

Л.М. Шаповал, О.О. Мойбенко, В.Ф. Сагач, Л.С. Побігайло, О.В. Дмитренко

Оксид азоту і рефлекторна регуляція кровообігу у щурів

В острых экспериментах на наркотизированных уретаном нормотензивных крысах изучали влияние оксида азота (NO) на хеморецепторные рефлекторные реакции системы кровообращения, которые реализуются через кардиоваскулярные нейроны ядра солитарного тракта (NTS), дорсального ядра блуждающего нерва (DVN), ободного ядра (AMB) и латерального ретикулярного ядра (LRN). Активность нейрональной NO-синтазы (nNOS) модулировали интрамедулярными инъекциями донора NO нитропруссидом натрия (15,2 и 152 нмоль), или его предшественника в организме аминокислоты L-аргинина, а также инъекциями антагониста NO-синтазы L-NNA и внутривентральным введением 7-нитроиндазола. Проведенное исследование показало, что усиление активности nNOS в нейронах исследованных ядер сопровождалось преимущественно развитием гипотензивных реакций САД, хотя в отдельных случаях САД повышалось. Хеморецепторные рефлекторные реакции на внутрисистемное введение адреналина угнетались после интрамедулярного введения донора NO нитропруссидом натрия и усиливались после угнетения активности nNOS. Полученные данные свидетельствуют о том, что у крыс NO осуществляет тормозящее влияние на хеморецепторные рефлекторные реакции, которые переключаются на нейронах кардиоваскулярных ядер продолговатого мозга.

ВСТУП

Оптимальний режим роботи серця та судинний тонус значною мірою залежать від функціональної активності нейронів довгастого мозку, які отримують інформацію від рецепторів, розміщених у серці, дузі аорти, каротидних синусах і легених судинах та які залучені до системи інтегративного кардіоваскулярного контролю. Власні рефлекси кровообігу здійснюють значний вплив на основні об'єкти регулювальної дії медулярних нейронних структур – тонус резистивних і емнісних судин, частоту та силу серцевих скорочень, причому теоретично рефлекс може модулюватися змінами в аферентній, центральній або еферентній ланці дуги рефлексу.

Нині отримано переконливі свідчення того, що оксид азоту (NO) є активним

чинником у механізмах нервового контролю функції кровообігу [7, 15, 33, 46]. Морфологічним субстратом для ефектів NO, які реалізуються через нервову систему є нейрональна NO-синтаза (nNOS), ідентифікована імуноцитохімічними методами у каротидному синусі та каротидному тілі [13, 37], сенсорних гангліях [3, 9, 47]; аксонні терміналі з NADPH-діафоразною активністю було виявлено у NTS [17], значну кількість NO-синтезуючих нейронів ідентифіковано в ядрах довгастого мозку, які є елементами системи рефлекторного кардіоваскулярного контролю [6, 10, 27, 45]. Отже, припущення [23] про реалізацію впливу NO на власні рефлекси системи кровообігу переважно в аферентній або центральній ланці рефлекторної дуги має певне морфологічне обґрунтування.

У фізіологічних дослідженнях вивчався вплив екзо- й ендогенного NO на рефлекторні реакції системи кровообігу при введенні його донорів, субстрату для синтезу або антагоністів внутрішньосистемно або безпосередньо у популяції нейронів довгастого мозку, але таких досліджень ще проведено мало, і вони не дають відповіді на цілу низку питань. Є досить багато свідчень, що NO здійснює гальмівний вплив на рівні периферичних хеморецепторів [11, 16, 19, 29, 40, 41], при цьому не виключається також можливість модуляції рефлекторної передачі нейронами ЦНС, зокрема довгастого мозку [4, 43, 47]. Враховуючи невелику кількість досліджень і відсутність чіткого уявлення про участь NO-синтезуючих нейронів довгастого мозку в реалізації рефлекторних реакцій системи кровообігу, ми поставили за мету вивчити ефекти модуляції активності NO-синтази у популяціях NO-синтезуючих нейронів ядер довгастого мозку, які залучені в систему інтегрального нервового кардіоваскулярного контролю.

МЕТОДИКА

В гострих експериментах використовувалися щури масою 290 – 350 г, наркотизовані уретаном (1,7 г/кг маси тварини, внутрішньоочеревинно). У сонну артерію вводили канюлю для вимірювання системного артеріального тиску (САТ, мм рт.ст.) за допомогою тензодатчика гемодинамічної установки (“Мікромед”, Угорщина). Частоту серцевих скорочень (ЧСС, хв^{-1}) визначали за пульсовими коливаннями артеріального тиску. Довгастий мозок відкривали після фіксування голови щура в стереотаксичному приладі СЕЖ-3, модифікованому для роботи з дрібними тваринами. Стереотаксичні координати досліджуваних ядер довгастого мозку – ядро солітарного тракту (NTS), дорсальне ядро блукаючого нерва (DNV), обопільне

ядро (AMB) і латеральне ретикулярне ядро (LRN) визначали за атласом [28]. Для мікроін’єкцій використовували мікрошприц з мікрометричним гвинтом. У популяції нейронів досліджуваних медулярних ядер вводили донор NO нітропрусид натрію (15,2 – 152 нмоль), субстрат для синтезу ендогенного NO амінокислоту L-аргінін (5,8 – 58 нмоль), блокатор nNOS N^G -нітро-L-аргінін (L-NNA) (4,6 – 23,0 нмоль). Молярність розчинів розраховувалась на одне введення в об’ємі 500 нл. Інший блокатор nNOS 7-нітроіндазол вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 30 мг/кг. Вважають, що він максимально пригнічує активність nNOS через 30 хв після його введення і залишається ефективним протягом 24 год [18]. Рефлекторні реакції системи кровообігу викликали внутрішньовенним введенням адреналіну (16 – 40 мкг/кг). Після закінчення експерименту тварину умертвляли за допомогою ін’єкції великої дози анестетика або декапітації. Довгастий мозок видаляли та фіксували у 10%-му розчині формаліну. Для гістологічної верифікації ділянки введення препаратів виготовляли зрізи мозку товщиною 60 мкм. Статистичний аналіз проводився з використанням критерію t Стьюдента за допомогою стандартної комп’ютерної програми. Як статистично значимі розглядалися відміни зі значенням $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рефлекторні реакції САТ на внутрішньовенне введення адреналіну. Проведене дослідження показало, що внутрішньовенне введення адреналіну в дозі 16 – 18 мкг/кг супроводжувалось рефлекторним підвищенням САТ в середньому на 17,8 %, $n=16$, $P < 0,05$). Ефект був дозозалежний: після збільшення дози адреналіну до 40 мкг/кг підвищення САТ становило в середньому 57 мм рт.ст ($P < 0,01$; рис. 1). Пригнічення нейрональної NO-синтази (nNOS)

за допомогою внутрішньоочеревинного введення 7-нітроіндазолу практично не впливало на рівень САТ, що збігається з літературними даними [18]. Внутрішньовенне введення адреналіну після попереднього пригнічення nNOS супроводжувалося підвищенням САТ в середньому на 26,4 % (n=13, P<0,05, рис.1), що свідчить про посилення рефлекторної реакції на адреналін і збігається з даними інших дослідників, які відмічали посилення хеморецепторних реакцій з каротидного синусу після пригнічення активності NO [11, 24, 31, 40, 41]. На основі отриманих даних про те, що блокада продукції NO при адренергічному посиленні скоротливої активності міокарда повністю виключає периферичну вазодилатацію, припускається суттєва роль NO-залежних рефлекторних механізмів в рефлекторній саморегуляції кровообігу [1].

Літературні дані свідчать про можливість модулюючого впливу NO на рівні периферичних рецепторів, але при функціонуванні організму за умов норми в модуляцію рефлекторної активності звичай-

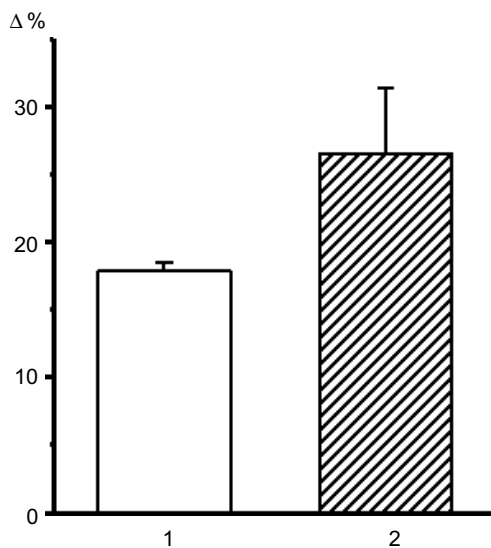


Рис.1. Відносні зміни системного артеріального тиску на внутрішньосистемне введення адреналіну нормотензивним щурам до (1) і після (2) пригнічення нейрональної NO-синтази

но залучені кардіоваскулярні нейрони ЦНС, зокрема довгастого мозку. Відомо, що рефлекторні реакції системи кровообігу, зокрема артеріальні хемо- і барорецепторні рефлекси, які забезпечують механізм швидкого зворотного зв'язку і демфують флуктуації кардіоваскулярних показників, реалізуються через активацію або пригнічення нейронів ЦНС, залучених у систему інтегративного кардіоваскулярного контролю.

Гальмівний вплив NO на частоту імпульсної активності в каротидному синусному нерві при змінах тиску в каротидному синусі [20, 21, 43], а також збільшення симпатичної активності в серцевому нерві [24] після пригнічення синтезу NO системним введенням L-NMMA у кролів дають підставу вважати, що в реалізацію гальмівного впливу NO на рефлекторні реакції системи кровообігу залучені медулярні NO-синтезуючі нейрони через те, що сенсорна інформація від механо- і хеморецепторів каротидного синусу та дуги аорти надходить в довгастий мозок по гілкам язикоглоткового і блукаючого нервів (каротидний синусний і депресорний нерви), щоб модулювати вагусний і симпатичний вихід до серця і периферичних судин, а аферентні нейрони від баро- і хеморецепторів каротидного синусу і дуги аорти переключаються, перш за все, на нейронах дорсомедіального і вентролатерального відділів довгастого мозку [9, 34]. Слід зауважити, що на цей час є також відомості про незначне зменшення імпульсної активності у нирковому симпатичному нерві кролів після пригнічення nNOS за допомогою L-NNA або 7-нітроіндазолу [26]. Оскільки проведено мало досліджень з визначення участі NO-синтезуючих нейронів довгастого мозку в реалізації рефлекторного контролю системи кровообігу [8, 21, 32], ми вважаємо важливим вивчення впливу активації або гальмування NO-синтезуючих кардіовас-

кулярних нейронів довгастого мозку на САТ.

Вплив активації NO-синтезуючих нейронів довгастого мозку на САТ і рефлекторні хеморецепторні реакції на адреналін. Унілатеральні ін'єкції донора екзогенного NO нітропрусиду натрію у каудальну частину ядра солітарного тракту (NTS), де розміщені перші синаптичні з'єднання баро- і хеморецепторних, а також кардіальних аферентних волокон, супроводжувалися розвитком переважно гіпотензивних реакцій САТ, які мали дозозалежний характер. Так, введення нітропрусиду натрію в кількості 15,2 нмоль знижувало САТ в середньому на 33,7 %

($P < 0,01$, $n=11$), а в кількості 152,0 нмоль – на 54,8 % ($P < 0,01$, $n= 8$, рис. 2,а). Проте в окремих випадках відмічались також гіпертензивні реакції на ін'єкції нітропрусиду натрію, які становили в середньому 25,4 % ($P < 0,05$, $n=7$) і 45 % ($P < 0,05$, $n=3$) відповідно (рис. 2,б). Частота серцевих скорочень (ЧСС) після ін'єкцій донора NO (15,2 нмоль) в NTS, як правило, збільшувалася, в середньому на 18,3 % ($P < 0,05$). Ін'єкції більшої дози нітропрусиду натрію супроводжувалися значним зменшенням ЧСС (на 67,5 %, $P < 0,01$). Максимальні величини змін САТ відмічались через 20 – 40 с після введення агента, протяжність реакції становила 3 – 5 хв.

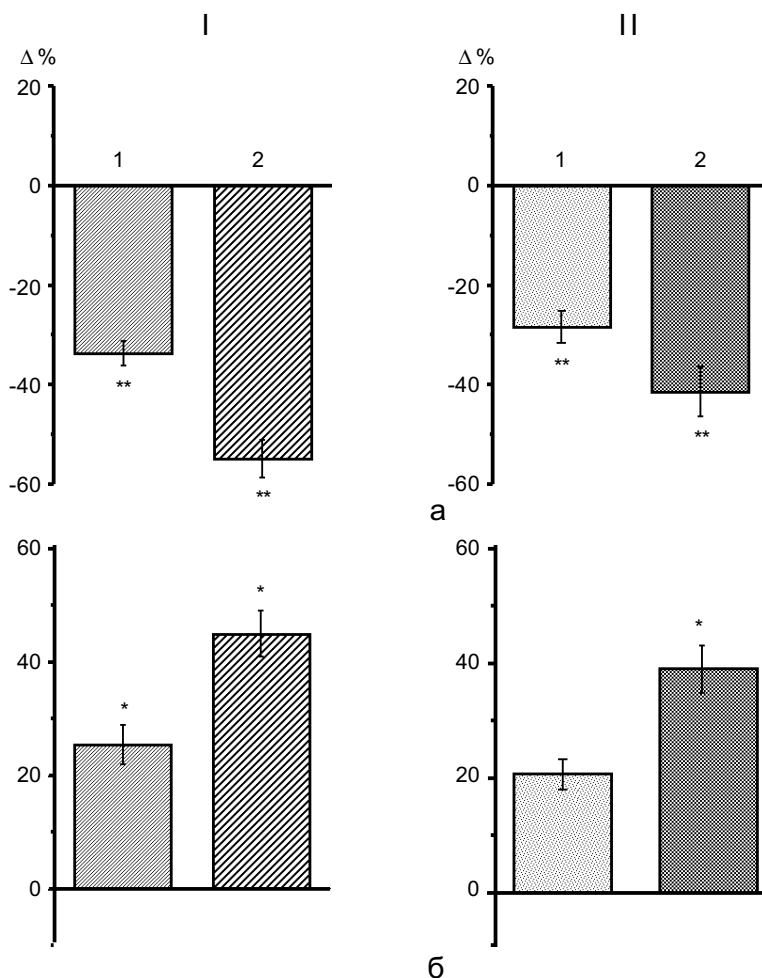


Рис. 2. Гіпотензивні (а) і гіпертензивні (б) реакції системного артеріального тиску на активацію pNOS ін'єкціями нітропрусиду натрію I (1 – 15,2 і 2 – 152 нмоль) і L-аргініну II (1 – 5,8 і 2 – 58 нмоль) у ядро солітарного тракту (NTS) нормотензивних шурів. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$

Посилення синтетичної активності nNOS у популяціях нейронів NTS унілатеральними ін'єкціями L-аргініну, який є субстратом для синтезу ендogenous NO у клітинах, також призводило до розвитку переважно гіпотензивних реакцій САТ внаслідок збільшення ендogenous NO. Реакції мали дозозалежний характер: L-аргінін (5,8 нмоль) викликав зниження САТ в середньому на 28,4 % ($P < 0,01$, $n=10$), а 58,0 нмоль – на 41,4 % ($P < 0,01$, $n=10$, див. рис.2,а). В окремих випадках стимуляція синтезу ендogenous NO в нейронах NTS супроводжувалася розвитком гіпертензивних реакцій САТ (див. рис. 2,б). Зокрема, в кількості 58,0 нмоль L-аргінін підвищував САТ в середньому на 34 % ($P < 0,05$, $n=4$). Зміни САТ сягали максимуму через 20 – 40 с після ін'єкції. Отже, ефекти екзогенного і ендogenous NO були якісно і кількісно подібні.

Ін'єкції нітропрусиду натрію (152 нмоль) у NTS на висоті гіпертензивної рефлекторної реакції, викликаній внутрішньовенним введенням адреналіну (40 мкг/кг), супроводжувалися розвитком значно менш виражених змін САТ порівняно з аналогічними дослідженнями, але без попередньої активації хеморецепторів. Рефлекторне підвищення САТ у середньому, становило 57 мм рт.ст. Нітропрусид натрію

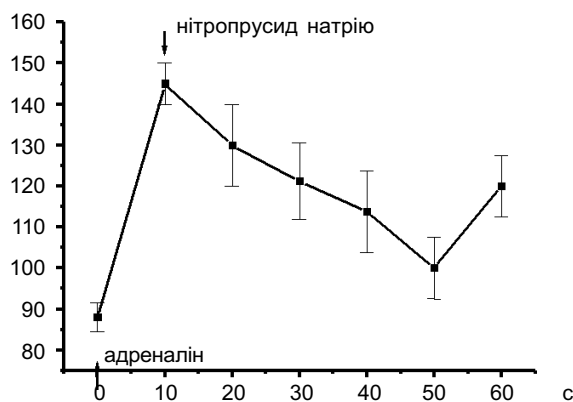


Рис.3. Модуляція системної хеморецепторної рефлекторної реакції на адреналін після ін'єкції нітропрусиду натрію у ядро солітарного тракту (NTS)

вводили в популяції нейронів ядра через 10 с після внутрішньовенного введення адреналіну. Після ін'єкції препарату спостерігалася послаблення гіпертензивної реакції на адреналін: розвивалася гіпотензивна реакція САТ, яка тривала 50- 60 с (рис.3). Як собі можна уявити події, що розгортаються в мозкових структурах в даній ситуації? Адреналін вводився в дозі, яка була достатня для активації не тільки периферичних, але також центральних хеморецепторів, які розміщені на нейронах саме тих ядер довгастого мозку, які ми досліджували. Активація центральних адренорецепторів внутрішньосистемним введенням адреналіну призводила до розвитку гіпертензивної реакції, яка звичайно триває 2 – 3 хв. З огляду на те, що ін'єкції нітропрусиду натрію в кардіоваскулярні ядра довгастого мозку через 10 с після внутрішньовенного введення адреналіну супроводжувалися зниженням САТ, можна вважати, що NO гальмував симпатично-активуючі медулярні нейрони.

Не менше важливі в системі центрального кардіоваскулярного контролю дорсальне ядро блукаючого нерва (DNV) та обопільне ядро (AMB), які є основою низхідних еферентних шляхів до серця.

Ін'єкції 15,2 нмоль донора NO у популяції нейронів DNV звичайно викликали зниження САТ, яке в середньому становило 30,7 % (від $95,6 \pm 4,2$ до $69,3 \pm 3,6$ мм рт. ст. ($P < 0,01$, $n=9$), водночас в трьох дослідженнях відмічено підвищення САТ на 18,8 %, $P < 0,05$. В кількості 152,0 нмоль нітропрусиду натрію знижував САТ на 46,8 % ($P < 0,01$, $n=11$). При цьому відмічалася значне зменшення ЧСС (на 66,8 % ($P < 0,05$). Розвитку гіпертензивних реакцій на введення більшої дози препарату не відмічено.

Введення нітропрусиду натрію в кількості 15,2 нмоль у популяції нейронів AMB, як і в інші медулярні ядра, супроводжувалося переважно зниженням САТ, яке в

середньому становило 23,4 % (від $102,5 \pm 8,0$ до $83,2 \pm 8,5$ мм рт.ст. ($P < 0,01$, $n = 10$, рис.4,а), хоча в кількох дослідах САТ підвищувався в середньому на 20,3 % ($P < 0,05$, $n = 3$, рис. 4,б). При цьому ЧСС збільшувалася на 11,3 % ($P > 0,05$) в першому випадку і зменшувалася в середньому на 17,2 % ($P < 0,05$) у другому.

Через 20 с після ін'єкцій 5,8 нмоль L-аргініну у АМВ САТ знижувався в середньому на 28,5 % ($P < 0,01$, $n = 13$). В кількості 58,0 нмоль L-аргінін знижував САТ на 35,2 % ($P < 0,01$, $n = 12$). Підвищення САТ у відповідь на ін'єкції L-аргініну (58 нмоль) відмічалось у 5 дослідах і становило 31,3 % ($P < 0,05$), (див. рис. 4,а,б).

Отримані нами результати про те, що NO модулює активність нейронів у АМВ і DNV, збігаються з даними інших дослідників [10, 26, 30].

Таким чином, принципівих відмін у змінах САТ, викликаних ін'єкціями нітропрусиду натрію і L- аргініну (тобто донора екзогенного NO і субстрату для синтезу ендogenous NO) у ті ядра дорсомедіального відділу довгастого мозку, які залучені в систему нейрогенного кардіоваскулярного контролю і складають центральну ланку дуги власних рефлексів системи кровообігу, не спостерігалось. Ін'єкції

донора екзогенного NO та посилення синтетичної активності nNOS у популяціях нейронів дорсомедіального відділу довгастого мозку супроводжувалися розвитком переважно гіпотензивних реакцій САТ як інтегрального показника, що характеризує стан системи кровообігу. Проведений раніше аналіз структури гемодинамічної реакції показав, що в основі гіпотензивної реакції САТ на ін'єкції нітропрусиду натрію і L-аргініну в ядра дорсомедіального відділу довгастого мозку лежить зменшення опору периферичних судин [2], перш за все зумовлене послабленням низхідних симпатичних впливів на судини. В усякому разі, ін'єкції L-аргініну або нітропрусиду натрію у медулярні ядра зменшували симпатичну активність ниркового нерва у кішок і щурів [33, 39]. Дані про розвиток гіпотензивних реакцій після активації NO-синтезуючих нейронів добре укладаються в існуючі уявлення про NO як гальмівного медіатора ЦНС [25]. Але, як з'ясувалось, у щурів активація NO-синтезуючих нейронів дорсомедіального відділу довгастого мозку супроводжувалась також розвитком гіпертензивних реакцій САТ, хоч вони спостерігались у відносно невеликій кількості дослідів. Розвиток різноспрямованих реакцій САТ

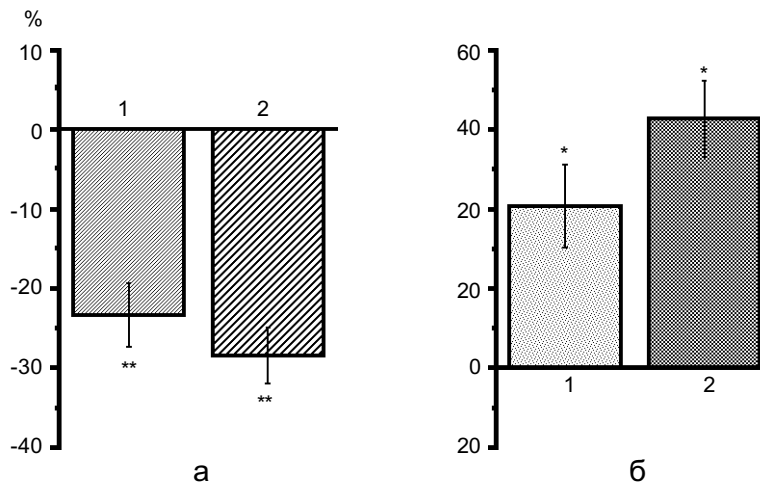


Рис. 4. Гіпотензивні (а) і гіпертензивні (б) реакції системного артеріального тиску після активації нейрональної NO-синтази у обопільному ядрі ін'єкціями L-аргініну (2 – 5,8 нмоль) і нітропрусиду натрію (1 – 15,2 нмоль).

може бути зумовлений, з одного боку, широким спектром медіаторного забезпечення кардіоваскулярних нейронів дорсомедіального відділу довгастого мозку: в межах одного ядра можуть бути розміщені як гальмівні, так і збуджувальні нейрони з різним медіаторним забезпеченням. Напрямок зсуву САТ в цьому випадку значною мірою буде залежити від того, який тип нейронів домінує в зоні ін'єкції. З другого боку, не можна не враховувати результати експериментів, проведених на зрізах довгастого мозку щурів, в яких спостерігалася здатність NO не тільки гальмувати активність медулярних нейронів, але також безпосередньо збуджувати значну кількість (40 %) нейронів NTS [35] і DNV [38].

Не можна виключати також можливість існування видових відмінностей в локалізації NO-синтезуючих нейронів в межах довгастого мозку. Порівняльний аналіз локалізації цього типу нейронів був проведений у 6 видів тварин [45]. Значних відмінностей у локалізації NO-синтезуючих нейронів автори не спостерігали.

В основі морфологічної ідентифікації NO-синтезуючих нейронів в різних відділах ЦНС лежало імуногістохімічне ви-

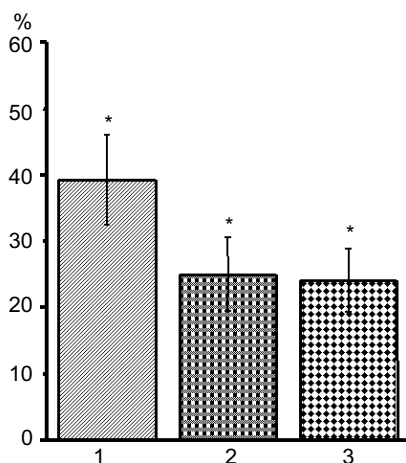


Рис. 5. Ефекти пригнічення нейрональної NO-синтази ін'єкціями антагоніста NOS – L-NNA (23,0 нмоль) у кардіоваскулярні нейрони ядер довгастого мозку: 1 – ядро солітарного тракту (NTS), 2 – обоїльне ядро (AMB), 3 – латеральне ретикулярне ядро (LRN) на рівень системного артеріального тиску

явлення активності нейронної NO-синтази (nNOS) [5, 10, 14, 42]. Припущення, що саме цей фермент є основним каталізатором синтезу NO у нервовій клітині, було підтверджено результатами численних фізіологічних досліджень [7, 15, 25, 46]. В світлі цих даних виникає питання, як впливає пригнічення nNOS у нейронах тих ядер дорсомедіального відділу довгастого мозку, які залучені в реалізацію рефлекторних реакцій системи кровообігу.

Вплив пригнічення активності nNOS у нейронних структурах довгастого мозку на САТ. Проведене нами дослідження показало, що ін'єкції антагоніста nNOS L-NNA (23 нмоль) у популяції кардіоваскулярних нейронів супроводжувались у більшості дослідів підвищенням САТ. Зокрема, після введення L-NNA у NTS САТ підвищився в середньому на 39,2 % ($P < 0,05$, $n = 10$), його ін'єкції у AMB супроводжувалися підвищенням САТ на 25 % ($P < 0,05$, $n = 8$), а на введення антагоніста у LRN підвищення САТ становило 24,1 % ($P < 0,05$, $n = 9$, рис. 5). У деяких дослідях пригнічення nNOS у нейронах ядер супроводжувалося зниженням САТ, яке, хоч і відмічалось у значно меншій кількості дослідів, виявилось досить суттєвим. Так, при введенні антагоніста в NTS зниження САТ становило 27,2 % ($P < 0,05$, $n = 4$).

Після попереднього пригнічення nNOS за допомогою внутрішньоочеревинного введення її специфічного антагоніста 7-нітроіндазолу з розрахунку 30 мг/кг, який сам по собі не змінює САТ, ефекти ін'єкцій L-аргініну у популяції кардіоваскулярних нейронів виявилися значно менш вираженими, ніж у інтактних щурів вже через 20 хв після введення антагоніста, а через 30 хв зміни САТ були незначними та статистично невірогідними. Водночас ін'єкції L-аргініну в досліджувані ядра в окремих дослідях супроводжувалися підвищенням САТ. Розвиток гіпертензивної реакції САТ в наших дослідях корелював з даними про

підвищення симпатичної активності ниркового нерва після пригнічення синтезу NO в NTS [12, 39] або у ростральній частині вентролатерального відділу довгастого мозку (RVLM) [33, 39, 46].

Отримані нами дані про зміни САТ після пригнічення nNOS специфічними інгібіторами цього ферменту підтверджують існуючу точку зору про важливу роль NO-синтазного шляху метаболізму L-аргініну в регуляції рефлекторної діяльності системи кровообігу, що реалізується NO-синтезуючими кардіоваскулярними нейронами довгастого мозку.

Слід відзначити, що центральні шляхи модуляції хеморецепторних рефлексів досить складні. В хеморецепторний контроль залучені не тільки ті нейрони довгастого мозку, які вивчалися нами – NTS, АМВ, DNV, ростральна частина вентролатерального відділу довгастого мозку (RVLM), але також інші важливі ядра стовбура мозку та гіпоталамус.

**L.N. Shapoval, A.A. Moybenko, V.F. Sagach,
L.S. Pobigaylo, O.V. Dmytrenko**

NITRIC OXIDE AND REFLECTOR CONTROL OF BLOOD CIRCULATION IN RATS

In acute experiments on anaesthetized with urethane normotensive rats we studied the ways of participation of nitric oxide (NO) in reflector control of the cardiovascular system by the medullary neurons within n.tractus solitarii (NTS), dorsal nucleus of the vagus nerve (DNV), n. ambiguus (AMB), and the lateral reticular nucleus (LRN). Modulations of the activities of neuronal NO-synthase (nNOS) in the populations of the cardiovascular neurons within the medullary nuclei which are involved in the reflector cardiovascular control were induced by intramedullary injections of sodium nitroprusside as NO donor, L-arginine as NO precursor, L-NNA as an inhibitor of NOS, as well as by intraperitoneal injections of 7-nitroindazol (nNOS inhibitor). We have determined that stimulation of nNOS activity in the populations of the medullary neurons resulted in both remarkable shifts in the SAP level and in inhibiting the chemoreceptor reflector responses. After preliminary inhibiting nNOS chemoreceptor reflexes induced by epinephrine were found to be enhanced in most experiments.

A.A. Bogomoletz Institute of Physiology, National Acad.Sci., Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мойбенко А.А., Павлюченко В.Б., Даценко В.В. Роль оксида азота в рефлекторной саморегуляции кровообращения// *Достижения биологии та медицины.* – 2003. – **1.** – С. 72 – 79.
2. Шаповал Л.Н., Сагач В.Ф., Побегайло Л.С. и др. Участие оксида азота в медуллярном контроле функции кровообращения у нормотензивных крыс // *Нейрофизиология.* – 2002. – **34.** – С.294 – 302.
3. Aimi Y., Fujimura M., Vincent S.R., Kimura H. Localization of NADPH-diphorase-containing neurons in sensory ganglia of the rat// *J.Comp.Neurol.* – 1991. – **306.** – P. 382 – 392.
4. Araujo M.T.M., Barker L.A., Cabral A.M. et al. Inhibition of nitric oxide synthase causes profound enhancement of the Bezold-Jarisch reflex// *Amer.J. Hypertens.* – 1998. – **11.** – (Part1). – P.66 – 72.
5. Bredt D.S., Hwang P.M. Localization of nitric oxide synthase indicating a neuronal role for nitric oxide// *Nature.* – 1990. – **347.** – P. 768 – 770.
6. Chan R.K.W, Sawchenko P.E. Organization and Transmitter Specificity of medullary neurons activated by sustained Hypertension: implications for understanding baroreceptor reflex circuitry// *J. Neurosci.* – 1998. – **18.** – P. 371 – 387.
7. Chowdhary S., Townend N. Role of nitric oxide in the regulation of cardiovascular autonomic control// *Clin.Sci.* – 1999. – **97.** – P.5 – 17.
8. Du Z.V., Dusting G.J., Woodman O.I. Baroreceptor reflexes and vascular reactivity during inhibition of nitric oxide synthesis in conscious rabbits // *Eur. J.Pharmacol.* – 1992. – **214.** – P.21 – 26.
9. Dampney R.A.L., Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system// *Physiol. Rev.* – 1994. – **74.** – P. 323 – 364.
10. Gai W.P., Messenger J.P., Yu Y.H. et al. Nitric oxide-synthesizing neurons in the central nervous subnucleus of the nucleus tractus solitarius provide a major innervation of the rostral nucleus ambiguus in the rabbit// *J.Comp. Neurol.* – 1995. – **357.** – P.348 – 361.
11. Gozal D., Gozal E., Gozal Y.M. et al. Nitric oxide synthase isoforms and peripheral chemoreceptor stimulation in conscious rats// *NeuroReport.* – 1996. – **7.** – P.1145 – 1148.
12. Harada S., Tokunaga S., Momohara M. et al. Inhibition of nitric oxide formation in the nucleus tractus solitarius increases renal sympathetic nerve activity in rabbits// *Circulat.Res.* 1993. – **72.** – P.511 – 516.
13. Hohler B., Mayer B., Kummer W. Nitric oxide synthase in the rat carotid body and carotid sinus// *Cell. Tissue Res.* – 1994. – **276.** – P. 559 – 564.
14. Iadecola C., Faris P.L., Hartman B.K., Xu X. Localization of NADPH diaphorase in neurons of the rostral ventral medulla: possible role of nitric oxide in central autonomic regulation and oxygen chemoreception// *Brain Res.* – 1993. – **603.** – P. 173 – 179.
15. Krukoff T.L. Central actions of nitric oxide in regulation of autonomic functions// *Brain Res. Rev.* – 1999. – **30.** – P.52 – 65.

16. Li W.M., Sato A., Suzuki A. The inhibitory role of nitric oxide (NO) in the somatocardiac sympathetic C-reflex in anesthetized rats// *Neurosci. Res.* – 1995. – **22**. – P.375 – 380.
17. Liu Y., Ding B., Qin J. et al. The distribution and origin of axon terminals with NADPHdiaphorase activity in the nucleus of solitary tract of the rat // *Neurosci. Lett.* – 1994. – **171**. – P.70 – 72.
18. MacKenzie G.M., Rose S., Bland-Ward A. et al. Time course inhibition of brain nitric oxide synthase by 7-nitroindazole // *Neuroreport.* – 1994. – **15**. – P. 1993 – 1996.
19. Marshal J.M. Chemoreceptors and cardiovascular control in acute and systemic hypoxia// *Braz.J. Med. Biol. Res.* – 1998. – **31**. – P.863 – 888.
20. Matsuda T., Chapleau M.V., Bates J.N. et al. Endogenous nitric oxide suppress baroreceptor activity by cGMP independent mechanism // *Circulation.* – 1992. – **86**. – Suppl.1. – P.482.
21. Matsuda T., Bales J., Lewis S. et al. Modulation of baroreceptors activity by nitric oxide and S-nitrosocysteine// *Circulat. Res.* – 1995. – **76**. – P.426 – 433.
22. Matsumura K., Abe I., Tsuchihashi T., Fujishima N. Central nitric oxide attenuates the baroreceptor reflex in conscious rabbits// *Amer.J.Physiol.* Regul. Integr.Comp. Physiol. – 1998. – **43**. – P. R1142 – R.1149.
23. Minami N., Imai Y., Hashimoto J.L., Abe K. The role of nitric oxide in the baroreceptor-cardiac reflex in conscious Wistar rats// *Amer.J.Physiol.*, *J.Physiol.Heart Circ. Physiol.* – 1995. – **269**. – P. H851 – H855.
24. Miyano N., Kawada T., Sugimashi M. et al. Inhibition of NO synthesis does not potentiate dynamic cardiovascular response to sympathetic nerve activity// *Amer.J. Physiol.* – 1997. – **273**. – P. 38 – 43.
25. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* – 1991. – **43**. – P. 109 – 142.
26. Murakami H., Liu J.-L., Voneyama H., Nishida Y. Blokade of neuronal nitric oxide synthase alters the baroreflex control of heart rate in the rabbit// *Amer.J.Physiol. (Regulatory Integrative Comp.Physiol.)*. – 1998. – **274**. – № 43. – P. R181 – R186.
27. Ohta A., Takagi H., Matsui T. et al. Localization of nitric oxide synthase immunoreactive neurons in the solitary nucleus and ventrolateral medulla oblongata of the rat: their relation to catecholaminergic neurons// *Neurosci.Lett.* – 1993. – **158**. – P. 33 – 35.
28. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. – New York: Acad. Press. – 1982.
29. Prabhakar N.R., Kumar G.K., Chang C.H. et al. Nitric oxide in the sensory function of the carotid body// *Brain Res.* – 1993. – **625**. – P.16 – 22.
30. Ruggiero D.A., Mtui E.P., Otake K., Anvar M. Central and primary visceral afferents to nucleus tractus solitarii may generate nitric oxide as a membrane permeant neuronal messenger // *J.Comp.Neurol.* – 1996. – **364**. – 51 – 67.
31. Scropin K.E., Veelken R., Luft F.C. Sympathetic baroreceptor responses after chronic N^G-nitro-L-arginine methyl ester treatment in conscious rats// *Hypertension.* – 1994. – **23**. – P.982 – 986.
32. Silva S.V., Silva V.J.D., Ballejo G., et al. Blockers of L-arginine-nitric oxide-cyclic GMP pathway facilitate baroreceptor resetting// *Hypertension.* – 1994. – **23**. – Suppl.1. – P.L61 – L63.
33. Shapoval L.N., Sagach V.F., Pobegailo L.S. Nitric oxide influences ventrolateral medullary mechanisms of vasomotor control in the cat// *Neurosci.Lett.* – 1991. – **132**. – P.47 – 50.
34. Spyer K.M. Central nervous mechanisms contributing to cardiovascular control// *J.Physiol (Lond)*. – 1994. – **474**. – P.1 – 19.
35. Tagava T., Imaizumi T., Harada S. et al. Nitric oxide influences neuronal activity in the nucleus tractus solitarius of rat brainstem slices// *Circulat.Res.* – 1994. – **75**. – P.70 – 76.
36. Traystman R.J., Moore L.E., Helfast M.A. et al. Nitro-L-arginine analogues: dose- and time-related nitric oxide synthase inhibition in brain// *Stroke.* – 1995. – **26**. – P. 864 – 869.
37. Tanaka K., Chiba T. Nitric oxide synthase containing neurons in the carotid body and sinus of the guinea pig // *Microsc.Res.Nech.* – 1994. – **29**. – P. 90 – 93.
38. Travagli R.A., Gillis R.A. Nitric oxide-mediated excitatory effect on neurons of dorsal motor nucleus of vagus// *Amer.J. Physiol.* – 1994. – **266**. – P.154 – 160.
39. Tseng C., Liu H., Lin L. Et al. Cardiovascular effects of nitric oxide in the brain stem nuclei of rats // *Hypertension.* – 1996. – **27**. – P. 36 – 42.
40. Trzebski A., Sato Y., Suzuki A. et al. Inhibition of nitric oxide synthesis potentiates the responsiveness of carotid chemoreceptors to systemic hypoxia in the rat// *Neurosci. Lett.* – 1995. – **190**. – P.29 – 32.
41. Wang Z.-Z., Stensaas L.I., Dinger B.G. et al. Nitric oxide mediates chemoreceptor inhibition in the cat carotid body// *Neuroscience.* – 1995. – **65**. – P.217 – 229.
42. Vincent S.R., Kimura H. Histochemical mapping of nitric oxide synthase in the rat brain// *Neuroscience.* – 1992. – **46**. – P. 755 – 784.
43. Zanzinger J., Czachurski J., Seller H. Nitric oxide in the ventrolateral medulla regulates sympathetic responses to systemic hypoxia in pigs// *Amer.J.Physiol.* – 1998. – **275**. – P.33 – 39.
44. Zanzinger J., Czachurski J., Seller H. Lack of nitric oxide sensitivity of carotid sinus baroreceptors activated by normal blood pressure stimuli in cats// *Neurosci. Lett.* – 1996. – **208**. – P. 121 – 124.
45. Zanzinger J., Seller H. Species differences in the distribution of nitric oxide synthase in brain stem regions that regulate sympathetic activity. – *Brain Res.* – 1997. – **764**. – P.265 – 268.
46. Zanzinger J. Role of nitric oxide in the neural control of cardiovascular function// *Cardiovascul.Res.* – 1999. – **43**. – P.639 – 649.
47. Zhi Li, Chapleau M.W., Bates J.N., Bielefeldt K., Lee H.-Ch, Abboud F.M. Nitric oxide as autocrine regulator of sodium currents in baroreceptor neurons// *Neuron.* – 1998. – **20**. – P.103

Ин-т фізіології ім О.О.Богомольця НАН України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 13.06.2003