

Принято в печать

Тематика статьи в соответствии с рубрикатом журнала: Нейрофизиологические модели нейронных сетей.

УДК 57.51-76; 57.02.001.57

Генерация дыхательного ритма в понто-медуллярной нейросетевой модели

Шевцова Н.А.¹, Маркин С.Н.¹, Рыбак И.А.²

**¹НИИ нейрокибернетики им. А.Б. Когана Ростовского государственного университета
nisms@krinc.ru**

**²Школа биомедицинских исследований, Университет Дрексела, Филадельфия, США
rybak@cbis.ece.drexel.edu**

Описывается нейросетевая модель, построенная на основе имеющихся нейрофизиологических данных и ряде предположений о структурах, участвующих в генерации дыхательного ритма у млекопитающих. В модели имитируются различные группы респираторных нейронов, их функциональные свойства и взаимодействия между ними. В имитационных экспериментах основное внимание уделялось изучению участия групп респираторных нейронов в формировании паттерна дыхательной активности и изменению динамики паттерна в результате различных воздействий. Модель воспроизводит многие сложные феномены, наблюдаемые в нейрофизиологических экспериментах, что косвенным образом поддерживает предположения, использованные при ее построении. Более того, модель позволила сформулировать гипотезу о роли роstralного моста в дыхательных рефlekсах, которая была подтверждена в нейрофизиологических экспериментах.

Generation of respiratory rhythm in ponto-medullary neural network model

Shevtsova N.A.¹, Markin S.N.¹, Rybak I.A.²

**¹A.B. Kogan Research Institute for Neurocybernetics, Rostov State University
nisms@krinc.ru**

**²School of Biomedical Engineering, Science and Health Systems, Drexel University,
Philadelphia, USA
rybak@cbis.ece.drexel.edu**

The neural network model based on existing neurophysiological data and some assumptions about the structures involved into respiratory rhythm generation in mammals is presented. The model simulates different groups of respiratory neurons, their functional properties, and interactions. Computer experiments are focused on study of participation of neuron groups in respiratory activity pattern forming and pattern dynamics changing resulting from different network perturbations/stimulations. The model reproduces many complex experimental phenomena, which supports our assumptions used for model construction. Moreover, the model allowed us to formulate some predictions that then were confirmed in experimental studies.

Введение

Нормальный респираторный ритм у млекопитающих генерируется в нижней части ствола головного мозга при участии нескольких областей продолговатого мозга (*medulla*) и моста (*pons*) [3, 22]. При этом, большинство исследователей полагают, что в генерации ритма и формировании паттерна дыхательной активности наиболее существенную роль играет вентролатеральная область продолговатого мозга. Нейроны, расположенные в других областях ствола головного мозга, и частности, в ядре солитарного тракта (Nucleus Tractus Solitarius, NTS) [3, 10, 11, 16, 17] и в нескольких ядрах моста: парабрахииальном ядре (nucleus parabrachialis medialis, NPBM), ядре Колликера-Фузе (Kölliker-Fuse nucleus, KF) [5, 42, 46], модулируют паттерн дыхательной активности, и вместе с продолговатым мозгом образуют понто-медуллярную нейронную сеть, ответственную за генерацию дыхательного ритма и формирование паттерна дыхательной активности.

Дыхательный цикл состоит из двух основных фаз: фазы вдоха (инспираторной) и фазы выдоха (экспираторной). Фазу выдоха в свою очередь разделяют на две части: ранняя (пост-инспираторная) и поздняя (активный выдох). Дыхательные нейроны классифицируются разными способами. В частности, они могут классифицироваться по моменту активации в процессе дыхательного цикла и паттерну их активности. В соответствии с этим, в продолговатом мозге различают следующие основные группы дыхательных нейронов: (1) ранние инспираторные (early-inspiratory, early-I); которые резко активируются в начале фазы вдоха, и частота генерации импульсов которых убывает к концу фазы; (2) инспираторные, частота генерации импульсов которых возрастает к концу фазы вдоха (ramp-inspiratory, ramp-I); (3) поздние инспираторные (late-inspiratory, late-I), которые кратковременно активируются в самом конце фазы вдоха; (4) пост-инспираторные (post-inspiratory, post-I), резко активирующиеся в начале фазы выдоха, частота генерации импульсов у которых убывает, и генерация импульсов прекращается в поздней части фазы выдоха; (5) поздние экспираторные, которые активны в поздней части фазы выдоха с нарастающей частотой генерации импульсов (augmenting expiratory, aug-E); (6) пре-инспираторные (pre-inspiratory, pre-I), которые активируются в конце фазы выдоха и имеют переменный паттерн активности [11, 29, 30]. В свою очередь, нейроны моста демонстрируют либо тоническую, либо респираторно

модулированную активность, причем последняя может быть инспираторно-, экспираторно-, либо инспираторно-экспираторно модулированной [3, 11].

Согласно сетевой концепции, дыхательный ритм генерируется в результате последовательного переключения фаз: вдох/выдох и выдох/вдох за счет взаимодействия нейронных популяций, причем существенным компонентом этого взаимодействия являются тормозные связи между отдельными популяциями. При этом, механизм переключения вдох/выдох более изучен и может являться результатом либо взаимного торможения между популяциями нейронов early-I и post-I BötC [7], либо посредством популяции нейронов late-I [3, 11, 25, 30, 32]. Механизм переключения выдох/вдох изучен мало, и для него до сих пор не существует общепринятого объяснения. Одно из потенциально возможных объяснений было предложено Рихтером [30] о том, что в этом механизме существенную роль играет популяция нейронов pre-I. Однако данное предположение требует дополнительных теоретических и экспериментальных исследований. Следует также отметить, что на активность респираторной нейронной сети существенное влияние оказывает обратная связь от легких. Увеличение объема легких активирует рецепторы растяжения легких (pulmonary stretch receptors, PSR), которые проецируются на P-клетки (P-cells) из NTS (и далее в продолговатый мост и мост) и инициирует рефлекс Херинга-Брейера (Hering-Breuer), заключающийся в прерывании вдоха и продлении выдоха [3, 10, 11]. Недавние исследования Хайджи с коллегами [14, 25] показали, что обратная связь от легких, также как и влияние моста на респираторные области продолговатого мозга могут участвовать в механизме переключения фаз вдох/выдох [25].

В последнее время широко дискутируется вопрос о том, что ритмическая активность всего дыхательного центра определяется собственной ритмической активностью нейронов pre-BötC (пейсмекерная и гибридная гипотезы), которые являются “ядром” дыхательной сети [27]. Действительно, в ряде экспериментов было показано, что нейроны этой области демонстрируют эндогенную ритмическую активность, которая сохраняется после блокады торможения, что, казалось бы, опровергает сетевую гипотезу [19, 21, 27, 41]. Однако, многие исследователи полагают, что такой ритм существенно отличается от нормального и соответствует по своим параметрам затрудненному дыханию, или так называемому гаспингу (*gasping*) [3, 16, 23, 42, 46]. Кроме того, прежние модели, построенные на базе

сетевой концепции [32, 33], успешно воспроизводили дыхательные рефлексы и многие системные эксперименты, которые не воспроизводятся в рамках пейсмекерной/гибридной концепций. После длительных дискуссий в литературе большинство исследователей сошлись во мнении, что механизмы генерации дыхательного ритма являются более сложными и в зависимости от условий определяются либо сетевой организацией взаимодействующих популяций дыхательных нейронов, либо пейсмекерными свойствами нейронов pre-BötC [34, 35]. Однако вопрос о том, какие условия определяют этот механизм в каждом конкретном случае, и как происходит переключение с одного режима работы дыхательной сети на другой, остается в значительной степени открытым.

Как уже упоминалось ранее, хотя основным центром генерации дыхательного ритма является продолговатый мозг, мост оказывает существенное влияние на паттерн дыхательной активности [16]. Уже в ранних работах Лумсдена [22] и ряде более поздних исследований было показано, что удаление роstralного моста, так же как и воздействие на некоторые его области преобразует нормальное дыхание в *apneusis* – аномальную респираторную активность, характеризуемую бесконечной или очень длинной инспираторной фазой, в то время как полное удаление моста восстанавливает ритмическую активность, паттерн которой, однако, отличается от нормального и соответствует гаспингу [3, 16, 23, 42, 46]. Это свойственно в первую очередь препаратам *in vitro* [19, 21, 27, 41], из чего следует, что препараты, не включающие мост, не могут воспроизвести нормальный паттерн дыхательной активности [7, 44]. Кроме того, такие препараты не могут воспроизвести *apneusis*, что так же согласуется с предположением, что генерация дыхательного ритма в таких препаратах отличается от нормальной. Все эти факты поддерживают предположение о том, что определенные области моста являются существенной частью нейронной структуры, ответственной за генерацию нормального дыхательного ритма [5, 34, 35, 42, 43-45, 46].

Нейросетевая модель генерации дыхательного ритма, представленная в настоящей статье, построена на основе нейрофизиологических данных и представлений, описанных выше, и включает медуллярный компонент, имитирующий дыхательные области продолговатого мозга, и понтинный компонент. В модели рассматриваются различные группы дыхательных нейронов с учетом их функциональных свойств и взаимодействий между ними. В компьютерных экспериментах исследуется функционирование модели в

различных условиях, и ее поведение сравнивается с результатами соответствующих нейрофизиологических экспериментов. Основное внимание уделяется участию различных групп нейронов в формировании паттерна дыхательной активности и проблеме изменения паттерна в результате различных воздействий.

1. Описание модели

Модель (Рис. 1) содержит взаимодействующие между собой популяции респираторных нейронов, характерные для росто-вентро-латеральной части продолговатого мозга и моста *in vivo*. Продолговатый мозг подразделяется на несколько подобластей: ростральную и каудальную вентральные респираторные группы (rostral and caudal ventral respiratory group, rVRG и cVRG, соответственно), пре-Ботзингеров комплекс (pre-Bötzinger Complex, pre-BötC) и Ботзингеров комплекс (Bötzinger Complex, BötC) [3, 27, 30]. Нейроны в этих областях различаются по своим внутренним свойствам, паттернам активности и т.д. (см. **Введение**). Медуллярный компонент модели включает три основные группы респираторных нейронов продолговатого мозга: rVRG, pre-BötC и BötC. Каждая из респираторных групп в модели представлена популяциями нейронов, тип которых доминирует в данной группе. Таким образом, медуллярная часть модели включает следующие нейронные популяции: ramp-I и late-I (обе в rVRG); early-I и pre-I (в pre-BötC); post-I и aug-E (в BötC). Понтинный компонент модели условно подразделяется на ростральную (rPons) и каудальную (cPons) части. При построении модели предполагалось, что нейронные популяции в rPons осуществляют функции респираторных областей, расположенных в дорсо-латеральном и вентро-латеральном мосте. cPons в модели имитирует часть ретикулярной формации моста, которая частично обеспечивает возбудительный тонический вход к продолговатому мозгу. Понтинная часть модели включает следующие нейронные популяции: инспираторно модулированную (I-mod), экспираторно модулированную (E-mod), две отдельные инспираторно-экспираторно модулированные (IE₁-mod и IE₂-mod) (в rPons), а также тоническую (tonic, в cPons) популяции.

Рис. 1
примерно
здесь

Одиночные нейроны в сети моделируются на основе модели Ходжкина-Хаксли (см. Приложение) и имитируют биофизические свойства и кинетику ионных каналов,

характерные для респираторных нейронов *in vitro*. А именно, при описании быстрого и медленного натриевых токов использовались экспериментальные данные, полученные недавно при исследовании нейронов росто-вентро-латеральной области продолговатого мозга крысы [36]; высоко- и низко-пороговые кальциевые токи описываются на основе результатов Эльсена и Рамиреса [9]; внутриклеточная динамика кальция базируется на данных Фрермана [12]; другие параметры взяты из предыдущих моделей [31-33, 37, 39]. Вышеперечисленные данные определяли средние значения параметров нейронов в каждой из популяций (Приложение 2). Каждая популяция состояла из 20-50 нейронов, параметры которых распределялись по популяции относительно средних значений согласно нормальному закону с дисперсией, равной 10%-12% от соответствующих средних.

Совокупность ионных каналов в популяциях в медуллярной части модели выбиралась по аналогии с предыдущими работами [31-33, 37, 39]. В понтинной части модели, в связи с отсутствием экспериментальных данных, мы ограничились набором каналов, минимально необходимых для генерации нейронной импульсной активности (см. Приложения 1, 2).

Имеющиеся в настоящее время данные о связях между реальными нейронными популяциями, участвующими в генерации респираторного ритма, очень ограничены. Поэтому в модели связи между нейронными популяциями, о которых имеются опубликованные данные, вводились на их основе, а при отсутствии экспериментальных данных связи определялись так, чтобы поддержать механизмы переключений фаз вдох/выдох и выдох/вдох. Коэффициенты связей между элементами модели приведены в Приложение 2.

В модели нейронные взаимодействия внутри rVRG (т.е., между популяциями ramp-I и late-I), популяцией early-I из pre-BötC и между популяциями, принадлежащими rVRG и BötC, являются базовыми для механизма переключения вдох/выдох. При этом, популяция late-I играет ключевую роль в данном переключении, обеспечивая тормозное воздействие на популяцию early-I [3, 4, 14, 25, 29, 30, 32]. Это, в свою очередь, растормаживает популяцию post-I, что завершает переключение на фазу выдоха. Взаимодействия между популяциями BötC, а также популяцией post-I, принадлежащей BötC, и популяцией pre-I, принадлежащей pre-BötC, являются определяющими в механизме переключения выдох/вдох, причем переключение на фазу вдоха (и, соответственно, выключение фазы

выдоха) осуществляется популяцией pre-I [30]. Во время фазы выдоха популяция pre-I тормозится популяцией post-I, однако это торможение постепенно уменьшается, поскольку частота генерации импульсов у популяции post-I убывает с одной стороны за счет адаптации, обусловленной свойствами низко-порогового кальциевого тока CaL, и с другой стороны за счет торможения от популяции aug-E. В какой-то момент популяция pre-I выходит из торможения и, в свою очередь, инициирует активацию популяций early-I и ramp-I, что завершает переключение на фазу вдоха.

Между популяцией ramp-I из продолговатого мозга и мостовыми популяциями I-mod и IE₁-mod, а также популяцией post-I и IE₁-mod и E-mod в модели установлены реципрокные возбуждательные связи, что обеспечивает инспираторную, экспираторную или инспираторно-экспираторную модуляции активности соответствующих популяций моста. Таким образом, мы предполагаем существование топически организованного бидирекционального отображения между областями из rVRG-BötC в продолговатом мозге и соответствующими респираторными областями рострального моста [13, 24, 40]. В то же время, некоторые понтинные популяции, в частности, популяция IE₂-mod в нашей модели, могут получать возбуждение от афферентов рецепторов растяжения легких (через R-клетки из NTS) и вносить свой вклад в рефлекс Херинга-Брейера. Кроме того, мы предполагаем, что ретикулярные нейроны каудального моста (тоническая популяция) обеспечивают дополнительный тонический вход для респираторных нейронов продолговатого мозга.

Интегральная активность медуллярных популяций ramp-I и pre-I рассматривается в модели в качестве активности диафрагмального и подъязычного нервов, соответственно. В систему включены упрощенные модели легких и медленно адаптирующихся PSR для того, чтобы обеспечить обратную связь от легких на понто-медуллярную нейронную сеть (упрощенное представление активности блуждающего нерва). Эта связь влияет на работу популяций, которые являются ключевыми в механизмах переключений дыхательных фаз, а именно, активирует популяции late-I, post-I и ramp-I и тормозит популяцию early-I и, таким образом, обеспечивает регуляцию продолжительности дыхательных фаз за счет рефлекса Херинга-Брейера. Кроме того, обратная связь от легких подавляет активность тех популяций моста, которые получают возбуждение от продолговатого мозга (популяции I-mod, IE₁-mod, E-mod). Таким образом, механизмы переключений фаз в модели

оперируют под влиянием как входа от моста, так и обратной связи от легких, которые оба возбуждают популяции late-I, post-I и ramp-I, что согласуется с экспериментальными данными [14, 25]. Значения коэффициентов связей между элементами модели представлены в Приложении 2.

2. Сравнение результатов модельных экспериментов и нейрофизиологических данных

Компьютерные эксперименты продемонстрировали, что модель стабильно генерирует нормальный “дыхательный ритм” и воспроизводит реалистичные паттерны активности индивидуальных респираторных нейронов и диафрагмального и подъязычного нервов (см. Рис. 2А). В частности, частота генерации импульсов отдельных нейронов из популяции ramp-I увеличивается от начала к концу вдоха, также как и активность диафрагмального нерва, в качестве которой в модели рассматривается интегральная активность популяции ramp-I (Рис. 2А), что характерно для нормального дыхания.

Рис. 2
примерно
здесь

Рефлекс Херинга-Брейера в модели обеспечивается обратной связью от легких, имитирующей в модели влияние блуждающего нерва. Данная обратная связь способствует увеличению возбудимости нейронов популяции late-I за счет (1) прямого возбуждающего входа, (2) опосредованного возбуждения от популяции ramp-I и (3) уменьшения торможения от популяции early-I (см. Рис. 1). Разрыв обратной связи (“ваготомия”) приводит к увеличению амплитуды и продолжительности разрядов диафрагмального нерва (Рис. 2В), что отражает потерю рефлекса Херинга-Брейера. Все модельные эксперименты, описанные далее, проводились на модели с разорванной обратной связью от легких, что имитирует нейрофизиологические эксперименты с ваготомизированными животными.

Стимуляция блуждающего нерва. Слабая непрерывная стимуляция блуждающего нерва после “ваготомии” укорачивает вдох и удлиняет выдох (Рис. 3А), что хорошо согласуется с экспериментальными данными [3, 10, 11, 15]. В то же время сильный продолжительный стимул приводит к исчезновению ритма (см. Рис. 3В), что соответствует нейрофизиологическим экспериментам (“*post-inspiratory apnea*”, [15, 20, 28]). Кратковременная стимуляция блуждающего нерва во время фазы вдоха прерывает ее

(первый стимул на Рис. 3С), причем порог этого прерывания убывает, если стимул сдвигать к концу фазы (ср. второй и третий стимулы на Рис. 3С), так же как и в нейрофизиологических экспериментах [2, 3, 10, 11]. Далее, кратковременная стимуляция блуждающего нерва в ранней части фазы выдоха удлиняет его (первый стимул на Рис. 3D), в то время как стимуляция того же нерва в поздней части фазы не оказывает заметного влияния на ее длительность (второй стимул на Рис. 3D), что также согласуется с экспериментальными результатами [11, 18, 28].

Рис. 3
примерно
здесь

Стимуляция понтинных популяций. Переключение респираторных фаз при разорванной обратной связи от легких осуществляется теми же механизмами, что и при интактной связи [25]. В то же время, разрыв обратной связи от легких прекращает ее подавляющее воздействие на понтинные популяции I-mod, E-mod и IE₁-mod (см. Рис. 1) и, как следствие, усиливает роль этих популяций в переключении респираторных фаз, что демонстрируется в следующей серии экспериментов. Короткая стимуляция популяции IE₁ прерывает фазу вдоха (Рис. 4А). В нейрофизиологических экспериментах подобный эффект демонстрируется при стимуляции рострального моста (например, областей NРВМ/КF, которые содержат много инспираторно- и инспираторно/эксираторно модулированных нейронов [1, 3, 11, 14, 16, 22, 25, 46]). Непрерывная стимуляция популяции IE₁-mod укорачивает фазу вдоха и удлиняет фазу выдоха (Рис. 4В), тогда как аналогичная стимуляция популяции E-mod удлиняет фазу выдоха и не влияет на фазу вдоха (Рис. 4С). В нейрофизиологических экспериментах подобный эффект был продемонстрирован при стимуляции вентро-латерального моста, который содержит много эксираторно модулированных нейронов [17].

Рис. 4
примерно
здесь

Эксперименты с повреждением/удалением моста. Начиная с классической работы Лумсдена [22], многие исследования показывают, что удаление рострального моста или химическая блокада отдельных его респираторных областей преобразует нормальный дыхательный ритм в *apneusis*, характеризуемый одной бесконечной или несколькими очень длинными фазами вдоха, что особенно характерно для ваготомизированных животных [3, 16, 23, 42, 43, 46]. Подобным же образом, удаление rPons в нашей модели преобразует нормальный дыхательный ритм в активность с бесконечной или очень длинными фазами вдоха, как правило, нерегулярной длины, чередующимися с фазами выдоха нормальной длины (Рис. 5А, В). При полном удалении моста в модели

восстанавливается ритмическая активность, паттерн которой, однако, отличается от нормального и соответствует гаспингу (Рис. 5С), что также согласуется с нейрофизиологическими экспериментами [22, 42, 43].

Рис. 5
примерно
здесь

Стимуляция блуждающего нерва при удаленном ростральном мосте. При удалении rPons длинные фазы вдоха, характерные для *apneusis* (Рис. 6А), прерываются кратковременной стимуляцией блуждающего нерва (Рис. 6В), что соответствует нейрофизиологическим экспериментам [3, 14, 22], в то время как длительная стимуляция того же нерва восстанавливает ритмическую активность (Рис. 6С), что также согласуется с экспериментальными результатами [16].

Рис. 6
примерно
здесь

3. Обсуждение результатов.

Как показало проведенное исследование, модель стабильно генерирует нормальный дыхательный ритм и воспроизводит многие сложные феномены, наблюдаемые в нейрофизиологических экспериментах.

Наиболее интересным представляется результат, касающийся участия различных дыхательных областей головного мозга в формировании паттерна дыхательной активности, в частности, модель подтверждает предположение о том, что при нормальных условиях *in vivo*, респираторный ритм генерируется дыхательной нейронной сетью, включающей как области продолговатого мозга, так и мост, взаимодействующие между собой. Следовательно, хотя pre-BötC и является необходимой частью этой сети (различные воздействия на эту область могут нарушать генерацию респираторного ритма), его собственная ритмическая активность во время нормального дыхания подавлена взаимодействиями между продолговатым мозгом и мостом. В частности, в модели предполагается, что мостовые входы в продолговатый мозг активируют нейроны популяции post-I, что в свою очередь, обеспечивает фазическое торможение популяции pre-I, принадлежащей pre-BötC. Кроме того, после выхода этой популяции из торможения тонический вход от cPons поддерживает возбуждение этой популяции выше уровня, необходимого для проявления ее пейсмекерных свойств. Однако, собственная ритмическая активность нейронов из популяции pre-BötC проявляется при полном удалении моста и, как следствие, исчезновении возбуждающего входа от него на

популяцию pre-BötC. Аналогичным образом, пейсмекерные свойства реальных нейронов из pre-BötC могут проявиться при определенных условиях, например, *in vitro*, из-за отсутствия возбуждающих входов от моста вследствие его удаления или во время гипоксии *in vivo* [34, 35, 37, 43].

На рис. 7 нормальный паттерн дыхательной активности, генерируемый в модели с интактным мостом (А), сравнивается с паттерном, характерным для гаспинга, полученным при полном удалении моста (В). Удаление rPons уменьшает возбуждающий вход на нейроны популяции post-I и, следовательно, уменьшает фазическое тормозное влияние этих нейронов на популяцию pre-I из pre-BötC (см. Рис. 1). В свою очередь, удаление sPons уменьшает возбуждающий тонический вход на медуллярную часть модели и, в частности, на популяцию pre-I (см. Рис. 1). Оба перечисленные воздействия ведут к проявлению пейсмекерных свойств нейронов популяции pre-I, принадлежащей pre-BötC [37, 39]. В результате пейсмекерная активность нейронов этой популяции распространяется на всю медуллярную сеть и приводит к разряду диафрагмального нерва, паттерн которого аналогичен паттерну при гаспинге (Рис. 5С, 7В) и характерен также для записей *in vitro* [34, 35, 37, 39, 43]. Помимо специфического изменения паттерна активности от нарастающего к убывающему при удалении моста в наших модельных экспериментах наблюдается проявление еще двух важных признаков, существенно различающихся при нормальном дыхании и гаспинге. Во-первых, гаспинг характеризуется существенным уменьшением активности в первой части фазы выдоха [26, 43], что наблюдается и в модели (ср. активность популяции post-I на Рис. 7А и 7В). Во-вторых, переход от нормального дыхания к гаспингу сопровождается значительным уменьшением задержки между активацией как отдельных нейронов популяций pre-I и ramp-I, так и между интегральными активностями этих популяций, имитирующими в нашей модели разряды диафрагмального и подъязычного нервов, что недавно было обнаружено в нейрофизиологических экспериментах [26, 43, 45].

Рис. 7
примерно
здесь

Таким образом, модельные эксперименты не только поддерживают предположение ряда исследователей [5, 34, 35, 42-46] о том, что определенные области моста являются существенной частью нейронной сети, ответственной за генерацию нормального дыхательного ритма, но и предлагают объяснение, каким образом происходит

переключение с нормального режима работы на пейсмекерный в результате полного удаления моста, что свойственно экспериментам *in vitro* [34, 35, 37, 43].

Структура модели позволяет также сформулировать предположение о роли роstralного моста в обеспечении инспираторно-тормозных и экспираторно-возбудительных рефлексов, независимых от рефлекса Херинга-Брейера, и частично подавляемых обратной связью от легких. Как видно из Рис. 1, популяция post-I является ключевой в обоих механизмах переключений фаз (как вдох/выдох, так и выдох/вдох). Далее, нейроны этой популяции функционируют под контролем обратных связей как от легких, так и от rPons, а именно, возбуждаются как афферентами блуждающего нерва, так и понтинными популяциями E-mod, IE₁-mod и IE₂-mod. Данный факт позволяет сформулировать предположение о том, что роstralный мост оказывает влияние на длину респираторных фаз (посредством влияния на популяцию post-I) аналогично влиянию обратной связи от легких и независимо от последней, и таким образом обеспечивает инспираторно-тормозные и экспираторно-возбудительные рефлексы, независимых от рефлекса Херинга-Брейера. Данное предположение было затем подтверждено в нейрофизиологических экспериментах [38].

3. Заключение

Данная работа представляет собой первую попытку построения нейросетевой модели генерации дыхательного ритма, включающей как продолговатый мозг, так и мост, взаимодействующие между собой. Кроме того, при построении модели мы попытались учесть известные нейрофизиологические данные как о внутренних свойствах одиночных респираторных нейронов, так и имеющуюся на настоящий момент информацию о взаимодействии популяций, участвующих в генерации дыхательного ритма, и, хотя бы в упрощенном виде, учесть взаимодействия на системном уровне. Однако, существующие на настоящий момент нейрофизиологические данные о структурно-функциональных свойствах и особенно об организации взаимодействий между структурами, участвующих в генерации дыхательного ритма, очень ограничены, поэтому модель, представленная в данной статье, основана на целом ряде предположений и упрощений относительно как нейронных механизмов продолговатого мозга (включая механизмы переключения

дыхательных фаз), так и взаимодействий между продолговатым мозгом и мостом. Тем не менее, модель воспроизводит результаты многих, довольно сложных нейрофизиологических экспериментов, касающиеся изменения дыхательного моторного паттерна в результате различных воздействий на мост и блуждающий нерв, что косвенным образом поддерживает предположения, использованные при ее построении. Далее, модельные эксперименты поддерживают гипотезу, выдвинутую по результатам нейрофизиологических экспериментов, а именно, предположение о роли моста в генерации нормальной дыхательной активности и объясняют, каким образом может происходить переключение с нормального режима генерации дыхательного ритма на пейсмекерный. Более того, модель позволила сформулировать предположение об участии ростральной части моста в обеспечении инспираторно-тормозных и экспираторно-возбудительных рефлексов, которая подтвердилась в дальнейшем в нейрофизиологических экспериментах [38].

Работа выполнялась в рамках договора о творческом сотрудничестве между НИИ нейрокибернетики им. А.Б. Когана Ростовского госуниверситета, Ростов-на-Дону, Россия и Школой биомедицинских исследований, Университет Дрексела, Филадельфия, США и частично поддерживалась грантами NSF (0091942) и NIH (NS046062-02 and HL072415-01).

Список литературы

1. *Bertrand, F., Hugelin, A.* Respiratory synchronizing function of nucleus parabrachialis medialis: pneumotoxic mechanisms; - J. Neurophysiol. 1971, 34, pp. 189-207.
2. *Clark, F.J., Euler, C. von.* On the regulation of depth and rate of breathing; - J. Physiol., London 1972, 222, pp. 267-295.
3. *Cohen, M.I.* Neurogenesis of respiratory rhythm in the mammal; - Physiol. Rev. 1979, 59, pp. 1105-1173.
4. *Cohen, M.I., Huang, W.-X., Barnhardt, R., See, W.R.* Timing of medullary late-inspiratory neuron discharges: Vagal afferent effects indicate possible off-switch function; - J. Neurophysiol. 1993, 69, pp. 1784-1787.
5. *Dick, T.E., Bellingham, M.C., Richter, D.W.* Pontine respiratory neurons in anesthetized cats; - Brain Res. 1994, 636, pp. 259-269.
6. *Dick, T.E., Dutschmann, M., Paton, J.F.R.* Post-hypoxic frequency decline characterized in the rat working heart brainstem preparation; - Adv. Exp. Med. Biol. 2001, 99, pp. 247-254.
7. *Duffin, J.* A commentary on eupnoea and gasping; - Respir. Physiol. Neurobiol. 2003, 139, pp. 105-111.
8. *Dutschmann, M., Wilson, R.J.A., Paton, J.F.R.* Respiratory activity in the neonatal rat; - Autonom. Neurosci. 2000, 84, pp. 19-29.
9. *Elsen, F.P., Ramirez, J.* Calcium currents of rhythmic neurons recorded in the isolated respiratory network of neonatal mice; - J. Neurosci. 1998, 18, pp. 10652-10662.
10. *Euler, C. von.* Brainstem mechanism for generation and control of breathing pattern; - In: Chernack, N.S, Widdicombe, J.G. (Eds.), Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System, Vol. II: Control of Breathing, American Physiological Society, Washington, DC 1986, pp. 1-67.
11. *Feldman, J.L.* Neurophysiology of breathing in mammals; - In: Bloom, F.E. (Ed.), Handbook of Physiology, Section 1: The Nervous System, Vol. IV: Intrinsic Regulatory Systems of the Brain, American Physiological Society, Bethesda, MD 1986, pp. 463-524.
12. *Frermann, D., Keller, B.U.D., Richter, D.W.* Calcium oscillations in rhythmically active respiratory neurones in the brainstem of the mouse; - J. Physiol., London 1999, 515, pp. 119-131.

13. *Gaytán, S.P., Calero, F., Núñez-Abades, P.A., Morillo, A.M., Pasaro, R.* Pontomedullary efferent projections of the ventral respiratory neuronal subsets of the rat; - *Brain Res.* 1997, Bull. 42, pp. 323-334.
14. *Haji, A., Okazaki, M., Yamazaki, H., Takeda, R.* Physiological properties of late inspiratory neurons and their possible involvement in inspiratory off-switching in cats; - *J. Neurophysiol.* 2002, 87, pp. 1057-1067.
15. *Hayashi, F., Coles, S.K., McCrimmon, D.R.* Respiratory neurons mediating the Breuer-Hering reflex prolongation of expiration in rat; - *J. Neurosci.* 1996, 16, pp. 6526-6536.
16. *Jodkowski, J., Coles, S., Dick, T.E.* A 'pneumotaxic centre' in rats; - *Neurosci. Lett.* 1994, 172, pp. 67-72.
17. *Jodkowski, J., Coles, S., Dick, T.E.* Prolongation in expiration evoked from ventrolateral pons of adult rats; - *J. Appl. Physiol.* 1997, 82, pp. 377-381.
18. *Knox, C.K.* Characteristics of inflation and deflation reflexes during expiration in the cat; - *J. Neurophysiol.* 1973, 36, pp. 284-295.
19. *Koshiya, N., Smith, J.C.* Neuronal pacemaker for breathing visualized in vitro; - *Nature* 1999, 400, pp. 360-363.
20. *Lawson, E.E.* Prolonged central respiratory inhibition following reflex-induced apnea; - *J. Appl. Physiol.* 1981, 50, pp. 844-879.
21. *Lieske, S.P., Thoby-Brisson, M., Telgkamp, P., Ramirez, J.M.* Reconfiguration of the neural network controlling multiple breathing patterns: eupnea, sighs and gasps; - *Nature Neurosci.* 2000, 3, pp. 600-607.
22. *Lumsden, T.* Observations on the respiratory centres in the cat; - *J. Physiol., London*, 1923, 57, pp. 153-160.
23. *Morrison, S.F., Cravo, S.L., Wilfehrt, H.M.* Pontine lesions produce apneusis in the rat; - *Brain Res.* 1994, 652, pp. 83-86.
24. *Núñez-Abades, P.A., Spielmann, J.M., Barrionuevo, G., Cameron, W.E.* In vitro electrophysiology of developing genioglossal motoneurons in the rat; - *J. Neurophysiol.* 1993, 70, pp. 1401-1411.
25. *Okazaki, M., Takeda, R., Yamazaki, H., Haji, A.* Synaptic mechanisms of inspiratory off-switching evoked by pontine pneumotaxic stimulation in cats; - *Neurosci. Res.* 2002, 44, pp. 101-110.

26. *Peever, J.H., Mateika, J.H., Duffin, J.* Respiratory control of hypoglossal motoneurons in the rat; - *Pflügers Arch.* 2001, 442, pp. 78-86.
27. *Rekling, J.C., Feldman, J.L.* Pre-Bötzinger complex and pacemaker neurons: hypothesized site and kernel for respiratory rhythm generation; - *Ann. Rev. Physiol.* 1998, 60, pp. 385-405.
28. *Remmers, J.E., Richter, D.W., Ballantyne, D., Bainton, C.R., Klein, J. P.* Reflex prolongation of stage I of expiration; - *Pflügers Arch.* 1986, 407, pp. 190-198.
29. *Richter, D., Ballantyne, D., Remmers, J.E.* How is the respiratory rhythm generated? A model; - *News Physiol. Sci.* 1986, 1, pp. 109-112.
30. *Richter, D.W.* Neural regulation of respiration: rhythmogenesis and afferent control; - In: Gregor, R., Windhorst, U. (Eds.), *Comprehensive Human Physiology, Vol. II*, Springer-Verlag, Berlin 1996, pp. 2079-2095.
31. *Rybak, I.A., Paton, J.F.R., Schwaber, J.S.* Modeling neural mechanisms for genesis of respiratory rhythm and pattern: I. Models of respiratory neurons; - *J. Neurophysiol.* 1997a, 77, pp. 1994-2006.
32. *Rybak, I.A., Paton, J.F.R., Schwaber, J.S.* Modeling neural mechanisms for genesis of respiratory rhythm and pattern: II. Network models of the central respiratory pattern generator; - *J. Neurophysiol.* 1997b, 77, pp. 2007-2026.
33. *Rybak, I.A., Paton, J.F.R., Schwaber, J.S.* Modeling neural mechanisms for genesis of respiratory rhythm and pattern: III Comparison of model performances during afferent nerve stimulation; - *J. Neurophysiol.* 1997c, 77, pp. 2027-2039.
34. *Rybak, I.A., St.-John, W.M., Paton, J.F.R.* Models of neuronal bursting behavior: Implications for in vivo versus in vitro respiratory rhythmogenesis; - *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001, 499, pp. 159-164.
35. *Rybak, I.A., Paton, J.F.R., Rogers, R.F., St.-John, W.M.* Generation of the respiratory rhythm: state-dependency and switching; - *Neurocomputing* 2002, 44-46, pp. 603-612.
36. *Rybak, I.A., Ptak, K., Shevtsova, N.A., McCrimmon, D.R.* Sodium currents in neurons from the rostroventrolateral medulla of the rat; - *J. Neurophysiol.* 2003a, 90, pp. 1635-1642.

37. Rybak, I.A., Shevtsova, N.A., St.-John, W.M., Paton, J.F.R., Pierrefiche, O. Endogenous rhythm generation in the pre-Bötzinger complex and ionic currents: Modelling and in vitro studies; - Eur. J. Neurosci. 2003b, 18, pp. 239-257.
38. Rybak, I.A., Shevtsova, Paton, J.F.R., Dick, T.E., St.-John, W.M., Mörshel, M., Dutchman, M. Modeling the ponto-medullary respiratory network; - Respir. Physiol. Neurobiol. 2004 (in press).
39. Rybak, I.A., Shevtsova, N.A., Ptak, K., McCrimmon, D.R. Intrinsic bursting activity in the pre-Bötzinger Complex: Role of persistent sodium and potassium currents; - Biol. Cybern. 2004, 90, pp. 59-74.
40. Saito, Y., Tanaka, I., Ezure, K. Morphology of the decrementing expiratory neurons in the brainstem of the rat; - Neurosci. Res. 2002, 44, pp. 141-153.
41. Smith, J.C., Ellenberger, H.H., Ballanyi, K., Richter, D.W., Feldman, J.L. Pre-Bötzinger complex: A brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals; - Science 1991, 254, pp. 726-729.
42. St.-John, W.M. Neurogenesis of patterns of automatic ventilatory activity; - Prog. Neurobiol. 1998, 56, pp. 97-117.
43. St.-John, W.M., Rybak, I.A., Paton, J.F.R. Potential switch from eupnea to fictive gasping after blockade of glycine transmission and potassium channels; - Am. J. Physiol. (Integr. Comp. Physiol.) 2002, 283, pp. R721-R731.
44. St.-John, W.M., Paton, J.F.R. Defining eupnea; - Respir. Physiol. Neurobiol. 2003a, 139, pp. 97-103.
45. St.-John, W.M., Paton, J.F.R. Respiratory-modulated neuronal activities of the rostral medulla which may generate gasping; - Respir. Physiol. Neurobiol. 2003b , 135, pp. 97-101.
46. Wang, W., Fung, M.-L., St –John, W.M. Pontile regulation of ventilatory activity in the adult rat; - J. Appl. Physiol. 1993, 74, pp. 2801-2811.

Приложение 1

Модель одиночного нейрона

В соответствии с моделью Ходжкина-Хаксли, мембранный потенциал нейрона V описывается следующим образом:

$$C \cdot \frac{d}{dt} V = -\sum_i g_i \cdot (V - E_i), \quad (1)$$

где C – емкость мембраны; g_i и E_i – проводимость и равновесный потенциал для ионного канала i , соответственно. В модели использовались следующие ионные токи: быстрый натриевый ток I_{Naf} , максимальная проводимость \bar{g}_{Naf} ; медленный натриевый ток I_{NaP} , максимальная проводимость \bar{g}_{NaP} ; калиевый ток I_K , максимальная проводимость \bar{g}_K ; низко-пороговый кальциевый ток I_{CaL} , максимальная проводимость \bar{g}_{CaL} , высоко-пороговый кальциевый ток I_{CaT} , максимальная проводимость \bar{g}_{CaT} ; кальциево-зависимый калиевый ток $I_{K,Ca}$, максимальная проводимость $\bar{g}_{K,Ca}$, и ток утечки I_{leak} с постоянной проводимостью g_{leak} . Ионные токи, использованные в модели, вычислялись следующим образом:

$$\begin{aligned} I_{Naf} &= \bar{g}_{Naf} \cdot m_{Naf}^3 \cdot h_{Naf} \cdot (V - E_{Na}); \\ I_{NaP} &= \bar{g}_{NaP} \cdot m_{NaP} \cdot h_{NaP} \cdot (V - E_{Na}); \\ I_K &= \bar{g}_K \cdot m_K^4 \cdot (V - E_K); \\ I_{CaL} &= \bar{g}_{CaL} \cdot m_{CaL} \cdot (V - E_{Ca}); \\ I_{CaT} &= \bar{g}_{CaT} \cdot m_{CaT} \cdot h_{CaT} \cdot (V - E_{Ca}); \\ I_{K,Ca} &= \bar{g}_{K,Ca} \cdot m_{K,Ca} \cdot (V - E_K); \\ I_{leak} &= g_{leak} \cdot (V - E_{leak}), \end{aligned} \quad (2)$$

где \bar{g}_i – максимальная проводимость канала i ; m_i и h_i – переменные, определяющие активацию и инактивацию соответствующего канала; E_i – равновесный потенциал ионного канала i . Значения максимальных проводимостей по популяциям и равновесных потенциалов, использованные в модели, приведены в Табл. 1, 2 Приложения 2.

Переменные активации и инактивации m_i и h_i описываются следующими дифференциальными уравнениями:

$$\begin{aligned}\tau_m(V) \cdot \frac{d}{dt} m &= m_\infty(V) - m ; \\ \tau_h(V) \cdot \frac{d}{dt} h &= h_\infty(V) - h ,\end{aligned}\tag{3}$$

где $m_{\infty i}$ и $h_{\infty i}$ (устойчивые значения переменных m_i и h_i) и их постоянные времени τ_{m_i} и τ_{h_i} зависят в общем случае от мембранного потенциала V и/или, в некоторых случаях, от концентрации кальция (Ca) внутри клетки. Динамика внутренней концентрации кальция моделировалась так же, как в [31]. Формулы, описывающие активацию, инактивацию и соответствующие постоянные времени для ионных каналов, использованных в модели, приведены в Табл. 3, Приложения 2.

Синаптические токи, возбуждающий (I_{SynE} с проводимостью g_{SynE} и равновесным потенциалом E_{SynE}) и тормозной (I_{SynI} с проводимостью g_{SynI} и равновесным потенциалом E_{SynI}), в модели описываются уравнениями:

$$\begin{aligned}I_{SynE} &= g_{SynE} \cdot (V - E_{SynE}); \\ I_{SynI} &= g_{SynI} \cdot (V - E_{SynI}).\end{aligned}\tag{4}$$

Проводимости g_{SynE} и g_{SynI} были равны нулю в покое и активировались при получении возбуждающего или тормозного входа следующим образом:

$$\begin{aligned}g_{SynEi}(t) &= \bar{g}_E \cdot \sum_j S\{w_{ji}\} \cdot \sum_{t_{kj} < t} \exp(-(t - t_{kj}) / \tau_{SynE}) + \bar{g}_{E\ ext} \cdot \sum_m S\{w_{ext\ mi}\} \cdot d_{mi}; \\ g_{SynIi}(t) &= \bar{g}_I \cdot \sum_j S\{-w_{ji}\} \cdot \sum_{t_{kj} < t} \exp(-(t - t_{kj}) / \tau_{SynI}) + \bar{g}_{I\ ext} \cdot \sum_m S\{-w_{ext\ mi}\} \cdot d_{mi},\end{aligned}\tag{5}$$

где функция $S\{x\} = x$, если $x \geq 0$, и 0 если $x < 0$. Согласно (5), каждая из синаптических проводимостей имеет два компонента: один описывает входы от других нейронов сети, а второй – эффект внешнего воздействия или стимуляции d_{mi} (см. также [32, 37]). Каждый спайк, приходящий на i от нейрона j в момент времени t_{kj} увеличивает возбудительную синаптическую проводимость на величину $\bar{g}_E \cdot w_{ji}$, если синаптический вес $w_{ji} > 0$ или увеличивает тормозную синаптическую проводимость на величину $\bar{g}_I \cdot w_{ji}$, если синаптический вес $w_{ji} < 0$. \bar{g}_E и \bar{g}_I определяют увеличение возбудительной или тормозной проводимости, соответственно при прибытии одного спайка при $w_{ji} = 1$. τ_{SynE} и τ_{SynI} являются постоянными времени убывания возбудительной или тормозной проводимости, соответственно. Во втором члене в (5) $\bar{g}_{E\ ext}$ и $\bar{g}_{I\ ext}$ являются параметрами,

определяющими увеличение возбудительной или тормозной проводимости при единичном внешнем воздействии $d_{mi}=1$ при синаптическом весе of $|w_{ext\ mi}|=1$.

Моделирование нейронных популяций

В модели каждая популяция состояла из 20-50 нейронов. Связи между нейронными популяциями устанавливались следующим образом: если популяция А получала возбудительный или тормозный сигнал X с коэффициентом связи W от внешнего входа или другого объекта (например, от легких), это означало, что каждый нейрон популяции А получал сигнал X с весовым коэффициентом W. Если популяция А получала возбудительный или тормозный сигнал X с коэффициентом связи W от популяции В, состоящей из N нейронов, то каждый нейрон популяции А получал сигнал X с весовым коэффициентом W/N. Коэффициенты связи W между элементами в нейросетевой модели приведены в Табл. 4, Приложение 2.

Компьютерная реализация модели.

Компьютерные эксперименты выполнялись на компьютере Pentium IV, 2.6 GHz/512 MB (DELL) с операционной системой Windows 2000 с использованием специального симуляционного пакета NSM 2.0, разработанного в Университете Дрексела. При моделировании дифференциальные уравнения (1) и (3) решались экспоненциальным методом Мак-Грегора с шагом 0.1 мс. (см., например, [31]). Начальные условия для параметров задавались случайным образом в физиологическом для каждого из параметров диапазоне. Каждый эксперимент повторялся 20-30 раз при разных распределениях начальных условий и параметров нейронных популяций; при выбранном распределении параметров, результаты экспериментов качественно совпадали.

Приложение 2.

Таблица 1.

Максимальная проводимость ионного канала, mS/cm^2	Популяции										
	ramp-I	late-I	pre-I	early-I	post-I	aug-E	I-mod	IE ₁ -mod	E-mod	IE ₂ -mod	tonic
\bar{g}_{NaF}	400	400	200	400	400	400	400	400	400	400	400
\bar{g}_{NaP}			6								
\bar{g}_K	250	250	170	250	250	250	250	250	250	250	250
\bar{g}_{CaL}				0.1	0.05						
\bar{g}_{CaT}	0.03										
$\bar{g}_{K,Ca}$	5			6	3						
\bar{g}_L	6	6	2.2	6	6	6	6	6	6	6	6

Таблица 2. Равновесные потенциалы ионных каналов и другие параметры модели.

$C = 1 \mu\text{Ф}/\text{cm}^2$ $E_{Na} = 59.3 \text{ мВ}$ $E_K = -94.4 \text{ мВ}$ $E_{Ca} = 149.8 \text{ мВ}$ $E_{leak} = -60 \text{ мВ}$ $E_{synE} = -10 \text{ мВ}$ $E_{synI} = -80 \text{ мВ}$	$\bar{g}_E = 0.025 \text{ mS}/\text{sm}^2$ $\bar{g}_I = 0.025 \text{ mS}/\text{sm}^2$ $\bar{g}_{E\text{ ext}} = 0.05 \text{ mS}/\text{sm}^2$ $\bar{g}_{I\text{ ext}} = 0.05 \text{ mS}/\text{sm}^2$ $\tau_{SynE} = 15 \text{ ms}$ $\tau_{SynI} = 15 \text{ ms}$
---	--

Таблица 3. Описание переменных активации и инактивации ионных каналов и соответствующих постоянных времени в модели.

Ионные каналы	$m_{\infty}(V), h_{\infty}(V), (V, \text{мВ})$	$\tau_m(V), \tau_h(V), \text{мс}$
Na_f^+	$m_{\infty\text{Na}f} = (1 + \exp(-(V + 35)/7.8))^{-1}$ $h_{\infty\text{Na}f} = (1 + \exp(-(V + 55)/7))^{-1}$	$\tau_{m\text{Na}f} = 0$ $\tau_{h\text{Na}f} = 30 \cdot (\exp((V + 50)/15) + \exp(-(V + 50)/16))^{-1}$
Na_p^+	$m_{\infty\text{Na}p} = (1 + \exp(-(V + 47.1)/3.1))^{-1}$ $h_{\infty\text{Na}p} = (1 + \exp(-(V + 57.1)/4))^{-1}$	$\tau_{m\text{Na}p} = 0.9 \cdot (\cosh(-(V + 47.1)/6.2))^{-1}$ $\tau_{h\text{Na}p} = 3 \cdot 10^3 \cdot (\cosh(-(V + 57)/8))^{-1}$
K^+	$m_{\infty\text{K}} = (1 + \exp(-(V + 28)/15))^{-1}$	$\tau_{m\text{K}} = 7 \cdot (\exp((V + 40)/40) + \exp(-(V + 40)/50))^{-1}$
Ca_L^{2+}	$m_{\infty\text{Ca}L} = (1 + \exp(-(V + 40)/7))^{-1}$	$\tau_{m\text{Ca}L} = 40$
Ca_T^{2+}	$m_{\infty\text{Ca}T} = (1 + \exp(-(V + 58.91)/2.38))^{-1}$ $h_{\infty\text{Ca}T} = (1 + \exp((V + 82)/5.34))^{-1}$	$\tau_{m\text{Ca}T} = 1$ $\tau_{h\text{Ca}T} = 28 + \exp(-(V + 21.88)/10.52)$
K, Ca	$m_{\infty\text{K,Ca}} = 1.25 \cdot 10^6 \cdot \text{Ca}^2 / (1.25 \cdot 10^6 \cdot \text{Ca}^2 + 2.5)$	$\tau_{m\text{K,Ca}} = 10^3 / (1.25 \cdot 10^6 \cdot \text{Ca}^2 + 2.5)$

Таблица 4. Коэффициенты связей между элементами нейросетевой модели.

		К элементу сети											
		ramp-I	late-I	pre-I	early-I	post-I	aug-E	I-mod	IE ₁ -mod	E-mod	IE ₂ -mod	tonic	Легкие
О Т э л е м е н Т а с е Т и	ramp-I	+0.3	+0.2					+0.35	+0.3				+1.5
	late-I				-0.9		-1						
	pre-I	+18		+2.5	+13								
	early-I	-0.7	-0.55			-4	-3.2						
	post-I	-2	-2	-0.1	-1.5		-0.5		+0.4	+0.5			
	aug-E	-3	-2		-2.8	-0.2							
	I-mod	+0.05											
	IE ₁ -mod	+0.05	+0.8			+0.1							
	E-mod					+0.1							
	IE ₂ -mod					+0.2							
	tonic	+0.5		+0.2	+6	+0.7	+1						
	Легкие	+0.5	+0.5		-3	+3		-0.5	-0.7	-0.7	+1.5		
	Внеш. вход			+0.1		+0.2	+0.3	+1	+1	+1	+1	+1	

Список сокращений, принятых в статье “Генерация дыхательного ритма в понто-медуллярной нейросетевой модели”.

rVRG	rostral ventral respiratory group	ростро-вентральная респираторная группы
cVRG	caudal ventral respiratory group	ростро- каудальная респираторная группы
pre-BötC	pre-Bötzinger Complex	пре-Ботзингеров комплекс
BötC	Bötzinger Complex	Ботзингеров комплекс
cPons	caudal pons	каудальный мост
rPons	rostral pons	ростральный мост
NTS	Nucleus Tractus Solitarius	ядро солитарного тракта
NPBM	nucleus parabrachialis medialis	парабрахиальном ядрj
KF	Kölliker-Fuse nucleus	ядро Колликера-Фузе
PSR	pulmonary stretch receptors	рецепторы растяжения легких
MNs	motoneurons	мотонейроны
early-I	early-inspiratory	ранние инспираторные
ramp-I	ramp-inspiratory	рэмп-инспираторные
late-I	late-inspiratory	поздние инспираторные
post-I	post-inspiratory	пост-инспираторные
aug-E	augmenting expiratory	поздние экспираторные
pre-I	pre-inspiratory	пре-инспираторные
I-mod	inspiratory modulated	инспираторно-модулированный
E-mod	expiratory modulated	экспираторно-модулированный
IE-mod	inspiratory- expiratory modulated	инспираторно-экспираторно модулированные

Таблица индексов в статье “Генерация дыхательного ритма в понто-медуллярной нейросетевой модели”.

быстрый	fast	<i>f</i>
устойчивый, медленный	persistent	<i>P</i>
низко-пороговый	low-threshold	<i>L</i>
высоко-пороговый	high-threshold	<i>T</i>
натрий	sodium	<i>Na</i>
калий	potassium	<i>K</i>
кальций	calcium	<i>Ca</i>
кальциево-активируемый калиевый	calcium dependent potassium	<i>K, CA</i>
быстрый натриевый	fast sodium	<i>Naf</i>
медленный натриевый	persistent sodium	<i>NaP</i>
утечка	leak	<i>leak</i>
возбудительный	excitatory	<i>E</i>
тормозный	inhibitory	<i>I</i>
возбудительный синапс	excitatory synapse	<i>Esyn</i>
тормозный синапс	inhibitory synapse	<i>Isyn</i>
возбудительный внешний	excitatory external	<i>Eext</i>
тормозный внешний	inhibitory external	<i>Iext</i>

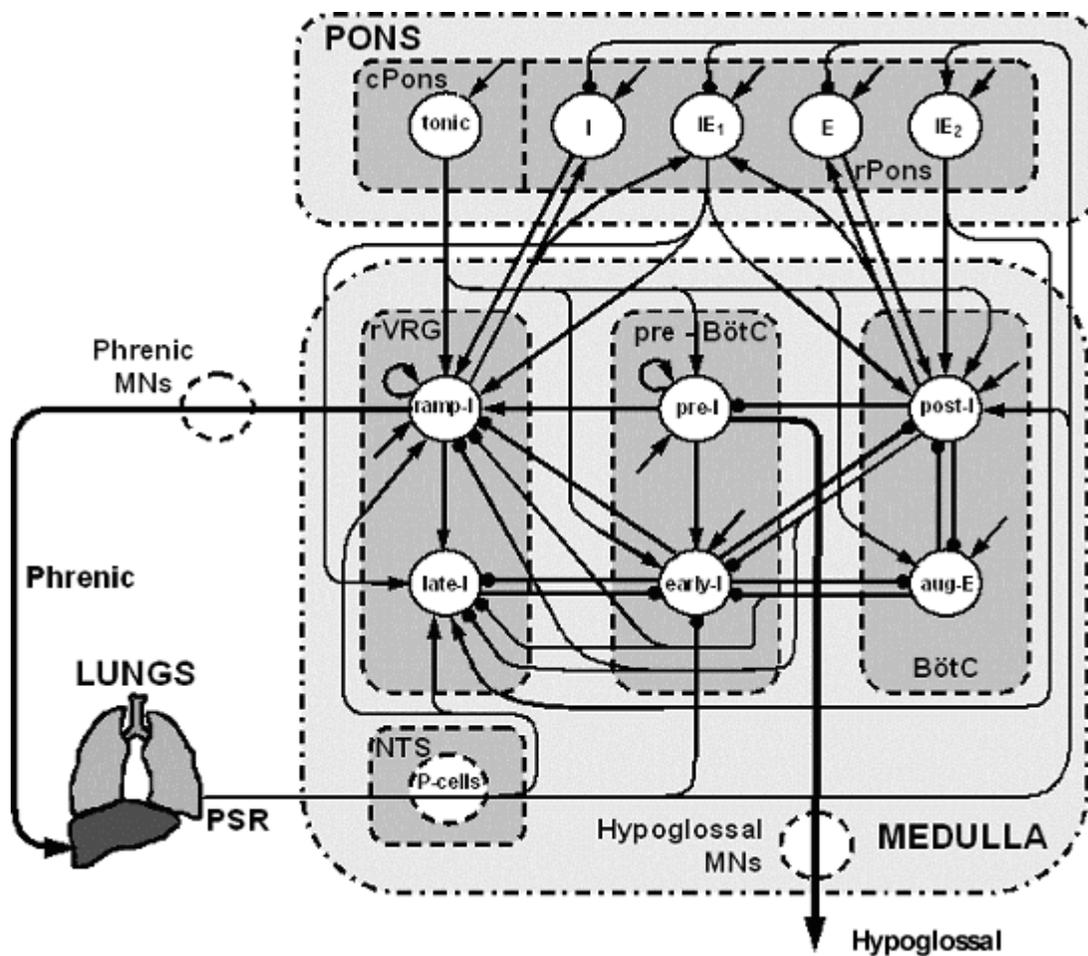


Рис. 1. Схема понто-медуллярной нейросетевой модели. Белые круги обозначают различные нейронные популяции. Популяции, границы которых обозначены пунктирной линией в настоящей версии модели не реализованы. Стрелки и маленькие черные круги соответствуют возбуждающие и тормозные связи. Обозначения: MEDULLA – продолговатый мозг; PONS – мост/. На этом и последующих рисунках: LUNGS - легкие; PHRENIC – диафрагмальный нерв; HYPOGLOSSAL – подъязычный нерв. Остальные обозначения – см. Перечень сокращений.

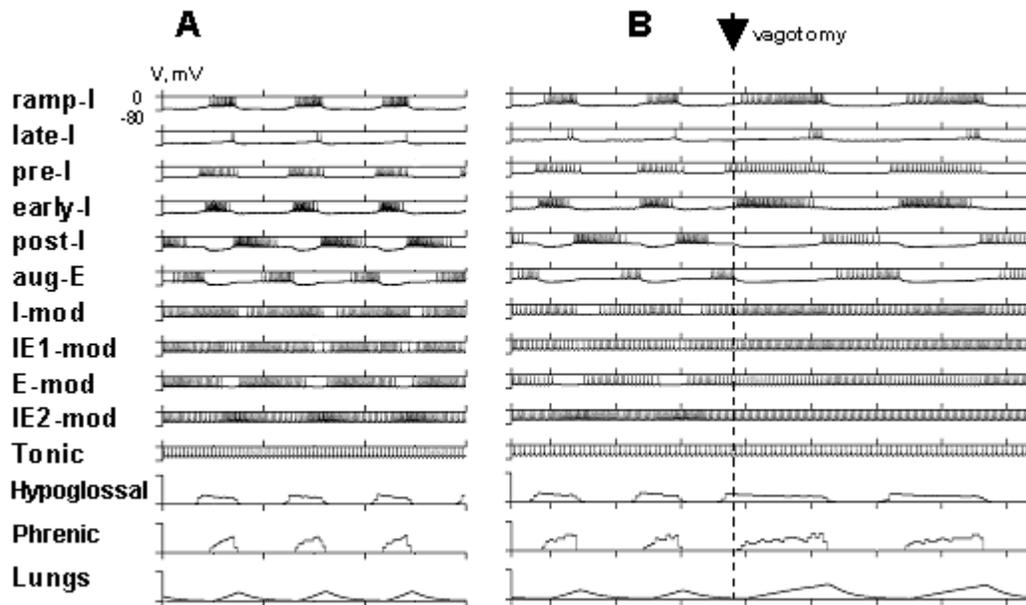


Рис. 2. Функционирование модели при нормальных условиях и после “ваготомии”. **А.** Нормальный дыхательный ритм, генерируемый моделью. **В.** Разрыв обратной связи от легких (“ваготомия”) приводит к увеличению амплитуды и длительности разрядов диафрагмального нерва. На этом и последующих рисунках активность отдельных нейронных популяций представлена в виде динамики мембранного потенциала нейрона, произвольно выбранного из данной популяции. Интегральная активность диафрагмального и подъязычного нервов (второй и третий снизу графики) представлены как усредненные гистограммы частоты генерации импульсов нейронами популяций ramp-I и pre-I, соответственно (квант дискретизации при построении гистограммы 20 мс.). На нижнем графике изображена переменная, характеризующая обратную связь от легких в модели (упрощенное представление активности блуждающего нерва). Цена деления на оси времени на этом и последующих рисунках, кроме Рис. 5 и 6, соответствует 1 с.

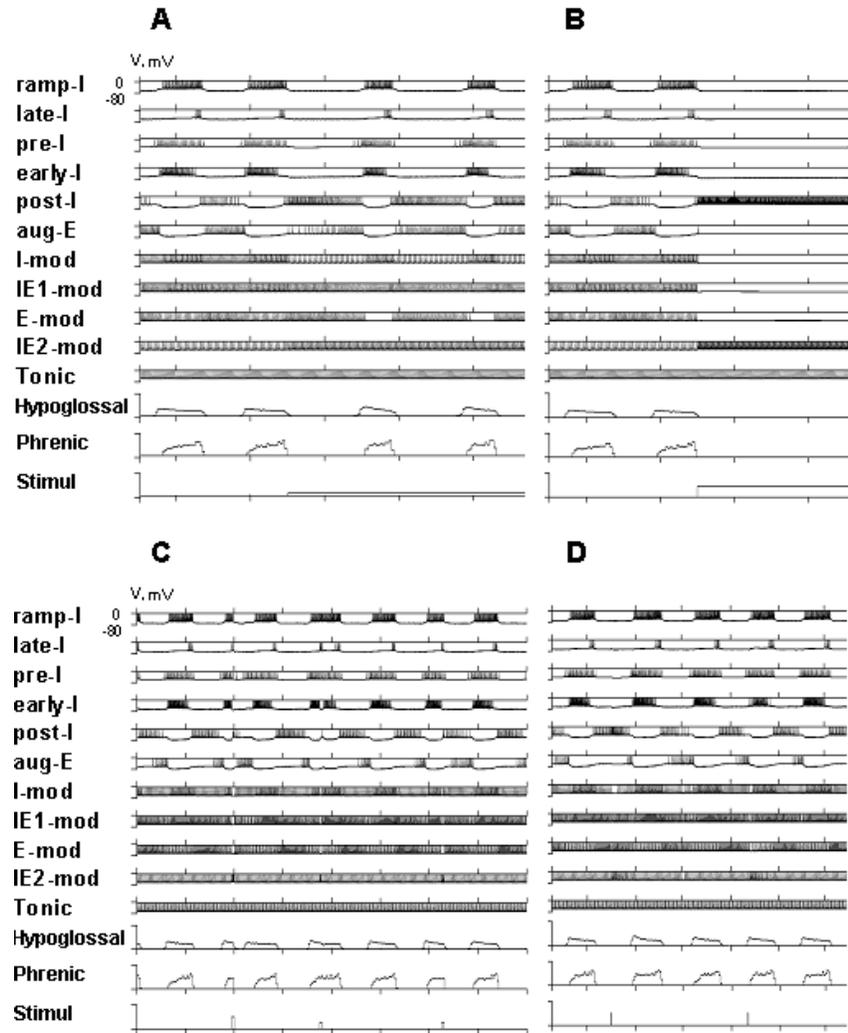


Рис. 3. Эффект стимуляции блуждающего нерва. **А.** Непрерывная слабая стимуляция укорачивает фазу вдоха и удлиняет фазу выдоха, что соответствует рефлексу Херинга-Брейера. **В.** Более сильная стимуляция приводит к исчезновению ритма. **С.** Эффект кратковременной стимуляции вагусного нерва во время фазы вдоха. Порог прерывания вдоха зависит от момента подачи стимула и уменьшается к концу фазы. Первый стимул большой амплитуды, поданный в начале фазы, прерывает ее. Второй стимул, имеющий меньшую амплитуду и поданный в начале вдоха, не вызывает его прерывания. Однако, если такой же стимул подать в конце фазы, то он вызовет ее прерывание. **Д.** Кратковременная стимуляция блуждающего нерва в середине фазы выдоха (первый стимул) увеличивает ее длительность. Аналогичный стимул, поданный в конце фазы выдоха, не оказывает влияния на ее длительность, что демонстрирует существование периода, “не чувствительного к стимуляции“, в конце фазы выдоха.

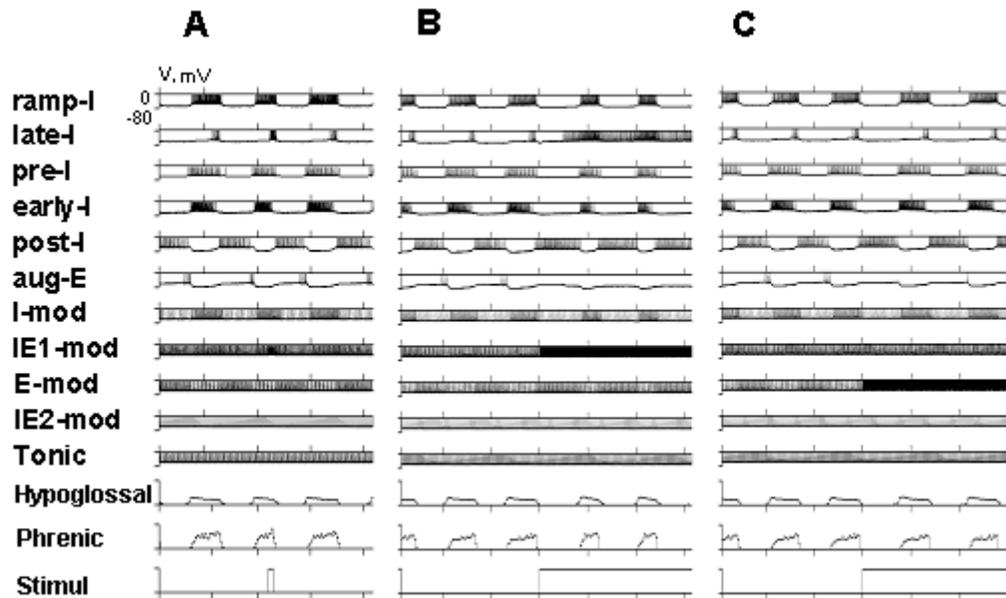


Рис. 4. Эффект стимуляции моста после ваготомии. **А.** Кратковременная стимуляция популяции IE_1 прерывает инспираторную фазу. **В.** Непрерывная стимуляция популяции IE_1 укорачивает фазу вдоха и удлиняет фазу выдоха. **С.** Непрерывная стимуляция pontinной популяции E удлиняет фазу выдоха.

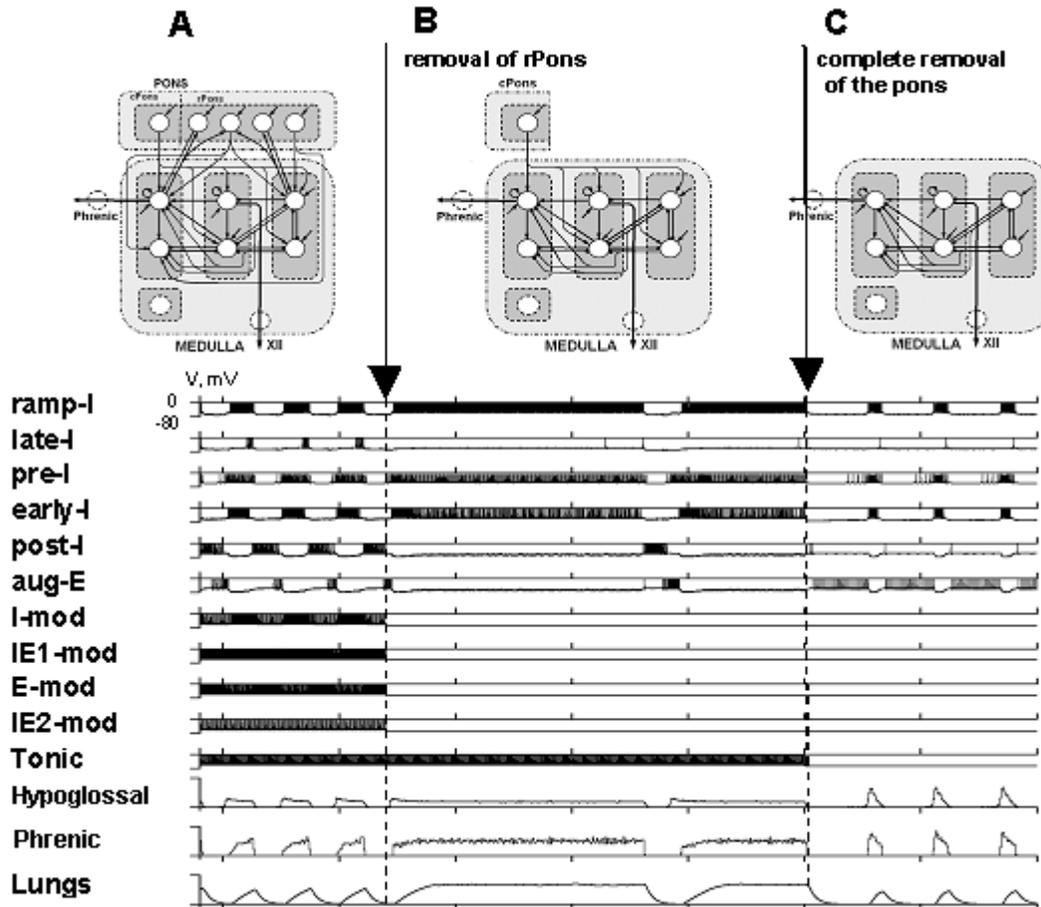


Рис. 5. Эффект повреждения моста. **А.** Нормальный дыхательный паттерн активности при интактном мосте. **В.** Удаление rPons преобразует нормальный паттерн в *apneusis*. **С.** Последующее удаление популяции cPons приводит к генерации пейсмекерной активности нейронами популяции pre-I, принадлежащей pre-BötC. Эта активность распространяется на всю сеть и преобразует *apneusis* в ритм, характерный для гаспинга или *in vitro* с “убывающим” характером разрядов диафрагмального нерва. Цена деления на оси времени на этом рисунке и Рис. 6 соответствуют 5 с.

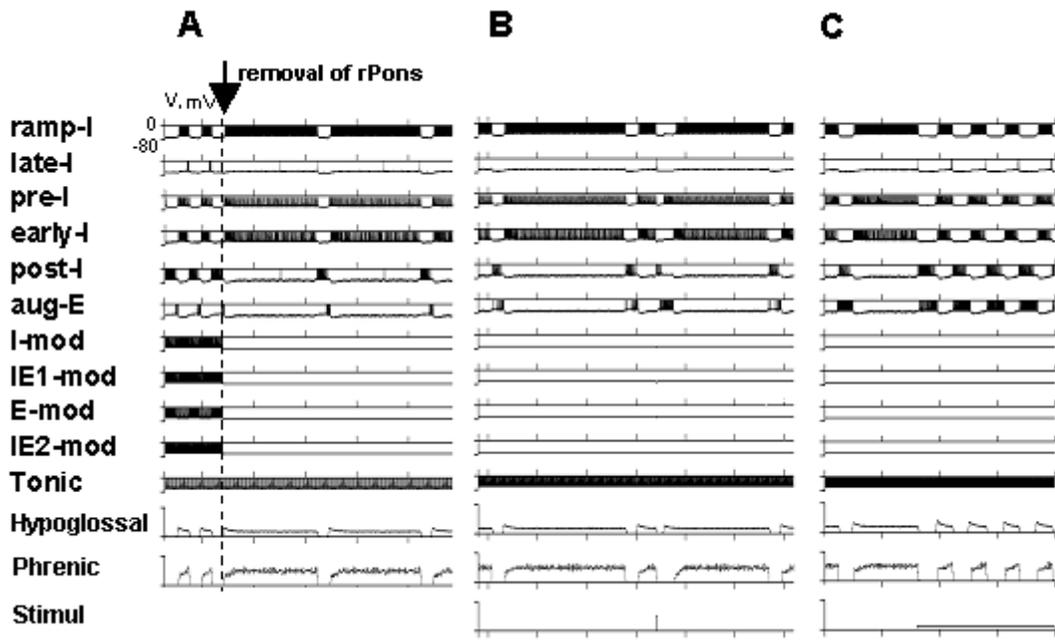


Рис. 6. Эффект стимуляции блуждающего нерва во время *apneusis*. **А.** Удаление rPons преобразует нормальный паттерн в *apneusis*. **В.** Короткая стимуляция блуждающего нерва прерывает длинную фазу вдоха, характерную для *apneusis*. **С.** Непрерывная стимуляция блуждающего нерва восстанавливает ритмическую активность.

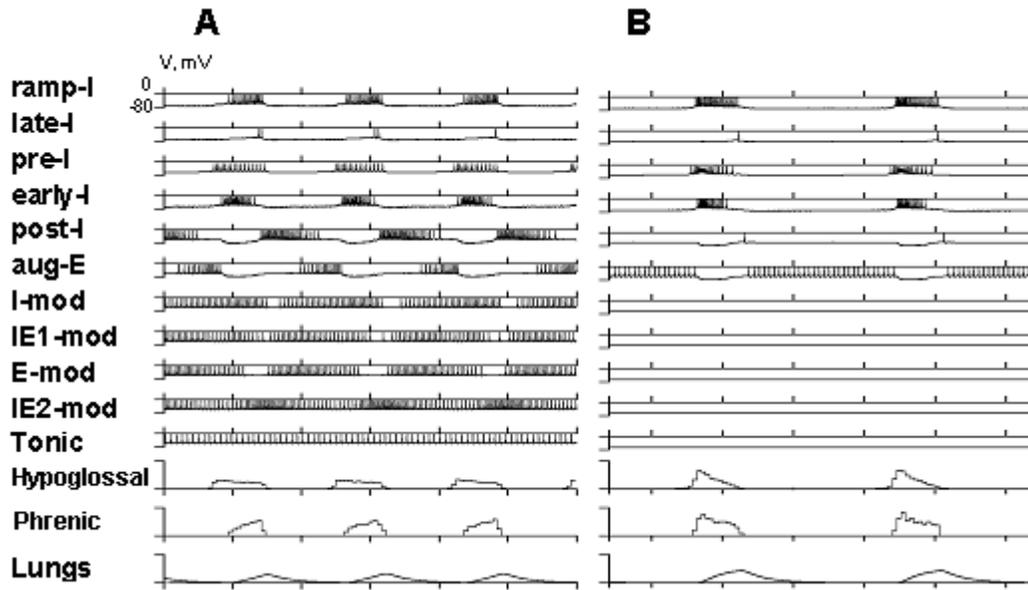


Рис. 7. Сравнение нормального дыхательного ритма при интактном мосте (А) с ритмом, характерным для гаспинга, после удаления моста (В). Заметны следующие феномены: различия в форме разрядов диафрагмального нерва (“возрастающая” у нормального дыхательного паттерна vs. “убывающая” после удаления моста); значительное уменьшение активности нейронов популяции post-I (первая часть фазы выдоха); уменьшение задержки между активацией нейронов популяций pre-I и ramp-I и между разрядами диафрагмального и подъязычного нервов.