеральных процессов // Достижения биологической физиологии и их место в практике образования: материалы Всероссийской конференции. Самара: ГП «Перспектива»; СамГПУ, 2003. С. 106–107.

72. Калимуллина Л.Б., Ахмадеев А.В., Минибаева З.Р. и др. Структурная организация миндалевидного комплекса мозга крыс // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2003. Т. 89. № 1. С. 8–14.

73. Калимуллина Л.Б., Бикбаев А.Ф., Карпова А.В. и др. Пириформная кора и кортикальное ядро миндаины в эпилептогенезе – роль rostro-caudального градиента // Успехи физиол. наук. 2000. Т. 31. № 4. С. 63–74.

74. Калувев А.В. Лекция: Роль ГАМК в патогенезе тревоги и депрессии – нейрогенетика, нейрохимия и нейрофизиология // Нейронауки. Теоретические и клинические аспекты. 2006. № 2. С. 29–41.

75. Калувев А.В. Как организован хлорный ионофор ГАМК_A-рецептора? // Нейронауки. Теоретические и клинические аспекты. 2006. № 3. С. 31–42.

76. Каплиев А.В. Серотонинергическая активность головного мозга крыс в раннем онтогенезе // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2004. Т. 90. № 8. Ч. 1. С. 176.

77. Карцева А.Г. Морфо-функциональная организация связей мозговых структур, участвующих в регуляции кровообращения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Киев, 1985. 37 с.

78. Клементьев Б.И. Биохимическая асимметрия мозга // Материалы Всероссийской научной конференции с междунар. участием, посв. 150-летию со дня рождения академика И.П. Павлова. СПб., 1999. С. 30–31.

79. Ковалёв А.М. Участие ГАМК в регуляции дыхания на уровне каудального и рострального отделов вентральной респираторной группы // Механизмы функционирования висцеральных систем: материалы VI Всероссийской конференции, посв. 50-летию открытия А.М. Уголевым мембранного пищеварения. СПб., 2008. С. 88–89.

80. Ковалёв А.М., Маньшина Н.Г. Реакции дыхания при блокаде ГАМК-цептивных структур функционально различных ядер дыхательного центра у крыс // Механизмы функционирования висцеральных систем: тезисы докладов VII Всероссийской конференции, посв. 160-летию со дня рожд. И.П. Павлова. СПб., 2009. С. 202–203.

81. Кожедуб Р.Г. Мембранные и синаптические модификации в проявлении основных принципов работы головного мозга. М.: Эдиториал УРСС, 2001. 176 с.

82. Кратин Ю.Г., Сотниченко Т.С. Неспецифические системы мозга. Л.: Наука, 1987. 159 с.

83. Крачун Г.П. Межцентральная организация миндалевидных ядер // Физиология и биохимия ядер мозга: сб. науч. статей. Кишинев: АН Молдавской ССР, 1971. С. 30–40.
84. Крутецкая З.И., Лебедев О.Е., Курилова Л.С. Механизмы внутриклеточной сигнализации. СПб.: Изд-во СПбГУ, 2003. 208 с.
85. Кузьмина В.Е. Респираторные эффекты гидрокортизона при моделировании уровней активности бульбарных холинергических механизмов // Моделирование и прогнозирование заболеваний, процессов и объектов: сб. науч. работ. Самара: Слово, 1998. С. 44–49.
86. Любашина О.А. Амигдалофугальные связи в системе регуляции висцеральных функций // Механизмы функционирования висцеральных систем: материалы IV Всероссийской конференции, посв. 80-летию института физиологии им. И.П. Павлова РАН. СПб., 2005. С. 144.
87. Любашина О.А. Эффекты стимуляции блуждающего нерва на реализацию амигдало-гипоталамических и амигдало-бульбарных влияний // Механизмы функционирования висцеральных систем: тезисы докладов VII Всероссийской конференции, посв. 160-летию со дня рожд. И.П. Павлова. СПб., 2009. С. 256–257.
88. Любашина О.А., Дорофеева А.А., Плужниченко Е.Б., Пантелеев С.С. Локализация нейронов центрального ядра миндалевидного тела, проецирующихся на область паравентрикулярного ядра гипоталамуса // Морфология. 2008. Т. 134. № 6. С. 73–75.
89. Любашина О.А., Ноздрачев А. Д. Влияние стимуляции различных участков центрального ядра амигдалы на выраженность ваго-вагальных рефлексов // Доклады РАН. 1999. Т. 367. № 6. С. 837–841.
90. Майский В.А. Структурная организация и интеграция нисходящих систем головного и спинного мозга. Киев: Здоровье, 1983. 255 с.
91. Макаров Ф.Н., Варламова Т.И., Гранстрем Э.Э. Пространственная организация афферентных входов лимбической коры крыс и кошек // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1997. Т. 83. № 1–2. С. 146–154.
92. Маликова А.К., Петрушина Е.В. Тепловая активность мозга кролика при мотивационных и эмоциональных состояниях голода и жажды // Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 1998. Т. 48. № 4. С. 623–629.
93. Меркулова Н.А. Механизмы интегративного объединения надбульбарных структур с дыхательным центром // Современные проблемы физиологии вегетативных функций: сб. науч. статей, посв. 75-летию со дня рождения Н.А. Меркуловой. Самара: Самарский университет, 2001. С. 8–16.
94. Меркулова Н.А., Беляков В.И., Зайнулин Р.А. и др. Механизмы адаптации деятельности дыхательного центра // Актуальные проблемы адаптации организма в норме и патологии: сб. статей. Ярославль: Ремдер, 2005. С. 30–31.
95. Меркулова Н.А., Беляков В.И., Толкушкина Д.Н. Регуляция деятельности дыхательного центра супрабульбарными структурами // Механизмы функционирования висцеральных систем: материалы IV Всероссийской конференции, посв. 80-летию института физиологии им. И.П. Павлова РАН. СПб., 2005. С. 161–162.

96. Меркулова Н.А., Инюшкин А.Н. Модуляция нейропептидами инспираторно-тормозящего рефлекса Геринга – Брейера // Вестник Самарского государственного университета. 1995. Спец. выпуск. С. 152–158.

97. Меркулова Н.А., Инюшкин А.Н., Беляков В.И. и др. Дыхательный центр и регуляция его деятельности супрабульбарными структурами. Самара: Самарский университет, 2007. 170 с.

98. Меркулова Н.А., Инюшкин А.Н., Зайнулин Р.А. и др. Особенности и механизмы реализации респираторных влияний структур экстрапирамидной системы // Успехи физиол. наук. 2004. Т. 35. № 2. С. 22–34.

99. Меркулова Н.А., Сергеева Л.И., Ведясова О.А. Роль кортикальных влияний в деятельности дыхательного центра как парного образования // Научные докл. высш. школы. Биол. науки. 1986. № 6. С. 46–51.

100. Миняев В.И., Миняева А.В. Сравнительный анализ реакций торакального и абдоминального компонентов дыхания на гиперкапнию и мышечную работу // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1998. Т. 84 № 4. С. 323–329.

101. Мирошниченко И.В., Зинченко Е.А. Роль электротонического взаимодействия диафрагмальных мотонейронов в механизме генерации инспираторного паттерна у плодов и новорожденных крыс *in vitro* // Современные аспекты клинической физиологии в медицине: сб. статей Всероссийской научно-практической конференции, посв. 110-летию со дня рождения М.В. Сергиевского. Самара: Волга-Бизнес, 2008. С. 57–60.

102. Михайлова Н.Л. Значение некоторых лимбических структур в регуляции деятельности дыхательного центра: автореф. дис. ... канд. биол. наук М., 1985. 20 с.

103. Михайлова Н.Л. Роль поясной извилины в организации паттерна дыхания у крыс // Успехи физиол. наук. 1994. Т. 25. № 3. С. 110–111.

104. Михайлова Н.Л. Изучение роли лимбических структур в центральных механизмах регуляции дыхания // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2004. Т. 90. № 8. Ч. 1. С. 517–518.

105. Михайлова Н.Л., Арсланова Д.Р., Митченко И.В. Функциональная асимметрия структур мозга как принцип организации механизмов функционирования систем кровообращения и дыхания // Механизмы функционирования висцеральных систем: материалы VI Всероссийской конференции, посв. 50-летию открытия А.М. Уголевым мембранного пищеварения СПб., 2008. С. 142–143.

106. Мусящикова С.С. Изучение биоэлектрических реакций коры больших полушарий при раздражении нервных стволов и органов пищеварительной системы // Функциональные взаимоотношения между различными системами организма в норме и патологии: сб. статей. Иваново, 1992 С. 235–238.

107. Мухина Ю.К. Афферентные связи базолатерального отдела миндалевидного комплекса мозга кошки // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. 1985. Т. 88. № 1. С. 25–34.

108. Нерсисян Л.Б. Влияние лимбической коры и гипоталамуса на активность медуллярных дыхательных нейронов // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. 1985. Т. 71. № 3. С. 304–309.

109. Нерсисян Л.Б. Супрабульбарные и нейрохимические механизмы регуляции активности дыхательных нейронов продолговатого мозга: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Ереван, 1995. 32 с.

110. Нерсисян Л.Б., Баклаваджян О.Г. Микроионофоретическое исследование влияния холинергических веществ на активность медуллярных дыхательных нейронов // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. 1989. Т. 75. № 7. С. 948–954.

111. Нерсисян Л.Б., Баклаваджян О.Г., Еганова В.С. и др. Участие различных структур миндалевидного комплекса в регуляции активности бульбарных дыхательных нейронов // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова, 1999. Т. 85. № 5. С. 654–662.

112. Ониани Т.Н. Интегративная функция лимбической системы. Тбилиси: Мецниереба, 1980. 302 с.

113. Орлов В.В. Кортикальные влияния на кровообращение. Л.: Наука, 1971. 232 с.

114. Павлова И.В. Импульсация нейронов миндалины и гипоталамуса в билатеральных отведениях при пищевой мотивации. // Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2004. Т. 54. № 6. С. 776–784.

115. Пантелеев С.С., Багаев В.А., Любашина О.А. Анализ возможных механизмов влияния передней лимбической коры на активность нейронов ваго-солитарного комплекса // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1997. Т. 83. № 4. С. 33–44.

116. Погодин М.А., Гранстрем М.П., Димитренко А.И. Сходство вентиляторного ответа на CO_2 при естественном дыхании и в условиях произвольного управления искусственной вентиляцией легких // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2007. Т. 93. № 4. С. 412–419.

117. Погуляева О.Э. Функциональная асимметрия как форма системной нейро-эндокринно-иммунной адаптации // Нейронауки. Теоретические и клинические аспекты. 2005. Т. 1. № 1 (Приложение). С. 95–96.

118. Попов Ю.М., Гордиевский А.Ю. Интегративные особенности ядра солитарного тракта // Вопросы экспериментальной и клинической физиологии дыхания. Тверь, 2007. С. 197–204.

119. Попов Ю.М., Гордиевский А.Ю. Системный подход в изучении механизмов реализации в дыхательном центре специфических и неспецифических сенсорных влияний // Современные аспекты клинической физиологии в медицине: сб. статей Всероссийской научно-практической конференции, посв. 110-летию со дня рождения М.В. Сергиевского. Самара: Волга-Бизнес, 2008. С. 63–65.

120. Пушкарев Ю.П., Часнык В.Г., Герасимов А.П. и др. Латерализация механизмов, регулирующих висцеральные системы // Материалы XVIII съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. Казань; М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. С. 203–204.

121. Пшенникова М.Г., Попкова Е.В., Шимкович М.В. и др. Врожденная эффективность стресс-лимитирующих систем определяет устойчивость к стрессу и способность к нему адаптироваться // Дизрегуляторная патология органов и систем: материалы третьего Российского конгресса по патофизиологии. М., 2004. С. 158–159.

122. Пятин В.Ф., Никитин О.Л. Генерация дыхательного ритма. Самара: Самарский государственный медицинский университет, 1998. 96 с.

123. Пятин В.Ф., Татарников В.С., Никитин О.Л. Влияние выключения субретрофациальной области на центральную инспираторную активность дыхательного центра и реакцию дыхания на гиперкапнию // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1997. Т. 123. № 5. С. 491–493.

124. Раевский К.С., Сотникова Т.Д., Гайнетдинов Р.Р. Дофаминергические системы мозга: рецепторная гетерогенность, функциональная роль фармакологическая регуляция // Успехи физиол. наук. 1996. Т. 27. № 4. С. 3–29.

125. Романова И.Д. Участие латерального ядра миндалины в регуляции активности нейронов дыхательного центра // Бюл. сибирск. мед. 2005. Т. 4. Приложение 1. С. 46.

126. Романова И.Д. Респираторные влияния ядер миндалевидного комплекса и механизмы их реализации: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Самара, 2005. 19 с.

127. Романова И.Д. Участие ядер миндалевидного комплекса в регуляции дыхания у крыс // Нейронауки. Теоретические и клинические аспекты. 2005. Т. 1. № 1 (Приложение). С. 103–104.

128. Романова И.Д. Участие кортикального ядра миндалины в регуляции активности нейронов дыхательного центра крыс // Механизмы функционирования висцеральных систем: материалы IV Всероссийской конференции, посв. 80-летию Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. СПб., 2005. С. 203.

129. Романова И.Д., Веденева Д.А. Особенности влияния медиодорсальных частей центральных ядер миндалины на дыхание // Современные аспекты клинической физиологии в медицине: сб. статей Всероссийской научно-практической конференции, посв. 110-летию со дня рождения М.В. Сергиевского. Самара, 2008. С. 69–70.

130. Романова И.Д., Ведясова О.А. Влияние структур лимбической системы на дыхание // Механизмы функционирования висцеральных систем: материалы VI Всероссийской конференции, посв. 50-летию открытию А.М. Уголевым мембранного пищеварения. СПб., 2008. С. 177.

131. Сафонов В.А. Как дышим, так и живем. М.: Национальное обозрение, 2004. 135 с.

132. Сафонов В.А. Человек в воздушном океане. М.: Национальное обозрение, 2006. 215 с.

133. Сафонов В.А. Регуляция внешнего дыхания // Вестник СурГУ. Медицина. 2009. № 2. С. 13–21.
134. Сафонов В.А., Ефимов В.Н., Чумаченко А.А. Нейрофизиология дыхания. М.: Медицина, 1980. 224 с.
135. Сафонов В.А., Лебедева М.А. Автоматия или ритмообразование в дыхательном центре // Физиология человека. 2003. Т. 29. № 1. С. 108–121.
136. Сафонов В.А., Миняев В.И., Полуниин И.Н. Дыхание. М., 2000. 54 с.
137. Семьянов А.В. ГАМКергическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия // Нейрофизиология. 2002. Т. 34. № 1. С. 82–92.
138. Сергеев О.С. Реакции дыхательных нейронов крысы на гипоксический стимул // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1995. Т. 81. № 1. С. 48–55.
139. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. Волгоград: Семь ветров, 1999. 640 с.
140. Сергеева Л.И., Ведясова О.А., Краснов Д.Г. Реакции инспираторных мышц у крыс при микроинъекциях ацетилхолина и пропранолола в ядро солитарного тракта // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1998. Т. 84. № 8. С. 798–805.
141. Сергеева Л.И., Терновая Э.Н. Респираторные реакции на микроинъекции норадреналина в ядро солитарного тракта // Современные проблемы физиологии вегетативных функций: сб. науч. статей, посв. 75-летию со дня рождения Н.А. Меркуловой. Самара: Самарский университет, 2001. С. 117–126.
142. Сергиевский М.В. Дыхательный центр млекопитающих животных. М.: Медгиз, 1950. 395 с.
143. Сергиевский М.В. Механизмы адаптации деятельности дыхательного центра // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. 1983. Т. 69. № 7. С. 937–940.
144. Сергиевский М.В., Габдрахманов Р.Ш., Огородов А.М. и др. Структура и функциональная организация дыхательного центра. Новосибирск: Изд-во НГУ, 1993. 191 с.
145. Сергиевский М.В., Меркулова Н.А., Габдрахманов Р.Ш. и др. Дыхательный центр. М.: Медицина, 1975. 184 с.
146. Соколов Е.Н. Принцип векторного кодирования в психофизиологии // Синергетика и психология. Выпуск 3. Когнитивные процессы. М.: Когито-Центр, 2004. С. 320–350.
147. Судаков К.В. Голографический принцип системной организации деятельности мозга // Материалы XVII съезда физиологов России. Ростов н/Д, 1998. С. 365.
148. Судаков К.В. Антистрессорные эффекты пептида, вызывающего дельта-сон // Дизрегуляторная патология органов и систем: материалы третьего Российского конгресса по патофизиологии. М., 2004. С. 160.
149. Тараканов И.А., Сафонов В.А. Нейрогуморальные механизмы некоторых патологических форм дыхания центрального генеза // Современ-

ные аспекты клинической физиологии в медицине: сб. статей Всероссийской научно-практической конференции, посв. 110-летию со дня рождения М.В. Сергиевского. Самара: Волга-Бизнес, 2008. С. 72–77.

150. Тараканов И.А., Сафонов В.А., Тихомирова Л.Н. Динамика чувствительности дыхательной системы к импульсации от механорецепторов легких при активации ГАМКергической системы // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1999. Т. 127. № 3. С. 265–269.

151. Тараканов И.А., Сафонов В.А., Тихомирова Л.Н. Действие ГАМК-положительных веществ на хеморефлекторную регуляцию дыхания // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1999. Т. 128. № 9. С. 274–278.

152. Тараканов И.А., Тарасова Н.Н., Дымецка А. Влияние NMDA-рецепторов на формирование дыхательного ритма // Дизрегуляторная патология органов и систем: материалы третьего Российского конгресса по патофизиологии. М., 2004. С. 82.

153. Тараканов И.А., Тихомирова Л.Н., Тарасова Н.Н. и др. Реакция дыхательной системы на введение агонистов ГАМКергических рецепторов // Бюл. сибирск. мед. 2005. Т. 4. Приложение 1. С. 47–48.

154. Тюрин Н.Л. Роль NMDA- и non-NMDA-подтипов глутаматных рецепторов нейронных структур медиального вестибулярного ядра в регуляции дыхательного ритмогенеза у новорожденных крыс *in vitro* // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2009. Т. 147. № 8. С. 129–133.

155. Толкушкина Д.Н. Изменения дыхательных реакций на локальную электростимуляцию голубого пятна на фоне блокады β -адренорецепторов дыхательного центра // Бюл. сибирск. мед. 2005. Т. 4. Приложение 1. С. 48.

156. Федорченко И.Д., Меркулова Н.А., Инюшкин А.Н. Амигдаллярная модуляция инспираторно-тормозящего рефлекса Геринга – Брейера // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2002. Т. 133. № 4. С. 371–373.

157. Филатова О.Е., Еськов В.М. Биофизический мониторинг в исследованиях действия ГАМК и ее производных на нейросетевые системы продолговатого мозга. Пушино, 1997. 151 с.

158. Фудин Н.А. Системные перестройки газового гомеостаза в условиях произвольно программируемой деятельности человека // Физиологические механизмы адаптации к мышечной деятельности. Волгоград, 1988. С. 364–365.

159. Хазипов Р.Н., Зефилов А.Л., Бен-Ари Е. ГАМК – основной медиатор возбуждения на ранних этапах развития гиппокампа // Успехи физиол. наук. 1998. Т. 29. № 2. С. 55–66.

160. Хамилтон Л.У. Основы анатомии лимбической системы у крыс. М.: МГУ, 1984. 184 с.

161. Хаютин В.М. Сосудо-двигательные рефлексы. М.: Наука, 1964. 352 с.

162. Цыцарев В.Ю., Голикова Т.Е. Влияние стимуляции поясной коры на активность нейронов моторной коры у белой крысы // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1993. Т. 79. № 9. С. 106–108.

163. Цыцарев В.Ю., Ленков Д.Н., Вольнова А.Б. Влияние тетанизации моторной коры на ответы нейронов межзачаточной коры у белой крысы // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1999. Т. 85. № 8. С. 116–118.

164. Чебаевская И.П., Лебедев В.А. Некоторые современные концепции лимбической системы мозга в клиническом аспекте // *Функциональная нейрохирургия*. Л., 1986. С. 87–90.
165. Чепурнов С.А. Теория лимбической системы мозга и практика ее изучения в эксперименте на животных // Хамилтон Л.У. Основы анатомии лимбической системы крысы. Приложение. М.: Изд-во МГУ, 1984. С. 171–183.
166. Чепурнов С.А., Чепурнова Н.Е. Миндалевидный комплекс мозга. М.: Изд-во МГУ, 1981. 255 с.
167. Чепурнов С.А., Чепурнова Н.Е. Нейропептиды и миндалина. М.: Изд-во МГУ, 1985. 128 с.
168. Чепурнова Н. Е., Саакян С.А., Чепурнов С.А. Пириформная кора и кортикальное ядро миндалины в эпилептогенезе – роль rostro-caudального градиента // *Успехи физиол. наук*. 2000. Т. 31. № 4. С. 63–74.
169. Черниговский В.Н. Нейрофизиологический анализ кортико-висцеральной рефлекторной дуги. Л.: Наука, 1967. 110 с.
170. Черниговский В.Н. Физиологические и структурные основы кортико-висцеральных взаимоотношений // В.Н. Черниговский. Избранные труды. СПб.: Наука, 2007. С. 348–368.
171. Шарипова Л.А., Калимуллина Л.Б. Структурная организация центрального ядра миндалевидного комплекса мозга // *Успехи современной биологии*. 2003. Т. 5. № 5. С. 515–523.
172. Шарипова Л.А., Минибаева З.Р., Калимуллина Л.Б. Особенности гистофизиологии медиального субъядра центрального ядра амигдалы // *Достижения биологической физиологии и их место в практике образования: материалы Всероссийской конференции*. Самара: ГП «Перспектива»; СамГПУ, 2003. С. 247.
173. Шишкина Г.Т., Дыгало Н.Н. Альфа2-адренорецепторы головного мозга угнетают двигательную активность новорожденных крысят // *Успехи физиол. наук*. 2003. Т. 53. № 5. С. 637–640.
174. Якунин В.Е., Алифанов А.В., Якунина С.В. Нейрофизиологические связи субъядер Келликера – Фузе с ретикулярными и дыхательными нейронами дыхательного центра продолговатого мозга // *Современные проблемы физиологии вегетативных функций: сб. науч. статей, посв. 75-летию со дня рождения Н.А. Меркуловой*. Самара: Самарский университет, 2001. С. 127–139.
175. Якунин В.Е., Якунина С.В. Нейроанатомическая и функциональная организация пре-Бетцингера комплекса у кошек // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 1998. Т. 84. № 11. С. 1278–1287.
176. Adam G., Meszaros J., Lchotcky K., et al. The role of the limbic cortex in visceral afferentation // *Acta physiol. Hung.* 1958. V. 14. № 2. P. 135–139.
177. Adamec R.E. Evidence that NMDA-dependent limbic neural plasticity in the right hemisphere mediates pharmacological stressor (FG-7142)-induced

lasting increase in anxiety-like behavior. Study 1. Role of NMDA receptors in efferent transmission from the cat amygdala // *J. Psychopharmacol.* 1998. V. 12. № 2. P. 122–128.

178. Adolphs R., Tranel D., Damasio H. Emotion recognition from faces and prosody following temporal lobectomy // *J. Neuropsychol.* 2001. V. 15. № 3. P. 396–404.

179. Aggleton J.P. The contribution of the amygdala to normal and abnormal emotional states // *Trends Neurosci.* 1993. V. 16. № 8. P. 328–333.

180. Alheid G.F., McCrimmon D.R. The chemical neuroanatomy of breathing // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2008. V. 164. Issues 1–2. P. 3–11.

181. Al-Zubaidy Z.A., Erickson R.L., Greer J.J. Serotonergic and noradrenergic effects on respiratory neural discharges in the medullary slice preparation of neonatal rats // *Pflügers Arch.* 1996. V. 431. № 6. P. 942–949.

182. Amaral D.G., Bassett J.L. Cholinergic innervation of the monkey amygdala: An immunohistochemical analysis with antisera to choline acetyltransferase // *J. Compar. Neurol.* 1989. V. 281. № 3. P. 337–361.

183. Applegate C.D., Burchfiel J.L. Microinjections of GABA agonists into the amygdala complex attenuates kindled seizure expression in the rat // *Exp. Neurol.* 1988. V. 102. № 2. P. 185–189.

184. Applegate C.D., Kapp B.S., Underwood M.D., et al. Autonomic and somatomotor effects of amygdala central nucleus stimulation in awake rabbits // *Physiol. Behav.* 1983. V. 31. № 3. P. 353–360.

185. Arata A., Onimaru H., Homma I. Possible synaptic connections of expiratory neurons in the rostral ventrolateral medulla of newborn rat brain stem-spinal cord preparation in vitro (Abstract) // *Jpn. J. Physiol.* 1995. V. 45. Suppl. 2. P. S 270.

186. Arata A., Onimaru H., Homma I. The adrenergic modulation of firings of respiratory rhythm-generating neurons in medulla-spinal cord preparation from newborn rat // *Exp. Brain Res.* 1998. V. 119. P. 399–408.

187. Arita H., Ochiishi M. Opposing effects of 5-hydroxytryptamine on two types of medullary inspiratory neurons with distinct firing patterns // *J. Neurophysiol.* 1991. V. 66. № 1. P. 285–292.

188. Asan E. The adrenergic innervation of the rat central amygdaloid nucleus: a light and electron microscopic immunocytochemical study using phenylethanolamine N-methyltransferase as a marker // *Anat. Embriol. (Berl.)*. 1995. V. 192. № 5. P. 471–481.

189. Asan E. Interrelationships between tyrosine hydroxylase-immunoreactive dopaminergic afferents and somatostatinergic neurons in the rat central amygdaloid nucleus // *Histochem. Cell. Biol.* 1997. V. 107. № 1. P. 65–79.

190. Asan E. The catecholaminergic innervation of the rat amygdala // *Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol.* 1998. V. 142. P. 1–118.

191. Awapara J., Landua A.J., Fuerst R., et al. Free γ -aminobutyric acid in brain // *J. Biol. Chem.* 1950. V. 187. P. 35–39.

192. Bach K.B., Mitchell G.S. Hypercapnia-induced long-term depression of respiratory activity requires alpha2-adrenergic receptors // *J. Appl. Physiol.* 1998. V. 84. P. 2099–2105.

193. Backon J., Kullok S. Effects of forced unilateral nostril breathing on blink rats: relevance to hemispheric lateralization of dopamine // *Int. J. Neurosci.* 1989. V. 46. № 12. P. 553–559.
194. Bai D., Zhu G., Pennefather P.M., et al. Distinct functional and pharmacological properties of tonic and quantal inhibitory postsynaptic currents mediated by gamma-aminobutyric acid(A) receptors in hippocampal neurons // *Mol. Pharmacol.* 2001. V. 59. № 4. P. 814–824.
195. Ballantyne D., Richter D.W. The non-uniform character of excitatory synaptic activity in expiratory bulbospinal neurones of the cat // *J. Physiol. (Lond.)*. 1986. V. 370. P. 433–456.
196. Bassal M., Bianchi A.L. Inspiratory onset or termination induced by electrical stimulation of the brain // *Respir. Physiol.* 1982. V. 50. P. 23–40.
197. Bechara A., Tranel D., Damasio H., et al. Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans // *Science*. 1995. V. 25. № 269(5227). P. 1115–1118.
198. Beebe D.W., Gozal D. Obstructive sleep apnoea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits // *J. Sleep Res.* 2002. V. 11. P. 1–16.
199. Behr J., Gloveli T., Schmitz D., et al. Dopamine depresses excitatory synaptic transmission onto rat subicular neurons via presynaptic D1-like receptors // *J. Neurophysiol.* 2000. V. 84. P. 112–119.
200. Ben-Ari Y., Cherubini E., Corradetti R., et al. Giant synaptic potentials in immature rat CA3 hippocampal neurons // *J. Physiol. (Lond.)*. 1989. V. 416. P. 451–464.
201. Ben-Ari Y., Le Gal La Salle G., Barbin G., et al. Histamine synthesizing afferents within the amygdaloid complex and bed nucleus of the stria terminalis of the rat // *Brain Res.* 1977. V. 16. № 138(2). P. 285–294.
202. Berendse H.W., Groenewegen H.J., Lohman A.H. Compartmental distribution of ventral striatal neurons projecting to the mesencephalon in the rat // *J. Neurosci.* 1992. V. 12. № 6. P. 2079–2103
203. Bianchi A.L. Localization et etude des neurones respiratoires bulbaires. Mise en jeu antidromique par stimulation spinale on vagale // *J. Physiol. (Paris)*. 1971. V. 63. № 1. P. 5–40.
204. Bianchi A.L., Denavit-Saubie M., Champagnat J. Central control of breathing in mammals: neuronal circuitry, membrane properties, and neurotransmitters // *Physiol. Rev.* 1995. V. 75. № 1. P. 1–45.
205. Bing I., Cie X., Zheng J.-L., et al. Effects of M1 and M2 receptor agonists and blockers on dog respiration // *Acta Pharmacol. Cin.* 1996. V. 17. № 3. P. 267–270.
206. Bisgard G.E., Herman J.A., Janssen P.L., et al. Carotid body dopaminergic mechanisms during acclimatization to hypoxia // *International Congress of Physiological Sciences «Neural control of breathing»: Meeting abstracts.* New Zealand, 2001. P. 10.
207. Bolser D.C., Baekey D.M., Morris K.F., et al. Responses of putative nucleus tractus solitarius (NTS) interneurons in cough reflex pathways during

laryngeal and tracheobronchial cough (Abstract) // *FASEB J.* 2000. V. 14. P. A 644.

208. Bonham A.C. Neurotransmitters in CNS control of breathing // *Respir. Physiol.* 1995. V. 101. P. 219–230.

209. Bonham A.C., McCrimmon D.R. Neurones in a discrete region of the nucleus tractus solitarius are required for the Breuer-Hering reflex in rat // *J. Physiol. (Lond.)*. 1990. V. 427. P. 261–280.

210. Bordi F., LeDoux J. Response properties of single units in areas of rat auditory thalamus that project to the amygdala. I. Acoustic discharge patterns and frequency receptive fields // *Exp. Brain Res.* 1994. V. 98. № 2. P. 261–274.

211. Bordi F., LeDoux J. Response properties of single units in areas of rat auditory thalamus that project to the amygdala. II. Cells receiving convergent auditory and somatosensory inputs and cells antidromically activated by amygdala stimulation // *Exp. Brain Res.* 1994. V. 98. № 2. P. 275–286.

212. Bormann J. The «ABC» of GABA receptors // *Trends Pharmacol. Sci.* 2000. V. 21. № 1. P. 16–19.

213. Bou-Flores C., Berger A.J. Gap junctions and inhibitory synapses modulate inspiratory motoneuron synchronization // *J. Neurophysiol.* 2001. V. 85. P. 1543–1551.

214. Braga M.F., Aroniadou-Anderjaska V., Post R.M., et al. Lamotrigine reduces spontaneous and evoked GABA_A receptor-mediated synaptic transmission in the basolateral amygdala: implications for its effects in seizure and affective disorders // *J. Neuropharmacol.* 2002. V. 42. № 4. P. 522–529.

215. Braga M.F., Aroniadou-Anderjaska V., Xie J., et al. Bidirectional modulation of GABA release by presynaptic glutamate receptor 5-kainate receptors in the basolateral amygdala // *J. Neurosci.* 2003. V. 15. № 23 (2). P. 442–452.

216. Braynt T.H., Yoshida S., De Castro D., et al. Expiratory neurons of the Botzinger complex in the rat: a morphological study following intracellular labeling with biocytin // *J. Compar. Neurol.* 1993. V. 335. P. 267–282.

217. Brierley B., Shaw P., David A.S. The human amygdala: a systematic review and meta-analysis of volumetric magnetic resonance imaging // *Brain Res.* 2002. V. 39. № 1. P. 84–105.

218. Burton M.D., Nouri M., Kazemi H. Acetylcholine and central respiratory control: perturbations of acetylcholine synthesis in the isolated brainstem of the neonatal rat // *Brain Res.* 1995. V. 670. P. 39–47.

219. Burton M.D., Kazemi H. Neurotransmitters in central respiratory control // *Respir. Physiol.* 2000. V. 122. P. 111–121.

220. Busselberg D., Bishoff A.M., Paton J.F.R., Richter D.W. Reorganization of respiratory network activity after loss of glycinergic inhibition // *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* 2001. V. 441. P. 444–449.

221. Butera R.J., Rinzel J., Smith J.C. Models of respiratory rhythm generation in the pre-Botzinger complex. II. Populations of coupled pacemaker neurons // *J. Neurophysiol.* 1999. V. 81. P. 398–415.

222. Cahill L., McGaugh J.L. Modulation of memory storage // *Curr. Opin. Neurobiol.* 1996. V. 6. № 2. P. 237–242.

223. Cain M.E., Kapp B.S., Puryear C.B. The contribution of the amygdala to conditioned thalamic arousal // *J. Neurosci.* 2002. V. 22. № 24. P. 11026–11034.
224. Caldji C., Francis D., Sharma S., et al. The effects of early rearing environment on the development of GABA(A) and central benzodiazepine receptor levels and novelty-induced fearfulness in the rat // *J. Neuropsychopharmacol.* 2000. V. 22. № 3. P. 219–229.
225. Carlsen J., Heimer I. The basolateral amygdaloid complex as a cortical-like structure // *Brain Res.* 1988. V. 441. № 1–2. P. 377–380.
226. Carr D.B., Sesack S.R. Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. P. 3864–3873.
227. Cassell M.D., Freedman L.J., Shi C. The intrinsic organization of the central extended amygdala // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 1999. V. 29. № 877. P. 217–241.
228. Chamberlin N.I. Functional organization of parabrachial complex and the trigeminal region in the control of breathing // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2004. V. 143. P. 115–125.
229. Chang L., Cloak C.C., Ernst T. Magnetic resonance spectroscopy studies of GABA in neuropsychiatric disorders // *J. Clin. Psychiatry.* 2003. V. 64. Suppl. 3. P. 7–14.
230. Chitravanshi V.C., Sapru H.N. Phrenic nerve responses to chemical stimulation of the subregions of ventral medullary neuronal group in the cat // *Brain Res.* 1999. V. 821. № 2. P. 443–460.
231. Clarke H.A., Skinner D.M., van der Kooy D. Combined hippocampal and amygdala lesions block learning of a response-independent form of occasion setting // *Behav. Neurosci.* 2001. V. 115. № 2. P. 341–357.
232. Cohen M.I., Shaw C.F. Vagal afferent inputs to dorsolateral rostral pontine respiratory-modulated neurons // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2004. V. 143. P. 127–140.
233. Collins D.R., Pare D. Spontaneous and evoked activity of intercalated amygdala neurons // *Eur. J. Neurosci.* 1999. V. 11. № 10. P. 3441–3448.
234. Collins D.R., Pare D. Differential fear conditioning induces reciprocal changes in the sensory responses of lateral amygdala neurons to the CS(+) and CS(-) // *Learn. Mem.* 2000. V. 7. № 2. P. 97–103.
235. Connelly C., Dobbins E., Feldman J. Pre-Botzinger complex in cats respiratory neuronal discharge patterns // *Brain Res.* 1992. V. 590. P. 337–340.
236. Cream C., Li A., Nattie E. The retrotrapezoid nucleus (RTN): local cytoarchitecture and afferent connections // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2002. V. 130. P. 121–137.
237. Crouch R.L., Thompson J.R. Autonomic functions of the cerebral cortex // *J. New Ment. Disease.* 1939. V. 89. P. 328–334.
238. Da Silva A.M.T., Hartley B., Hamosh P., et al. Respiratory depressant effects of GABA alpha- and beta-receptor agonists in the cat // *J. Appl. Physiol.* 1987. V. 62. № 6. P. 2264.

239. Darcel N., Fromentin G., Raybould H.E., et al. Fos-positive neurons are increased in the nucleus of the solitary tract and decreased in the ventromedial hypothalamus and amygdala by a high-protein diet in rats // *J. Nutr.* 2005. V. 135. № 6. P. 1486–1490.

240. Davis G.A., Moore F.L. Neuroanatomical distribution of androgen and estrogen receptor-immunoreactive cells in the brain of the male roughskin newt // *J. Comp. Neurol.* 1996. V. 19. № 372(2). P. 294–308.

241. Davis J.G.M., Kirkwood P.A., Sears T.A. The detection of monosynaptic connections from inspiratory bulbospinal neurones to inspiratory motoneurons in the cat // *J. Physiol. (Lond.)*. 1985. V. 368. P. 33–62.

242. Davis M., Myers K.M. The role of glutamate and gamma-aminobutyric acid in fear extinction: clinical implications for exposure therapy // *Biol. Psychiatry*. 2002. V. 52. № 10. P. 998–1007.

243. Davis M., Walker D.L., Myers K.M. Role of the amygdala in fear extinction measured with potentiated startle // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2003. V. 985. P. 218–232.

244. Dean J., Kinkade E., Putnam R. Cell-cell coupling in CO₂/H⁺-excited neurons in brainstem slices // *Respir. Physiol.* 2001. V. 129. P. 83–100.

245. De Castro D., Lipski J., Kanjhan R. Electrophysiological study of dorsal respiratory neurons in the medulla oblongata of the rat // *Brain Res.* 1994. V. 639. P. 45–56.

246. Del Negro C.A., Johnson S.M., Butera R.J., et al. Models of respiratory rhythm generation in the pre-Botzinger complex. III. Experimental tests of model prediction // *J. Neurophysiol.* 2001. V. 86. P. 59–74.

247. Del Negro C., Koshiya N., Butera R.J., et al. Persistent sodium current, membrane properties and bursting behavior of pre-Botzinger complex inspiratory neurons in vitro // *J. Neurophysiol.* 2002. V. 88. P. 2242–2250.

248. Delaney A.J., Sah P. Pathway-specific targeting of GABA(A) receptor subtypes to somatic and dendritic synapses in the central amygdala // *J. Neurophysiol.* 2001. V. 86. № 2. P. 717–723.

249. Desan P.M., Lope K.M., Austin I.B., Jones R.E. Asymmetric metabolism of hypothalamic catecholamines alternates with side of ovulation in a lizard (*Anolis carolinensis*) // *J. Exp. Zool.* 1992. V. 262. № 1. P. 105–112.

250. DiMicco J.A., Gale K., Hamilton B., et al. GABA receptor control of parasympathetic outflow to heart: characterization and brainstem localization // *Science*. 1979. V. 204. № 4397. P. 1106–1109.

251. Di Pasquale E., Monteau R., Hilaire G. Endogenous serotonin modulates the fetal respiratory rhythm: an in vitro study in the rat // *Dev. Brain Res.* 1994. V. 80. № 1–2. P. 222–232.

252. Di Pasquale E., Lindsay A., Feldman J., et al. Serotonergic inhibition of phrenic motoneuron activity: an in vitro study in neonatal rat // *Neurosci. Lett.* 1997. V. 230. № 1. P. 29–32.

253. Dobbins E., Feldman J. Brainstem network controlling descending drive to phrenic motoneurons in rat // *J. Comp. Neurol.* 1994. V. 347. P. 64–86.
254. Doherty J.D., Hattox S.E., Snead O.C., et al. Identification of endogenous γ -hydroxybutyrate in human and bovine brain and its regional distribution in human, guinea pig, and rhesus monkey brain // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1978. V. 207. P. 130.
255. Dong H.W., Petrovich G.D., Swanson L.W. Topography of projections from amygdala to bed nuclei of the stria terminalis // *Brain. Res. Rev.* 2001. V. 38. № 1–2. P. 192–246.
256. Dreshaj I.A., Haxhiu M.A., Martin R.J., et al. The basomedial hypothalamus modulates the ventilatory response to hypoxia in neonatal rats // *Pediatr. Res.* 2003. V. 53. № 6. P. 945–949.
257. Duffin J., Douse M.A. Botzinger complex expiratory neurones inhibit propriobulbar decrementing inspiratory neurones // *Neuroreport.* 1993. V. 4. P. 1215–1218.
258. Duffin J., Tian G.-F., Peever J.H. Functional synaptic connections among respiratory neurons // *Pespir. Physiol.* 2000. V. 122. P. 237–246.
259. Dunin-Barkovski W.L., Larionova N.P. Computer stimulation of the cerebellar cortex compartment. 1. General principles and properties of a neural net // *Biol. Cybernetics.* 1985. V. 51. № 6. P. 399–406.
260. Dutschmann M., Morschel M., Kron M., et al. Development of adaptive behavior of the respiratory network: implications for the pontine Kolliker-Fuse nucleus // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2004. V. 143. № 2–3. P. 155–165.
261. Dutschmann, M., Paton J.F.R. Glycinergic inhibition is essential for coordinating cranial and spinal respiratory motor outputs in the neonatal rat // *J. Physiol.* 2002. V. 543. P. 643–653.
262. Dyball R.E.J., Inyushkin A.N. Burst stimulation alters the excitability of hypothalamic axons // *J. Physiol. (Lond.)*. 2005. № 565. P. C54.
263. Ebihara S., Takishima T., Shirasaki T., Akaike N. Regional variation of excitatory and inhibitory aminoacid-induced responses in rat dissociated CNS neurons // *Neurosci. Res.* 1992. V. 14. P. 61.
264. Ellenberger H.H. Nucleus ambiguus and bulbospinal ventral respiratory group neurons in the neonatal rat // *Brain Res.* 1999. V. 50. № 1. P. 1–13.
265. Enz R., Brandstatter J.H., Hartveit E., et al. Expression of GABA receptor rho 1 and rho 2 subunits in the retina and brain of the rat // *Eur. J. Neurosci.* 1995. V. 7. № 7. P. 1495–1501.
266. Enz R., Cutting G. R. GABA_c receptor rho subunits are heterogeneously expressed in the human CNS and form homo- and heterooligomers with distinct physical properties // *Eur. J. Neurosci.* 1999. V. 11. № 1. P. 41–50.
267. Errchidi S., Monteau R., Hilaire G. Noradrenergic modulation of the medullary respiratory rhythm generator in the newborn rat: an in vitro study // *J. Physiol. (Lond.)*. 1991. V. 443. P. 477–498.
268. Eskov V.M. Models of hierarchical respiratory neuron networks // *Neural Comput.* 1996. № 11. P. 203–226.

269. Essrich C., Lorez M., Benson J.A., et al. Postsynaptic clustering of major GABA_A receptor subtypes requires the gamma 2 subunit and gephyrin // *Nat. Neurosci.* 1998. V.1. № 7. P. 563–571.
270. Euler C., von. Principles of physiological models of respiratory drive and rhythmogenesis // *J. Auton. Nerv. Syst.* 1986. Suppl. P. 53–62.
271. Ezure K. Synaptic connections between medullary respiratory neurons and considerations on the genesis of respiratory rhythm // *Prog. Neurobiol.* 1990. V. 35. P. 429–450.
272. Ezure K., Manabe M. Decrementing expiratory neurons of the Botzinger complex. II. Direct inhibitory synaptic linkage with ventral respiratory group neurons // *Exp. Brain Res.* 1988. V. 72. P. 156–166.
273. Ezure K., Tanaka I., Saito Y., et al. Axonal projections of pulmonary slowly adapting receptor to relay neurons in the rat // *J. Comp. Neurol.* 2002. V. 446. № 1. P. 81–94.
274. Fedorko L., Hoskin R.W., Duffin J. Projections from inspiratory neurons of the nucleus retroambigualis to phrenic motoneurons in the cat // *Exp. Neurol.* 1989. V. 105. P. 306–310.
275. Feldman P.D. Effects of serotonin-1 and serotonin-2 receptor agonists on neuronal activity in the nucleus tractus solitarius // *J. Auton. Nerv. Syst.* 1995. V. 56. № 1-2. P. 119–124.
276. Feldman J.L., Mitchell G.S., Nattie E.E. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity // *Ann. Rev. Neurosci.* 2003. V. 26. P. 239–266.
277. Feldman J.L., Smith J.C., Ellenberger H.H., et al. Neurogenesis of respiratory rhythm and pattern: emerging concepts // *Am. J. Physiol. (Regul. Integrat. Comp. Physiol.)*. 1990. V. 259. P. R889–R886.
278. Fendt M., Endres T., Apfelbach R. Temporary inactivation of the bed nucleus of the stria terminalis but not of the amygdala blocks freezing induced by trimethylthiazoline, a component of fox feces // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. № 1. P. 23–28.
279. Fendt M., Schwienbacher I., Koch M. Amygdaloid N-methyl-D-aspartat and gamma-aminobutyric acid (A) receptors regulate sensorimotor gating in a dopamine-dependent way in rats // *J. Neurosci.* 2000. V. 98. № 1. P. 55–60.
280. Fernandes C., Andrews N., File S.E. Diazepam withdrawal increases [3H]-5-HT release from rat amygdaloid slices // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1994. V. 49. № 2. P. 359–362.
281. Finch D.M., Wong E.E., Derian E.L., et al. Neurophysiology of limbic system pathways in the rat: projections from the amygdala to the entorhinal cortex // *Brain Res.* 1986. V. 370. P. 273–284.
282. Finn D.P., Chapman V., Jhaveri M.D., et al. The role of the central nucleus of the amygdala in nociception and aversion // *Neuroreport.* 2003. V. 23. № 14(7). P. 981–984.

283. Frysinger R.C., Zhang J.X., Harper R.M. Cardiovascular and respiratory relationships with neuronal discharge in the central nucleus of the amygdala during sleep-waking states // *Sleep*. 1988. V. 11. № 4. P. 317–332.
284. Funk G., Feldman J. Generation of respiratory rhythm and pattern in mammals: insights from developmental studies // *Cur. Opin. Neurobiol.* 1995. V. 5. P. 778–785.
285. Fykse E.M., Fonnum F. Amino acid neurotransmission: dynamics of vesicular uptake // *Neurochem. Res.* 1996. V. 21. № 9. P. 1053–1060.
286. Garant D. The density of GABA_B binding sites in the substantia nigra is greater in rat pups than in adults. // *Europ. J. Pharmacol.* 1992. V. 214. P. 75.
287. Gassel M.D., Gray T.S., Kiss S.Z. Neuronal architecture in the rat central nucleus of the amygdala. A cytological, hodological and immunocytological study // *J. Comp. Neurol.* 1986. № 246 (4). P. 447–499.
288. Gauthier P., Monteau R., Dussardier M. Inspiratory on-switch evoked by stimulation of mesencephalic structures: a patterned response // *Exp. Brain Res.* 1983. V. 51. P. 261–270.
289. Genest S.E., Balon N., Laforest S., et al. Neonatal maternal separation and enhancement of the hypoxic ventilatory response in rat: the role of GABAergic modulation within the paraventricular nucleus of the hypothalamus // *J. Physiol. (Lond.)*. 2007. V. 583. № 1. P. 299–314.
290. Gray P.A., Janczewski W.A., Mellen N., et al. Normal breathing requires pre-Botzinger complex neurokinin-1 receptor-expressing neurons // *Nat. Neurosci.* 2001. V. 4. P. 927–930.
291. Guarraci F.A., Frohardt R.J., Kapp B.S. Amygdaloid D1 dopamine receptor involvement in Pavlovian fear conditioning // *Brain Res.* 1999. V. 8. № 827(1–2). P. 28–40.
292. Guner I., Yelmen N., Sahin G., Oruc T. The effect of intracerebroventricular dopamine administration on the respiratory response to hypoxia // *Tohoku J. Exp. Med.* 2002. V. 196. № 4. P. 219–230.
293. Hadziefendic S, Haxhiu M.A. CNS innervation of vagal preganglionic neurons controlling peripheral airways: a transneuronal labeling study using pseudorabies virus // *J. Auton. Nerv. Syst.* 1999. V. 28. № 76 (2–3). P.135–145.
294. Han Y, Shaikh M.B., Siegel A. Medial amygdaloid suppression of predatory attack behavior in the cat: II. Role of a GABAergic pathway from the medial to the lateral hypothalamus // *Brain Res.* 1996. V. 716. № 1–2. P.72–83.
295. Harris J.A., Guglielmotti M., Bentivoglio M. Diencephalic asymmetries // *Neurosci. Behav. Rev.* 1996. V. 20. № 4. P. 637–643.
296. Harris M.B., Milsom W.K. The influence of NMDA receptor-mediated processes on breathing pattern in ground squirrels // *Respir. Physiol.* 2001. V. 125. P. 181–197.
297. Harris J.A., Westbrook R.F. Effects of benzodiazepine microinjection into the amygdala or periaqueductal gray on the expression of conditioned fear and hypoalgesia in rats // *Behav. Neurosci.* 1995. V. 109. № 2. P. 295–304.

298. Haxhiu M.A., Tolentino-Silva F., Pete G., et al. Monoaminergic neurons, chemosensation and arousal // *Respir. Physiol.* 2001. V. 129. P. 191–209.
299. Hilaire G., Bou C., Monteau R. Serotonergic modulation of central respiratory activity in the neonatal mouse: an in vitro study // *Eur. J. Pharmacol.* 1997. V. 329. P. 115–120.
300. Hilaire G., Duron B. Maturation of the mammalian respiratory system // *Physiol. Rev.* 1999. V. 79. № 2. P. 325–360.
301. Hilaire G., Pasaro R. Genesis and control of the respiratory rhythm in adult mammals // *News Physiol. Sci.* 2003. V. 18. № 1. P. 23–28
302. Hode Y., Ratomponirina C., Gobaille S., et. al. Hypoexpression of benzodiazepine receptors in the amygdala of neophobic BALB/c mice compared to C57BL/6 mice // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2000. V. 65. № 1. P.35–38.
303. Holstege G., Meiners L., Tan K. Projections of the bed nucleus of the stria terminalis to the mesencephalon, pons, and medulla oblongata in the cat // *Exp. Brain Res.* 1985. V. 58. № 2. P. 379–391.
304. Hopkins D. Ultrastructure and synaptology of the nucleus ambiguus in the rat: The compact formation // *J. Comp. Neurol.* 1995. V. 60. № 4. P. 705–725.
305. Hsiao C., Lahiri S., Mokashi A. Peripheral and central dopamine receptors in respiratory control // *Respir. Physiol.* 1989. V. 76. № 3. P. 327–336.
306. Huang Y.C., Wang S.J., Chiou L.C., et. al. Mediation of amphetamine-induced long-term depression of synaptic transmission by CB1 cannabinoid receptors in the rat amygdala // *J. Neurosci.* 2003. V. 12. № 23(32). P. 10311–10320.
307. Huang Z.-G., Subramanian S.H., Bainave R.J., et al. Role of periaqueductal gray and nucleus tractus solitarius in cardiorespiratory function in the rat brainstem // *Respir. Physiol.* 2000. V. 120. № 3. P. 185–195.
308. Huey K.A., Szewczak J.M., Powell F.L. Dopaminergic mechanisms of neural plasticity in respiratory control: transgenic approaches // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2003. V. 135. P. 133–144.
309. Hurley K., Herbert H., Moga M., et al. Efferent projections of the infralimbic cortex of the rat // *J. Comp. Neurol.* 1991. V. 308. № 2. P. 249–276.
310. Hyde T., Knable M., Murray A. Distribution of dopamine D1-D4 receptor subtypes in human dorsal vagal complex // *Synapse.* 1996. V. 24. № 3. P. 224–232.
311. Ichikawa T., Hirata Y. Organization of choline acetyltransferase-containing structures in the forebrain of the rat // *J. Neurosci.* 1986. V. 6. № 1. P. 281–292.
312. Iizuka M. GABA_A and glycine receptors in regulation of intercostal and abdominal expiratory activity in vitro in neonatal rat // *J. Physiol.* 2003. V. 551. № 2. P. 617–633.
313. Inyushkin A.N. Effects of thyroliberin on membrane potential and the pattern of spontaneous activity of neurons in the respiratory center in «in vitro» studies in rats // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2004. V. 34. № 5. P. 445–451.

314. Inyushkin A.N., Dyball R.E.J. Burst stimulation can modify the excitability of axons that project from the suprachiasmatic nucleus // *British Society of Neuroendocrinology. Annual Meeting. Glasgow, 2004.* P. 10.
315. Inyushkin A.N., Inyushkina E.M., Merkulova N. A. Respiratory responses to microinjections of leptin into the solitary tract nucleus // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2009. V. 39. № 3. P. 231–240.
316. Jacobs B.L., Fornal C.A. An integrative role of serotonin in the central nervous system // *Behavioral state control: Cellular and molecular mechanisms* / eds. by R. Lidic, H.A. Babbodoyan. Boca Raton: CRC Press, 1999. P. 181–194.
317. Janczewski W.A., Onimaru H., Homma I., et al. Opioidresistant respiratory pathway from the preinspiratory neurones to abdominal muscles: in vivo and in vitro study in the newborn rat // *J. Physiol. (Lond.)*. 2002. V. 545. P. 1017–1026.
318. Jia H.G., Rao Z.R., Shi J.W. An indirect projection from the nucleus of the solitary tract to the central nucleus of the amygdala via the parabrachial nucleus in the rat: a light and electron microscopic study // *Brain Res.* 1994. V. 663. № 2. P. 181–190.
319. Jia H.G., Rao Z.R., Shi J.W. Evidence of gamma-aminobutyric acidergic control over the catecholaminergic projection from the medulla oblongata to the central nucleus of the amygdala // *J. Comp. Neurol.* 1997. V. 381. № 3. P. 262–281.
320. Jodkowski J.S., Coles S.K., Dick T.E. Prolongation in expiration evoked from ventrolateral pons of adult rats // *J. Appl. Physiol.* 1997. V. 82. P. 377–381.
321. Johnston G.A. GABA_A receptor pharmacology // *Pharmacol. Ther.* 1996. V. 69. № 3. P. 173–198.
322. Johnson S.M., Koshiya N., Smith J.C. Isolation of the kernel for respiratory rhythm generation in a novel preparation: the pre-Botzinger complex «island» // *J. Neurophysiol.* 2001. V. 85. P. 1772–1776.
323. Jongen-Relo A.L., Amaral D.G. Evidence for a GABAergic projection from the central nucleus of the amygdala to the brainstem of the macaque monkey: a combined retrograde tracing and in situ hybridization study // *Europ. J. Neurosci.* 1998. V. 10. P. 2924–2933.
324. Kaada B.R. Somatomotor, autonomic and electrocorticographic responses to electrical stimulation of «rhinencephalic» and other structures in primates, cat and dog // *Acta Physiol. Scand.* 1951. V. 24. Suppl. P. 83.
325. Kaada B.R., Jasper H. Respiratory responses to stimulation of temporal pole, insula and hippocampal and limbic gyri in man // *Arch. Neurol. Psychiatry.* 1952. V. 68. P. 609.
326. Kaada B.R., Pribram K.H., Epstein J.A. Respiratory and vascular responses in monkeys from temporal pole, insular orbital surface and cingular gyrus // *J. Neurophysiol.* 1949. V. 12. № 5. P. 347–356.
327. Kaada B.R. *Neurobiology of the amygdala.* N.Y.: Plenum press, 1972. 819 p.
328. Kc P., Haxhiu M.A., Tolentino-Silva F.P., et al. Paraventricular vasopressin-containing neurons project to brain stem and spinal cord respiratory-related sites // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2002. V. 23. № 133 (1–2). P. 75–78.

329. Keros S., Hablitz J.J. Subtype-specific GABA transporter antagonists synergetically modulate phasic and tonic GABA_A conductance in rat neocortex // *J. Neurophysiol.* 2005. V. 94. P. 2073–2085.
330. Kinney H.C., Filiano J.J., White W.F. Abnormalities of brainstem serotonergic system in the sudden infant death syndrome: a review // *J. Pediatr. Dev. Pathol.* 2005. V. 8. P. 507–524.
331. Kline D.D., Takacs K.N., Ficker E., et al. Dopamine modulates synaptic transmission in the nucleus of the solitary tract // *J. Neurophysiol.* 2002. V. 88. P. 2736–2744.
332. Korpi E.R., Sinkkonen S.T. GABA_A receptor subtypes as targets for neuropsychiatric drug development // *Pharmacol. Ther.* 2006. V. 109. P. 12–32.
333. Kosel M., Rudolph U., Wielepp P., et al. Diminished GABA_A receptor-binding capacity and a DNA base substitution in a patient with treatment-resistant depression and anxiety // *J. Neuropsychopharmacol.* 2004. V. 29. P. 347–350.
334. Koshiya N., Guyenet P.G. NTS neurons with carotid chemoreceptor inputs arborize in the rostral ventrolateral medulla // *Am. J. Physiol.* 1996. V. 270. № 6 (Pt. 2). P. R1273–R1278.
335. Kremer W.F. Autonomic and somatic reactions induced by stimulation of the cingular gyrus in dogs // *J. Neurophysiol.* 1947. V. 10. Sec. 5. P. 371–379.
336. Krettek J.E., Price J.L. Projections from the amygdaloid complex to the cerebral cortex and thalamus in the rat and cat // *J. Comp. Neurol.* 1977. V. 172. № 4. P. 687–722.
337. Krettek J.E., Price J.L. Amygdaloid projections to subcortical structures within the basal forebrain and brainstem in the rat and cat // *J. Comp. Neurol.* 1978. V. 15. V. 178. № 2. P. 225–254.
338. Kuwana S., Okada Y., Sugawara Y., et al. Disturbance of neural respiratory control in neonatal mice lacking gaba synthesizing enzyme 67-kda isoform of glutamic acid decarboxylase // *J. Neurosci.* 2003. V. 120. № 3. P. 861–870.
339. Lalley P., Bischoff A., Schwarzacher S., et al. 5-HT₂ receptor-controlled modulation of medullary respiratory neurones in the cat // *J. Physiol. (Lond.)*. 1995. V. 487. P. 653–661.
340. Lang I.M., Innes D.L., Tansy M.F. Areas in the amygdala necessary to the operation of the vagosympathetic pressor reflex // *Experientia*. 1979. V. 15. № 35(1). P. 57–59.
341. Le Corrionc H., Alix P., Hue B. Differential sensitivity of two insect GABA-gated chloride channels to deildrin, fipronil and picrotoxin // *J. Insect. Physiol.* 2002. V. 48. P. 419–431.
342. Le Gal Salle G., Paxinos G., Emson P., et al. Neurochemical mapping of GABAergic systems in the amygdaloid complex and bed nucleus of the stria terminalis // *Brain Res.* 1978. V. 155. P. 397–403.
343. LeDoux J.E., Cicchetti P., Xagoraris A., et al. The lateral amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning // *J. Neurosci.* 1990. V. 10. № 4. P. 1062–1069.
344. LeDoux J.E., Farb C.R., Milner T.A. Ultrastructure and synaptic associations of auditory thalamo-amygdala projections in the rat // *Exp. Brain. Res.* 1991. V. 85. № 3. P. 577–586.

345. Li Y.M., Shen L., Peever J.H., et al. Connections between respiratory neurones in the neonatal rat transverse medullary slice studied with cross-correlation // *J. Physiol.* 2003. V. 549. № 1. P. 327–332.
346. Liotti M., Brannan S., Egan G., et al. Brain responses associated with consciousness of breathlessness (air hunger) // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2001. V. 98. P. 2035–2040.
347. Lipski J., Bektas A., Porter R. Short latency inputs to phrenic motoneurons from the sensorimotor cortex in the cat // *Exp. Brain Res.* 1985. V. 177. P. 1–11.
348. Liu Q., Wong-Riley M.T.T. Postnatal expression of neurotransmitters, receptors, and cytochrome oxidase in the rat pre-Botzinger complex // *J. Appl. Physiol.* 2002. V. 92. P. 923–934.
349. Liu Z., Chen C.Y., Bonham A.C. Frequency limits on aortic baroreceptor input to nucleus tractus solitarii // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000. V. 278. P. H577–H585.
350. Liubashina O., Jolkkonen E., Pitkanen A. Projection from the central nucleus of the amygdala to the gastric related area of the dorsal vagal complex: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study in rat // *J. Neurosci. Lett.* 2000. V. 291. P. 85–88.
351. Loewy A.D., Burton H. Nucleus of the solitary tract: efferent projections on the lower brain stem and spinal cord of the cat // *J. Comp. Neurol.* 1978. V. 181. P. 421–450.
352. Mack S.O., Kc P., Wu M., et al. Paraventricular oxytocin neurons are involved in neuronal modulation of breathing // *J. Appl. Physiol.* 2002. V. 92. № 2. P. 826–834.
353. Manaker S., Verderame H.M. Organization of serotonin 1A and 1B receptors in the nucleus of the solitary tract // *J. Comp. Neurol.* 1990. V. 301. № 4. P. 535–553.
354. McDonald A.J. Cytoarchitecture of the central amygdaloid nucleus of the rat // *J. Comp. Neurol.* 1982. V. 208. № 4. P. 401–408.
355. McDonald A.J. Neuronal organization of the lateral and basolateral amygdaloid nuclei in the rat // *J. Comp. Neurol.* 1984. V. 222. № 4. P. 589–606.
356. McGaugh J.L., Cahill L., Roozendaal B. Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1996. V. 26. № 93(24). P. 13508–13514.
357. Mellen N.M., Janczewski W.A., Bocchiaro C.M., et al. Opioid-induced quantal slowing reveals dual networks for respiratory rhythm generation // *Neuron.* 2003. V. 37. P. 821–826.
358. Merrill E.G. The lateral respiratory neurons of the medulla: their association with nucleus ambiguus, nucleus retroambiguus, the spinal accessory nucleus and the spinal cord // *Brain. Res.* 1970. V. 24. P. 11–28.
359. Merrill E.G., Lipski J. Inputs to intercostal motoneurons from ventrolateral medullary respiratory neurons in the cat // *J. Neurophysiol.* 1987. V. 57. P. 1837–1853.

360. Miles R., Toth K., Gulyas A.I., et al. Differences between somatic and dendritic inhibition in the hippocampus // *Neuron*. 1996. V. 16. № 4. P. 815–823.
361. Miller E.K., Cohen J.D. An integrative theory of prefrontal cortex function // *Annu. Rev. Neurosci.* 2001. V. 24. P. 167–202.
362. Misgeld U., Bijak M., Jarolimek W. A physiological role for GABA receptors and the effects of baclofen in the mammalian central nervous system // *Prog. Neurobiol.* 1995. V. 46. № 4. P. 423–462.
363. Morris J.S., Frith C.D., Perrett D.I., et al. A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions // *Nature*. 1996 V. 381. № 383(6603). P. 812–815.
364. Morris K.F., Baekey D.M., Nuding S.C., et al. Invited review: neural network plasticity in respiratory control // *J. Appl. Physiol.* 2003. V. 94. P. 1242–1252.
365. Mueller A.L., Taube J.S., Schwarzkroin P.A. Development of hyperpolarizing inhibitory postsynaptic potentials and hyperpolarizing responses to γ -aminobutyric acid in rabbit hippocampus studied in vitro // *J. Neurosci* 1984. V. 4. P. 860–867.
366. Mugnaini E., Oertel W.H., Wouterlood F.F. Immunocytochemical localization of GABA neurons and dopamine neurons in the rat main and accessory olfactory bulbs // *Neurosci. Lett.* 1984. V. 47. № 3. P. 221–226.
367. Muller J.L., Sommer M., Wagner V., et al. Abnormalities in emotion processing within cortical and subcortical regions in criminal psychopaths: evidence from a functional magnetic resonance imaging study using pictures with emotional content // *Biol. Psychiatry*. 2003. № 2. P. 152–162.
368. Mutolo D., Bongianini F., Carfi M., et al. Respiratory changes induced by kainic acid lesions in rostral ventral respiratory group of rabbits // *Am. J. Physiol (Regul. Integrative. Comp. Physiol.)*. 2002. V. 283. № 1. P. 227–242.
369. Nagy J., Zambo K., Decsi L. Anti-anxiety action of diazepam after intra-amygdaloid application in the rat // *J. Neuropharmacol.* 1979. V.18. № 6 P. 573–576.
370. Nakano H., Lee S.D., Farkas G.A. Dopaminergic modulation of ventilation in obese Zucker rats // *J. Appl. Physiol.* 2002. V. 92. № 1. P. 25–32.
371. Nattie E., Li A. Ventral medulla site of muscarinic receptor subtypes involved in cardiorespiratory control // *J. Appl. Physiol.* 1990. V. 69 P. 33–41.
372. Nattie E., Li A. Muscimol dialysis in the retrotrapezoid nucleus region inhibits breathing in the awake rat // *J. Appl. Physiol.* 2000. V. 89. P. 153–162.
373. Nattie E., Li A. Bicuculline dialysis in the retrotrapezoid nucleus (RTN) region stimulates breathing in the awake rat // *Respir. Physiol.* 2001. V. 124 P. 179–193.
374. Nauta W.J.H. Neural associations of the frontal cortex // *Acta neurobiol exp.* 1972. V. 32. № 2. P. 125–140.
375. Neafsey E.J., Hurley-Gius K.M., Arvanitis D. The topographical organization of neurons in the rat medial frontal, insular and olfactory cortex

projecting to the solitary nucleus, olfactory bulb, periaqueductal gray and superior colliculus // *Brain Res.* 1986. V. 377. № 1. P. 261–270.

376. Nikolic I., Kostovic I. Development of the lateral amygdaloid nucleus in the human fetus: Transient presence of discrete cytoarchitectonic units // *Anat. and Embryol.* 1986. V. 174. № 3. P. 355–360.

377. Nitecka L., Frotscher M. Organization and synaptic interconnections of GABAergic and cholinergic elements in the rat amygdaloid nuclei: single- and double-immunolabeling studies // *J. Comp. Neurol.* 1989. V. 15. № 279(3). P. 470–488.

378. Nitecka L., Frotscher M. Cholinergic-GABAergic synaptic interconnections in the rat amygdaloid complex: an electron microscopic double immunostaining study // *EXS.* 1989. V. 57. P. 42–49.

379. Nunez-Abades P., Pasaro R., Bianchi A. Study of the topographical distribution of different populations of motoneurons within rat's nucleus ambiguus, by means of four different fluorochromes // *Neurosci. Lett.* 1992. V. 135. P. 103–107.

380. Nutt D.J. Making sense of GABA(A) receptor subtypes: is a new nomenclature needed? // *J. Psychopharmacol.* 2005. V. 19. P. 219–220.

381. Olsen R.W., Chang C-S.S., Li G., et al. Fishing for allosteric sites on GABA_A receptors // *Biochem. Pharmacol.* 2004. V. 68. P. 1675–1684.

382. Ong, J., Kerr D.I. Clinical potential of GABA(B) receptor modulators // *CNS Drug Rev.* 2005. V. 68. P. 317–334.

383. Onimaru H., Homma I. Development of the rat respiratory neuron network during the late fetal period // *Neurosci. Res.* 2002. V. 42. P. 209–215.

384. Onimaru H., Homma I. A novel functional neuron group for respiratory rhythm generation in the ventral medulla // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. № 4. P. 1478–1486.

385. Oomori Y., Nakaya K., Tanaka H., et al. Immunohistochemical and histochemical evidence for the presence of noradrenaline, serotonin and gamma-aminobutyric acid in chief cells of the mouse carotid body // *Cell Tiss. Res.* 1994. V. 278. P. 249.

386. Ottersen O.P. Connections of the amygdala of the rat. 4. Corticoamygdaloid and intraamygdaloid connections as studied with axonal transport of horseradish peroxidase // *J. Compar. Neurol.* 1982. V. 205. № 1. P. 30–48.

387. Pagliardini S., Ren J., Greer J.J. Ontogeny of the pre-Botzinger complex in perinatal rats // *J. Neurosci.* 2003. Vol. 23. № 29. P. 9575–9584.

388. Pare D., Collins D.R. Neuronal correlates of fear in the lateral amygdala: multiple extracellular recordings in conscious cats // *J. Neurosci.* 2000. V. 1. № 20(7). P. 2701–2710.

389. Pare D., Collins D.R., Pelletier J.G. Amygdala oscillations and the consolidation of emotional memories // *Trends. Cogn. Sci.* 2002. V. 1. № 6(7). P. 306–314.

390. Parent A. Comparative histochemical study of the amygdaloid complex // *J. Heenforschung.* 1971. V. 13. № 1–2. P. 89–96.

391. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Ed. 6. N.Y.: Academic Press, 2008. 400 p.

392. Pena F., Ramirez J.-M. Endogenous activation of serotonin-2A receptors is required for respiratory rhythm generation in vitro // *J. Neurosci.* 2002. V. 22. № 24. P. 11055–11064.
393. Perkins K.L., Wong R.K. Ionic basis of the postsynaptic depolarizing GABA response in hippocampal pyramidal cells // *J. Neurophysiol.* 1996. V. 76. № 6. P. 3886–3894.
394. Peterson E.N., Brestrug C., Scheel-Kruger J. Evidence that the anticonflict effect of midazolam in amygdala is mediated by specific benzodiazepine receptors (NSLO312) // *Neurosci. Lett.* 1985. V. 53. № 1. P. 285–288.
395. Peterson S.L. Glycine potentiates the anticonvulsant action of diazepam and phenobarbital in kindled amygdaloid seizures of rats // *Behav. Neurosci.* 1995. V. 109. № 2. P. 295–304.
396. Phillips R.G., LeDoux J.E. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning // *Behav. Neurosci.* 1992. V. 106. № 2. P. 274–285.
397. Pickel V.M., Van Bockstaele E.J., Chan J., et al. GABAergic neurons in rat nuclei of solitary tracts receive inhibitory-type synapses from amygdaloid efferents lacking detectable GABA-immunoreactivity // *J. Neurosci. Res.* 1996. V. 44. № 5. P. 446–458.
398. Pickel V.M., Colago E.E. Presence of mu-opioid receptors in targets of efferent projections from the central nucleus of the amygdala to the nucleus of the solitary tract // *Synapse.* 1999. V. 33. № 2. P. 141–152.
399. Pitkanen A., Savander V., LeDoux J.E. Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: in emerging framework for understanding function of the amygdala // *Trends Neurosci.* 1997. V. 20. № 11. P. 517–523.
400. Price J.L., Amaral D.G. An autoradiographic study of the projections of the central nucleus of the monkey amygdala // *J. Neurosci.* 1981. V. 1. № 11. P. 1242–1259.
401. Quirk G.J., Reppas C., LeDoux J.E. Fear conditioning enhances short-latency auditory responses of lateral amygdala neurons: parallel recordings in the freely behaving rat // *Neuron.* 1995. V. 15. № 5. P. 1029–1039.
402. Ramirez J.M., Telgkamp P., Elsen F.P., et al. Respiratory rhythm generation in mammals: synaptic and membrane properties // *Respir. Physiol.* 1997. V. 110. P. 71–85.
403. Ramirez J.M., Zuperku E.J., Alheid G.F., et al. Respiratory rhythm generation: converging concept from in vitro and in vivo approaches? // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2002. V. 131. P. 43–56.
404. Reikling J.C., Shao X.M., Feldman J.L. Electrical coupling and excitatory synaptic transmission between rhythmogenic respiratory neurons in the pre-Bötzinger complex // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. P. RC113.
405. Richardson J.S., Chiu E.K. The regulation of cardiovascular functions by monoamine neurotransmitters in the brain // *Int. J. Neurosci.* 1983. V. 20. № 1–2. P. 103–148.
406. Richerson G.B., Wang W., Tiwari J., et al. Chemosensitivity of serotonergic neurons in the rostral ventral medulla // *Respir. Physiol.* 2001. V. 129. P. 178–189.

407. Richter D.W., Ballanyi K., Schwarzacher S.W. Mechanisms of respiratory rhythm generation // *Curr. Opin. Neurobiol.* 1992. V. 281. P. 788–793.
408. Richter D.W., Mironov S.L., Busselberg D., et al. Respiratory rhythm generation: plasticity of a neuronal network // *Neuroscientist.* 2000. V. 6. P. 188–205.
409. Romanski L.M., LeDoux J.E. Information cascade from primary auditory cortex to the amygdala: corticocortical and corticoamygdaloid projections of temporal cortex in the rat // *Cereb. Cortex.* 1993. V. 3. № 6. P. 515–532.
410. Roozendaal B., Nguyen B.T., Power A.E., et al. Basolateral amygdala noradrenergic influence enables enhancement of memory consolidation induced by hippocampal glucocorticoid receptor activation // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1999. V. 96. № 20. P. 11642–11647.
411. Rosahl T.W. Validation of GABA receptor subtypes as potential drug targets by using genetically modified mice // *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Desord.* 2003. V. 2. P. 207–212.
412. Rosenkranz J.A., Grace A.A. Cellular mechanisms of infralimbic and prelimbic prefrontal cortical inhibition and dopaminergic modulation of basolateral amygdala neurons in vivo // *J. Neurosci.* 2002. V. 22. № 1. P. 324–337.
413. Rossi D.J., Hamann M. Spillover-mediated transmission at inhibitory synapses promoted by high affinity alpha6 subunit GABA(A) receptors and glomerular geometry // *Neuron.* 1998. V. 20. № 4. P. 783–795.
414. Rybak I.A., St. John W.M., Paton J.F. Models of neuronal bursting behavior: implications for in-vivo versus in-vitro respiratory rhythmogenesis // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001. V. 499. P. 159–164.
415. Saha S. Role of the central nucleus of the amygdala in the control of blood pressure descending pathways to medullary cardiovascular nuclei // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2005. V. 32. № 5–6. P. 450–456.
416. Saha S., Batten T.F., Henderson Z. A GABAergic projection from the central nucleus of the amygdala to the nucleus of the solitary tract: a combined anterograde tracing and electron microscopic immunohistochemical study // *J. Neurosci.* 2000. V. 29. № 4. P. 613–626.
417. Saha S., Henderson Z., Batten T.F. Somatostatin immunoreactivity in axon terminals in rat nucleus tractus solitarii arising from central nucleus of amygdala: coexistence with GABA and postsynaptic expression of SST2A receptor // *J. Chem. Neuroanat.* 2002. V. 24. № 1. P. 1–13.
418. Sander R.Y., Maarten Y.K., Marianne A.H., et al. Apnoea in relation to neonatal temporal lobe haemorrhage // *Eur. J. Pediatr. Neurol.* 2009. № 13. P. 156–161.
419. Sanford L.D., Parris B., Tang X. GABAergic regulation of the central nucleus of the amygdala implication for sleep control // *Brain Res.* 2002. V. 956. Issue 2. P. 276–284.
420. Sanford L.D., Parris B., Tang X. GABAergic regulation of the central nucleus of the amygdala: implications for sleep control // *Brain Res.* 2002. V. 956. № 2. P. 276–284.

421. Saper C.B. Convergence of autonomic and limbic connections in the insular cortex of the rat // *J. Compar. Neurol.* 1982. V. 210. № 2. P. 163–173.
422. Saxon D.W., Robertson G.N., Hopkins D.A. Ultrastructure and synaptology of the nucleus ambiguus in the rat: the semicompact and loose formations // *J. Comp. Neurol.* 1996. V. 375. № 1. P. 109–127.
423. Scanziani M. GABA spillover activates postsynaptic GABA(B) receptors to control rhythmic hippocampal activity // *Neuron.* 2000. V. 25. № 3. P. 673–681.
424. Schmidt K., Foutz A.S., Denavit-Saubie M. Inhibitions mediated by glycine and GABA_A receptors shape the discharge pattern of bulbar respiratory neurons // *Brain Res.* 1996. V. 710. P. 180–160.
425. Schousboe A., Sarup A., Larsson O.M., White H.S. GABA transporters as drug targets for modulation of GABAergic activity // *Biochem. Pharmacol.* 2004. V. 68. P. 1557–1563.
426. Schwarzacher S.W., Smith J.C., Richter D.W. Pre-Botzinger complex in the cat // *J. Neurophysiol.* 1995. V. 73. № 4. P. 1452–1461.
427. Schwarzacher S.W., Wilhem Z., Anders K., et al. The medullary respiratory network in the rat // *J. Physiol. (Lond.)* 1991. V. 435. P. 631–644.
428. Snetder F., Grodd I.V., Weiss V., et al. Functional MRI reveals amygdala activation during emotion // *Psychiatry Res.* 1997. V. 76. № 2–3. P. 75–82.
429. Sergeeva L.I., Kuzmina V.E. Participation of cholinergic system in bulbar mechanisms of the respiratory control // *Neurosci. Behav. Physiol.* 1994. V. 24. № 6. P. 1–5.
430. Shannon R., Baekey D.M., Morris K.F., et al. Functional connectivity among ventrolateral respiratory neurones and responses during fictive cough in the cat // *J. Physiol. (Lond.)* 2000. V. 525. № 1. P. 207–224.
431. Shao X.M., Feldman J.L. Respiratory rhythm generation and synaptic inhibition of expiratory neurons in pre-Botzinger complex: differential roles of glycinergic and GABAergic neural transmission // *J. Neurophysiol.* 1997. V. 77. P. 1853–1860.
432. Shao X.M., Feldman J.L. Pharmacology of nicotinic receptors that mediate modulation of respiratory pattern by nicotine in pre-Bötzing complex (Abstracts) // *Respir. Res.* 2001. V. 2 (suppl. 1). S. 39.
433. Shen L., Peever J.H., Duffin J. Bilateral coordination of inspiratory neurones in the rat // *Pflugers Arch.* 2002. V. 443. P. 829–835.
434. Shields C. R., Tran M. N., Wong R. O. et al. Distinct ionotropic GABA receptors mediate presynaptic and postsynaptic inhibition in retinal bipolar cells // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. № 7. P. 2673–2682.
435. Singerwald N., Kouvelas D., Mostafa A., et al. Release of glutamate and GABA in the amygdale of conscious rats by acute stress and baroreceptor activation: differences between SNR and WKY rats // *Brain Res.* 2000. V. 864. P. 138–141.
436. Sinha S., Papp L.A., Gorman J.M. How study of respiratory physiology aided our understanding of abnormal brain function in panic disorder // *J. Affect. Disord.* 2000. V. 61. № 3. P. 191–200.

437. Smeets W.J., Gonzales A. Catecholamine systems in the brain of vertebrates: new perspectives through a comparative approach // *Brain Res.* 2000. V. 33. P. 308–379.
438. Smith B.S., Millhouse O.E. The connections between the basolateral and central amygdaloid nuclei // *Neurosci. Lett.* 1985. V. 56. № 3. P. 307–309.
439. Smith J.C., Butera R.J., Koshiya N., et al. Respiratory rhythm generation in neonatal and adult mammals: the hybrid pacemaker – network model // *Respir. Physiol.* 2000. V. 122. P. 131–147.
440. 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. V. 254. P. 726–729.
441. Smith W.K. The functional significance of the rostral cingular cortex as revealed by its responses to electrical excitation // *J. Neurophysiol.* 1942. V. 8. № 10. P. 241–255.
442. Snead O.C., Lin C.C., Bearden L.J. Studies on the relation of γ -hydroxybutyric acid (GHB) to γ -aminobutyric acid (GABA) // *Biochem. Pharmacol.* 1982. V. 31. P. 3917.
443. Soghomonian J.J., Martin D.L. Two isoforms of glutamate decarboxylase: why? // *Trends Pharmacol. Sci.* 1998. V. 19. № 12. P. 500–505.
444. Solomon I.C. Ionotropic excitatory amino acid receptors in pre-Botzinger complex play a modulatory role in hypoxia-induced gasping in vivo // *J. Appl. Physiol.* 2004. V. 96. P. 1643–1650.
445. Solomon I.C. Glutamate neurotransmission is not required for, but may modulate, hypoxic sensitivity of pre-Botzinger complex in vivo // *J. Neurophysiol.* 2005. V. 93. № 3. P. 1278–1284.
446. St-Jacques R., St-John W.M. Transient, reversible apnoea following ablation of the pre-Botzinger complex in rats // *J. Physiol.* 1999. V. 520. № 1. P. 303–314.
447. St-John W.M. Medullary regions for neurogenesis of gasping: no eud vital or no euds vitals? // *J. Appl. Physiol.* 1996. V. 81. № 5. P. 1865–1877.
448. Stornetta R.L., Rosin D.L., Wang H., et al. A group of glutamatergic interneurons expressing high levels of both neurokinin-1 receptors and somatostatin identifies the region of the pre-Botzinger complex // *J. Comp. Neurol.* 2003. V. 455. P. 499–512.
449. Strzelczuk M., Romaniuk A. Fear induced by the blockade of GABA_A-ergic transmission in the hypothalamus of the cat: behavioral and neurochemical study // *Behav. Brain Res.* 1995. V. 72. № 1–2. P. 63–71.
450. Stutzmann G.E., LeDoux J.E. GABAergic antagonists block the inhibitory effects of serotonin in the lateral amygdala: a mechanism for modulation of sensory inputs related to fear conditioning // *J. Neurosci.* 1999. V. 19. № 11. P. 1–4.
451. Sun Q., Goodchild A.K., Pilowsky P.M. Firing patterns of pre-Botzinger and Botzinger neurons during hypocapnia in the adult rat // *Brain Res.* 2001. V. 903. P. 198–206.

452. Sundman-Eriksson I., Allard P. [(3)H]Tiagabine binding to GABA transporter-1 (GAT-1) in suicidal depression // *J. Affect. Disord.* 2002. V. 71. P. 29–33.
453. Tamas G., Buhl E.H., Lorincz A., et al. Proximally targeted GABAergic synapses and gap junctions synchronize cortical interneurons // *Nat. Neurosci.* 2000. V. 3. P. 366–371.
454. Terreberry R.R., Neafsey E.J. The rat medial frontal cortex projects directly to autonomic regions of the brainstem // *Brain Res. Bull.* 1987. V. 19. P. 639–649.
455. Terreberry R.R., Oguri M., Harper R.M. State-dependent respiratory and cardiac relationships with neuronal discharge in the bed nucleus of the stria terminalis // *Sleep.* 1995. V. 18. № 3. P. 139–144.
456. Thoby-Brisson M., Cauli B., Champagnat J., et al. Expression of functional tyrosinkinase B receptors by rhythmically active respiratory neurons in the pre-Botzinger complex of neonatal mice // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. № 20. P. 7685–7689.
457. Thoby-Brisson M., Ramires J.-M. Role of inspiratory pacemaker neurons in mediating the hypoxic responses of the respiratory network in vitro // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. № 15. P. 5858–5866.
458. Thor K.B., Blitz-Siebert A., Helke C.J. Autoradiographic localization of 5-HT binding sites in autonomic areas of the rat dorsomedial medulla oblongata // *Synapse.* 1992. V. 10. № 3. P. 217–227.
459. Tian G.-F., Duffin J. Synchronization of ventral-group, bulbospinal inspiratory neurons in the decerebrate rat // *Exp. Brain Res.* 1997. V. 117. P. 479–487.
460. Tian G.-F., Peever J.H., Duffin J. Botzinger-complex, bulbospinal expiratory neurones monosynaptically inhibit ventral-group respiratory neurons in the decerebrate rat // *Exp. Brain Res.* 1999. V. 124. P. 173–180.
461. Tryba A.K., Pena F., Ramirez J.-M. Stabilization of bursting in respiratory pacemaker neurons // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. № 8. P. 3548–3546.
462. Van de Kar L.D., Blair M.L. Forebrain pathways mediating stress-induced hormone secretion // *Front. Neuroendocrinol.* 1999. V. 20. № 1. P. 1–48.
463. Van der Kooy D., Koda L., McGinty J.E., et al. The organization of projections from the cortex, amygdala and hypothalamus to the nucleus of the solitary tract in rat // *J. Comp. Neurol.* 1984. V. 224. № 1. P. 1–24.
464. Veening J.G., Sweanson L.W., Sawchenko P.S. The organization of projection from the amygdala to brainstem sites involved in central autonomic regulation: A combined retrograd transport-immunohistochemical study // *J. Comp. Neurol.* 1984. V. 303. № 3. P. 337–357.
465. Veinante P., Stoeckel M.E., Freund-Mercier M.J. GABA- and peptide-immunoreactivities co-localize in the rat central extended amygdala // *Neurorep.* 1997. V. 8. P. 2985–2989.
466. Voss M.D., De Castro D., Lipski J., et al. Serotonin immunoreactive buttons form close appositions with respiratory neurons of the dorsal respiratory group in the cat // *J. Comp. Neurol.* 1990. V. 295. № 2. P. 208–218.

467. Waldrop T.G., Eldridge F.L., Millhorn D.E. Inhibition of breathing after stimulation of muscle is mediated by endogenous opiates and GABA // *Respiration Physiology*. 1983. V. 54. Issue 2. P. 211–222.
468. Wang H., Stormetta R.L., Rosin D.L., et al. Neurokinin-1 receptor immunoreactive neurons of the ventral respiratory group in the rat // *J. Compar. Neurol.* 2001. V. 434. P. 128–146.
469. Wegelius K., Pasternack M., Hiltunen J.O., et al. Distribution of GABA receptor rho subunit transcripts in the rat brain // *Eur. J. Neurosci.* 1998. V. 10. № 1. P. 350–357.
470. Whitney G.M., Ohtake P.J., Simakajornboon N., et al. AMPA glutamate receptors and respiratory control in the developing rat: anatomic and pharmacological aspects // *Am. J. Physiol. (Regul. Integr. Comp. Physiol.)*. 2000. V. 278. P. 520–528.
471. Yang L., Dong X.W., Feng M.Z., et al. GABA mediated inhibitory effect of amygdala on the activity of medial geniculate body neurons // *Sheng Li Xue Bao*. 1998. V. 50. № 3. P. 257–262.
472. Yokota S., et al. Glutamatergic pathways from the Kelliker-Fuse nucleus to the phrenic nucleus in the rat // *Brain Res.* 2003. V. 995. P. 118–130.
473. Yoshida S., Matsubara T., Uemura A., et al. Role of medial amygdala in controlling hemodynamics via GABA(A) receptor in anesthetized rats // *Circ. J.* 2002. V. 66. № 2. P. 197–203.
474. Young A.W., Aggleton J.P., Hellawell D.J., et al. Face processing impairments after amygdalotomy // *Brain*. 1995. V. 118. Pt. 1. P. 15–24.
475. Zald D.H. The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli // *Brain Res. Rev.* 2003. V. 41. № 1. P. 88–123.
476. Zeman W., Inness J.R.W. *Craigs neuroanatomy of the rat*. New York, 1963. 230 p.
477. Zhang D., Pan Z. H., Awobuluyi M., et al. Structure and function of GABA_c receptors: a comparison of native versus recombinant receptors // *Trends Pharmacol. Sci.* 2001. V. 20. № 3. P. 121–132.
478. Zhang L.-L., Ashwell K.W.S. Development of the cyto- and chemoarchitectural organization of the rat nucleus of the solitary tract // *Anat. Embryol.* 2001. V. 203. P. 265–282.
479. Zuperku E.J., McCrimmon D.R. Gain modulation of respiratory neurones // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2002. V. 131. P. 121–133.

Оглавление

Предисловие	3
Глава 1. Структурно-функциональная организация лимбической коры	5
1.1. Общие представления о лимбической системе	5
1.2. Отделы и морфология лимбической коры	8
1.3. Аfferентные и эfferентные связи лимбической коры	10
1.4. Участие лимбической коры в регуляции висцеральных функций	12
Глава 2. Роль лимбической коры в регуляции дыхания	15
2.1. Развитие представлений о роли лимбической коры в регуляции дыхания	15
2.2. Респираторные эффекты электростимуляции дорсального поля передней области поясной извилины	19
2.3. Респираторные эффекты электростимуляции вентрального поля передней области поясной извилины	29
2.4. Межполушарная функциональная асимметрия лимбической коры как механизм регуляции дыхания	35
Глава 3. Структурно-функциональная организация миндалевидного комплекса	39
3.1. Топография и морфология ядер миндалевидного комплекса	39
3.2. Аfferентные и эfferентные связи миндалевидного комплекса	43
3.3. Участие миндалевидного комплекса в регуляции висцеральных функций	46
Глава 4. Роль миндалевидного комплекса в регуляции дыхания	52
4.1. Реакции дыхания при электростимуляции центрального ядра миндалины	52
4.2. Реакции дыхания при электростимуляции медиального и кортикального ядер миндалины	61
4.3. Реакции дыхания при электростимуляции ядер базолатеральной группы миндалины	67

	169
Глава 5. Нейромедиаторы в системе регуляции дыхания лимбическими структурами мозга	72
5.1. Краткие сведения о дыхательном центре	72
5.2. Участие нейромедиаторных механизмов области дыхательного центра в реализации влияний поясной извилины на дыхание	76
5.3. ГАМКергическая система и ее участие в центральных механизмах регуляции дыхания	93
5.4. Роль ГАМКергических механизмов миндалины в реализации ее влияний на дыхание	106
Глава 6. Пути вовлечения ядер миндалины и полей поясной извилины в центральные механизмы регуляции дыхания	115
6.1. Принцип иерархии включения структур центральной нервной системы в управление дыханием	115
6.2. Связи и механизмы взаимодействия ядер миндалевидного комплекса с дыхательным центром	118
6.3. Связи и механизмы взаимодействия поясной извилины с дыхательным центром	123
Заключение	131
Библиографический список	135

Научное издание

**Ведясова Ольга Александровна,
Романова Ирина Дмитриевна,
Ковалёв Александр Михайлович**

**МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ДЫХАНИЯ
СТРУКТУРАМИ ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ**

Монография

Редактор *Т.А. Мурзинова*
Художественный редактор *Л.В. Крылова*
Компьютерная верстка, макет *Л.Н. Замамыкиной*

Подписано в печать 10.05.2010.
Формат 60×90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл.-печ. л. 10,6. Уч.-изд. л. 10,6. Гарнитура «Newton».
Тираж 300 экз. Заказ № 295.
Издательство «Самарский университет»,
443011, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.
Тел. (846) 334-54-23. E-mail: lizam@ssu.samara.ru
Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии ООО «Книга».
г. Самара, ул. Песчаная, 1.
Тел. (846) 267-36-82. E-mail: slovo@samaramail.ru