

УДК 612.64.014.46(612.216+612.284):613.84]57.084.1

ОСОБЕННОСТИ РЕСПИРАТОРНОЙ АКТИВНОСТИ БУЛЬБОСПИНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ МОЗГА НОВОРОЖДЁННЫХ КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ В ПЕРИОД ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ВОЗДЕЙСТВИЕ ПАССИВНОГО ТАБАКОКУРЕНИЯ (IN VITRO)**С.Е.Болычевский, Е.А.Зинченко, И.В.Мирошниченко***Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ,
460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6***РЕЗЮМЕ**

В настоящее время активно исследуется феномен остановки дыхания во сне у новорожденных. Увеличение частоты встречаемости и длительности слип-апноэ у новорожденных связывают с пассивным курением матери во время беременности. Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей респираторной и нереспираторной активности бульбоспинальных препаратов (БСП) мозга новорожденных крыс, перенесших пренатальное пассивное табакокурение. Исследование выполнено на БСП мозга новорожденных крыс ($n=107$) в условиях *in vitro*. Моделирование пассивного курения осуществлялось посредством фумигации сигаретным дымом самок экспериментальной группы (ПК) с 1 по 20 день беременности. Установлено, что у БСП мозга новорожденных крыс группы ПК ($n=57$) значения амплитуды и продолжительности инспираторных разрядов меньше аналогичных показателей контрольной группы (НК) в среднем на 16,1 и 10,9%, соответственно. Продолжительность респираторного цикла у БСП из группы ПК была на 15,3% меньше. Выявлено меньшее значение спектральной плотности мощности в низкочастотном (1-10 Гц) и среднечастотном (11-50 Гц) диапазонах в группе ПК по сравнению с группой НК на 16,3 и 33,4%, соответственно. Частота низкочастотного пика осцилляций группы ПК оказалась меньше, чем в контрольной группе, на 11,2%, частота среднечастотного пика – на 14,3%. Прочие параметры активности изменений не претерпевали. Кроме того, встречаемость сразу нескольких видов электрической активности значительно увеличивалась у БСП группы ПК. Таким образом, установлено, что в период пренатального развития респираторной нейронной сети долговременное периодическое действие факторов пассивного курения изменяет характер функционирования центральных механизмов генерации респираторного ритма и инспираторного паттерна у новорожденных крыс *in vitro*.

Ключевые слова: новорожденные крысы, дыхательный центр, *in vitro*, пассивное курение, бульбоспинальный препарат.

SUMMARY**FEATURES OF RESPIRATORY ACTIVITY OF BULBOSPINAL PREPARATIONS OF THE BRAIN IN THE NEWBORN RATS DURING THE INTRAUTERINE DEVELOPMENT UNDER****PASSIVE SMOKING (IN VITRO)****S.E.Bolychevsky, E.A.Zinchenko, I.V.Miroshnichenko***Orenburg State Medical University, 6 Sovetskaya Str.,
Orenburg, 460000, Russian Federation*

The phenomenon of sleep apnea in infants is being studied widely at the moment. The increase of the frequency of occurrence and duration of sleep apnea in infants is associated with passive smoking during pregnancy. The aim of this study was to investigate the characteristics of respiratory and non-respiratory activity of bulbospinal preparations (BSP) of brain of newborn rats undergoing prenatal passive smoking. The study was performed on BSP in the brain of newborn rats ($n=107$) *in vitro*. Modeling of passive smoking was carried out by cigarette smoke fumigated into the females of the experimental group (PS) from 1 to 20 days of gestation. In BSP of newborn rats of the PS group ($n=57$), the amplitude and duration of the inspiratory discharges were less than in the control group (Non-S) by 16.1% and 10.9% on average, respectively. The duration of a respiratory cycle in the BSP of PS group was 15.3% lower. There were revealed lower values of the spectral power density in the low-frequency (1-10 Hz) and mid-frequency (11-50 Hz) bands in the PS group compared to Non-S group by 16.3% and 33.4%, respectively. The frequency of low-frequency oscillations of the peak in the PS group was less than in the control group by 11.2% and of mid-peak rate by 14.3%. Other parameters of activity did not undergo any changes. In addition, the incidence of several types of electrical activity is significantly increased in the BSP of PS group. Thus, it was found out that during the period of prenatal development of respiratory neural network, long-term cyclical factors of passive smoking alter the functioning of the central mechanisms of the generation of respiratory rhythm and pattern of inspiratory in neonatal rats *in vitro*.

Key words: newborn rats, the respiratory center, *in vitro*, passive smoking, bulbospinal preparation.

В настоящее время активно исследуется феномен остановки дыхания во сне у новорожденных. Увеличение частоты встречаемости и длительности слип-апноэ у новорожденных связывают с пассивным курением матери во время беременности [17]. Влияние табакокурения беременных на пренатальное развитие и постнатальное функционирование дыхательного центра изучается на модели хронического введения никотина в организм беременных животных [7]. Использование данной модели обосновывается тем, что никотин яв-

ляется основным нейрогенным фактором табачного дыма [7, 9]. Однако при этом не учитывается возможность потенцирования и трансформирования эффектов при комбинированном воздействии химических компонентов [9], входящих в состав табачного дыма наряду с никотином. В исследованиях влияния пассивного табакокурения на организм животных широко используется модель фумигации сигаретным дымом подопытных животных [20], в то же время в литературе отсутствуют данные о влиянии пренатального пассивного табакокурения на функционирование дыхательного центра после рождения.

Характерной чертой электрической активности вентральных корешков С3–С4 бульбоспинальных препаратов (БСП) мозга плодов и новорождённых крыс является наличие разнообразных форм нереспираторной активности одновременно с респираторной [1, 5], что рассматривается как проявление избыточных межнейронных связей, количество которых уменьшается в процессе созревания нейронных сетей.

Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей респираторной и нереспираторной активности БСП мозга новорожденных крыс, перенесших пренатальное пассивное табакокурение, воспроизводимое путем экспонирования беременных самок крыс в камере, содержащей табачный дым.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на 107 изолированных БСП мозга новорожденных белых беспородных крыс в условиях *in vitro*. Препараты были получены из мозга 107 новорождённых крыс в возрасте одних суток. Экспериментальную группу составили 57 БСП. В экспериментах использовались крысы после самопроизвольного рождения.

После датирования беременности крысы помещались в вентилируемую (95 м³/час) камеру объемом 0,374 м³. В течение всего срока беременности (1–20 суток) производилась фумигация экспериментальной группы («пассивных курильщиков» – ПК) животных сигаретным дымом в течение 8 часов в сутки по одной сигарете через каждые 60 минут 5 дней в неделю. Концентрация твёрдых взвешенных частиц в воздухе при этом составляла 1 мг/м³. Контрольная группа животных («некурящих» – НК) помещалась в другую вентилируемую камеру, при этом фумигации не проводилось.

БСП были получены по методике, описанной T.Suzie в 1984 г. [18]. По окончании препаровки препарат помещался в регистрационную камеру объемом 3 мл. Перфузию препарата в камере проводили со скоростью 3 мл/мин. Электрическая активность вентральных корешков сегментов С3–С4 отводилась с помощью всасывающего электрода. Условия содержания экспериментальных животных и используемые методики эксперимента полностью соответствуют российским и международным правилам обращения с лабораторными животными.

При обработке нейрограмм измерялись продолжи-

тельность цикла респираторной активности (с), продолжительность (с) и амплитуда инспираторных разрядов (мкВ).

Спектральный анализ разрядов производился с использованием алгоритма быстрого преобразования Фурье. В спектрограммах респираторных разрядов выделялись максимальные пики в низко- (1–10 Гц) и среднечастотном (10–50 Гц) диапазонах. Для описания пиков спектра респираторных разрядов использовались следующие параметры: частота пика (Гц) и спектральная плотность мощности (СПМ) пика (относительные единицы). Показатели спектральных характеристик рассчитывались на основании данных, полученных от 10 спектрограмм последовательных инспираторных разрядов.

Достоверность различий между процентными долями двух выборок, в которых были зарегистрированы различные формы активности БСП, проверяли с использованием углового преобразования Фишера. Анализ статистических различий производился с помощью t-теста Стьюдента для средних величин. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В электрической активности, регистрируемой с вентральных корешков С3–С4 БСП новорождённых крыс, были зарегистрированы респираторные разряды (рис. 1А) и три формы нереспираторных разрядов: комбинированные (рис. 1Б), залповые (рис. 1В), моторные (рис. 1Г).

У препаратов новорождённых крысят, полученных от самок группы НК, респираторные разряды были обнаружены у всех 50 препаратов. Моторные разряды в С3–С4 возникали эпизодически и имели продолжительность от 5 с до 2 ми. Эта форма активности была обнаружена у 4 препаратов, что составляет 8% от выборки. Комбинированные разряды были обнаружены у 6 из 50 БСП, что составляет 12% всех препаратов. Залповые разряды состояли из 2–3 последовательных разрядов, следующих друг за другом с интервалом 1–3 с. Они были отмечены у 8 из 50 препаратов (16% выборки).

Только респираторные разряды (моноактивность) наблюдались у 40 из 50 препаратов, что составило 80% от выборки (рис. 2А). У прочих препаратов группы НК наблюдалось сочетание нескольких форм активности (полиактивность), в этом случае могли чередоваться от 2 до 4 форм разрядов.

Сочетание только двух форм активности (рис. 2Б) наблюдалось у 5 из 50 препаратов группы НК, что составило 10% от выборки или 50% от всех случаев полиактивности у препаратов группы НК. При этом сочетание респираторных и залповых разрядов наблюдалось в 4 случаях (8% выборки), респираторных и комбинированных – в 1 случае (2% выборки).

Сочетание сразу трёх форм разрядов наблюдалось у 2 БСП, что составило 4% выборки. Из них в одном случае наблюдалось сочетание респираторной, комбинированной и залповой форм разрядов, в другом – сочетание респираторной, моторной и комбинированной

форм (рис. 2В).

У оставшихся трёх препаратов наблюдались все че-

тыре формы электрической активности, что составило 6% от общего количества БСП группы НК (рис. 2В).

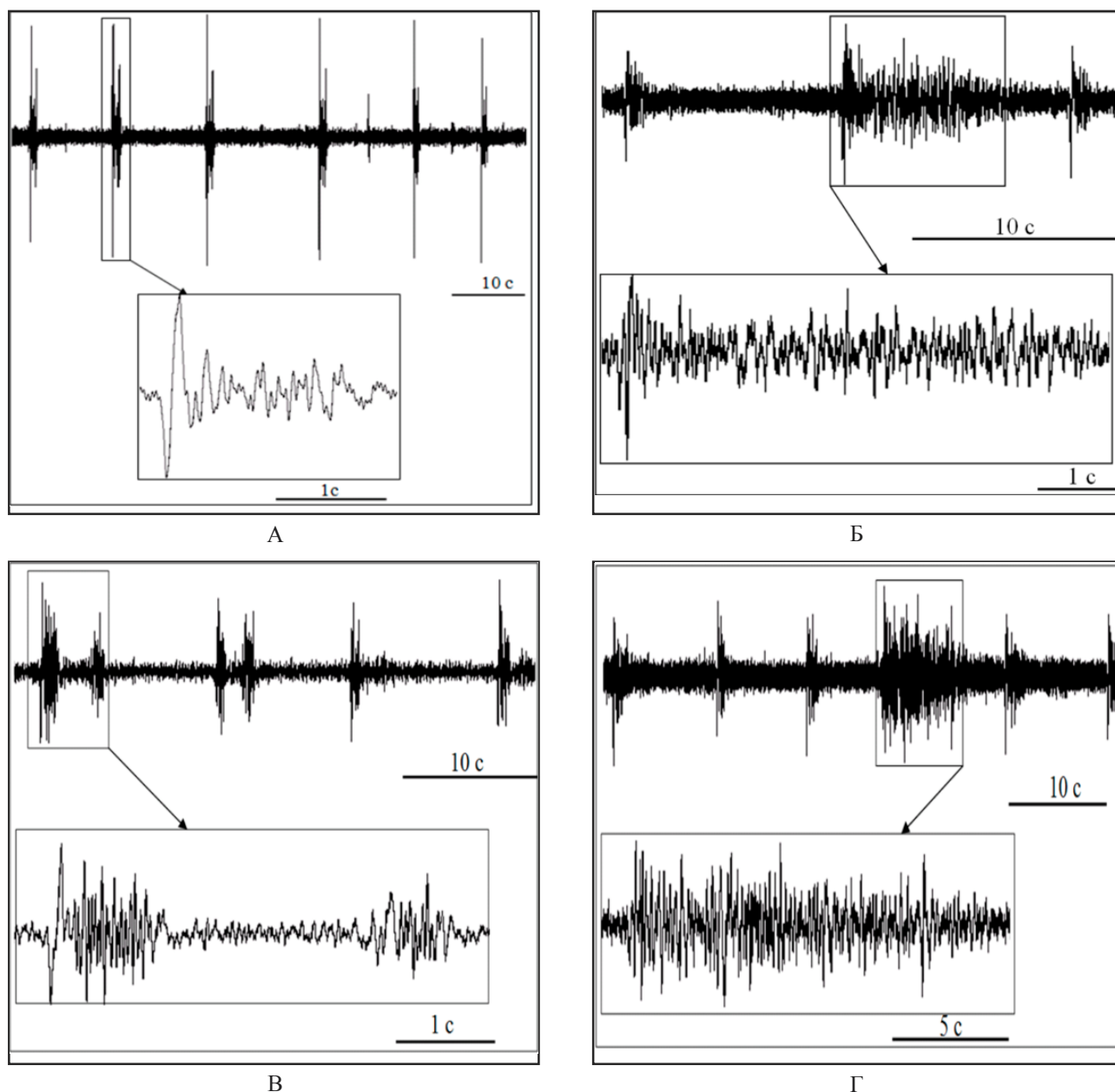


Рис. 1. Виды электрической активности БСП мозга новорождённых крыс: А – респираторная активность (инспираторный разряд); Б – комбинированная активность (комбинированный разряд); В – залповая активность (залповый разряд); Г – моторная активность (моторный разряд).

У БСП новорождённых крысят группы ПК моноактивность регистрировалась только у 45,6% выборки (26 препаратов из 57), у остальных 54,4% наблюдалась полиактивность, что значимо меньше аналогичного показателя группы НК ($\varphi^*_{эмп} = 3.773$, $p < 0,05$).

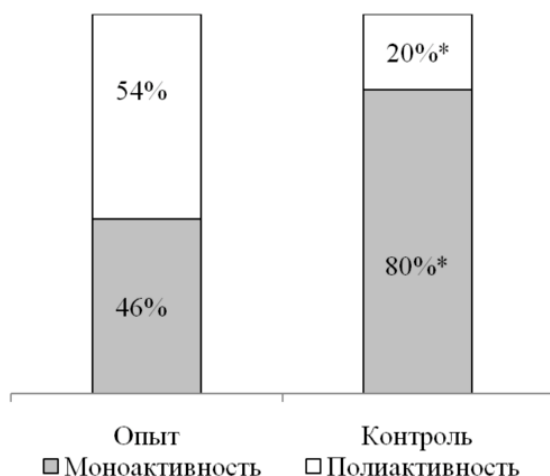
Так, залповые разряды были отмечены у 19 из 57 БСП (35%). Комбинированные разряды были обнаружены у 12 из 57 препаратов, что составляет 21%. Моторные разряды были обнаружены только у 8 препаратов из 57, что составило 14% выборки.

Сочетание нескольких форм активности, от двух до четырех, наблюдалось у 31 БСП группы ПК (54,4% случаев). Сочетание только двух форм активности наблюдалось у 24 из 57 препаратов, что составило 42%

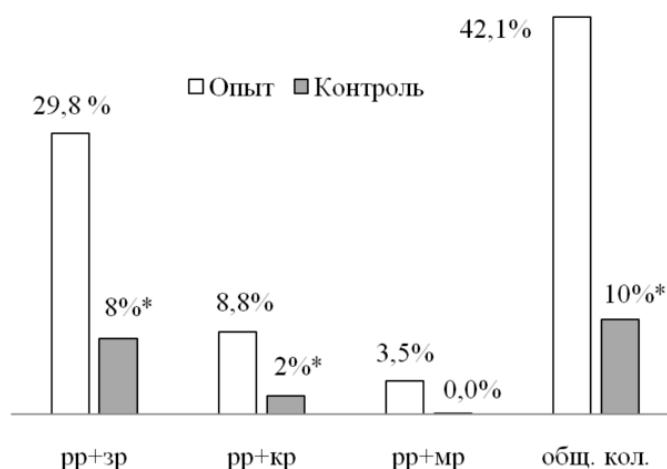
от выборки. Это значимо больше аналогичного показателя группы НК ($\varphi^*_{эмп} = 3.964$, $p < 0,05$), или 77,5% от всех случаев полиактивности препаратов группы ПК. При этом сочетание респираторных и залповых разрядов наблюдалось в 17 случаях (29,3% выборки) и было достоверно выше (рис. 2Б) аналогичного показателя группы НК ($\varphi^*_{эмп} = 2.999$). Сочетание респираторных и комбинированных разрядов зарегистрировано у 5 препаратов (8,8% выборки), что также достоверно больше, чем в группе НК ($\varphi^*_{эмп} = 1.641$). Комбинация респираторных и моторных разрядов была в двух случаях (3,5% выборки).

Сочетание сразу трех форм электрической активности у БСП крысят группы ПК наблюдалось у 5 препа-

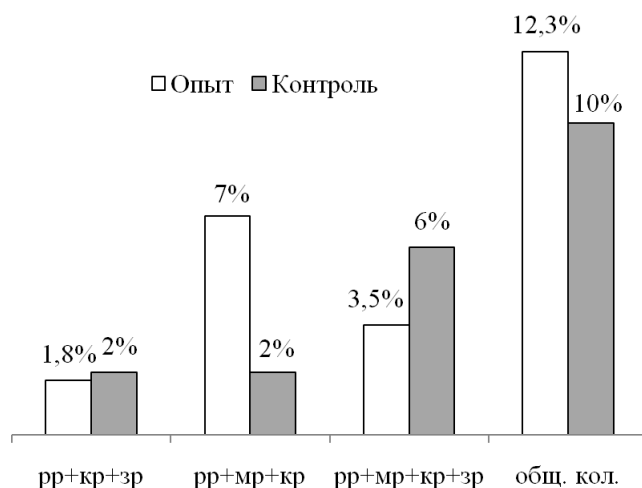
ратов. Из них у 4 имелось сочетание респираторной, моторной и комбинированной форм (7% группы ПК), в одном случае наблюдалось сочетание респираторной, комбинированной и залповой форм разрядов (1,75%).



А



Б



В

Результаты сравнения основных параметров респираторной активности БСП контрольной и опытной групп животных приведены в таблице.

При анализе амплитудно-временных параметров респираторных разрядов БСП мозга новорожденных крыс было отмечено, что значения амплитуды и продолжительности инспираторных разрядов препаратов группы ПК меньше аналогичных показателей в группе НК в среднем на 16,1% ($p < 0,05$) и 10,9%, соответственно (табл.). При этом коэффициент варибельности продолжительности инспираторного разряда в обеих группах достоверно не различался. Продолжительность респираторного цикла у БСП из группы ПК была на 15,3% меньше ($p < 0,05$). В то же время коэффициент варибельности продолжительности респираторного цикла обеих групп существенно не различался.

При спектральном анализе выявлено меньшее значение СПМ в низкочастотном (1-10 Гц) и среднечастотном (11-50 Гц) диапазонах спектра инспираторных разрядов С3-С4 БСП новорожденных крыс группы ПК, по сравнению с группой НК на 16,3 и 33,4%, соответ-

У оставшихся двух препаратов наблюдались все четыре формы электрической активности, что составило 3,5% от общего количества препаратов группы ПК (рис. 2В).

Рис. 2. Встречаемость различных видов электрической активности БСП новорожденных крыс групп ПК и НК:

А – встречаемость поли- и моноактивности;

Б – встречаемость комбинаций из двух видов электрической активности;

В – встречаемости комбинаций из трёх и более видов электрической активности.

* – достоверность различий параметров ($p < 0,05$).

pp – респираторная активность; кр – комбинированная активность; зр – залповая активность; mr – моторная активность.

ственно ($p < 0,05$). Частота низкочастотного пика осциллирующий группы ПК была меньше, чем в группе НК, на 11,2% ($p < 0,05$), частота среднечастотного пика – на 14,3% ($p < 0,05$). Анализ соотношения мощностей пиков низко- и среднечастотного диапазонов не выявил существенных различий в данных, полученных от БСП крысят обеих групп (табл.).

Обсуждение результатов исследования

Характер электрической активности респираторной нейронной сети в процессе индивидуального развития претерпевает существенные изменения. По мере созревания дыхательного центра наблюдается рост амплитуды инспираторного разряда, снижение возбудимости диафрагмальных мотонейронов, стабилизация паттерна инспираторной активности БСП [5]. Кроме того, установлено, что у БСП мозга плодов (18, 20 сут. гестации) и новорожденных крыс (0-1 и 2-3 сутки) наблюдается уменьшение встречаемости нереспираторных форм активности, вплоть до практически полного их отсутствия к 3-4 суткам постнатального развития [1,

5]. Уменьшение встречаемости нереспираторной активности БСП мозга крыс *in vitro* может быть связано с динамичным изменением архитектуры синаптических связей диафрагмальных мотонейронов [2, 4, 5] или респираторной нейронной сети ствола мозга [19], и может характеризовать формирование функциональной дифференцировки нейронных сетей дыхательного центра в перинатальном периоде развития. Более вы-

сокая встречаемость нереспираторных форм электрической активности у БСП новорождённых крыс, перенесших в период внутриутробного развития пассивное курение, может свидетельствовать о низком уровне функциональной дифференцировки респираторной нейронной сети и рассматриваться как признак замедления ее развития под действием пренатального пассивного курения.

Таблица

Изменение параметров респираторной активности БСП на фоне воздействия пассивного курения в нормокапнических условиях ($M \pm \sigma$)

Параметры инспираторной активности	Группа НК (n=50)	Группа ПК (n=57)
Мощность низкочастотного пика (МНЧ), отн. ед.	4,88±0,31	4,09±0,23*
Частота низкочастотного пика, Гц/пика (МНЧ), отн. ед.	5,95±0,32	5,29±0,26*
Мощность среднечастотного пика (МСЧ), отн. ед.	4,37±0,76	5,29±0,26*
Частота среднечастотного пика, Гц.	18,52±1,31	15,87±0,63*
Соотношение МНЧ/МСЧ	1,41±0,08	1,49±0,07
Амплитуда инспираторного разряда, мкВ	53,79±2,86	45,13±2,12*
Продолжительность инспираторного разряда (Тр), с	1,04±0,04	0,95±0,03*
Коэффициент вариабельности Тр, отн. ед.	0,21±0,01	0,19±0,01
Продолжительность респираторного цикла (ПРЦ), с	17,75±1,17	15,34±0,72*
Коэффициент вариабельности ПРЦ, отн. ед.	0,19±0,01	0,19±0,01

Примечание: * – достоверность различий параметров ($p < 0,05$).

Согласно современным представлениям, в дыхательном центре продолговатого мозга (*in vitro*) выделяют два основных механизма, обеспечивающих формирование респираторного ритма и паттерна инспираторной активности [8]. Одним из показателей зрелости респираторной нейронной сети в условиях *in vitro* является степень вариабельности генерируемого ритма. У новорождённых (*in vivo*) крайней степенью вариабельности дыхательного ритма является апноэ. Пренатальное введение никотина приводит к увеличению частоты возникновения апноэ у новорожденных грызунов [12, 15]. В исследованиях *in vitro* [7] показано, что хроническое пренатальное воздействие никотина приводит к повышению вариабельности респираторного ритма. Однако в нашем исследовании с использованием модели фумигации и в исследовании D.Robinson et al. [15] с хроническим введением никотина не было выявлено существенного увеличения вариабельности дыхательного ритма.

Неоднозначные данные были получены исследователями по влиянию пренатального введения никотина на частоту генерации инспираторных разрядов. В исследованиях T.Slotkin et al. [16] и D.Robinson et al. [15] не было обнаружено изменений ритмической активности дыхательного центра. Тогда как H.Hu et al. [11] установили, что пренатальное введение никотина приводит к снижению частоты генерации инспираторных разрядов БСП мозга новорожденных мышей. В нашем исследовании пренатальное фумигирование табачным

дымом приводило к повышению частоты дыхательного ритма, что согласуется с данными O.Hafström et al. [10], полученными в исследованиях *in vivo* у новорождённых ягнят, перенесших хроническое пренатальное воздействие никотина.

Особенностью развития инспираторной активности дыхательного центра разных видов животных является увеличение с возрастом доли высокочастотных осцилляций в спектре инспираторных разрядов [1, 3, 6, 13]. У БСП крыс, перенесших пренатальное пассивное курение, не было обнаружено изменение соотношения мощности низкочастотного пика осцилляций к среднечастотному, наблюдалось смещение пиков обоих диапазонов в сторону низких частот, уменьшение их мощности, а также амплитуды инспираторных разрядов. Подобные особенности спектральных и амплитудных параметров инспираторных разрядов могут свидетельствовать о том, что под действием пренатального пассивного курения меняются электрические свойства респираторных нейронов и/или эффективность синаптической передачи возбуждения между ними.

Декрементный характер инспираторных разрядов БСП мозга новорождённых грызунов *in vitro* связывают с тем, что процесс выключения инспираторной активности реализуется по принципу «истощения», так как механизм синаптического торможения, функционирующий во «взрослом» дыхательном центре, еще не сформировался [14]. Следовательно, меньшая продол-

жительность инспираторных разрядов у БСП мозга новорожденных крыс, перенесших во внутриутробном периоде развития воздействие пассивного курения, может быть следствием большей скорости «истощения» залповой активности или меньшей мощности центрального инспираторного возбуждения.

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о том, что содержание беременных крыс в условиях длительного воздействия факторов пассивного курения оказывает существенное влияние на характер функционирования центрального механизма генерации дыхательного ритма и паттерна у их потомства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Особенности спектральных характеристик электрической активности дыхательного центра в процессах мозга плодов и новорожденных крыс in vitro / И.В.Мирошнichenко, В.Ф.Пятин, А.С.Алексеева, Н.Л.Тюрин // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 2002. Т.88, №2. С.248–256.
2. Allan D.W., Greer J.J. Development of phrenic motoneuron morphology in the fetal rat // *J. Comp. Neurol.* 1997. Vol.382, №4. P.469–479.
3. Reorganisation of respiratory network activity after loss glycinergic inhibition / D.Busselberg [et al.] // *Pflugers Arch.* 2001. Vol.441, №4. P.444–449.
4. Differential expression of three gap junction proteins in developing and mature brain tissues / R.Dermietzel [et al.] // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1989. Vol.86, №24. P.10148–10152.
5. Perinatal developmental changes in respiratory activity of medullary and spinal neurons: an in vitro study on fetal an in vitro study on fetal and newborn rats / E.Di Pasquale [et al.] // *Brain Res. Dev. Brain Res.* 1996. Vol.91, №1. P.121–130.
6. Duron B., Khater J., Wallois F. Diaphragmatic activity in preterm babies during wakefulness and sleep. In: *Founding Congress of the World Federation of Sleep Research Society*, ed. by M.Chase, M.Mitler, and P.Walter. Los Angeles, CA: Univ. of Los Angeles. 1991. Vol.20. P.33–35.
7. Prenatal to early postnatal nicotine exposure impairs central chemoreception and modifies breathing pattern in mouse neonates: a probable link to sudden infant death syndrome / J.Eugenin [et al.] // *J. Neurosci.* 2008. Vol.28, №51. P.13907–13917.
8. Feldman J., Smith J., Liu G. Respiratory pattern generation in mammals: in vitro en bloc analysis // *Curr. Opin. Neurobiol.* 1990. Vol.1, №4. P.590–594.
9. Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analyses / S.Gisell [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010; Vol.89, №4. P.423–441.
10. Hafstrom O., Milerad J., Sundell H.W. Altered breathing pattern after prenatal nicotine exposure in the young lamb // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol.166, №1. P.92–97.
11. Prenatal nicotine exposure alters the response of the mouse in vitro respiratory rhythm to hypoxia / H.Hu [et al.] // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2012. Vol.181, №2. P.234–247.
12. Influence of prenatal nicotine exposure on postnatal development of breathing pattern / Y.H.Huang [et al.] // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2004. Vol.143, №1. P.1–8.
13. Marlot D., Duron B. Cutaneous stimulations and spontaneous respiratory activity in the newborn kitten // *Respiratory Centres and Afferent Systems*. Paris: INSERM, 1976. Vol.59. P.273–279.
14. Onimaru H., Arata A., Homma I. Neuronal mechanisms of respiratory rhythm generation: an approach using in vitro preparation // *Jpn J. Physiol.* 1997. Vol.47, №5. P.385–403.
15. Prenatal, nicotine exposure increases apnoea and reduces nicotinic potentiation of hypoglossal inspiratory output in mice / D.M.Robinson [et al.] // *J. Physiol.* 2002. Vol.538, Pt.3. P.957–973.
16. Impaired cardiac function during postnatal hypoxia in rats exposed to nicotine prenatally: implications for perinatal morbidity and mortality, and for sudden infant death syndrome / T.A.Slotkin [et al.] // *Teratology.* 1997. Vol.55, №3. P.177–184.
17. Shao X.M., Feldman J.L. Mechanisms underlying regulation of respiratory pattern by nicotine in pre-Bötzinger complex // *J. Neurophysiol.* 2001. Vol.85, №6. P.2461–2467.
18. Suzue T. Respiratory rhythm generation in the in vitro brain stem-spinal cord preparation of the neonatal rat // *J. Physiol.* 1984. Vol.354. P.173–183.
19. Thoby-Brisson M., Greer J.J. Anatomical and functional development of the pre-Bötzinger complex in prenatal rodents // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2008. Vol.104, №4. P.1213–1219.
20. Effects of electroacupuncture intervention on expression of pulmonary metalloproteinase-9 and tissue inhibitor-1 proteins in rats with chronic obstructive pulmonary disease / H.Zhang [et al.] // *Zhen Ci Yan Jiu.* 2014. Vol.39, №5. P.367–371.

REFERENCES

1. Miroshnichenko I.V. Pyatin V.F., Alekseeva A.S., Tyurin N.L. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni I.M.Sechenova* 2002; 88(2):248–256 (in russian)..
2. Allan D.W., Greer J.J. Development of phrenic motoneuron morphology in the fetal rat. *J. Comp. Neurol.* 1997; 382(4):469–479.
3. Busselberg D., Bischoff A.M., Patton J.F.R. Richter D.W. Reorganisation of respiratory network activity after loss glycinergic inhibition. *Pflugers Arch.* 2001; 441(4):444–449.
4. Dermietzel R., Traub O., Hwang T.K., Beyer E., Bennett M.V., Spray D.C., Willecke K. Differential expression of three gap junction proteins in developing and mature brain tissues. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1989; 86(24):10148–10152.
5. Di Pasquale E., Tell F., Monteau R., Hilaire G. Perinatal developmental changes in respiratory activity of medullary and spinal neurons: an in vitro study on fetal an

in vitro study on fetal and newborn rats. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 1996; 91(1):121–130.

6. Duron B., Khater J., Wallois F. Diaphragmatic activity in preterm babies during wakefulness and sleep. In: Founding Congress of the World Federation of Sleep Research Society, ed. by M.Chase, M.Mitler, and P.Walter. Los Angeles, CA: Univ. of Los Angeles. 1991; 20:33–35.

7. Eugénin J., Otárola M., Bravo E., Coddou C., Cerpa V., Reyes-Parada M., Llona I., von Bernhardt R. Prenatal to early postnatal nicotine exposure impairs central chemoreception and modifies breathing pattern in mouse neonates: a probable link to sudden infant death syndrome. *J. Neurosci.* 2008; 28(51):13907–13917.

8. Feldman J., Smith J., Liu G. Respiratory pattern generation in mammals: in vitro en bloc analysis. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1990; 1(4):590–594.

9. Gisell S., Grady R., Jones J., McDonald S.D. Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010; 89(4): 423–441.

10. Hafstrom O., Milerad J., Sundell H.W. Altered breathing pattern after prenatal nicotine exposure in the young lamb. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166(1):92–97.

11. Hu H., Brahmabhatt A., Upadhyaya R., Vega D., Hill A.A. Prenatal nicotine exposure alters the response of the mouse in vitro respiratory rhythm to hypoxia. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2012; 181(2):234–247.

12. Huang Y.H., Brown A.R., Costy-Bennett S., Luo Z., Fregosi R.F. Influence of prenatal nicotine exposure on postnatal development of breathing pattern. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2004; 143(1):1–8.

13. Marlot D., Duron B. Cutaneous stimulations and

spontaneous respiratory activity in the newborn kitten. In: Respiratory Centres and Afferent Systems. Paris: INSERM. 1976; 59:273–279.

14. Onimaru H., Arata A., Homma I. Neuronal mechanisms of respiratory rhythm generation: an approach using in vitro preparation. *Jpn J. Physiol.* 1997; 47(5):385–403.

15. Robinson D.M., Peebles K.C., Kwok H., Adams B.M., Clarke L.L., Woollard G.A., Funk G.D. Prenatal, nicotine exposure increases apnoea and reduces nicotinic potentiation of hypoglossal inspiratory output in mice. *J. Physiol.* 2002; 538(Pt.3):957–973.

16. Slotkin T.A., Saleh J.L., McCook E.C., Seidler F.J. Impaired cardiac function during postnatal hypoxia in rats exposed to nicotine prenatally: implications for perinatal morbidity and mortality, and for sudden infant death syndrome. *Teratology* 1997; 55(3):177–184.

17. Shao X.M., Feldman L. Mechanisms underlying regulation of respiratory pattern by nicotine in pre-Bötzinger complex. *J. Neurophysiol.* 2001; 85(6):2461–2467.

18. Suzue T. Respiratory rhythm generation in the in vitro brain stem-spinal cord preparation of the neonatal rat. *J. Physiol.* 1984; 354:173–183.

19. Thoby-Brisson M., Greer J.J. Anatomical and functional development of the pre-Bötzinger complex in prenatal rodents. *J. Appl. Physiol.* (1985) 2008; 104(4):1213–1219.

20. Zhang H., Guo H., Zhang Y.C., Liu M., Ai K., Su Y.M., Li M.H., Li T.L. Effects of electroacupuncture intervention on expression of pulmonary metalloproteinase-9 and tissue inhibitor-1 proteins in rats with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhen Ci Yan Jiu* 2014; 39(5):367–371.

Поступила 19.05.2015

Контактная информация

Станислав Евгеньевич Бolyчевский,
аспирант кафедры нормальной физиологии,
Оренбургский государственный медицинский университет,
460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6
E-mail: singlsb@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Stanislav E. Bolychevsky,
Postgraduate student of Department of Normal Physiology,
Orenburg State Medical University,
6 Sovetskaya Str., Orenburg, 460000, Russian Federation
E-mail: singlsb@mail.ru