

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Национальный вестник медицинских ассоциаций. 2026. Т. 3, № 3. С. 9-15

National Bulletin of Medical Associations. 2026;3(3): 9-15

Научная статья / Original article

УДК 612.64.014.46; 612.216.014.46; 612.284; 57.0898

Болычевский Станислав Евгеньевич[✉], Мирошниченко Игорь Васильевич

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

✉ singlsb@gmail.com

ИЗМЕНЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ХЕМОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ РЕСПИРАТОРНОЙ НЕЙРОННОЙ СЕТИ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА У НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫС КАК РЕЗУЛЬТАТ АДАПТАЦИИ К ДОЛГОВРЕМЕННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ СОВОКУПНОСТИ ФАКТОРОВ ПАССИВНОГО КУРЕНИЯ

Аннотация. Пассивное курение матери во время беременности увеличивает вероятность возникновения синдрома апноэ во время сна у новорожденных.

Цель исследования. Оценить особенности центральной хемочувствительности у новорожденных крыс, матери которых во время беременности подвергались фумигации табачным дымом.

Методы. Исследование выполнено на 59 изолированных бульбоспинальных препаратах (БСП) мозга новорожденных (0–1 сутки) белых беспородных крыс. Экспериментальную группу (ПК) составили 33 БСП от самок, подвергавшихся фумигации с 1 по 20 день беременности. Контрольную группу (НК) – 26 БСП. Регистрировали электрическую активность вентральных корешков С3–С5. Гиперкапнию (10% CO₂) и гипоксию (95% N₂ + 5% CO₂) моделировали перфузией. Проводили амплитудно-временной и спектральный анализ.

Результаты. У БСП группы ПК в исходном состоянии регистрировались инспираторные разряды меньшей амплитуды и продолжительности, а продолжительность респираторного цикла была на 13,6% меньше, чем в контроле. Реакция на гиперкапнию в группе НК характеризовалась уменьшением продолжительности цикла и амплитуды разрядов, увеличением доли среднечастотных осцилляций. Особенностью реакции в группе ПК явилось отсутствие изменений продолжительности цикла, меньшая выраженность снижения амплитуды и смещение пика среднечастотного диапазона в сторону больших частот. При гипоксии в группе НК депрессия ритма наступала на 5-й минуте, восстановление – через 10 минут. В группе ПК значимое увеличение продолжительности цикла происходило позже (на 10-й минуте). У БСП группы ПК уменьшение продолжительности инспираторных разрядов и увеличение соотношения мощности низко- и среднечастотных осцилляций наступало на 5-й и 10-й минутах гипоксии соответственно и не восстанавливалось к исходным значениям в течение 15-минутного периода регенерации.

Заключение. Фумигация табачным дымом беременных самок крыс вызывает существенные изменения в центральных механизмах регуляции хемочувствительности у их потомства в раннем постнатальном периоде, что проявляется в изменении реакции на гиперкапнию и гипоксию.

Ключевые слова: гиперкапния, гипоксия, дыхательный центр, *in vitro*, пассивное курение, бульбоспинальный препарат, новорожденные крысы, спектральный анализ, хемочувствительность.

Для цитирования: Болычевский С. Е., Мирошниченко И. В. Изменение центральной хемочувствительности респираторной нейронной сети продолговатого мозга у новорожденных крыс как результат адаптации к долговременному воздействию совокупности факторов пассивного курения // Национальный вестник медицинских ассоциаций. 2026. Т. 3, № 3. С. 9-15

ВВЕДЕНИЕ

Согласно исследованию Gisell S. с соавт. (2010), воздействия пассивного курения не могут избежать 30% некурящих беременных женщин в странах Европейского

союза и США, что свидетельствует о том, что влияние компонентов табачного дыма в период внутриутробного развития – одно из наиболее распространенных и опасных воздействий окружающей среды на развитие плода [1, 2].

Никотин считается основным нейротоксическим фактором, обуславливающим нарушение функций нервной системы новорожденных, подверженных внутриутробному пассивному курению. Влияние табачного дыма может отличаться от действия никотина вследствие сложности его состава. Важным фактором влияния табачного дыма на организм является угарный газ, способный проникать через гистогематический барьер и вызывать образование карбоксигемоглобина у плода, что может приводить к фетальной гипоксии [3, 4, 5, 6], а так же предполагается что пренатальное воздействие факторов табачного дыма приводит к снижению центральной хемочувствительности к снижению pH.

Синдром внезапной младенческой смерти (SIDS) является ведущей причиной гибели младенцев в возрасте от 1 месяца до 1 года. Установлено, что SIDS возникает значительно чаще у детей, чьи матери были подвержены пассивному курению во время беременности, однако причины этого в настоящий момент достоверно не установлены. Большое внимание исследователями уделяется изучению влияния хронического пренатального воздействия никотина на механизмы генерации дыхательного ритма и центральной хемочувствительности новорожденных. Однако, чаще всего используются экспериментальные модели соответствующие активному, а не пассивному курению, в которых все внимание обращено пренатальному воздействию никотина, но табачный дым содержит множество компонентов, которые также способны оказывать влияние на развитие нейронных сетей имеющих значение для регуляции дыхания. Поэтому комплексное исследование особенностей функционирования респираторной нейронной сети новорожденных, перенесших влияние факторов пассивного курения в пренатальном периоде, на базе фумигационной модели дает возможность на системном уровне оценить характер перестройки центральных механизмов регуляции дыхания и его адаптации к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды [7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования является определить в условиях *in vitro* особенности изменения спонтанной респираторной активности бульбоспинальных препаратов мозга новорожденных крыс, перенёсших в период внутриутробного развития пассивное курение матери при гиперкапническом и гипоксическом воздействии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования: экспериментальное проспективное контролируемое исследование на изолированных препаратах мозга (*in vitro*). Исследование выполнено на 59 изолированных бульбоспинальных препаратах (БСП) мозга новорожденных (возраст 0–1 сутки) белых беспородных крыс. Общее число животных, использованных в работе, составило 107 особей (по 1–2 препарата от каждой особи). Экспериментальную группу (ПК) составили 33 БСП, контрольную (НК) – 26.

Критерии включения в исследование: наличие стабильного респираторного ритма в течение не менее 30 минут после препаровки.

Критерии исключения: отсутствие стабильного ритма, повреждение препарата во время препаровки, признаки отека тканей.

Экспериментальную группу составили 33 БСП. После датирования беременности самки с 1 по 20 сутки содержались в вентилируемых (95 м³/час) герметичных камерах ($V = 0,374 \text{ м}^3$). Самки экспериментальной группы (ПК) 5 дней в неделю подвергались фумигации сигаретным дымом. Фумигация осуществлялась каждые 60 минут дымом, полученным от 1 тлеющей сигареты, с 9–00 до 17–00 местного времени. Концентрация твёрдых взвешенных частиц в воздухе при фумигации составляла 1 мг/м³. Гермокамеры с самками контрольной группы (НК) вентилировались только атмосферным воздухом.

БСП были получены по методике, описанной Suzue T. [8]. Во время препаровки мозг орошали искусственной цереброспинальной жидкостью (температура 4 °C), насыщенной смесью 5% CO₂ и 95% O₂, pH 7,3–7,4.

По окончании препаровки температура перфузата постепенно повышалась до +25 °C, и препарат помещался в регистрационную камеру объемом 3 мл. Перфузию препарата в камере проводили со скоростью 3 мл/мин. В фоновом режиме перфузия осуществлялась жидкостью, насыщенной 5% CO₂ и 95% O₂ при температуре 25 °C, pH поддерживался на уровне $7,35 \pm 0,05$.

Электрическая активность вентральных корешков сегментов C3–C5 отводилась с помощью всасывающего электрода. Гиперкапническое воздействие моделировалось путем насыщения искусственной цереброспинальной жидкости газовой смесью 10% CO₂ и 90% O₂. Гипоксическое воздействие моделировалось путем насыщения искусственной цереброспинальной жидкости газовой смесью 5% CO₂ и 95% N₂.

При обработке нейрограмм измерялись продолжительность цикла респираторной активности (с), продолжительность (с) и амплитуда инспираторных разрядов (мкВ).

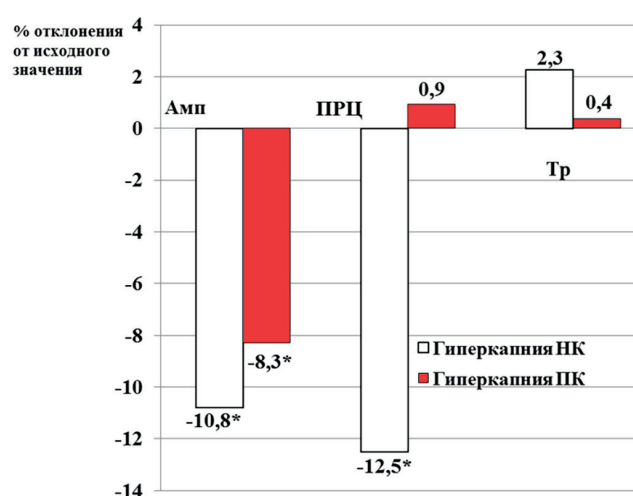
Спектральный анализ разрядов производился с использованием алгоритма быстрого преобразования Фурье. В спектрограммах респираторных разрядов выделялись максимальные пики в низко- (1–10 Гц) и среднечастотном (10–50 Гц) диапазонах. Для описания пиков спектра респираторных разрядов использовались следующие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

Анализ статистических различий производился с помощью t-теста Стьюдента для средних величин. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD). Поправка на множественные сравнения произведена.

Этическое одобрение. Исследование выполнено в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 15.03.2022).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ параметров электрической активности бульбоспинальных препаратов мозга новорожденных крыс показал наличие значительных различий в реакции респираторной нейронной сети продолговатого мозга на гиперкапническую стимуляцию между контрольной группой и группой пассивного курения. Реакция бульбоспинальных препаратов мозга новорожденных крыс, принадлежавших самкам контрольной группы, на гиперкапническое воздействие характеризовалась уменьшением продолжительности респираторного цикла на $12,1 \pm 1,8\%$ относительно исходных значений параметра и амплитуды инспираторных разрядов на $10,8 \pm 2,1\%$ относительно исходных значений (рисунок 1).



Примечание: * – достоверность различий параметров по сравнению с фоном ($p < 0,05$); Ампл – амплитуда инспираторного разряда (мкВ); ПРЦ – продолжительность респираторного цикла (с); Тр – продолжительность инспираторного разряда (с). Данные представлены как среднее $\pm$ SD.

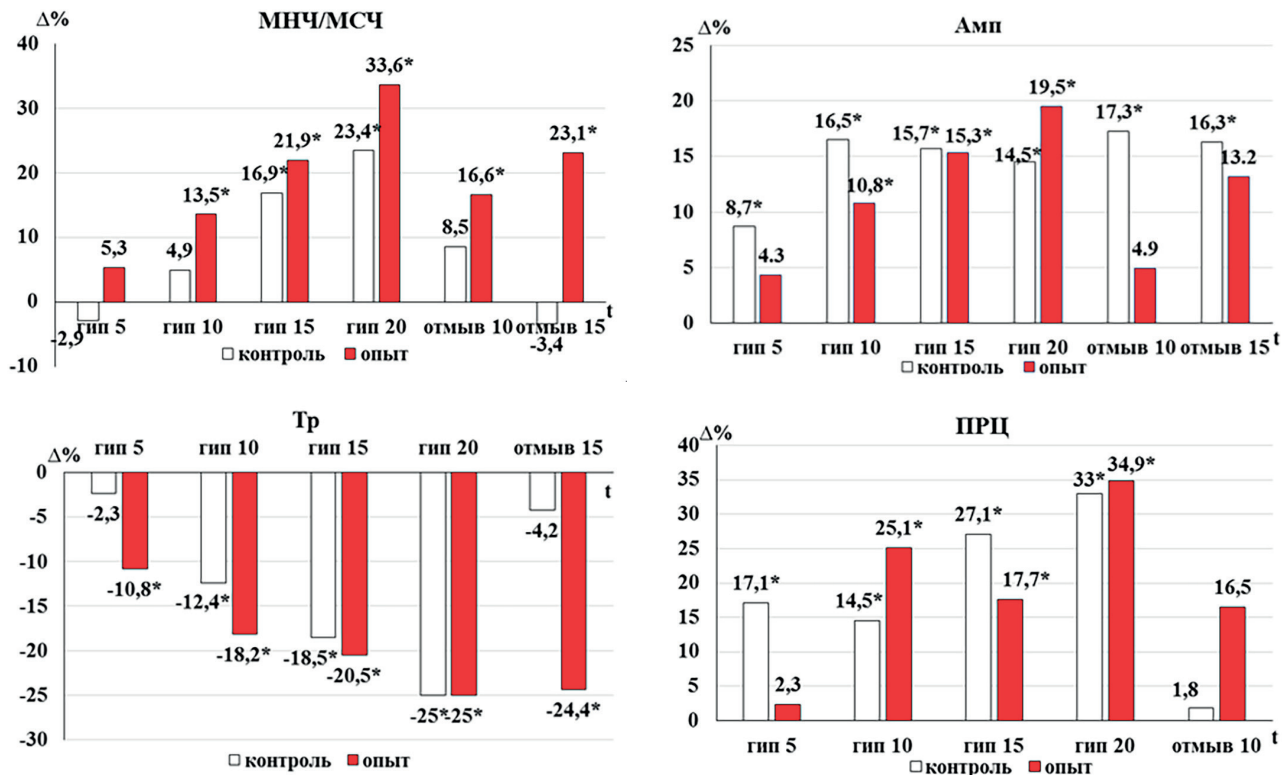
Рисунок 1 – Изменение амплитудно-временных параметров респираторной активности, регистрируемой с вентральных корешков C_3 – C_4 БСП новорождённых крыс групп ПК и НК при гиперкапническом воздействии

У бульбоспинальных препаратов мозга новорожденных крыс, перенесших пренатальное пассивное курение, на фоне гиперкапнического воздействия также происходило изменение соотношения мощностей в спектре инспираторного разряда на $22,6 \pm 3,4\%$ относительно фоновых значений параметра, причем, так же как и в контрольной группе, за счет снижения мощности низкочастотного пика осцилляций относительно исходных значений параметра на $18,3 \pm 2,7\%$. Снижение амплитуды инспираторных разрядов было менее выражено, чем в контроле (на $5,4 \pm 1,2\%$, $p < 0,05$). Реакция на гиперкапнию бульбоспинальных препаратов мозга новорожденных крыс группы пассивного курения отличалась от реакции в контрольной группе отсутствием сокращения продолжительности респираторного цикла (рисунок 1).

В наших исследованиях депрессия респираторного ритма у бульбоспинальных препаратов мозга новорожденных крыс контрольной группы достигала достоверной выраженности на 5-й минуте перфузии цереброспинальной жидкостью, насыщенной газовой смесью 95% N_2 и 5% CO_2 (рисунок 2). Восстановление респираторного ритма до исходного уровня после прекращения гипоксического воздействия происходило через 10 минут. Одновременно с увеличением продолжительности респираторного цикла значимо увеличивалась и амплитуда инспираторных разрядов, не восстанавливаясь до исходных значений в течение всего периода регенерации после гипоксического воздействия (15 минут). У препаратов контрольной группы на 10-й минуте гипоксического воздействия достоверно уменьшалась продолжительность инспираторных разрядов (рисунок 2), которая восстанавливалась через 10 минут после прекращения гипоксического воздействия. Достоверное увеличение соотношения мощности низкочастотных и среднечастотных осцилляций в контрольной группе наблюдалось на 15-й минуте гипоксического воздействия; эти изменения сохранялись в течение первых 10 минут периода восстановления.

В группе пассивного курения, так же как и в контрольной группе, у большинства бульбоспинальных препаратов на фоне гипоксического воздействия нельзя было выделить фазу аугментации. При оценке влияния пренатального пассивного курения на динамику развития гипоксической депрессии респираторного ритма было отмечено, что значимое увеличение продолжительности респираторного цикла в группе пассивного курения происходило позже, чем в контрольной группе (на 10-й минуте воздействия). При этом динамика восстановления респираторного ритма после гипоксического воздействия оставалась аналогичной той, что наблюдалась в контроле. У бульбоспинальных препаратов мозга новорожденных крыс группы пассивного курения достоверное увеличение амплитуды инспираторных разрядов происходило на 10-й минуте гипоксического воздействия, в отличие от контрольной группы (рисунок 2). Особенностью динамики изменения амплитуды инспираторных разрядов при гипоксическом воздействии в группе пассивного курения является не только более позднее развитие фазы увеличения, но и то, что в период восстановления она возвращается к исходному уровню на 10-й минуте, а в контрольной группе остается повышенной до конца эксперимента (рисунок 2).

В отличие от препаратов контрольной группы, у бульбоспинальных препаратов мозга новорожденных крыс, подверженных в период внутриутробного развития воздействию комплекса факторов пассивного курения, уменьшение продолжительности инспираторных разрядов и увеличение соотношения мощностей осцилляций низко- и среднечастотного диапазона наступало раньше – на 5-й и 10-й минуте гипоксического воздействия соответственно (рисунок 2). После прекращения гипоксического воздействия в течение 15 минут оба этих параметра не пришли к исходному значению в обеих группах.



Примечание: * – достоверность различий параметров по сравнению с фоном ($p < 0,05$); Ампл – амплитуда инспираторного разряда (мкВ); ПРЦ – продолжительность респираторного цикла (с); Tr – продолжительность инспираторного разряда (с); МНЧ/МСЧ – соотношение спектральной плотности мощности пиков респираторных разрядов в низко- и среднечастотном диапазоне; гип 5, гип 10, гип 15 – продолжительность гипоксического воздействия в минутах. Данные представлены как среднее $\pm$ SD.

Рисунок 2 – Изменение параметров респираторной активности, регистрируемой с вентральных корешков С₃–С₄ БСП новорождённых крыс групп ПК и НК в условиях гипоксии

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании на грызунах с моделированием пренатального воздействия табачного дыма на беременных самках отмечалось уменьшение выраженности реакции дыхательного центра на гиперкапническое воздействие [9]. Однако табачный дым содержит множество компонентов, часть которых способна преодолевать гематоплацентарный барьер. Как показано в работе Петровой Н. А. с соавт. [10], пренатальное воздействие табачного дыма оказывает комплексное негативное влияние на формирование дыхательной системы у новорожденных, что подтверждает необходимость использования фумигационных моделей, а не только изолированного введения никотина. Наши данные подтверждают, что комплексное воздействие компонентов табачного дыма в условиях фумигационной модели приводит к изменению центральной хемочувствительности, что согласуется с результатами работы Eugén J. et al. [11], где было показано снижение чувствительности к CO₂ после пренатального введения никотина. Однако в нашей работе этот эффект был менее выражен в отношении амплитуды инспираторных разрядов, что может указывать на компенсаторные механизмы, задействованные при воздействии сложного химического состава дыма. Данные изменения центральной хемочувствительности могут быть связаны с перестройкой

нейронных сетей, как это обсуждается в более ранних наших работах [12], где спектральный анализ дыхательного ритма использовался для оценки центральной хемочувствительности. Отсутствие сокращения продолжительности респираторного цикла у группы ПК при гиперкапнии может свидетельствовать о функциональной реорганизации нейронных сетей ствола мозга, ответственных за временную организацию дыхательного ритма.

Возрастной особенностью респираторной реакции на гипоксию у новорожденных млекопитающих является слабовыраженная и непродолжительная фаза аугментации, после которой следует мощная фаза депрессии, заканчивающаяся остановкой дыхания [13]. Считается, что слабая выраженность фазы аугментации у новорожденных крыс обусловлена незрелостью периферических хеморецепторов, активация которых лежит в основе начальной гипоксической гипервентиляции. Детальный анализ возрастных аспектов нейронального контроля дыхания представлен в обзоре Gauda E. B. и Lawson E. E. [14], где подчеркивается, что незрелость хеморефлексов делает новорожденных крыс особенно уязвимыми к гипоксии. В нашем исследовании у бульбоспинальных препаратов мозга новорожденных крыс контрольной группы не удалось четко выделить фазу аугментации в гипоксических условиях, что соответствует данным

Neff R. A. et al. (2004), которые также не обнаружили статистически достоверного увеличения частоты разрядов в срезе ствола мозга новорожденных крыс на фоне гипоксии [15].

Наиболее интересным результатом является выявленное нами более позднее развитие гипоксической депрессии в группе пассивного курения. Данный факт может быть следствием адаптации нейронов дыхательного центра к периодической фетальной гипоксии, вызванной воздействием угарного газа и других компонентов табачного дыма [7]. Как отмечают Sorokin P. A. и Atochin D. N. [16], угарный газ и гипоксия играют двойственную роль в развивающемся мозге, и хроническое воздействие этих факторов может индуцировать адаптивные изменения на молекулярном уровне. Такая адаптация, вероятно, связана с изменением экспрессии или функции кислород-чувствительных ионных каналов (например, TASK-1, Kir), а также с перестройкой глутаматергической и ГАМК-ергической передачи в пре-Бётцингеровом комплексе, как это было показано в работах Hill A. A. et al. [17]. В контексте пренатального воздействия никотина, сходные изменения в развитии респираторной сети были продемонстрированы Hunt N. J. с соавт. [18], что указывает на общие патогенетические механизмы при воздействии как никотина, так и комплексного табачного дыма. Устойчивое невосстановление продолжительности инспираторных разрядов и спектральных характеристик в группе ПК после гипоксии может указывать на долговременные структурные изменения в сети, что потенциально повышает риск развития апноэ в раннем постнатальном периоде, что согласуется с гипотезой, предложенной Ramirez J. M. с соавт. [19], о ключевой роли пре-Бётцингера комплекса в патогенезе синдрома внезапной младенческой смерти. Вместе с тем, нельзя исключить и альтернативные механизмы, включая влияние на серотонинергическую систему ствола мозга и нарушения в сигнальном пути гипоксия-индуцибельного фактора (HIF), которые требуют дальнейшего изучения. Роль нарушений в работе дыхательной сети при пассивном курении и их связь с SIDS также подробно рассматриваются в недавнем обзоре Coddou C. с соавт. [20]. Кроме того, Thoby-Brisson M. и Ramirez J. M. показали, что инспираторная сеть играет критическую роль в генерации гипоксического вентиляционного ответа, и ее дисфункция может лежать в основе наблюдаемых нами изменений [21].

Ограничения исследования. К ограничениям работы следует отнести использование модели *in vitro*, которая не учитывает системные влияния (периферические хеморецепторы, гемодинамику) и гуморальные факторы. Кроме того, эксперименты проводились в остром опыте (0–1 сутки), что не позволяет оценить долгосрочные последствия пренатального воздействия. В работе не проводилась гистологическая верификация изменений в ядрах ствола мозга, а также не оценивалась роль периферических хеморецепторов. Наконец, использованная концентрация табачного дыма (1 мг/м³) может не полностью отражать реальные условия пассивного курения у человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашем исследовании было установлено, что фумигация табачным дымом беременных крыс вызывает существенные изменения в центральных механизмах регуляции хемочувствительности у их потомства в раннем постнатальном периоде. Пренатальное пассивное курение приводит к снижению центральной хемочувствительности к CO₂ и изменению динамики гипоксической депрессии у новорожденных крыс. Обнаруженные изменения могут быть результатом пространственной или функциональной реорганизации нейронных сетей, ответственных за центральный контроль дыхания, что потенциально повышает риск нарушений дыхания в раннем возрасте.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Gisell S., Grady R., Jones J., Mc Donald S.D. Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(4):423-441.
2. Jenkinson A., Bednarczyk N., Sivakumar S., Bhat R., Milner A. Ventilatory response to added dead space in infants exposed to second-hand smoke in pregnancy. *Eur J Pediatr*. 2023;182(3):1235-1243. doi: 10.1007/s00431-023-04825-6.
3. Ekblad M., Korkeila J., Lehtonen L. Smoking during pregnancy affects foetal brain development. *Acta Paediatr*. 2015;104(1):12-18. doi: 10.1111/apa.12826.
4. Lavezzi A.M., Corna M.F., Matturri L. Toxic effect of cigarette smoke on brainstem nicotinic receptor expression: primary cause of sudden unexplained perinatal death. *Front Neurol*. 2018;9:313. doi: 10.3389/fneur.2018.00313.
5. Dwyer J.B., Broide R.S., Leslie F.M. Nicotine and brain development. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2008;84(1):30-44. doi: 10.1002/bdrc.20118.
6. Bednarczyk N., Milner A. The role of maternal smoking in sudden fetal and infant death pathogenesis. *Front Neurol*. 2020;11:586. doi: 10.3389/fneur.2020.00586.
7. Nachmanoff D.B., Panigrahy A., Filiano J.J., Mandell F., Sleeper L.A. Brainstem 3H-nicotine receptor binding in the sudden infant death syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998;57(11):1018-1025. doi: 10.1097/00005072-199811000-00003.
8. Suzue T. Respiratory rhythm generation in the *in vitro* brain stem-spinal cord preparation of the neonatal rat. *J Physiol*. 1984;354:173-183. doi: 10.1113/jphysiol.1984.sp015370.
9. Hu H., Brahmabhatt A., Upadhyaya R., Vega D., Hill A.A. Prenatal nicotine exposure alters the response of the mouse *in vitro* respiratory rhythm to hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;181(2):234-247. doi: 10.1016/j.resp.2012.03.012.
10. Петрова Н.А., Иванов Д.О., Шабалов Н.П. Влияние пренатального воздействия табачного дыма на формирование дыхательной системы у новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т. 64, № 5. С. 23-30. Petrova N.A., Ivanov D.O., Shabalov N.P. Vliyanie prenatal'nogo vozdeystviya tabachnogo dyma na formirovanie dykhatel'noy sistemy u novorozhdennykh [Effect of prenatal tobacco smoke exposure on the formation of the respiratory system in newborns]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2019;64(5):23-30. (In Russ.)
11. Eugenín J., Otárola M., Bravo E., Coddou C. Prenatal to early postnatal nicotine exposure impairs central chemoreception and modifies breathing pattern in mouse neonates: a probable link to sudden infant

- death syndrome. *J Neurosci.* 2008;28(51):13907-13917. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4441-08.2008.
12. Бобычевский С.Е., Мирошниченко И.В. Спектральный анализ дыхательного ритма в оценке центральной хемочувствительности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2023. Т. 175, № 4. С. 421-426.
Bolychevskiy S.E., Miroshnichenko I.V. Spektral'nyy analiz dykhatel'nogo ritma v otsenke tsentral'noy khemochuvstvitel'nosti [Spectral analysis of respiratory rhythm in the assessment of central chemosensitivity]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2023;175(4):421-426. (In Russ.)
 13. Bissonnette J.M. Mechanisms regulating hypoxic respiratory depression during fetal and postnatal life. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;278(6):1391-1400. doi: 10.1152/ajpregu.2000.278.6.R1391.
 14. Gauda E.B., Lawson E.E. Developmental influences on the neural control of breathing. In: *Comprehensive Physiology.* 2016;6(2):977-1038. doi: 10.1002/cphy.c150026.
 15. Neff R.A., Simmens S.J., Evans C., Mendelowitz D. [et al.] Prenatal nicotine exposure alters central cardiorespiratory responses to hypoxia in rats: implications for sudden infant death syndrome. *J. Neurosci.* 2004 Oct 20; 24(42):9261-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1918-04.2004.
 16. Sorokin P.A., Atochin D.N. Carbon monoxide and hypoxia: a dual role in the developing brain. *Free Radic Biol Med.* 2020;155:1-10. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.05.005.
 17. Hill A.A., Garcia A.J. III, Zanella S., Upadhyaya R., Ramirez J.M. Graded reductions in oxygenation evoke graded reconfiguration of the isolated respiratory network. *J Neurophysiol.* 2011;105(2):625-639. doi: 10.1152/jn.00570.2010.
 18. Hunt N.J., Waters K.A., Kumar R., Szymanski M. [et al.] Prenatal nicotine exposure alters the development of the respiratory network. *Respir Physiol Neurobiol.* 2021;284:103560. doi: 10.1016/j.resp.2020.103560.
 19. Ramirez J.M., Koch H., Garcia A.J. The role of the pre-Bötzinger complex in the pathophysiology of sudden infant death syndrome. *J Appl Physiol.* 2022;132(3):791-802. doi: 10.1152/jappphysiol.00720.2021.
 20. Coddou C., Bravo E., Eugén J. Passive smoking and the risk of SIDS: new insights from animal models. *Front Neurosci.* 2022;16:825134. doi: 10.3389/fnins.2022.825134.
 21. Thoby-Brisson M., Ramirez J.M. Role of the inspiratory network in the generation of the hypoxic ventilatory response. *J Neurosci.* 2020;40(15):2984-2996. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1957-19.2020.

Сведения об авторах и дополнительная информация:

Сведения об авторах и дополнительная информация

Бобычевский Станислав Евгеньевич – доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Оренбург, к. б. н., email: singlsb@gmail.com.

Мирошниченко Игорь Васильевич – заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Оренбург, д. м. н., профессор.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Соответствие принципам этики.

Исследование выполнено в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 15.03.2022).

Вклад авторов.

Разработка дизайна исследования, проведение экспериментов на бульбоспинальных препаратах, сбор и первичная обработка нейрофизиологических данных, статистический анализ, написание и редактирование текста рукописи – Бобычевский С. Е.; научное руководство, концептуализация исследования, интерпретация полученных результатов, критический пересмотр рукописи, утверждение финальной версии – Мирошниченко И. В.

Финансирование.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Сведения о соблюдении этических требований и отсутствии использования ИИ при написании статьи.

Авторы заявляют, что этические требования соблюдены, текст не сгенерирован нейросетью.

Статья поступила в редакцию 11.06.2026. Одобрена после рецензирования: рецензия 1 – 15.07.2026; рецензия 2 – 21.07.2026. Принята к публикации 28.08.2026.

Authors and additional information

Bolychevsky Stanislav Evgenyevich – Associate Professor, Department of Normal Physiology, Orenburg State Medical University (Ministry of Health of Russia), Orenburg; Candidate of Biological Sciences; email: singlsb@gmail.com.

Miroshnichenko Igor Vasilyevich – Head of the Department of Normal Physiology, Orenburg State Medical University (Ministry of Health of Russia), Orenburg; Doctor of Medical Sciences, Professor.

Conflict of Interest.

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Ethics Approval.

The study was conducted in accordance with Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Orenburg State Medical University (OrSMU) of the Ministry of Health of Russia (Protocol No. 5 dated March 15, 2022).

Author contributions.

Study design, conducting experiments on bulbospinal preparations, collection and preliminary processing of neurophysiological data, statistical analysis, writing and editing the manuscript – Bolychevsky S. E.; scientific supervision, study conceptualization, interpretation of results, critical revision of the manuscript, approval of the final version – Miroshnichenko I. V.

Funding.

The study received no financial support.

Information on compliance with ethical requirements and the absence of the use of AI in the writing of this article.

The authors declare that ethical requirements have been met and the text was not generated by a neural network.

Received by the editors 11.06.2026. Approved after reviewing: Review 1 – 15.07.2026; Review 2 – 21.07.2026. Accepted for publication 28.08.2026.

Stanislav E. Bolychevsky[✉], Igor V. Miroshnichenko

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia
✉ singlsb@gmail.com

CHANGES IN CENTRAL CHEMOSENSITIVITY OF THE RESPIRATORY NEURAL NETWORK OF THE MEDULLA OBLONGATA IN NEWBORN RATS AS A RESULT OF ADAPTATION TO LONG-TERM EXPOSURE TO A COMBINATION OF PASSIVE SMOKING FACTORS

Abstract. Maternal passive smoking during pregnancy increases the likelihood of sleep apnea syndrome in newborns.

Objective. To assess the features of central chemosensitivity in newborn rats whose mothers were exposed to tobacco smoke fumigation during pregnancy.

Methods. The study was performed on 59 isolated bulbospinal preparations (BSP) of the brain of newborn (0–1 day) outbred white rats. The experimental group (PS) consisted of 33 BSPs from females exposed to fumigation from day 1 to day 20 of pregnancy. The control group (NC) comprised 26 BSPs. Electrical activity was recorded from ventral roots C₃–C₅. Hypercapnia (10% CO₂) and hypoxia (95% N₂ + 5% CO₂) were modeled by perfusion. Amplitude-temporal and spectral analyses were performed.

Results. In BSPs of the PS group, inspiratory discharges of lower amplitude and duration were recorded in the initial state, and the respiratory cycle duration was 13.6% shorter than in the control. The response to hypercapnia in the NC group was characterized by a decrease in cycle duration and discharge amplitude, and an increase in the proportion of mid-frequency oscillations. A specific feature of the response in the PS group was the absence of changes in cycle duration, a lesser decrease in amplitude, and a shift of the mid-frequency peak toward higher frequencies. Under hypoxia in the NC group, rhythm depression occurred at minute 5, with recovery after 10 minutes. In the PS group, a significant increase in cycle duration occurred later (at minute 10). In BSPs of the PS group, a decrease in the duration of inspiratory discharges and an increase in the ratio of low- to mid-frequency oscillation power occurred at minutes 5 and 10 of hypoxia, respectively, and did not recover to baseline values during the 15-minute regeneration period.

Conclusion. Fumigation with tobacco smoke of pregnant female rats causes significant changes in the central mechanisms of chemosensitivity regulation in their offspring in the early postnatal period, which manifests as altered responses to hypercapnia and hypoxia.

Keywords: hypercapnia, hypoxia, respiratory center, in vitro, passive smoking, bulbospinal preparation, newborn rats, spectral analysis, chemosensitivity

新生大鼠延髓呼吸神经网络中枢化学敏感性变化——对长期被动吸烟综合因素适应的结果

摘要。 母亲孕期被动吸烟会增加新生儿睡眠呼吸暂停综合征的发生风险。

研究目的： 评估孕期接受烟草烟雾熏蒸的母亲所产新生大鼠的中枢化学敏感性特征。

方法。 研究在59个新生（0–1日龄）白色非纯系大鼠脑离体延髓脊髓标本（BSP）上进行。实验组（PS）由33个来自妊娠第1至第20天接受熏蒸的雌鼠的BSP组成。对照组（NC）为26个BSP。记录C₃–C₅腹根的电活动。通过灌流模拟高碳酸血症（10% CO₂）和低氧（95% N₂ + 5% CO₂）。进行振幅-时间分析和频谱分析。

结果。 PS组BSP在初始状态下记录的吸气放电振幅和持续时间较小，呼吸周期持续时间比对照组短13.6%。NC组对高碳酸血症的反应表现为周期持续时间和放电振幅减小，中频振荡比例增加。PS组反应的特点为周期持续时间无变化、振幅下降幅度较小以及中频峰值向更高频率偏移。低氧条件下，NC组节律抑制出现在第5分钟，10分钟后恢复。PS组周期持续时间显著增加出现较晚（第10分钟）。PS组BSP中，吸气放电持续时间缩短和低频与中频振荡功率比值增加分别出现在低氧第5分钟和第10分钟，且在15分钟恢复期内未恢复至基线值。

结论。 对妊娠雌鼠进行烟草烟雾熏蒸会导致其子代在出生后早期中枢化学敏感性调节机制发生显著变化，表现为对高碳酸血症和低氧反应的改变。

关键词： 高碳酸血症，低氧，呼吸中枢，体外，被动吸烟，延髓脊髓标本，新生大鼠，频谱分析，化学敏感性。