

УДК 591.12:[597.211+597.2/.5]:612.22

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ АКТИВНОСТИ У БЕСЧЕЛЮСТНЫХ РЫБООБРАЗНЫХ И ЧЕЛЮСТНЫХ РЫБ ПРИ ВОДНОМ ДЫХАНИИ

© 2019 г. Е. Э. Колесникова

Институт морских биологических исследований имени А. О. Ковалевского РАН, Севастополь, Россия

e-mail: dr-kolesnikova@mail.ru

Поступила в редакцию 12.03.2018 г.

После доработки 26.09.2018 г.

Принята к публикации 04.02.2019 г.

В обзоре представлены результаты исследований особенностей формирования респираторной активности бесчелюстных рыбообразных и челюстных рыб как представителей древних эволюционных таксонов, позволивших им успешно приспособиться к водной среде обитания с низким содержанием кислорода. Ствол мозга циклостом и рыб содержит базовый “набор” ядер, который обеспечивает формирование адекватной респираторной активности. Кроме того, генерация респираторной активности поддерживается универсальными возбуждающими и тормозными медиаторами (глутамат, ГАМК, глицин), что позволяет предположить существование ключевых, “законсервированных” в процессе эволюции механизмов воспроизведения респираторных осцилляций. Особенности воды как среды обитания со сниженным содержанием кислорода определяют высокую значимость жаберных и внежаберных O_2 -хеморецепторов, которые демонстрируют черты высокоспециализированных O_2 -рецепторов высших позвоночных животных. Нейрофизиологические детали устройства генератора респираторного ритма, особенности приспособления дыхания к отклонениям напряжения кислорода в водной среде (PwO_2) у бесчелюстных рыбообразных и челюстных рыб подтверждают положение о тесной взаимосвязи “проверенных” эволюцией приспособительных механизмов независимо от уровня организации отдельных классов животных.

Ключевые слова: циклостомы, рыбы, генератор респираторного ритма, нейроэпителиальные клетки, ГАМК, глутамат

DOI: 10.1134/S0044452919020074

ВВЕДЕНИЕ

Вода является средой обитания животных, которым удалось в процессе эволюции выработать и развить стратегию приспособления к дыханию в условиях низкого напряжения кислорода (PwO_2) в водной среде. Как известно, рыбообразные и рыбы относятся к типу Хордовых, подтипу Позвоночных, который разделяется на надкласс Бесчелюстных (Класс *Миксины*, Класс *Миноги*) и инфратип Челюстноротых (Класс *Хрящевые рыбы*, Класс *Костные рыбы*). Несмотря на различия в процессе филогенетического становления этих позвоночных, разницу эмбрионального происхождения органов дыхания бесчелюстных рыбообразных и рыб (у круглоротых – из эктодермы, у хрящевых и костных рыб – из энтодермы) и некоторые особенности конструкции дыхательного аппарата на разных ступенях эволюционного развития, сохраняется насущная потребность в активном движении воды относительно дыхательной по-

верхности, повышающем степень диффузии O_2 , что требует слаженной работы мышц для обеспечения локомоции и пассивного прокачивания воды через жабры в процессе самого движения либо организации более специализированных дыхательных движений под контролем моторных ядер ЦНС и хеморецепторов O_2 .

В настоящее время сложилось устойчивое представление о “консервировании” базовых механизмов воспроизведения дыхательной активности в процессе эволюции [1–5]. Упомянутое положение придает дополнительный интерес и значимость исследованиям черт организации нейронных сетей как источников генерации респираторного ритма и паттерна дыхания у рыбообразных и челюстных рыб, которые позволяют им успешно приспосабливаться к среде обитания с пониженным PwO_2 в водной среде.

СТВОЛОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ АКТИВНОСТИ

Как известно, нервная система позвоночных устроена по одному плану, постепенно усложняясь по мере продвижения по эволюционной лестнице [1]. Не вызывает сомнения тот факт, что именно ретикулярная формация является источником генерации первичной респираторной активности не только у рыб и амфибий, но и у новорожденных млекопитающих [6]. В настоящее время накопилось большое количество исследований, посвященных выявлению источников респираторной ритмической активности у бесчелюстных циклопом, чему способствовал ряд обстоятельств. Бесчелюстных рыбообразных относят к самым первым рыбам на Земле. Представители грады Бесчелюстных миноги (*Petromyzontida*) изменились относительно незначительно после отщепления своего подкласса от эволюционного дерева позвоночных около 450–560 млн. лет назад [7]; подобная сохранность этих животных сделала их объектом изучения базовых структур и механизмов генерации респираторного ритма как филогенетически наиболее древней “законсервированной” функции. Масса нейронов в ЦНС у миног существенно меньше, чем у высших животных, и может поддерживаться *in vitro*, что позволяет наблюдать респираторную активность в течение часов и нескольких суток. Кроме того, особенности анатомии миног предоставляют возможность создавать препараты ЦНС и ромбэнцефалона с “прикрепленным” (отпрепарированным и сохраненным) жаберным аппаратом [2, 7].

Особенности иннервации дыхательной мускулатуры бесчелюстных рыбообразных. Дыхательный аппарат взрослых миног представлен семью жаберными отверстиями с каждой стороны, которые ведут в полость сферических мешков, соединенных узкими отверстиями с глоткой, с одной стороны, и с внешней средой – с другой. Мускулатура дыхательного аппарата может сжимать мешки, обеспечивая их действие по принципу насоса. Вода выталкивается наружу через наружные отверстия мешков и через них же может всасываться, что позволяет животному продолжать дышать даже тогда, когда в процессе питания блокируется передний вход для воды в глотку и трубку, с которой связаны жаберные мешки. Мышцы, прикрепленные к жаберному скелету, иннервируются ветвями лицевого (VII), языкоглоточного (IX) и блуждающего (X) черепно-мозговых нервов (ЧМН) [8]. Сокращающиеся мышцы при экспирации выталкивают воду через жаберные отверстия, в то время как инспирация вызвана пассивным отклонением стенок жаберных мешков [9].

Анатомические структуры ядра генератора респираторного ритма (respiratory rhythm generator,

RRG). У миног нейронная сеть, генерирующая респираторный ритм, и респираторные мотонейроны локализованы в пределах ствола мозга. Большинство мотонейронов располагаются в ядрах лицевого (VII), языкоглоточного (IX) и, особенно, блуждающего (X) ЧМН [8, 9]. В то же время конгломерат клеток, непосредственно связанных с генерацией респираторного ритма, находят в регионе ростроротеральнее двигательного ядра тройничного (V) нерва (*паратригеминальная респираторная группа*, ПТРГ) [5, 7]. Очевидно, существует тесная связь ПТРГ миног с комплексом пре-Бетцингера, который является критическим локусом респираторного ритмогенеза у млекопитающих [5]. Нейроны ПТРГ анатомически идентифицировались на уровне Мюллеровских клеток перешейка вблизи пограничной борозды ромбовидной ямки Хиса. Установлено [7], что нейроны ПТРГ имеют проекции в ипсилатеральное и контралатеральное ядра блуждающего (X) ЧМН, равно как и в контралатеральный локус ПТРГ. Очевидно, “набор” проекций от нейронов ПТРГ может быть расширен за счет терминалей к ипси- и контралатеральной колонкам респираторных нейронов, относящихся к ядрам лицевого (VII), языкоглоточного (IX) и блуждающего (X) ЧМН [10]. Несколько видов проекций могут подразумевать двустороннюю синхронизацию дыхательной активности за счет перекрещивания нисходящих аксонов от ПТРГ к мотонейронам обеих сторон и за счет перекрещивания аксонов, направленных к контралатеральной ПТРГ [10].

В ПТРГ присутствуют нейроны с различным паттерном разрядов [3, 4], что может быть связано с разными функциями этих нейронов. Моторный респираторный паттерн у миноги, по крайней мере, частично генерируется и координируется ростральной частью продолговатого мозга [11]. Кроме ПТРГ, периодическая респираторная активность фиксируется в моторном ядре тройничного (V) ЧМН в ростральной части продолговатого мозга, предшествуя проявлениям электрической активности в каудальной области медуллы, содержащей ядра языкоглоточного (IX) и блуждающего (X) ЧМН. Осцилляции в пределах ядра тройничного (V) ЧМН сохраняются даже после его отделения от остального мозга. Вместе с тем каудальная часть медуллы с ядрами лицевого (VII), языкоглоточного (IX) и блуждающего (X) ЧМН также способна к генерации отдельного вида активности, обеспечивающей специфические интенсивные сокращения мышц жаберных карманов [11].

Структура активности RRG бесчелюстных рыбообразных. Спонтанная дыхательная активность RRG миног (*Petromyzon marinus*) представлена осцилляциями “быстрого” и “медленного” типов, которые состоят из коротких всплесков разрядов с частотой 1.0 ± 0.3 Гц и длительных разрядов, повторяющихся со средним периодом от 37.4 до 24.9 с

соответственно [2]. Посредством “быстрого” ритма обеспечивается водообмен через отверстия жаберных мешков; “медленный” ритм сопровождается более интенсивными сокращениями мышц жаберного аппарата, которые, по-видимому, используются и для удаления твердых частиц из жабр миног (так называемый “кашель”) [9]. Как упоминалось выше, существуют несколько точек зрения на расположение возможного локуса воспроизведения респираторного ритма; такой структурой может быть ростральная часть ромбовидного мозга — гомолога моста млекопитающих, вблизи ядра (V) тройничного ЧМН [12] либо каудальная часть ромбэнцефалона [13, 14], являющаяся гомологом продолговатого мозга. Ростролатеральный ромбэнцефалон (участок латеральнее рострального полюса ядра (V) тройничного ЧМН) генерирует “быстрый” ритм, в то время как длительные потенциалы действия формируются в его каудальной части вагусными мотонейронами [2]. Было высказано предположение [15] о сосуществовании двух генераторов респираторной активности, причем лидирующая роль в воспроизведении нормальной вентиляции отводится нейронам ростральной части ромбэнцефалона.

В отличие от аналогичных исследований, выполненных на млекопитающих, у миног *P. marinus* “медленный” респираторный ритм в RRG сохранялся после устранения притока всех сенсорных раздражений, что достигалось полной перерезкой ЧМН, приводящей к уменьшению частоты осцилляций [2]. Следовательно, выше упомянутое определение “кашель” для этого типа активности не может быть корректным термином в описании “медленного” ритма RRG у миног [2]. Два упомянутых типа респираторной активности интактных животных устойчиво сохраняются и *in vitro*. Перерезка ЧМН, которая способствовала ограничению сенсорной обратной связи, не вызывала изменений “быстрого” респираторного ритма, что свидетельствовало об относительной автономности центров генерации “быстрого” ритма. Более того, “быстрый” ритм осцилляций сохранялся в ростральной части ромбэнцефалона даже после полной поперечной перерезки ствола мозга каудальнее ядра тройничного (V) ЧМН. Односторонние инъекции AP-5 или CNQX (антагонистов глутаматных (Глу) рецепторов) в область ПТРГ снижали частоту “быстрого” респираторного ритма с обеих сторон ствола мозга либо полностью прекращали его генерацию, однако, действовали ли они непосредственно на нейроны RRG или вызывали блокаду притока возбуждающих импульсов, установить не удалось [2]. Напротив, введение АМРА (агониста Глу) в тот же участок мозга способствовало приросту интенсивности “быстрого” и урежению “медленного” паттернов разрядов [2], что позволило сделать заключение о существовании определенного тесного взаимодействия между двумя —

ростральным и каудальным — локусами генерации респираторного ритма у миног.

По-видимому, афферентный поток, исходящий от жаберного аппарата, служит стабилизации “быстрой” респираторной активности RRG [2]. Как упоминалось выше, последовательная регистрация активности нейронов ПТРГ до и после поперечной перерезки ствола мозга продемонстрировала сохранность “быстрого” типа электрической активности, генерируемого нейронами в ростральной части ромбэнцефалона. Однако, очевидно, что нейроны упомянутого образования должны получать прямые либо непрямые возбуждающие сигналы из каудальной части RRG, т.к. они разряжаются также и во время “медленной” ритмической активности.

Обе половины ствола мозга миног в равной мере оказались способны воспроизводить респираторный ритм [9, 13–15]; было показано, что ПТРГ, расположенная с одной стороны ствола мозга, продолжает воспроизводить быструю активность после полного отделения от другой половины. Подобная относительная независимость двух частей RRG контрастирует с эффектами одностороннего введения антагонистов Глу-рецепторов, при котором отменялось подобие какой-либо электрической активности с обеих сторон ствола мозга [2]. По-видимому, хотя нейроны ПТРГ способны успешно генерировать ритмическую активность со “своей” стороны, возбуждение, приходящее с противоположной стороны ствола мозга из аналогичного локуса, необходимо для активации мотонейронов до сверхпорогового уровня. Осуществляемое реципрокно возбуждение между двумя сторонами ромбэнцефалона, составляющими RRG, должно обеспечиваться специальными комиссуральными волокнами [2].

Нейромедиаторы RRG бесчелюстных рыбообразных. Возбуждающие аминокислоты играют ключевую роль в функционировании ПТРГ [5, 16], реализуемую через ионотропные и метаботропные рецепторы Глу, что обеспечивает формирование “быстрого” типа активности RRG [17, 18].

Инъекции агонистов Глу в ПТРГ вызывали существенное увеличение частоты дыхания на фоне роста амплитуды и длительности разрядов блуждающего (X) ЧМН [5]. Ретроградное мечение нейронов к Глу от ядра вагуса показало Глу-ергическую природу химической передачи сигнала к вагусным мотонейронам от ПТРГ. Кроме того, в пределах ПТРГ были выявлены клетки, которые не окрашивались ретроградно и могли выполнять функцию интернейронов в RRG [5]. В целом для популяции Глу-ергических нейронов ретикулярной формации оказалась характерна высокая степень гетерогенности клеток по величине; были выявлены относительно мелкие, средние, большие и гигантские клетки [19]. Мелкие и среднеразмерные клетки ре-

тикуло-спинальных групп зачастую выказывали иммунореактивность к Глу (преимущественно в заднем мозгу). Напротив, крупные и гигантские нейроны ретикулоспинального тракта не давали положительной реакции на Глу. Предположительно иммунореактивные методы не обладают возможностью выявить весь спектр клеток, составляющих Глу-ергическую популяцию. Так, в части популяции нейронов с проекциями в спинной мозг не удалось выявить присутствия Глу и везикулярного Глу-транспортера. Вместе с тем в отдельных мелких клетках была установлена колокализация Глу и ГАМК; таким образом, при Глу-иммуногистохимическом мечении могут также выявляться не-Глу-ергические нейроны, которые одновременно высвобождают Глу и ГАМК [19].

Функционирование RRG предполагает вовлечение тормозных нейромедиаторов, таких как ГАМК и глицин. Блокада ГАМК_A и глициновых рецепторов в препаратах ствола мозга сопровождалась приростом частоты и амплитуды залповой активности блуждающего (X) ЧМН [1]. С другой стороны, антагонисты ГАМК_B-рецепторов вызывали лишь незначительное снижение частоты разрядов блуждающего (X) ЧМН. Аппликации антагонистов ГАМК в ПТРГ выявили ее модулирующий эффект, реализующийся преимущественно через аппарат ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов, в то время как глицинергический фактор в формировании респираторной активности не являлся столь существенным [16]. Причем долевое участие ГАМК_B-звена в процессе функционирования ПТРГ проявляется весьма умеренно, вероятно, за счет пресинаптического расположения упомянутых рецепторов. Предполагается более значимое участие именно рецепторов ГАМК vs рецепторов глицина в осуществлении тормозного контроля при генерации регулярного респираторного ритма в ПТРГ [16]. Вместе с тем ретроградное мечение нейронов региона ПТРГ выявило в нем недостаточно большое количество ГАМК-ергических нейронов; однако сама ПТРГ оказалась плотно окружена структурами, продемонстрировавшими специфическую реакцию к ГАМК. Кроме того, определенный эффект достигался при блокаде ГАМК_A и глициновых рецепторов в мотонейронах ядра блуждающего (X) ЧМН [20]. Было показано, что нейроны упомянутого ядра иммунореактивны к Глу [7], получают ГАМКергические и глицинергические терминалы и принимают участие в регуляции частоты дыхания за счет восходящих возбуждающих проекций в ПТРГ [16]. Однако аппликация бикаукулина, специфического блокатора ГАМК_A-рецепторов, в ядро блуждающего (X) ЧМН при апноэ, вызванном блокадой ионотропных Глу-рецепторов, не восстанавливала регулярный респираторный ритм, что указывало на отсутствие непосредственного уча-

стия в респираторном ритмогенезе нейронов этой структуры.

Считают [1, 21], что не существует необходимости в одновременном тормозном воздействии посредством ГАМК и глицина на работу RRG; однако, предполагается, что наличие двух тормозных агентов может представлять собой специфический механизм регуляции уровня возбудимости клеток внутри нейронной сети [16, 22].

Попытка установить наличие нейронов со свойствами “водителей ритма” [23] посредством блокады ионотропных Глу-рецепторов, равно как и ГАМК_A и глициновых рецепторов, показала сохранность ритмической активности RRG при снижении частоты осцилляций [22]. Факт относительно устойчивого функционирования нейронов ПТРГ на фоне “выключения” основных трансммиттеров, обеспечивающих работу RRG, побудил искать другие медиаторы, которые могли оказывать возбуждающее действие на исследуемые процессы.

Модуляторы RRG. Как упоминалось выше, именно ПТРГ является существенным локусом в генерации респираторного ритма у миног, который может соответствовать пре-Бетцингерову комплексу, основной ритмогенерирующей структуре млекопитающих [4]. Установлен ряд медиаторов, оказывающих модулирующее воздействие на ПТРГ.

В ПТРГ миног были выделены $\alpha 7$ -никотиновые ацетилхолиновые (АЦХ) рецепторы [22], блокада которых подавляла базовую респираторную активность (оценивали по активности вагуса). Холинергические входы в ПТРГ могут происходить из нескольких областей мозга миноги, где были выявлены холинергические нейроны [24]. В стволе мозга нейроны, иммунореактивные к холин-ацетилтрансферазе, составляют различные группы черепных мотонейронов и две различные группы нейронов в тегментуме, в области, охватывающей перешеек, и каудальном мезенцефалоне. В частности, были обнаружены иммунореактивные клетки в переднем ромбэнцефалическом ретикулярном ядре. Предполагается [22], что АЦХ-ергические нейроны являются одним из компонентов в механизмах дыхательного ритмогенеза, выполняя модуляторную функцию относительно “ведущего” Глу-ергического звена [17]. Вместе с тем для них также возможна критическая роль при нарушениях Глу-ергической передачи, что позволяет не только повысить надежность функционирования системы RRG, но и увеличить ее пластичность. Оба эффекта АЦХ достигаются через связывание с $\alpha 7$ -никотиновыми АЦХ-рецепторами нейронов ПТРГ [22]. При блокаде быстрой возбуждательной и тормозной передачи сигнала (аппликация коктейля блокаторов AMPA-, NMDA-, ГАМК_A и глициновых рецепторов в виде CNQX, AP-5, бикаукулина, стрихнина) сохранялась ритмическая респираторная ак-

тивность со сниженной частотой, которая подавлялась при блокаде никотиновых $\alpha 7$ АЦХ-рецепторов [7]. Более того, при апноэ, вызванном блокадой Глу-рецепторов в ПТРГ, микроинъекции никотина в упомянутый регион восстанавливали нормальную дыхательную активность. Иммуногистохимические исследования показали наличие α -бунгаротоксин-связывающих участков в зоне ПТРГ и частично на some нейронах, имеющих проекции к мотонейронам ядра блуждающего (X) ЧМН, что подтвердило присутствие никотиновых рецепторов в этом локусе RRG [7].

Установлено, что, кроме АЦХ, модулирующую функцию относительно активности нейронов ПТРГ выполняют нейрокинины и *субстанция P* [4, 7]. Аппликации *субстанции P* (SP) и агонистов рецепторов (NK1, NK2, NK3) нейрокина в области ствола мозга вызывали значительное увеличение разрядов вагуса (X). Микроинъекции SP и агонистов NK-рецепторов в ПТРГ также сопровождалась увеличением частоты и амплитуды потенциалов действия вагуса (X). При блокаде Na^+ - и Ca^{2+} -активируемых неспецифических катионных ионных токов, вызывавших критический уровень деполяризации нейронов, с помощью рилузола (RIL) и флуфенамовой кислоты (FFA) респираторная активность ПТРГ угнеталась, но не подавлялась окончательно. Одновременное использование RIL и FFA уничтожало ритмическую активность, которую удалось возобновить инъекцией SP в ПТРГ.

Опиоиды также выказывали модулирующее влияние на респираторную сеть ромбэнцефалона: введение агониста μ -опиоидных рецепторов (DAMGO) в участка, латеральнее ядра тройничного (V) ЧМН, отменяло респираторную активность вплоть до развития апноэ [3]. Аппликации агониста δ -опиоидных рецепторов (DPDPE) сопровождалась менее выраженной депрессией исследуемых респираторных параметров, а агонист κ -опиоидных рецепторов (U50488) не имел сколько-нибудь значимого физиологического эффекта. Одновременно антагонисты опиоидных рецепторов (наллоксон и налтриндол) не оказывали влияния на базовую респираторную активность, предотвращая проявление эффектов агонистов. Несмотря на то что μ -рецепторы оказались вовлечены в механизмы депрессии “работы” респираторных ядер, можно с уверенностью утверждать [3], что эндогенные опиоиды не являются необходимым элементом ритмогенеза. Поскольку бесчелюстные отошли от эволюционного древа позвоночных достаточно давно, можно предположить [3], что тормозная роль опиоидов в процессе дыхания была значимо представлена лишь на ранних стадиях эволюции.

RRG челюстных рыб. Рыбы демонстрируют ритмические дыхательные движения щечных и септальных или крышечных помп [6]. Ритмическая дыхательная активность сохраняется в изолиро-

ванном продолговатом мозге, подвергаясь изменениям в паттерне, что свидетельствует о нисходящем влиянии расположенных выше мозговых центров. Механизмы генерации респираторной активности челюстных рыб, по-видимому, имеют некоторое сходство с механизмами функционирования RRG цикломом [6]. Источником дыхательной активности считают диффузные структуры RRG, расположенные в ретикулярной формации, в том числе в виде полосы нейронов, которые составляют элементы ядер тройничного (V), лицевого (VII), языкоглоточного (IX) и блуждающего (X) ЧМН. Механорецепторы и хеморецепторы (XP) жаберных дуг иннервируются ветвями языкоглоточного (IX) и блуждающего (X) ЧМН, в то время как хеморецепторы оробранхиальной полости получают ветви тройничного (V) и лицевого (VII) ЧМН [25]. Одновременная регистрация эфферентной активности терминалей, иннервирующих респираторные мышцы паку (*Piaractus mesopotamicus*), показала наличие последовательной циклической активности: тройничный (V) ЧМН разряжался значительно раньше лицевого (VII), языкоглоточного (IX) и блуждающего (X) ЧМН [26].

Исследование паттерна дыхания у табаку (*Collossoma macropomum*) показало спектр распределения от регулярного непрерывного дыхания до непрерывного дыхания с чередованием “быстрых” и “медленных” частотных циклов и классического эпизодического дыхания, при котором респираторные циклы были отделены эпизодами без активной вентиляции с периодами апноэ [25]. Денервация жаберного аппарата и оробранхиальной полости способствовала манифестации чередующихся частотных циклов. Перерезка языкоглоточного (IX) и блуждающего (X) ЧМН сопровождалась развитием эпизодического дыхания, что свидетельствовало о зависимости паттерна дыхания не только от афферентной импульсации, исходящей от хеморецепторов, но и обобщенной афферентации (включая механорецепторы).

По-видимому, частотно-амплитудная цикличность и эпизодическое дыхание табаку [25] вызывает определенное подобие дыханию Чейна-Стокса. При дыхании Чейна-Стокса наблюдаются циклы с постепенным увеличением и последующим уменьшением амплитуды, чередующиеся с периодами апноэ. Такой тип дыхания характерен для людей с поражениями ЦНС, пациентов с сердечной недостаточностью и здоровых людей во время сна на больших высотах. В последнем случае дыхание Чейна-Стокса развивается в результате увеличения обратной связи с хеморецепторами O_2 в сочетании с уменьшением чувствительности респираторных структур к pH/CO_2 . Снижение PO_2 во вдыхаемом воздухе (PIO_2) сопровождается гипервентиляцией, что в свою очередь понижает парциальное напряжение углекислого газа (PaCO_2) и вы-

зывает апноэ. При эпизодах апноэ PaO_2 понижается и повышается PaCO_2 , приводя к периодической дыхательной активности. Другими словами, сдвиги в функционировании периферических хеморецепторов изменяют паттерн дыхания в дополнение к общему уровню вентиляции. Очевидно, сходство паттернов дыхания у рыб и людей свидетельствует о подобии механизмов респираторного контроля позвоночных [25].

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ РЕАКЦИИ НА PwO_2 , УЧАСТИЕ ХЕМОРЕЦЕПТОРОВ В РЕАКЦИИ НА ГИПОКСИЮ

Как упоминалось выше, наиболее важным фактором, влияющим на дыхательную активность рыб, является уровень O_2 и, по-видимому, в меньшей степени – содержание CO_2/pH в воде и артериальной крови и/или спинномозговой жидкости [27].

ХР, нейроэпителиальные клетки. Жабры и оробранхиальная полость рыб содержат хромаффинные клетки [28–30] – подобные нейроэндокринным, нейроэпителиальные клетки (НЭК, *neuroepithelial cells*), производные семейства симпатoadреналовых клеток [29, 31, 32], которые демонстрируют признаки хеморецепторной активности. НЭК яйцевидной формы располагаются одиночно либо образуют кластеры [31]. На жаберном аппарате НЭК распределяются по всему эпителию филаментов, с преобладанием клеточных кластеров на концах филаментов [31]. Одной из важнейших характеристик НЭК как ХР является их иннервация в виде субэпителиальной сети немиелинизированных волокон [33]. Кроме того, в НЭК установлены наличие везикул с серотонином (5-НТ) [28, 31, 33–35] и присутствие 5-НТ2 и 5-НТ3 рецепторов [36]. Существует вероятность того, что НЭК являются мультимедиаторными образованиями, в которых 5-НТ всегда присутствует отдельно, однако установлены клетки, характерной особенностью которых было присутствие энкефалинов, кальбиндина и кальмодулина [31], что, по-видимому, отражает множественность функций, осуществляемых жаберным аппаратом. Свидетельством вовлечения НЭК в хеморецепторный процесс также может быть дегрануляция везикул с 5-НТ в ответ на острую гипоксию [28]. Другим потенциальным доказательством участия НЭК в O_2 -хеморецепции можно также считать возникновение деполяризующих мембрану K^+ -токов при острой гипоксии [37]. 5-НТ-ергические и не-5-НТ-ергические (иммунореактивные к лей-энкефалину) НЭК присущи не только представителям классов рыб, но и миногам – представителям круглоротых бесчелюстных [31, 38].

Предполагается, что НЭК имеют своего рода специализацию и могут осуществлять “внутренний” (в артериальной крови, PaO_2) и “внешний” (в водной среде, PwO_2) мониторинг уровня O_2 [30, 37].

Считается [39], что одиночные НЭК рыб имеют большое сходство с каротидными гломусами (КГ) млекопитающих и, возможно, являются их эволюционными предшественниками. Кроме того, предполагается происхождение КГ и каротидного синуса млекопитающих от жаберных дуг гипотетических предков, осуществлявших дыхание в водной среде [30]; эмбрионально КГ и ХР рыб являются производными неврального гребешка, что позволяет рассматривать рыб в качестве эволюционной модели для изучения O_2 -хеморецепции позвоночных.

Одновременно кластерные скопления НЭК сравнивают с нейроэпителиальными тельцами, которые находят в воздухоносных путях в легких млекопитающих [40], полагая их гомологичными образованиями.

Предполагается, что в процессе эволюции НЭК, обнаруживаемые у рыб, могли развиваться тремя путями [30]. Наиболее примитивные одиночные НЭК без иннервации могли быть закрыты глубоко в прилежащей ткани либо открыты, свободно контактируя с вентилирующим потоком воды. На следующей ступени развития одиночные НЭК закрытого и открытого (с выходом на поверхность эпителия жабр) типов получили иннервацию. Наиболее эволюционно продвинувшиеся НЭК образовали иннервируемые кластеры и, в дальнейшем, нейроэпителиальные тельца (*neuroepithelial bodies, NEBs*) в легких млекопитающих. Последние демонстрируют как афферентную, так и эфферентную иннервацию, контактное слияние клеток в функциональные хеморецепторные единицы.

Модуляторы хеморецепции в НЭК. 5-НТ-ергические НЭК рыб обладают набором потенциальных модуляторов O_2 -рецепторного процесса. В частности, в НЭК доказано присутствие фермента NOS (*nitric oxide synthase*) [41]; NO играет тормозную роль в контроле вентиляции у взрослых рыб и возбуждающую – у мальков. Помимо участия NOS, было установлено, что процессы хеморецепции в НЭК могут дополнительно находиться под пуриnergическим и холиnergическим контролем [36], о чем свидетельствует наличие пуриnergических P_2X_3 - и никотиновых АЦХ-рецепторов.

На роль другого газообразного медиатора, вовлекаемого в процессы хеморецепции в НЭК, претендует H_2S . При аппликации H_2S в НЭК данио-рерио (*Danio rerio*) было зарегистрировано дозо-зависимое увеличение вентиляции, которое, по-видимому, опосредовалось повышенной внутриклеточной концентрацией ионов Ca^{2+} [41]. Од-

новременно подавление продукции H_2S при ингибировании ферментов его синтеза (цистатион- β -синтаза (ЦБС) и цистатион- γ -лиаза (ЦГЛ)) у данио-рерио приводило к существенному уменьшению интенсивности дыхательной реакции в ответ на гипоксию. Присутствие ферментов синтеза H_2S – ЦБС и ЦАЛ – в клетках НЭК было подтверждено иммуногистохимическими исследованиями [41]. Предполагается, что клеточная концентрация H_2S определяется простым балансом между образованием конститутивного H_2S в цитоплазме и окислением H_2S в митохондриях; когда уровень O_2 в тканях падает, скорость окисления H_2S снижается и концентрация биологически активного H_2S в ткани увеличивается [42]. Дальнейшее участие H_2S в сенсорном процессе обуславливает последующее закрытие K^+ -каналов, активацию НАДФ-оксидазы, увеличение продукции активных форм кислорода и разобщение окисления и фосфорилирования в митохондриях хеморецепторных клеток [41].

Жаберные и внежаберные ХР. В зависимости от таксона можно ожидать определенных вариаций в числе жабр и анатомии жаберного аппарата [30]. O_2 -чувствительные ХР у рыб иннервируются языкоглоточным (IX), блуждающим (X) ЧМН (у некоторых видов лицевым (VII) и языкоглоточным (IX) ЧМН). Жаберные дуги, иннервируемые языкоглоточным (IX) и блуждающим (X) ЧМН, являются стандартным участком расположения O_2 -ХР [6]. Другие локусы хеморецепции также могут вносить свою лепту в респираторную реакцию на изменения уровня O_2 : в частности, оробранхиальная полость, иннервируемая тройничным (V) и лицевым (VII) ЧМН; полужабра (оперкулярная жабра), получающая иннервацию лицевым (VII) и языкоглоточным (IX) ЧМН и, вероятно, определенные участки мозга [6, 43, 44]. При гипоксии отмечаются характерные изменения активности ветвей жаберных респираторных нервов с экспоненциальным увеличением афферентной активности при снижении PO_2 [6].

Топография ХР (НЭК). Распределение ХР по жаберным дугам, по-видимому, не является однородным среди видов. Так, сравнение ХР атлантической трески (*Gadus morhua*) [45], радужной форели (*Oncorhynchus mykiss*) [46, 47], кижуча (*O. kisutch*) [48] и трахиры (*Hoplias malabaricus*) [49] показало, что у этих видов ХР расположены на первой жаберной дуге. У канального сомика (*Ictalurus punctatus*) ХР, по-видимому, располагаются на первых трех жаберных дугах [50]. У элазмобранхов, обыкновенной кошачьей акулы (*Scyliorhinus canicula*) локализация ХР не ограничена только жабрами, ХР могут размещаться по всей оробранхиальной полости. Физиологический смысл подобных различий в распределении ХР по элементам жаберного аппарата

и оробранхиальной полости установить пока не удалось.

Несмотря на тот факт, что теоретически все рыбы имеют кластеры иннервированных 5-НТ-ергических НЭК на жаберных филаментах, существует видоспецифичность распределения НЭК [51]. Сравнение жаберного аппарата рыб нескольких видов с разной степенью толерантности к гипоксии показало наибольшее количество НЭК на филаментах у радужной форели (более восприимчива к гипоксемии, низкая гипоксическая толерантность) по сравнению с амазонскими пресноводными видами рыб траира (*H. malabaricus*, высокая гипоксическая толерантность) и трайрао (*Hoplias lacerdae*, низкая гипоксическая толерантность); одновременно первичные филаменты золотой рыбки (высокая гипоксическая толерантность) вообще не имели НЭК. На вторичных филаментах жабр НЭК были наиболее многочисленны у золотой рыбки, присутствовали у траиры трайрао, но в то же время совершенно отсутствовали у форели. Локализация НЭК на первичных филаментах жабр топографически была связана с нисходящей жаберной артерией [51]. Кроме того, НЭК, оснащенные соответствующими нервными терминалями, были также выявлены на жаберных тычинках форели и золотой рыбки, хотя везикулы с 5-НТ внутри клеток присутствовали только у золотой рыбки. Найденные различия в распределении 5-НТ-ергических НЭК, по-видимому, отражают особенности паракринных vs хеморецепторных функций этих клеток, которые напрямую связаны с переносимостью гипоксии у разных видов рыб [51]. Кроме того, очевидно, средовые факторы способны оказывать влияние на плотность распределения рецепторного аппарата, в частности, филаментов жабр, которая варьировала в зависимости от PwO_2 [36].

Ориентация НЭК относительно жаберных филаментов. На основании регистрации активности афферентных волокон языкоглоточного (IX) ЧМН у желтоперого тунца (*Thunnus albacares*) [52] и радужной форели (*O. mykiss*) [53] было показано, что НЭК функционально разделяются на группы в зависимости от их ориентации относительно внешней/внутренней сред: “средовые” рецепторы (“наружные” O_2 -рецепторы); рецепторы, оценивающие PO_2 крови (“внутренние” O_2 -рецепторы) либо рецепторы, реагирующие на PO_2 в обеих средах. Предположительно упомянутые группы ХР могут вызывать различные кардиореспираторные реакции. Гипотетически толерантные к гипоксии виды рыб могут реагировать в первую очередь на артериальную гипоксемию, в то время как менее толерантные воспринимают дефицит O_2 в воде [54].

Центральные проекции афферентов ХР (НЭК). У рыб афферентные импульсы от жаберных ХР передаются в дорсолатеральную часть продолговато-

го мозга, в двусторонние, протяженные вдоль дна IV желудочка структуры – аналог ядра одиночного пути млекопитающих, где заканчиваются афферентные волокна лицевого (VII), языкоглоточного (IX) и блуждающего (X) ЧМН [55]. Жаберные ветви тройничного (V), лицевого (VII), языкоглоточного (IX), блуждающего (X) ЧМН посылают афферентные волокна в сенсорные ядра медуллы дорсально и латерально пограничной борозде (ПБ) [30, 56]; афферентные волокна блуждающего (X) ЧМН заканчиваются дорсально и латерально относительно ПБ, в то время как эфферентные волокна располагаются вентрально и латерально ПБ. В процессе O_2 -рецепции у рыб работает центральный Глутергический механизм [56]. Показано, что вызванное гипоксией увеличение частоты дыхания напрямую связано с NMDA-рецепторами, в то время как амплитуда респираторной реакции не зависит от пула NMDA-рецепторов.

Респираторные реакции рыб на гипоксию. В среде со сниженным PwO_2 кардиореспираторные рефлексы рыб обеспечивают предельно корректный баланс потребления O_2 согласно метаболическому запросу [56]. Обычно рыбы реагируют на гипоксию рефлекторной брадикардией и усилением вентиляторных движений [6]. Так, респираторные ответы на гипоксию у костистых рыб выражаются одновременно как в изменении частоты, так и амплитуды дыхательных движений [39, 54, 57]. Как упоминалось выше, принято считать, что большинство ХР, запускающих кардиореспираторные реакции, располагается на жабрах и получает иннервацию языкоглоточным (IX) и блуждающим (X) ЧМН. Вместе с тем денервация (перерезка) языкоглоточного (IX) и блуждающего (X) ЧМН, которые связаны с ХР жабр и полужабры, не устраняла вентиляторного ответа на гипоксию у морского ворона (*Hemiramphus intermedius*) и траиры (*H. malabaricus*) [49, 58]. Однако полная перерезка жаберных ветвей языкоглоточного (IX) и блуждающего (X) ЧМН у бурого паку (*C. macropomum*) [57] и канального сомика (*I. punctatus*) [50] полностью подавляла респираторную реакцию на гипоксическое воздействие, что еще раз подтвердило положение об отсутствии общей схемы локализации ХР у рыб разных видов.

Очевидно, для формирования паттерна респираторной активности могут иметь значение не только различная локализация ХР, но и ориентация ХР относительно внешней/внутренней сред организма животных, что продемонстрировано рядом исследований. Так, у траиры (*H. malabaricus*) повышение частоты движений жаберных крышек при гипоксии связано в первую очередь с активацией “внешних” ХР на жаберных дугах, в то время как прирост амплитуды “вентиляции” определялся афферентными сигналами с внежаберных ХР [49]. У тамбаку (*C. macropomum*) частотный компонент реакции на гипоксическую стимуляцию за-

пускался как “внутренними”, так и “внешними” ХР на жаберных дугах, в то время как амплитуда реакции повышалась при активации внежаберных ХР [54], по-видимому, расположенных в орбранихиальной полости и получающих иннервацию тройничным (V) и лицевым (VII) ЧМН [59]. Ситуационно две популяции “средовых” ХР на первой жаберной дуге траиры могли оказывать тормозное воздействие на процесс усиления вентиляции при воздействии гипоксии [49]. Выделенная первая группа ХР, иннервируемая языкоглоточным (IX) ЧМН, подавляла развитие амплитудного компонента респираторной реакции на снижение PO_2 ; вторая группа ХР, получавшая ветвь блуждающего (X) ЧМН, тормозила увеличение частоты дыхания [49].

Существенным дополнением к O_2 -хеморецепции и формированию соответствующей респираторной активности является сенсорная информация от механо- и барорецепторов, ноцицепторов и других (не-кислородных) ХР жабр, которая способна оказать значительное влияние на конечную вентиляцию [60].

Острая гипоксия также вызывает у бесчелюстных рыбообразных реакции дыхания, сходные с таковыми у рыб. Так, в независимых исследованиях у речной (*Lampetra fluviatilis*) и трехзубой (*Entosphenus tridentatus*) миног в ответ на снижение PO_2 была отмечена респираторная реакция, проявляющаяся в виде значительного увеличения частоты дыхания [61, 62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Детальный анализ приведенных литературных данных позволяет сделать ряд следующих обобщений. Очевидно, что у рыбообразных бесчелюстных и рыб, относящихся к разным таксонам, но объединенных водным типом дыхания, в значительной мере сохранилось подобие неких жестких принципов формирования нейронных сетей и универсальных медиаторных компонентов, составляющих основу RRG. Также можно отметить, что RRG рыбообразных и рыб имеет более примитивный характер по сравнению с млекопитающими. Однако механизм работы RRG рыбообразных и рыб “проверен” за миллионы лет эволюции и “надежен”, несмотря на относительно простую морфофункциональную организацию. Оказалось, что животные, относящиеся к разным таксонам, также достаточно консервативно воспроизводят аппарат хеморецепции O_2 , машинерию и стратегию формирования респираторных реакций в ответ на снижение PO_2 . Вместе с тем анализ в эволюционном аспекте составных элементов дыхательного аппарата, который сформировался под воздействием водной среды, свидетельствует о наличии неизменного фундаментального, базового механизма

RRG, который в дальнейшем последовательно и скрупулезно воспроизводится в разных классах позвоночных животных, позволяя им успешно приспособляться к среде обитания.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа подготовлена по теме государственного задания ФГБУН ИМБИ “Функциональные, метаболические и токсикологические аспекты существования гидробионтов и их популяций в биотопах с различным физико-химическим режимом”, номер гос. регистрации НИОКТР АААА-А18-118021490093-4.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bongianni F., Mutolo D., Nardone F., Pantaleo T.* GABAergic and glycinergic inhibitory mechanisms in the lamprey respiratory control // *Brain Res.* 2006. V. 1090. P. 134–145.
2. *Martel B., Guimond J.C., Gariépy J.F., Gravel J., Auclair F., Kolta A., Lund J. P., Dubuc R.* Respiratory rhythms generated in the lamprey rhombencephalon // *Neurosci.* 2007. V. 148 (1). P. 279–293.
3. *Mutolo D., Bongianni F., Einum J., Dubuc R., Pantaleo T.* Opioid-induced depression in the lamprey respiratory network // *Neurosci.* 2007. V. 150 (2). P. 720–729.
4. *Mutolo D., Bongianni F., Cinelli E., Pantaleo T.* Role of neurokinin receptors and ionic mechanisms within the respiratory network of the lamprey // *Neurosci.* 2010. V. 169 (3). P. 1136–1149.
5. *Cinelli E., Robertson B., Mutolo D., Grillner S., Pantaleo T., Bongianni F.* Neuronal mechanism of respiratory pattern generation is evolutionarily conserved // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. P. 9104–9112.
6. *Taylor E.W., Leite C.A.C., McKenzie D.J., Wang T.* Control of respiration in fish, amphibians and reptiles // *Braz. J. Med. Bio. Res.* 2010. V. 43 (5). P. 409–424.
7. *Bongianni F., Mutolo D., Cinelli E., Pantaleo T.* Neural mechanism underlying respiratory rhythm generation in the lamprey // *Resp. Physiol. Neurobiol.* 2016. V. 224. P. 17–26.
8. *Guimond J.C., Auclair F., Lund J.P., Dubuc R.* Anatomical and physiological study of respiratory motor innervation in lampreys // *Neurosci.* 2003. V. 122. P. 259–266.
9. *Rovainen C.M.* Respiratory motoneurons in lampreys // *J. Comp. Physiol.* 1974. V. 94. P. 57–68.
10. *Gariépy J.F., Missaghi K., Chartré S., Robert M., Auclair F., Dubuc R.* Bilateral connectivity in the brainstem respiratory networks of lampreys // *J. Comp. Neurol.* 2012. V. 520 (7). P. 1442–1456.
11. *Rovainen C.M.* Respiratory bursts at the midline of the rostral medulla of the lamprey // *J. Comp. Physiol.* 1985. V. 157 (3). P. 303–309.
12. *Rovainen C.M.* Feeding and breathing in lamprey // *Brain Behav. Evol.* 1996. V. 48. P. 297–305.
13. *Kawasaki R.* Breathing rhythm-generation in the adult lamprey, *Entosphenus japonicus* // *Jpn. J. Physiol.* 1979. V. 29. P. 327–338.
14. *Kawasaki R.* Breathing rhythm-generation mechanism in the adult lamprey (*Lampetra japonica*) // *Jpn. J. Physiol.* 1984. V. 34. P. 319–335.
15. *Thompson K.J.* Organization of inputs to motoneurons during fictive respiration in the isolated lamprey brain // *J. Comp. Physiol.* 1985. V. 157. P. 291–302.
16. *Cinelli E., Mutolo D., Robertson B., Grillner S., Contini M., Pantaleo T., Bongianni F.* GABAergic and glycinergic inputs modulate rhythmogenic mechanisms in the lamprey respiratory network // *J. Physiol.* 2014. V. 592 (8). P. 1823–1838.
17. *Bongianni F., Deliagina T.G., Grillner S.* Role of glutamate receptor subtypes in the lamprey respiratory network // *Brain Res.* 1999. V. 826. P. 298–302.
18. *Bongianni F., Mutolo D., Carfi M., Pantaleo T.* Group I and II metabotropic glutamate receptors modulate respiratory activity in the lamprey // *Eur. J. Neurosci.* 2002. V. 16. P. 454–460.
19. *Villar-Cerviño V., Barreiro-Iglesias A., Fernández-López B., Mazan S., Rodicio M.C., Anadón R.* Glutamatergic neuronal populations in the brainstem of the sea lamprey, *Petromyzon marinus*: An in situ hybridization and immunocytochemical study // *J. Comp. Neurol.* 2013. V. 521 (3). P. 522–557.
20. *Cinelli E., Mutolo D., Contini M., Pantaleo T., Bongianni F.* Inhibitory control of ascending glutamatergic projections to the lamprey respiratory rhythm generator // *Neuroscience.* 2016. V. 326. P. 126–140.
21. *Rovainen C.M.* Generation of respiratory activity by the lamprey brain exposed to picrotoxin and strychnine, and weak synaptic inhibition in motoneurons // *Neurosci.* 1983. 10 (3). P. 875–882.
22. *Mutolo D., Cinelli E., Bongianni F., Pantaleo T.* Identification of cholinergic modulatory and rhythmogenic mechanism within the lamprey respiratory network // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. P. 13323–13332.
23. *Tryba A.K., Pena F., Ramirez J.M.* Stabilization of bursting in respiratory pacemaker neurons // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. P. 3538–3546.
24. *Pombal M.A., Marin O., Gonzalez A.* Distribution of choline acetyltransferase-immunoreactive structures in the lamprey brain // *J. Comp. Neurol.* 2001. V. 431. P. 105–126.

25. Reid S.G., Sundin L., Florindo L.H., Rantin F.T., Milsom W.K. Effects of afferent input on the breathing pattern continuum in the tambaqui (*Colossoma macropomum*) // *Resp. Physiol. Neurobiol.* 2003. V. 136 (1). P. 39–53.
26. Taylor E.W., Leite C.A., Florindo L.H., Belao T., Rantin F.T. The basis of vagal efferent control of heart rate in a neotropical fish, the pacu, *Piaractus mesopotamicus* // *J. Exp. Biol.* 2009. V. 212. P. 906–913.
27. Reid S.G., Sundin L., Milsom W.K. The cardiorespiratory system in tropical fishes: structure, function, and control // *Fish Physiol.* 2005. V. 21. P. 225–275.
28. Dunel-Erb S., Bailly Y., Laurent P. Neuroepithelial cells in fish gill primary lamellae // *J. App. Physiol.* 1982. V. 53. P. 1342–1353.
29. Sundin L., Nilsson S. Branchial innervation // *J. Exp. Zool.* 2002. V. 293 (3). P. 232–248.
30. Burlleson M.L. Sensory innervation of the gills: O₂-sensitive chemoreceptors and mechanoreceptors // *Acta Histochem.* 2009. V. 111 (3). P. 196–206.
31. Zaccone G., Fasulo S., Ainis L. Distribution patterns of the paraneuronal endocrine cells in the skin, gills and the airways of fishes as determined by immunohistochemical and histological methods // *Histochem. J.* 1994. V. 26 (8). P. 609–629.
32. Zaccone G., Fasulo S., Ainis L., Licata A. Paraneurons in the gills and airways of fishes // *Microsc. Res. Tech.* 1997. V. 37 (1). P. 4–12.
33. Wilson J.M., Laurent P. Fish gill morphology: inside out // *J. Exp. Zool.* 2002. V. 293. P. 192–213.
34. Bailly Y., Dunel-Erb S., Laurent P. The neuroepithelial cells of the fish gill filament: indolamine-immunocytochemistry and innervation // *Anat. Rec.* 1992. V. 233 (1). P. 143–161.
35. Jonz M.G., Nurse C.A. Neuroepithelial cells and associated innervation of the zebrafish gill: a confocal immunofluorescence study // *J. Comp. Neurol.* 2003. V. 461. P. 1–17.
36. Rahbar S., Pan W., Jonz M.G. Purinergic and cholinergic drugs mediate hyperventilation in zebrafish: evidence from a novel chemical screen // *PLoS One.* 2016. V. 11 (4). P. 1–15.
37. Jonz M.G., Fearon I.M., Nurse C.A. Neuroepithelial oxygen chemoreceptors of the zebrafish gills // *J. Physiol.* 2004. V. 560. P. 737–752.
38. Barreiro-Iglesias A., Aldegunde M., Anadón R., Rodicio M.C. Extensive presence of serotonergic cells and fibers in the peripheral nervous system of lampreys // *J. Comp. Neurol.* 2009. V. 512 (4). P. 478–499.
39. Vulesevic B., McNeill B., Perry S.F. Chemoreceptor plasticity and respiratory acclimatization in zebrafish *Danio rerio* // *J. Exp. Biol.* 2006. V. 209. P. 1261–1273.
40. Peers C., Kemp P.J. Acute oxygen sensing: diverse but convergent mechanisms in airway and arterial chemoreceptors // *Respir. Res.* 2001. V. 2. P. 145–149.
41. Porteus C.S., Abdallah S.J., Pollack J., Kumai Y., Kwong R.W.M., Yew H.M., Milsom W.K., Perry S.F. The role of hydrogen sulfide in the control of breathing in hypoxic zebrafish (*Danio rerio*) // *J. Physiol.* 2015. V. 592 (14). P. 3075–3088.
42. Olson K.R. Hydrogen sulfide and oxygen sensing: implications in cardiorespiratory control // *J. Exp. Biol.* 2008. V. 211 (Pt 17). P. 2727–2734.
43. Butler P.J., Taylor E.W. Response of the dogfish (*Scyliorhinus canicula* L.) to slowly induced and rapidly induced hypoxia // *Comp. Biochem. Physiol.* 1971. V. 39A. P. 307–323.
44. Butler P.J., Taylor E.W., Short S. The effect of sectioning cranial nerves V, VII, IX and X on the cardiac response of the dogfish *Scyliorhinus canicula* to environmental hypoxia // *J. Exp. Biol.* 1977. V. 69. P. 233–245.
45. Fritsche R., Nilsson S. Cardiovascular responses to hypoxia in the Atlantic cod, *Gadus morhua* // *Exp. Biol.* 1989. V. 48. P. 153–160.
46. Smith F.M., Jones D.R. Localization of receptors causing hypoxic bradycardia in trout (*Salmo gairdneri*) // *Can. J. Zool.* 1978. V. 56. P. 1260–1265.
47. Daxboeck C., Holeton G.F. Oxygen receptors in the rainbow trout, *Salmo gairdneri* // *Can. J. Zool.* 1978. V. 56. P. 1254–1259.
48. Smith F.M., Davie P.S. Effects of sectioning cranial nerves IX and X on the cardiac response to hypoxia in the coho salmon, *Oncorhynchus kisutch* // *Can. J. Zool.* 1984. V. 62. P. 766–768.
49. Sundin L., Reid S.G., Kalinin A.L., Rantin F.T., Milsom W.K. Cardiovascular and respiratory reflexes: the tropical fish, traira (*Hoplias malabaricus*) O₂ chemoreponses // *Respir. Physiol.* 1999. V. 116 (2–3). P. 181–199.
50. Burlleson M.L., Smatresk N.J. Effects of sectioning cranial nerves IX and X on cardiovascular and ventilatory reflex responses to hypoxia and NaCN in channel catfish // *J. Exp. Biol.* 1990. V. 154. P. 407–420.
51. Coolidge E.H., Ciuhandi C.S., Milsom W.K. A comparative analysis of putative oxygen-sensing cells in the fish gill // *J. Exp. Biol.* 2008. V. 211. P. 1231–1242.
52. Milsom W.K., Brill R.W. Oxygen sensitive afferent information arising from the first gill arch of yellowfin tuna // *Resp. Physiol.* 1986. V. 66. P. 193–203.
53. Burlleson M.L., Milsom W.K. Sensory receptors on the first gill arch of rainbow trout // *Resp. Physiol.* 1993. V. 93. P. 97–110.
54. Sundin L., Reid S.G., Rantin F.T., Milsom W.K. Branchial receptors and cardiorespiratory reflexes in a neotropical fish, the tambaqui (*Colossoma macropomum*) // *J. Exp. Biol.* 2000. V. 203 (Pt 7). P. 1225–1239.
55. Meek J., Nieuwenhuys R. *Holosteans and teleosts* // *The central nervous system of vertebrates, V. 2* / Eds. R. Nieuwenhuys, H.J. ten Donkelaar, C. Nicholson. Berlin: Springer. 1998. P. 759–937.
56. Turesson J., Sundin L. N-methyl-D-aspartate receptors mediate chemoreflex in the shorthorn sculpin *Myoxocephalus scorpius* // *J. Exp. Biol.* 2003. V. 206. P. 1251–1259.

57. Florindo L.H., Leite C.A.C., Kalinin A.H., Reid S.G., Milsom W.K., Rantin F.T. The role of branchial and orobranchial O₂ chemoreceptors in the control of aquatic surface respiration in the neotropical fish tambaqui (*Colossoma masropomum*): progressive responses to prolonged hypoxia // J. Exp. Biol. 2006. V. 209. P. 1709–1715.
58. Saunders R.L., Sutterlin A.M. Cardiac and respiratory responses to hypoxia in the sea raven, *Hemitripterus americanus* and an investigation of possible control mechanisms // J. Fish. Res. Bd Can. 1971. V. 28. P. 491–503.
59. Milsom W.K., Reid S.G., Rantin F.T., Sundin L. Extrabranchial chemoreceptors involved in respiratory reflexes in the neotropical fish *Colossoma macropomum* (the tambaqui) // J. Exp. Biol. 2002. V. 205 (Pt 12). P. 1765–1774.
60. Jones D.R., Milsom W.K. Peripheral receptors affecting breathing and cardiovascular function in non-mammalian vertebrates // J. Exp. Biol. 1982. V. 100. P. 59–91.
61. Johansen K., Lenfant C., Hanson D. Gas exchange in the lamprey, *Entosphenus tridentatus* // Comp. Biochem. Physiol. 1973. V. 44. P. 107–119.
62. Nikinmaa M., Weber R.E. Hypoxic Acclimation in the Lamprey, *Lampetra Fluviatilis*: organismic and erythrocytic responses // J. Exp. Biol. 1984. V. 109. P. 109–119.

Neurophysiological Mechanisms of Respiratory Activity in Cyclostomes and Fish during Aquatic Breathing

E. E. Kolesnikova

A.O. Kovalevsky Institute of Marine Biological Research, Russian Academy of Sciences, Sevastopol, Russia
e-mail: dr-kolesnikova@mail.ru

The review addresses the features of respiratory activity formation in the ancient taxa, cyclostomes and fish, which allowed them to adapt to aquatic habitats with a low oxygen level. The brainstem of cyclostomes and fish contains a basic set of nuclei that provides the establishment of adequate respiratory activity. The latter is mediated by the universal excitatory and inhibitory neurotransmitters (glutamate, GABA, glycine), suggesting the existence of pivotal, evolutionarily conserved mechanisms to reproduce respiratory oscillations. The qualities of water as a habitat with a reduced oxygen tension determine a high significance of gill and extra gill O₂-chemoreceptors which share similar features with highly specialized mammalian O₂-receptors. Neurophysiological details of the respiratory rhythm generator machinery as well as peculiarities of respiratory adaptation to fluctuations in water oxygen tension (P_wO₂) in jawless fishlike cyclostomes and jawed fish corroborate the concept of a close relationship between the evolutionarily “verified” adaptive mechanisms regardless of the level of organization of distinct vertebrate classes.

Keywords: cyclostomes, fish, respiratory rhythm generator, neuroepithelial cells, GABA