

Л.М. Шаповал, В.Ф. Сагач, Л.С. Побігайло, Л.Г. Степаненко, Н.В.Єрмолінська

Роль оксиду азоту в реалізації ефектів інтрабульбарно введеної γ-аміномасляної кислоти на систему кровообігу

В острых экспериментах на наркотизированных уретаном крысах с нормальным артериальным давлением исследовали влияние модуляции активности нейрональной NO-синтазы (nNOS) на эффекты γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), инъецированной в популяции кардиоваскулярных нейронов ядра солитарного тракта, обоюдного, парамедианного ретикулярного и латерального ретикулярного ядер. Полученные результаты свидетельствуют о том, что nNOS включена в реализацию влияния интрабульбарно введенной ГАМК на систему кровообращения.

ВСТУП

Оксид азоту (NO) за два останні десятиріччя був виявлений і вивчався у практично всіх фізіологічних системах організму, які координуються мозком, включаючи систему кровообігу. Відомо, що у кардіоваскулярних нейронах за фізіологічних умов він синтезується з амінокислоти L-аргініну при активації ензиму – нейрональної NO-синтази (nNOS). Досить високі концентрації останньої виявлено у нейронах довгастого мозку, зокрема у ядрі солітарного тракту (NTS), у ростральній частині вендролатерального відділу довгастого мозку (RVLM) [6, 8, 22, 25]. Більшість дослідників вважає, що активація nNOS у медулярних кардіоваскулярних нейронах супроводжується зниженням рівня системного артеріального тиску (САТ) і зменшенням частоти серцевих скорочень (ЧСС), зумовлених пригніченням низхідних симпатозактивуючих впливів до серця та судин [9, 15, 18, 21, 24]. Однак на цей час отримано також дані [14] про те, що у щурів, котрі не сплять, донор NO і субстрат для його синтезу L-аргінін при їх введенні у RVLM викликали розвиток

пресорних реакцій, що пояснювали збудливою дією NO. Використання методу введення гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS) в NTS дало змогу отримати дані про те, що підвищення експресії eNOS у NTS щурів, котрі не сплять, супроводжувалося зниженням рівня САТ, ЧСС і симпатичної нервової активності внаслідок збільшення вивільнення γ-аміномасляної кислоти (ГАМК), як одного з основних гальмівних медіаторів центральної нервової системи [17]. У щурів зі спонтанною гіпертензією збільшення продукції NO, викликані підвищенням експресії eNOS у RVLM, теж супроводжувалося розвитком депресорних реакцій і пригніченням симпатичної активності, які були навіть більш вираженими відносно результатів у щурів з нормальним артеріальним тиском, і були теж зумовлені посиленням інгібіторної дії ГАМК на нейрони цієї ділянки мозку [12]. Ці дані постулюють залежність ефектів ГАМК від рівня продукції NO NO-синтезуючими нейронами. Отже, мета нашого дослідження – вивчення характеру взаємодії NO і ГАМК у реалізації нервового контролю функції кровообігу нейронами довгастого мозку щурів.

МЕТОДИКА

У гострих експериментах використовували щурів масою 290–350 г, наркотизованих уретаном (1,7 г/кг, внутрішньоочеревинно). У сонну артерію вводили канюлю для вимірювання САТ за допомогою тензодатчика гемодинамічної установки (“Мікромед”, Угорщина). Довгасти мозок оголяли після фіксування голови щура в стереотаксичному приладі СЕЖ-3, модифікованому для роботи на дрібних тваринах. Стереотаксичні координати досліджуваних ядер довгастого мозку – NTS, обопільне ядро (АМВ), парамедіанне ретикулярне ядро (РМп) і латеральне ретикулярне ядро (LRN) визначали за атласом [16]. Для мікроін’єкцій використовували мікрошприц з мікрометричним гвинтом. У популяції нейронів досліджуваних медулярних ядер вводили ГАМК (38,8–194,0 нмоль) і субстрат для синтезу ендогенного NO амінокислоту L-аргінін (5,8–58 нмоль). Блокатор pNOS 7-нітроіндазол вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 30 мг/кг. Вважають, що він максимально пригнічує активність pNOS через 30 хв після його введення і залишається ефективним протягом 24 год [10]. Після закінчення експерименту тварину декапітували. Довгасти мозок видаляли і фіксували у 10%-му розчині формаліну. Для гістологічної верифікації зони введення препаратів виготовляли зрізи мозку товщиною 60 мкм. Статистичний аналіз проводили з використанням критерію t Стьюдента за допомогою стандартної комп’ютерної програми. Як статистично значимі розглядалися відміни зі значенням $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Вплив ін’єкцій ГАМК у нейронні структури довгастого мозку на рівень САТ. Проведене дослідження показало, що в щурів з нормальним тиском унілатеральні ін’єкції ГАМК у дослідженому діапазоні доз у

популяції нейронів дорсомедіального відділу довгастого мозку, які залучені в систему бульбарного кардіоваскулярного контролю, супроводжувалися розвитком переважно гіпотензивних реакцій САТ. Так, введення ГАМК (87 нмоль) у популяції нейронів NTS спричиняло зниження рівня САТ у середньому на 20,3 % ($n=8$, $P < 0,01$) через 5 с після ін’єкції; через 10 с відмічалось максимальне його зниження, яке становило 24,4 % ($P < 0,01$). Значне зниження цього показника спостерігалось протягом перших 20–40 с, після чого він поступово повертався до вихідного рівня протягом 2–3 хв (рис. 1,а).

Ін’єкції ГАМК через 5 с після введення в обопільне ядро (АМВ) спричиняли зниження рівня САТ від $90,0 \pm 1,4$ до $69,3$ мм рт.ст. $\pm 5,7$ мм рт.ст., тобто на 23 % ($n=8$, $P < 0,02$). Максимальне зниження САТ на 30,4 % ($P < 0,001$) спостерігалось через 10 с. Через 20 с цей показник знижувався на 29,1 % ($P < 0,01$) і становив $63,8$ мм рт.ст. $\pm 3,6$ мм рт.ст. Тривалість реакції в середньому була 4 хв (див. рис. 1,б).

Через 5 с після введення ГАМК у РМп рівень САТ знизився на 17 % ($n=8$, $P > 0,1$), через 10 с на 28 % ($P < 0,01$), через 20 с на 24,2 % ($P < 0,02$). Гіпотензивна реакція САТ тривала в середньому 4 хв (див. рис. 1,в).

Введення ГАМК у LRN супроводжувалося через 5 с зниженням САТ на 20,7 % ($n=8$, $P < 0,02$). Максимальне зниження цього показника, яке відмічалось через 20 с після ін’єкції, становило 25,6 % ($P < 0,01$). Через 30 с зниження САТ становило 24,1 % ($P < 0,02$). Тривалість гіпотензивної реакції була в середньому 5 хв (див. рис. 1,г). Гіпертензивні реакції на введення цієї дози ГАМК спостерігалися досить часто, максимальне підвищення рівня САТ становило 18,2 % ($n=6$, $P < 0,05$) після ін’єкцій ГАМК у NTS, 20,6 % ($n=4$, $P < 0,01$) – у РМп, і 32,8 % ($n=5$, $P < 0,01$) у АМВ.

Вплив активації NO-синтезуючих нейронів довгастого мозку на рівень САТ. Посилення синтетичної активності pNOS в популяціях кардіоваскулярних нейронів

досліджених ядер довгастого мозку унілатеральними ін'єкціями L-аргініну призвело до розвитку як гіпотензивних, так і гіпертензивних реакцій САТ. Так, введення L-аргініну у NTS супроводжувалося розвитком гіпотензивних реакцій, які носили дозозалежний характер: в дозі 5,8 нмоль L-аргінін викликав зниження рівня САТ в середньому на 28,4 % ($n=10$, $P<0,01$), а в дозі 58,0 нмоль – на 41,4 % ($n=10$, $P<0,01$, рис. 2, а, 2). Зміни рівня САТ були найбільш вираженими протягом 20–40 с після ін'єкції.

В деяких експериментах стимуляція синтезу ендогенного NO в нейронах NTS за допомогою введення L-аргініну супроводжувалася розвитком гіпертензивних реакцій САТ. Зокрема, в дозі 58,0 нмоль L-аргінін підвищував рівень САТ у середньому на 34 % ($n=4$, $P<0,05$).

Введення L-аргініну в дозі 5,8 нмоль у АМВ спричиняло зниження САТ у середньому на 2,8 % ($n=8$, $P<0,01$) через 20 с після ін'єкції, а в дозі 58,0 нмоль на 35,2 % ($n=12$, $P<0,01$). Підвищення рівня САТ на

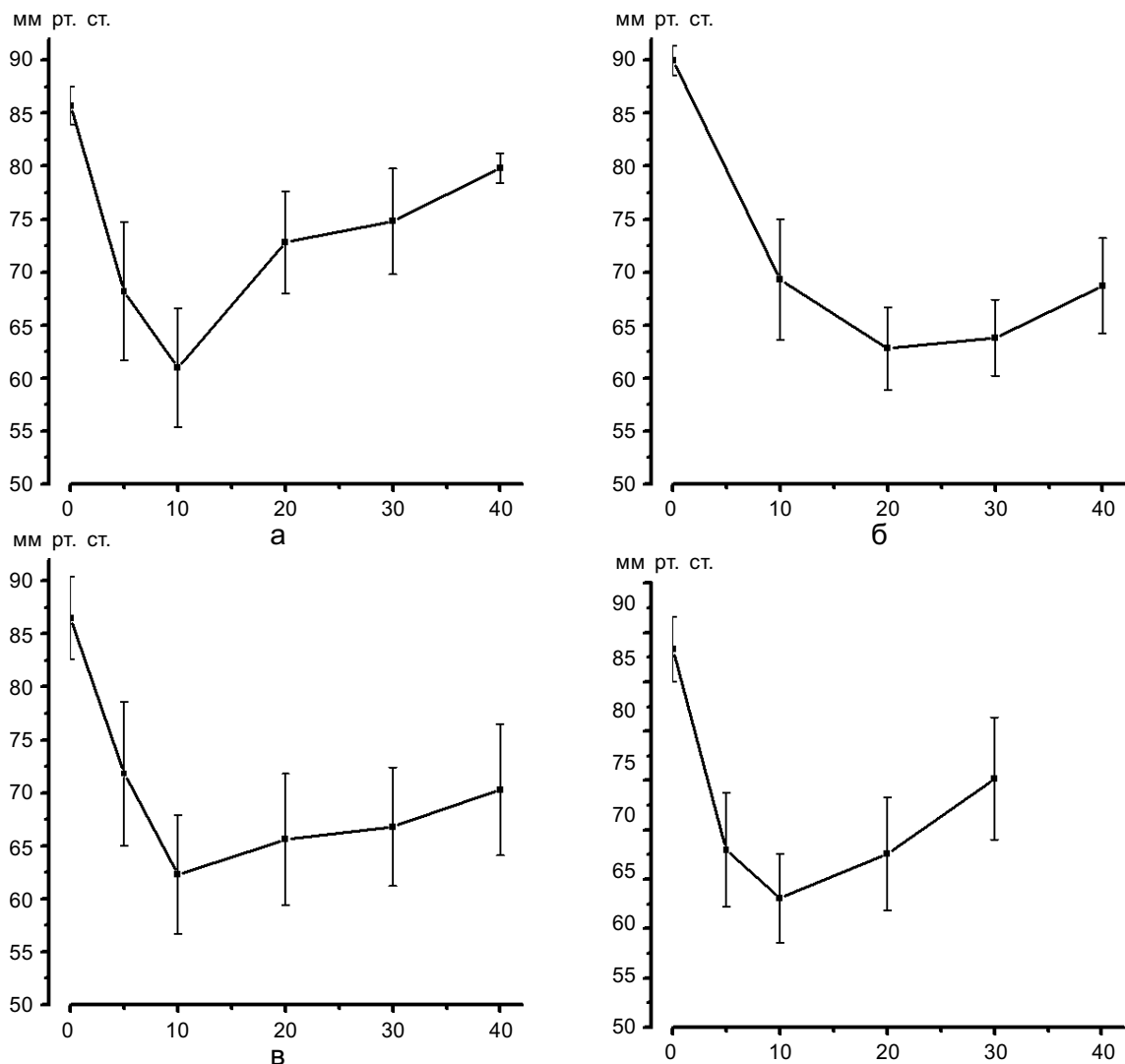


Рис. 1 Вплив ін'єкцій ГАМК (87 нмоль) у ядро солітарного тракту (а), обопільне ядро (б), парамедіанне ретикулярне ядро (в) та у латеральне ретикулярне ядро (г) на системний артеріальний тиск у щурів з нормальним артеріальним тиском

ін'єкції L-аргініну (58 нмоль) відмічалось у 5 дослідів і становило 31,3 % ($P < 0,05$, див. рис. 2,б, 2).

Введення L-аргініну в дозі 15,2 нмоль у популяції нейронів LRN супроводжувалося зниженням рівня САТ, яке в середньому становило 18,2 % ($n=9$, $P < 0,05$), а в дозі 58 нмоль на 32,8 % ($n=8$, $P < 0,01$, див. рис. 2,в, 2). Гіпертензивні реакції САТ спостерігались

у 4 дослідів і становили 31,5 % ($P < 0,05$).

Після ін'єкцій L-аргініну (58 нмоль) у РМп рівень САТ знизився на 30,7 % ($n=9$, $P < 0,01$, див. рис. 2,г, 2), водночас у 3 дослідів відмічено підвищення його рівня на 18,8 % ($P < 0,05$).

Вплив інтрабульбарно введеної ГАМК на рівень САТ після пригнічення nNOS. Після пригнічення nNOS за допомогою

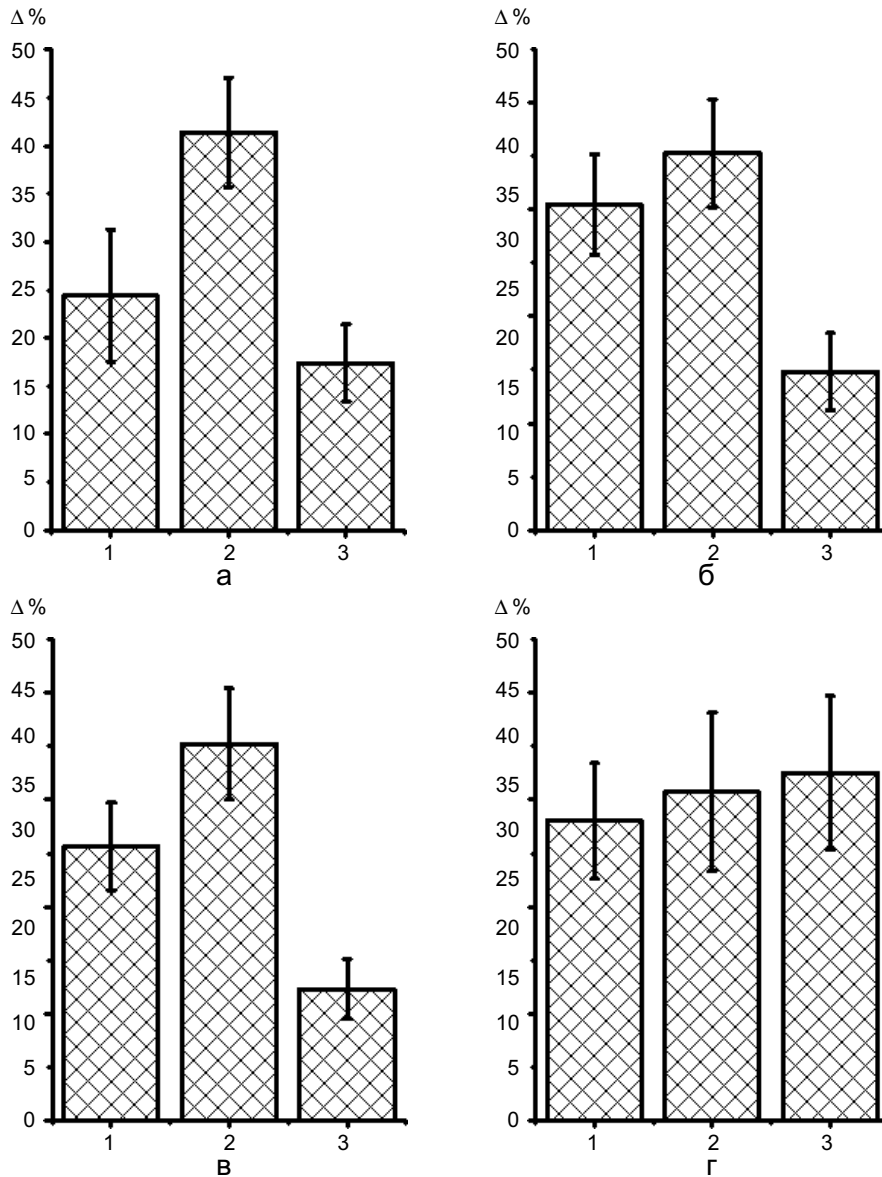


Рис. 2. Зміни рівня системного артеріального тиску на ін'єкції ГАМК (87 нмоль) (1), L-аргініну (58 нмоль) (2) та ГАМК після попереднього пригнічення nNOS за допомогою 7-нітроіндазолу (3) у ядра довгастого мозку: а – ядро солітарного тракту, б – обопільне ядро, в – латеральне ретикулярне ядро (LRN), г – парамедіанне ретикулярне ядро

7-нітроіндазолу ін'єкції ГАМК у досліджені ядра довгастого мозку в значній частині дослідів супроводжувалися послабленням гіпотензивних реакцій САТ при подібній динаміці. Зокрема, після ін'єкцій ГАМК у NTS рівень САТ знижувався максимально на 17,4 % (n=7, P>0,5, див. рис. 2,а, 3); у АМВ – на 14,8 % (див. рис. 2,б, 3), у LRN – на 12,3 % (n=8, P>0,5, див. рис. 2,в, 3). Так, після ін'єкцій ГАМК у LRN рівень САТ знижувався вже через 5 с після введення амінокислоти на 9,7 % (n=8, P>0,5); через 10 с на 12,3 %, через 20 с на 9,3 %. Тривалість реакції була 1–2 хв. Введення ГАМК у РМп шурів з пригніченим синтезом NO супроводжувалося зниженням рівня САТ на 32,5 % (n=7, P<0,01), тобто пригнічення nNOS практично не впливало на ефект ін'єкцій ГАМК (див. рис. 2,г, 3). У частині дослідів відмічалось підвищення рівня САТ, яке в середньому становило 18,6 % (n=4, P<0,05).

Вплив інтрабульбарно введеної ГАМК на рівень САТ після попередньої активації nNOS. Після внутрішньовенного введення L-аргініну (58 нмоль), тобто додавання субстрату для синтезу ендogenous NO, відбувалося невелике підвищення рівня САТ, яке становило у середньому 12,3 % (P>0,5). Після наступних ін'єкцій ГАМК (50 нмоль) у РМп, на висоті гіпертензивної реакції САТ, спостерігалася тенденція до його подальшого підвищення: через 5 с на 2,3 % (P>0,5), через 10 с на 7,8 % (P>0,5), але через 20 с рівень САТ у середньому знизився на 18,3% (P<0,05). Аналогічно ін'єкції ГАМК у NTS на висоті гіпертензивної реакції САТ, викликаній внутрішньовенним введенням L-аргініну, супроводжувалися початковим незначним підвищенням рівня САТ, за яким відбувалося його статистично вірогідне зниження. Амплітуда гіпотензивної реакції на ін'єкції ГАМК при цьому не перевищувала таку на ГАМК у дослідах без додавання аргініну. Як з'ясувалося, попереднє одноразове

внутрішньосистемне введення L-аргініну в застосованій дозі не збільшувало амплітуду гіпотензивної реакції ГАМК, хоч до деякої міри впливало на її структуру вона переважно була двофазною. Складається враження, що одноразове внутрішньосистемне введення L-аргініну недостатнє для збільшення вивільнення ГАМК із медулярних нейронів.

ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що ГАМК є одним із основних гальмівних медіаторів ЦНС. У довгастому мозку шурів виявлено велику кількість ГАМКергічних нейронів і специфічних рецепторів ГАМК, включених у тонічний гальмівний контроль системи кровообігу [2, 3, 5, 11, 14, 23]. Традиційно вважається, що в основі гальмівної дії ГАМК лежить або гіперполяризуючий вплив на постсинаптичну мембрану нейрона, або деполаризуючий вплив на аксонну терміналь (пресинаптичне гальмування). В цій ситуації логічним є зниження рівня САТ після мікроін'єкцій ГАМК у бульбарні симпатозактивуючі кардіоваскулярні нейрони: гіперполяризація постсинаптичної мембрани симпатозактивуючого нейрона пригнічує функціональну активність останнього, що призводить до послаблення низхідних симпатозактивуючих впливів до серця і судин. Що стосується гіпертензивних реакцій, які теж спостерігалися під час експериментів, то в їх основі могло лежати гальмування симпатозактивуючих нейронів на тій підставі, що у дорсомедіальному відділі довгастого мозку симпатозактивуючі нейрони розміщені до певної міри дифузно, на відміну від його вентролатерального відділу. Пригнічення симпатозактивуючих нейронів, зменшуючи їх гальмівний вплив на симпатозактивуючі нейрони, супроводжується посиленням симпатозактивуючих низхідних впливів до кардіоваскулярних ефекторів. Та обста-

вина, що збільшення експресії eNOS у NTS шурів з нормальним артеріальним тиском і які не сплять [17], а також у RVLM у шурів зі спонтанною гіпертензією [12] супроводжувалося зниженням рівня САТ, ЧСС і симпатичної нервової активності внаслідок збільшення вивільнення ГАМК, свідчить про те, що NO може стимулювати синтез і вивільнення ГАМК у ЦНС, і є підстава припустити, що ефекти ГАМК можуть бути реалізовані за участю NO.

У довгастому мозку шурів виявлено досить велику кількість синтезуючих NO нейронів за допомогою методів НАДФ-діафоразного фарбування та імуноцитохімічного виявлення pNOS [8, 25], які беруть участь у нервовому контролі функції кровообігу [4, 13, 18, 26]. Молекулярні властивості NO, які перешкоджають його депонуванню у внутрішньоклітинних органах і синаптичних терміналях, але підходять до просторової сигналізації між нейронами або екстрасинаптичної нейропередачі, роблять його ідеальним просторовим (об'ємним) нейропередатчиком [1, 7, 20], який взаємодіє з екстрасинаптичними рецепторами мембран клітин-мішеней або прямо активує ензими внутрішньоклітинної сигналізації. Унікальною властивістю NO є ретроградна нейропередача, тобто передача сигналу від пост- до пресинаптичної мембрани [20]. Здатність NO до широкої дифузії в сусідні клітини наводить на думку, що його кінцевий ефект може залежати від багатьох факторів і зокрема, від медіаторного забезпечення цих клітин.

У великій частині проведених нами дослідів ін'єкції L-аргініну, тобто посилення синтезу ендogenous NO у медулярних нервових структурах, призводили до розвитку гіпотензивних реакцій САТ, що добре узгоджується з уявленням про нього як гальмівного нейромедіатора, який пригнічує функціональну активність кардіоваскулярних симпатозактивуючих нейронів досліджених ядер довгастого мозку. Зва-

жаючи на те, що у ядрах довгастого мозку розміщені досить дифузно як симпатозактивуючі, так і симпатогальмівні нейрони, які синтезують велику кількість різних медіаторів, розвиток гіпертензивних реакцій САТ може бути наслідком пригнічення активності саме симпатогальмівних нейронів. Отже, результуючий ефект NO буде залежати від пропорції симпатозактивуючих і симпатогальмівних нейронів, які попадають у сферу активності виділеного нейронами NO. На користь цього припущення свідчить той факт, що у котів ін'єкції донора NO або його попередника у RVLM, де розміщені практично тільки симпатозактивуючі нейрони, супроводжувалися пригніченням фонової активності у симпатичному нирковому нерві, а ін'єкції цих агентів у симпатогальмівні нейрони каудальної частини цього відділу (CVLM) призводили до посилення активності у нирковому нерві [18]. Не можна також виключити видові відмінності у локалізації синтезуючих NO нейронів у довгастому мозку [25].

Після попереднього пригнічення pNOS ін'єкції ГАМК у NTS, LRN і AMB супроводжувалися розвитком значно менших порівняно з інтактними тваринами гіпотензивних реакцій САТ, які значною мірою були статистично невірні. Слід відмітити, що пригнічення pNOS практично не впливало на ефекти введення ГАМК у PMn. Після попереднього введення L-аргініну ефекти інтрабульбарно введеної ГАМК дещо посилювались. Отримані нами результати про послаблення впливу інтрабульбарно введеної ГАМК на рівень САТ після пригнічення pNOS і посилення ефектів ГАМК після попереднього введення L-аргініну свідчать про взаємодію двох нейромедіаторів у реалізації нервового контролю функції кровообігу. Складається враження, що ГАМК і NO діють як синергісти: посилення синтезу NO в медулярних нейронах сприяє активації ГАМКергічних

нейронів, тим самим посилюється дія ГАМК на судинний тонус і серцеву діяльність; у разі пригніченої nNOS ефекти ГАМК менш виражені порівняно з тими дослідями, в яких ензим не був заблокований. Отримані нами результати збігаються з даними інших дослідників, які вважають, що через ГАМК здійснюється гальмівний вплив ендogenous NO на симпатичну активність у паравентрикулярному ядрі гіпоталамуса [27]; висунуте припущення [12], що у щурів, які не сплять NO у RVLМ посилює вивільнення і збудливого (глутамат), і гальмівного (ГАМК) медіатора, але ГАМК більшою мірою впливає на симпатичну нервову активність, ніж глутамат.

Shapoval LN, Sagach VF, Pobegailo LS, Stepanenko LG, Yermolinska NV.

ROLE OF NITRIC OXIDE IN EFFECTS OF INTRAMEDULLARY INJECTED GABA ON BLOOD CIRCULATION

In acute experiments on anaesthetized with urethane normotensive rats, we studied the influence of modulation of neuronal NO-synthase (nNOS) activity on the effects of GABA injected in the populations of cardiovascular neurons within the nucleus of tractus solitarius (NTS), n.ambiguus (AMB), paramedian reticular nucleus (PMn) and lateral reticular nucleus (LRN). The data obtained give evidence for nNOS involvement in the effects of intramedullary injected GABA on the cardiovascular system.

A.A. Bogomolets Institute of Physiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Agnati L.F., Fuxe K. Volume transmission as a key feature of information handling in the central nervous system possible new interpretative value of the Turing's B-type machine// *Prog. Brain Res.* – 2000. – **125**. – P. 3–19.
2. Amano M., Kubo T. Involvement of both GABA_A and GABA_B receptors in tonic inhibitory control of blood pressure at rostral ventrolateral medulla of the rat// *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 1993. – **348**. – P. 146–153.
3. Blessing W.W. Depressor neurones in rabbit caudal medulla act via GABA receptors in rostral medulla// *Amer. J. Physiol.* – 1988. – **23**. – P. H786–H792.
4. Chowdhary I., Townend N. Role of nitric oxide in the regulation of cardiovascular autonomic control// *Clin. Sci.* – 1999. – **97**. – P. 5–17.
5. Bowery N.G., Hudson A.L., Price G.W. GABA_A and GABA_B receptors binding sites distribution in the rat central nervous system// *Neuroscience.* – 1987. – **20**. – P. 365–383.
6. De Vente J., Hopkins D.A., Marlerink-Van I.M. et al. Distribution of nitric oxide synthase and nitric oxide-receptive cyclic GMP-producing structures in the rat brain// *Neuroscience.* – 1998. – **87**. – P. 207–241.
7. Gally J.A., Montague P.R., Reeke G.N., Edelman G.M. NO hypothesis: Possible effects of a short-lived, rapidly diffusible signal in the development and function of the nervous system// *Proc.Natl.Acad.Sci. USA.* – 1990. – **87**. – P. 3547–3551.
8. 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.
9. Kagiya S., Tsuchihashi T., Abe I., Fujishima M. Cardiovascular effects of nitric oxide in the rostral ventrolateral medulla of rats// *Brain Res.* – 1997. – **757**. – P. 155–158.
10. 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.
11. Meeley M.P., Ruggiero D.A., Ishitsuka T., Reis DJ. Intrinsic g-aminobutyric acid neurons in the nucleus of the solitary tract and rostral ventrolateral medulla of the rat: immunocytochemical and biological study// *Neurosci.Lett.* – 1985. – **58**. – P.83–89.
12. Kishi T., Hirooka Y., Sakai K. et al. Overexpression of eNOS in the RVLМ causes hypertension and bradycardia via GABA release// *Hypertension.* – 2001. – **38**, №4. – P. 896–904.
13. Krukoff T.L. Central actions of nitric oxide in regulation of autonomic functions// *Brain Res. Rev.* – 1999. – **30**. – P.52–65.
14. Martins-Pinge M.C., Baraldi-Passy I., Lopes O.U. Excitatory effects of nitric oxide within the rostral ventrolateral medulla of freely moving rats// *Hypertension.* – **30**. – P. 704–707.
15. Matsumura K., Tsuchihashi T., Kagiya S., Abe I., Fujishima M. Role of nitric oxide in the nucleus of the solitary tract of rats// *Brain Res.* – 1998. – **798**. – P. 232–238.
16. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. – N. J., Academic Press. – 1982. – 83 p.
17. Sakai K., Hirooka Y., Matsuo I. et al. Overexpression of eNOS in NTS causes hypotension and bradycardia in vivo// *Hypertension.* – 2000. – **36**. – P. 1023–1028.
18. Shapoval L.N., Sagach V.F., Pobegailo L.S. Nitric oxide influences ventrolateral medullary mechanism of vasomotor control in the cat// *Neurosci Lett.* – 1991. – **132**. – P. 47–50.

19. Shapoval L.N., Sagach V.F., Pobegailo L.S. Chemosensitive ventrolateral medulla in the cat: the fine structure and GABA-induced cardiovascular effects // *J. Autonom. Nerv. System.* – 1991. – **36.** – P. 159–172.
20. Schuman E.M., Madison D.V. Nitric oxide and synaptic function// *Annu. Rev. Neurosci.* – 1994. – **17.** – P. 153–183.
21. Tseng C.J., Liu H.J., Lin H.C. et al. Cardiovascular effects of nitric oxide in the stem nuclei of rats// *Hypertension.* – 1996. – **27.** – P. 36–42.
22. Vincent S.R., Kimura H. Histochemical mapping of nitric oxide synthase in the rat brain// *Neuroscience.* – 1992. – **46.** – P. 755–784.
23. Ying J.P., Qian L.G., Peng L.I. GABA receptors in the rostral ventrolateral medulla mediate the depressor response induced by stimulation of the greater aplanchnic nerve afferent fibres in rats// *Neurosci. Lett.* – 1998. – **249.** – P. 95–98.
24. Zanzinger J., Czachurski J., Seller H. Effects of nitric oxide on sympathetic baroreflex transmission in the nucleus tractus solitarii and caudal ventrolateral medulla in cats // *Ibid.* – 1995. – **197.** – P. 199–202.
25. 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.
26. Zanzinger J. Role of nitric oxide in the neural control of cardiovascular function// *Cardiovascul. Res.* – 1999. – **43.** – P. 639–649.
27. Zhang K., Patel K.P. Effect of nitric oxide within the paraventricular nucleus on renal sympathetic nerve discharge: role of GABA // *Amer. J. Physiol.* – 1998. – **275.** – P. 728–734.

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

Матеріал надійшов до редакції 12.10.2004