

О.Е. Пурнинь

Деякі сучасні аспекти дослідження автономної нервової системи

В результате глубоких исследований различных проблем физиологии автономной нервной системы, проведенных во многих лабораториях за последние годы, собран большой экспериментальный материал и выдвинут ряд новых и интересных гипотез. Данный обзор является коротким очерком о прогрессе в изучении механизмов автономной передачи. Начиная с шестидесятых годов прошлого столетия были открыты неадренергические, нехолинергические нервы, признано наличие многих веществ, являющихся нейротрансмиттерами в автономных нервах. Котрансмиссия, наличие которой предположили более тридцати лет назад, была установлена для симпатических, парасимпатических и энтеральных нервов. В результате открытия пресинаптических рецепторов была признана нейромодуляция, а несинаптическое взаимодействие между нейронами стало очевидным фактом за последние сорок лет после первого ее открытия. В обзоре описаны типы синаптического взаимодействия нейронов автономной нервной системы на примере симпатического верхнего шейного ганглия. Уделено внимание пластичности нейронов симпатического ганглия, развивающимся в культуре, относительно экспрессии адренергических и холинергических свойств, а также роли ионов кальция для клеточных процессов. Исследования последних десятилетий дали толчок к выдвигению новых концепций функционирования автономной нервной системы, часть которых представлена в обзоре и описаны перспективы дальнейших исследований.

Піонерні дослідження Langley J.N. сформулювали діючу концепцію структури і функціонування автономної нервової системи. Протягом багатьох років ідея антагоністичного парасимпатичного холінергічного та симпатичного адренергічного контролю більшості органів вісцеральної та кардіо-васкулярної систем була основою всіх досліджень фармакологічних чинників нейроефекторної передачі.

Починаючи з шістдесятих років минулого століття отримано багато нових даних відносно механізмів автономної передачі, що викликає необхідність переглядати наше уявлення про них. Це насамперед відкриття неадренергічних, нехолінергічних нервів і подальше визнання наявності багатьох речовин-нейротрансмиттерів у автономних нервах, таких, як моноаміни,

пурини, амінокислоти, багато різних пептидів та оксид азоту [8, 9, 45, 48]; запропонована наприкінці 1960-х років концепція пресинаптичних рецепторів (тобто рецепторів на нервових закінченнях у протизагугу постсинаптичним рецепторам на ефекторних клітинах), дала поштовх до визнання іншої – нейромодуляції, коли локально виділені речовини можуть видозмінювати нейротрансміттерну передачу або за допомогою пресинаптичної модуляції кількості вивільненого нейротрансміттера, або через постсинаптичну модуляцію тривалості чи інтенсивності його дії [54]. Так, на ізольованому верхньому шийному ганглії (ВШГ) шура припускається наявність модуляції вивільнення ацетилхоліну (АХ) пресинаптичними нікотинними ацетилхоліновими рецепторами (nAChR) через позитивний зворотний

© О.Е. Пурнинь

в'язок із залученням $\alpha 7$ -субодиниці nAHP, яка локалізована пресинаптично [33]. Існує також негативний зворотний зв'язок модуляції вивільнення АХ, пов'язаний з нейронною активністю, доказом якого є підвищення вивільнення АХ, викликане стимуляцією нерва за наявності атропіну [33, 58].

Описано різні аспекти нікотинової передачі в контексті несинаптичної взаємодії [32]. На розуміння того, як інформація хімічно передається від однієї клітини до іншої значно вплинули базові відомості про нервово-м'язове з'єднання, в якому АХ вивільняється квантами. Але протягом останніх років низкою функціональних і морфологічних досліджень доведено, що деякі нейротрансмітери можуть вивільнятися як із синаптичних, так і з несинаптичних ділянок і дифундувати до віддалених клітин-мішеней без синаптичних з'єднань. Концепцію несинаптичної взаємодії між нейронами послідовно розвиває проф. E. S. Vizi. Ідея, про яку раніше не можна було і подумати, стала очевидним фактом за останні сорок років від часу її першого відкриття [41]. На думку її автора, можна очікувати, що екстрасинаптичні рецептори є більш суттєвими мішенями для фармакологічних речовин [56]. Показано, що у кишці [29, 56] і мозку [54,55] у відповідь на активацію норадренергічних нейронів виникає викликане впливом α -адренорецепторів блокування вивільнення АХ без наявності синаптичних контактів між адренергічними та холінергічними терміналами. Дослідження цього напрямку проводилися в основному на центральних нейронах, тому є перспектива визначення існування несинаптичної взаємодії між нейронами в автономних гангліях.

Відомо, що ганглії автономної нервової системи є місцями розташування периферичних інтернейронних синапсів у провідних нервових шляхах, що контролюють всі органи та тканини тіла, за винятком волокон скелетних м'язів. Вони являють собою

скопичення нервових клітин, їх відростків, гліальних, хромафінних (МІФ – маленькі клітини, що інтенсивно флуоресціюють) клітин тощо [18]. Серед симпатичних гангліїв ссавців ВШГ вважається одним з найважливіших функціонально та більш комплексним структурно. Провідні шляхи симпатичної іннервації всіх органів голови та шиї проходять саме через цей ганглії, а кінцеві зміни моторної активності залежать від внутрішньої гангліонарної мережі.

Встановлено, що у ВШГ щура налічується від 25000 до 45000 нейронів [19]. АХ є основним збуджувальним нейропередавачем, який вивільняється через прегангліонарні нервові термінали та відповідає за швидку синаптичну передачу в гангліях автономної нервової системи [61]. Властивості nAHP були інтенсивно досліджені і описані [46]. Крім того, вже давно відомо, що постгангліонарні нейрони мають пресинаптичні nAHP на нервових закінченнях в органах-мішенях, в яких нікотинові агоністи зумовлюють вивільнення норадреналіну (НА) [49]. Біологічне значення цих пресинаптичних nAHP у периферичній нервовій системі залишається предметом обговорення [16]. Базуючись на результатах досліджень, що були проведені на культуральних нейронах ВШГ, деякі дослідники припускають, що nAHP різного субодиничного складу по-різному зв'язуються з соматичними й аксональними ділянками [30]. Спираючись на новітні методи експериментальних досліджень, інші вчені [15] порівняли функціональні властивості nAHP на соматичних і пресинаптичних ділянках нейронів ВШГ миші з такими, що є у мишей з генетично відсутньою $\alpha 5$ -субодиницею nAHP. За даними авторів, наявність або відсутність $\alpha 5$ -субодиниці не впливала на активність агоністів у претермінальних зонах, але значно впливала на амплітуду пресинаптично викликаної відповіді. Результати цієї роботи розширили попередні спостереження, що в симпатичній нервовій

системі соматичні та пресинаптичні рецептори є різними і по-різному реагують на наявність $\alpha 5$ -субодиниці nAХР [15].

Холінергічні аксонні терміналі, окрім нікотинових рецепторів, мають мускаринові ауторецептори, які модулюють вивільнення АХ, стимулюючи мускаринові рецептори [58, 59].

Пептидергічну передачу в гангліях можна спостерігати при нанесенні на прегангліонарні волокна серії повторних подразнень в умовах повної блокади нікотинової та мускаринової передачі [1, 21, 22, 28].

Окрім нейропептидів, у прегангліонарних симпатичних нейронах було описано невелику кількість інших потенційних нехолінергічних передавачів. Електрофізіологічними методами було показано, що такі нейротрансмітери, як γ -аміномасляна кислота (ГАМК) і серотонін деполяризують мембрану нейронів ВШГ [3, 60]. Пізніше було встановлено, що у щурів існує окрема множина прегангліонарних нейронів, які мають ГАМК-імунореактивність і дають свої проєкції до ВШГ [13, 23]. Крім того, було показано наявність нейронів з ГАМК-імунореактивністю на ВШГ щура [62]. І ще, наприкінці 80-х років минулого століття на основі електрофізіологічних експериментів було припущено, що ГАМК може бути медіатором нехолінергічної передачі у ВШГ [14]. Але донині це чи не єдина електрофізіологічна праця. Хоча ГАМК-імунореактивні терміналі оточують лише підмножину постгангліонарних нейронів, шляхи, всередині яких вони пролягають, не були ідентифіковані. Тому через недостатню кількість фізіологічних даних досі невідомо, чи гангліонарна передача, що опосередковується ГАМК, наявна для всіх постгангліонарних нейронів, чи лише для деяких з них. Але беззаперечно нормою є швидка холінергічна передача, яка відбувається через нікотинові рецептори. Існують дані про те, що ГАМК може діяти як

модулятор нейропередачі в інтракардіальній нервовій системі у свавців під час розвитку [15].

Стимуляція nAХР в автономній нервовій системі призводить до секреції різних катехоламінів (НА та допамін) [51]. Показана наявність адренергічної гальмівної локальної мережі, що модулює холінергічну передачу в симпатичному ганглії [26]. За результатами морфологічних досліджень дендритів основних нейронів ВШГ щура, на них існують адренергічні синапси [25]. На МІФ-клітинах ВШГ щура, які відрізняються від інших, що мають катехоламіни, допамін чи НА, імуногістохімічно було продемонстровано наявність серотоніну [52].

Фармакологічними методами встановлено, що не всю синаптичну взаємодію нейронів автономної нервової системи можна пояснити наявністю НА- і холінергічних нервів. Вагомі докази того, що пуринові нуклеотиди і АТФ зокрема, можуть бути таким передавачем було представлено Burnstock [7], і відповідні нерви були названі пуринергічними. Слід зазначити, що існування пуринергічної нейропередачі протягом багатьох років не хотіли визнавати через те, що АТФ є внутрішньоклітинним джерелом енергії, вона залучена у різні метаболічні цикли, і вважалось, що така убіквітарна молекула не може бути задіяна вибірково у зовнішньоклітинну передачу сигналу. Проте нині ця концепція є широко визнаною: було встановлено, що АТФ відіграє винятково важливу роль – вона є котрансмітером класичних нейропередавачів як у центральній, так і автономній нервових системах (хоча відповідна роль АТФ значно варіює у різних видів), і що пурини є також могутнім зовнішньоклітинним месенджером до ненеурональних клітин, включаючи екзо- та ендокринні, секреторні, ендотеліальні тощо [10].

Vizi та співавт. [57] показали, що у ВШГ щура АТФ вивільняється з пресинаптичних

ділянок, таким чином АТФ діє як АХ, який збуджує постсинаптичні нейрони спочатку через відкривання катіонних каналів нікотинових рецепторів і потім блокує K_M -канали (тип калієвих каналів, вперше знайдені в нейронах симпатичних гангліїв амфібій, які деактивуються при дії на нейрон АХ після активації мускаринових холінорецепторів) через мускаринові рецептори [5].

Слід зазначити, що існують дані про наявність блокувальної синаптичної взаємодії основних нейронів ВШГ через дендро-дендритні синапси. Це може бути важливим додатком до традиційної схеми внутрішньогангліонарної передачі у ВШГ [25]. Показано, що дендритні колатералі основних нейронів мають пост- та пресинаптичні контакти як з основними нейронами, так і з прегангліонарними аксонами. Це дало змогу припустити, що основні нейрони ВШГ щура можуть брати участь у локальній мережі, яка містить не лише прегангліонарні аксони, а також сусідні основні нейрони [27].

Симпатичні ганглії багато років використовували як відносно просту модель нейронної синаптичної передачі. Доказом того, що ці ганглії далекі від того аби бути простою релейною станцією є те, що в них існує багато нейрорегуляторних процесів. Так, зміни в симпатичних гангліях можна спостерігати в різних формах протягом місяців. Дуже цікаву серію експериментів провели Purves та співавт. [44], спостерігаючи зміни в морфології окремих симпатичних нейронів *in vivo* протягом росту тварини, іннервації органів-мішеней, аксономії тощо.

Показано [43] наявність синаптичних відповідей нейронів при стимуляції постгангліонарних нервів симпатичного ганглія. Це є доказом того, що ці структури мають комплексну нейронну організацію (нами були отримані такі самі результати [2]). Синаптична передача та її пластичність у вегетативних гангліях описана в літературі

[1, 4, 6]. Відомості, що отримані з використанням імуногістохімічних, морфологічних, фізіологічних, біофізичних і фармакологічних методів вказують на те, що, маючи досить складну організацію симпатичних гангліїв, вони існують не лише як місця передачі збудження. Є праці з нейроморфології, котрі показують наявність спеціалізованих дендритних колатералей основних нейронів. На думку авторів, ці пресинаптичні дендрити можуть бути суттєвим додатком до загальноприйнятої схеми внутрішньогангліонарної синаптичної організації [24]. У більшості випадків синапси формуються на постгангліонарних нейронах численними розширеннями, що виникають на декількох конвергентних прегангліонарних аксонах, кожний з яких розгалужується аби контактувати з декількома іншими постгангліонарними нейронами в тому самому або сусідньому ганглії. Співвідношення пост- і прегангліонарних нейронів варіює між гангліями залежно від розміру тварини [20, 44].

Інші автори [50] обговорюють результати досліджень, що зумовлюють нове механістичне розуміння скупчення нікотинових холінергічних синапсів на нейронах автономних гангліїв. У цій праці також описано нову гетерогенність постсинаптичних рецепторів на автономних нейронах – під однією пресинаптичною термінальною в окремих мікроділянках мембрани співіснують кластери збуджувальних і окремі кластери гальмівних рецепторів. Дослідження показали, що $\alpha 3$ -субодиниця відіграє критичну роль у диференціації нікотинових холінергічних синапсів автономних нейронів хребетних. Велика цитоплазматична петля $\alpha 3$ -субодиниці спрямовує підтипи nAHP до синапса. При відсутності $\alpha 3$ -спрямовуючого домена nAHP є перисинаптичними. Несподіване співіснування під одним нервовим закінченням окремих кластерів рецепторів, що реагують на різні швидкодіючі медіатори з антагоністичними функ-

ціями може означати новий механізм модуляції синаптичної активності [50].

Точна структурна організація та належне функціонування нервової системи залежать від здатності нейронів утворювати надзвичайно впорядковані синаптичні зв'язки [61]. Багато досліджень з розвитку синаптичних функцій симпатичних нейронів проведено в умовах вирощування в культурі. При цьому одним з основних спостережень є пластичність нейронів, що розвиваються, відносно експресії адренергічних і холінергічних властивостей. Так, протягом перших декількох діб після створення культури, що містить декілька тисяч нейронів, адренергічні властивості нейронів зберігаються. Нейрони продовжують проявляти адренергічні властивості при звичайних умовах культивування, але при їх зміні протягом декількох тижнів починають розвиватися холінергічні. Було отримано вагомий доказ того, що розвиток холінергічних властивостей відбувається не завдяки вибору між двома популяціями нейронів, кожна з яких може виявляти лише один нейротрансмітерний статус, а через його зміну. Інтерес до властивості окремих симпатичних нейронів перетворюватися з адренергічних на холінергічні, якщо вирощувати нейрони від новонароджених тварин, дав поштовх для проведення нових досліджень [17, 42].

Холінергічні синапси, що формуються між нейронами у довготривалій культурі є моделлю швидкого синапса. Оскільки різні білки відіграють роль посередників у вивільненні нейропередавача у відповідь на надходження кожного потенціалу дії до нервової терміналі, на таких синапсах дослідили функцію протеїнів у пресинаптичній терміналі [34]. Інші дослідники показали, що протеїн постсинаптичної щільності PSD93 є ключовим компонентом постсинаптичного клітинного каркасу в нейронних холінергічних синапсах і відіграє важливу роль для їх стабільності на

нейронах ВШГ *in vivo* [40].

Добре відома роль іонів кальцію у функціонуванні збудливих систем організму. Ці іони здатні ефективно взаємодіяти з органічними молекулами та змінюючи їхню конформацію, запускати чи модулювати основні внутрішньоклітинні процеси. Іонізований вільний кальцій є важливим носієм заряду та хімічною проміжною ланкою, яка пов'язує різноманітні фізіологічні стимули з внутрішньоклітинними елементами, що їх виконують [11, 53]. Внутрішньоклітинний кальцій регулює клітинні події, пов'язані з нейронною функцією, що включає збудливість, екзоцитоз, синаптичну пластичність, експресію генів та клітинну смерть [38]. Іони кальцію беруть участь у синаптичній передачі в нейронах симпатичних гангліїв [35 – 37, 39]. Під час потенціалу дії, Ca^{2+} входить у нейрон через високопорогові потенціалактивовані канали. Окрім внеску до деполяризації мембрани, іони кальцію можуть також діяти як вторинні посередники між змінами потенціалу мембрани та різними внутрішньоклітинними подіями. Різноманітні кальцієві канали, що було виявлено на мембранах нейронів, відіграють різні фізіологічні ролі. Так, в симпатичних нейронах кальційзалежна K^{+} -та Cl^{-} -провідність активується через різні канали [12, 35]. Таким чином, для того, щоб зрозуміти, як окремий нейрон використовує вхід кальцію для регуляції різних біологічних функцій, необхідно знати який саме тип каналів представлений на клітинній мембрані та його конкретну локалізацію. Відомо [35], які високопорогові кальцієві канали активуються деполяризацією в інтактних і дисоційованих симпатичних нейронах ВШГ миші. Було здійснено спробу визначення ролі кальцієвих каналів у контролюванні виділення АХ з прегангліонарних парасимпатичних закінчень [47].

Концепція специфічних рецепторів, що зв'язують блокатори та трансмітери з клітиною, завдяки чому виникає біологічна

дія, або блокування клітинних функцій, нині є наріжним каменем фармакологічних досліджень і розвитку фармацевтичної галузі. Хоча її основи вперше були сформульовані ще на початку 20-го століття Langley J.N., рецептори, що зв'язують блокатори, залишалися гіпотетичними, принаймні до кінця 1960-х років. І лише в 1970-х роках рецептори ідентифікували як специфічні білки клітинної мембрани та почали досліджувати їх склад та конформацию. Останніми роками новітні методи молекулярної біології допомогли визначити генетичну основу рецепторних протеїнів, визначити їх амінокислотну послідовність і надалі пояснити їх значне структурне різноманіття, а також подібність та взаємовідношення під час розвитку. Langley J.N. локалізував свої "рецептивні субстанції" у клітинах [31]. В цьому відношенні його рецепторна концепція доволі відрізняється від сучасної, яка описує рецептори як у клітині, так і в мембрані. Приклади того, як нині розвиваються деякі ідеї Langley J.N. описано Ноздрачовим [38].

Нейрони автономної нервової системи проводять сенсорну інформацію від периферичних органів, передають інформацію від ЦНС до периферії і управляють вісцеральними органами. Концепція котрансмісії, запропонована наприкінці 70-х років минулого століття, була встановлена для симпатичних, парасимпатичних, сенсоромоторних та ентєральных нервів. Протягом років кількість котрансмітерів швидко збільшувалося і тепер котрансмісія – загальноновизнана за норму. Зрозумілою стає роль нейротрансмітерів у різних хворобливих станах.

Дослідження останніх декількох десятиліть спонукали до висунення багатьох нових концепцій функціонування автономної нервової системи, частина з яких була представлена в цьому огляді. Основними ідеями для їх систематичного подальшого вивчення є специфічні рецептори (в т.ч.

пресинаптичні); нейромодуляція синаптичних процесів; нейропередача в автономних гангліях (в т.ч. пуринергічна); несинаптична взаємодія нейронів; пластичність нейронів; роль іонів кальцію для функціонування нервової системи.

Ганглії автономної нервової системи використовуються як моделі ЦНС, як об'єкти для кращого розуміння основних механізмів, які є у її функціонуванні. Автономні ганглії на перший погляд мають доволі просту структурну організацію. Але немає сумніву, що подальші дослідження нададуть нові дані відносно складності їх функціонування: віднайдуться специфічні зв'язки між нейронами всередині гангліїв, буде визначена їхня роль під час передачі збудження залежно від стану організму. Завдяки новітнім методам досліджень повинні швидко розширюватися знання з організації внутрішньогангліонарної нейронної мережі, а також її значення для передачі до ефекторних органів. Нейроактивні пептиди та інші речовини і їхній вплив на гангліонарні функції залишаться в колі інтересу. Є доцільним визначення численних чинників, які впливають на фенотип нейронів. Подальші дослідження сприятимуть нашому розумінню функціонування автономних гангліїв, поширять знання, які ми вже маємо, з нервової інтеграції в автономних вузлах, що є важливим для нормального функціонування нервової системи.

H. Purnyn

SOME CONCEPTUAL TRENDS OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM RESEARCH

As a result of intensive research performed in different laboratories recent years in the field of autonomic nervous system physiology, considerable experimental material was collected and some new and interesting hypotheses were proposed. This review is a short sketch about the progress in the study of autonomic transmission mechanisms. Since the sixties of the last century non-adrenergic non-cholinergic nerves were opened, and it was the later recognition of a multiplicity of neurotransmitter substances in autonomic nerves. The

concept of cotransmission proposed in the late seventies was found for sympathetic, parasympathetic and enteric nerves. The idea of presynaptic receptors gave impetus to recognition of neuromodulation, and the existence of nonsynaptic interaction between neurons became an obvious fact for the last forty years after its discovery. The article describes the types of synaptic interaction of the autonomic nervous system neurons by the example of sympathetic neurons of the superior cervical ganglion and plasticity of the neurons of this ganglia grown in culture conditions in relation to the expression of adrenergic and cholinergic properties as well as the role of the calcium ions in regulation of cellular processes. Studies of the last few decades have given impetus for elaboration of new concepts of autonomic nervous system function, part of which is represented in this review. The prospects for further investigations are described.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Скок В.И., Иванов А.Я. Естественная активность вегетативных ганглиев. – К.: Наук. думка, 1989. – 177 с.
2. Пурнинь О.Е., Рихальський О.В., Федулова С.А., Веселовський М.С. Синаптичні відповіді та внутрішньогангліонарні зв'язки нейронів верхнього шийного вузла щура // Фізіол. журн. – 2007. – №5. – С. 14–21.
3. Adams P.R., Brown D.A. Action of γ -aminobutyric acid on sympathetic ganglion cells // J. Physiol. (London). – 1975. – **250**. – P. 85–120.
4. Alkadhi K.A., Alzoubi K.H., Aleisa A.M. Plasticity of synaptic transmission in autonomic ganglia // Prog. Neurobiol. – 2005. – **75**(2). – P. 83–108.
5. Brown D.A. Slow cholinergic excitation – mechanism for increasing neuronal excitability // Trends Neurosci. – 1983. – **6**. – P. 302–307.
6. Boehm S., Kubista H. Fine Tuning of Sympathetic Transmitter Release via Ionotropic and Metabotropic Presynaptic Receptors // Pharmacol. Rev. 2002. – **54**. – P. 43–99.
7. Burnstock G. Purinergic nerves // Ibid. – 1972. – **2**. – P. 509–580.
8. Burnstock G. The non-adrenergic non-cholinergic nervous system // Arch. Int. Pharmacodyn. Therap. – 1986b. – **280** (suppl). – P. 1–15.
9. Burnstock G., Campbell G., Bennett M. et al. Innervation of the guinea-pig taenia coli: Are there intrinsic inhibitory nerves which are distinct from sympathetic nerves? // Int. J. Neuropharmacol. – 1964. – **3**. – P. 163–166.
10. Burnstock G., Knight G.E. Cellular distribution and functions of P2 receptor subtypes in different systems // Int Rev. Cytol. – 2004. – **240**. – P. 31–304.
11. Carafoli E., Santella L., Branca D., Brini M. Generation, control, and processing of cellular calcium signals // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. – 2001. – **36**(2). – P. 107–260.
12. Davies P.J., Ireland D.R., McLachlan E.M. Sources of Ca for different Ca²⁺-activated K conductances in neurones of the rat superior cervical ganglion // J. Physiol. (London). – 1996. – **495**. – P. 353–366.
13. Dobo E., Kasa P., Wenthold R.J. et al. Evidence for GABAergic fibres entering the superior cervical ganglion of the rat from the preganglionic nerve trunk // Histochemistry. – 1989. – **92**. – P. 133–136.
14. Eugene D. Fast non-cholinergic depolarizing postsynaptic potentials in neurons of rat superior cervical ganglia // Neurosci Lett. – 1987. – **78**(1). – P. 51–56.
15. Fisher H., Harper A. A., Anderson C. R., Adams D. J. Developmental changes in expression of GABAA receptor-channels in rat intrinsic cardiac ganglion neurons // J. Physiol. – 2005. – **564.2**. – P. 465–474.
16. Fuder H., Muscholl E. Heteroreceptor – mediated modulation of noradrenaline and acetylcholine release from peripheral nerves // Rev. Physiol., Biochem. and Pharmacol. – 1995. – **126**. – P. 265–412.
17. Furshpan E.J., Landis S.C., Matsumoto S.G., Potter D.D. Synaptic functions in rat sympathetic neurons in Microcultures. I. Secretion of norepinephrine and acetylcholine // J. Neurosci. – 1986. – **6**(4). – P. 1061–1079.
18. Furness J.B. The organisation of the autonomic nervous system: Peripheral connections // Auton. Neurosci.: Basic and Clinical. – 2006 – **130**. – P. 1–5.
19. Gabella G. Autonomic nervous system. – San Diego: Acad. Press, 1985. – P. 325–353.
20. Gibbins I. L., Morris J. L. Structure of peripheral synapses: autonomic ganglia // Cell Tissue Res. – 2006. – **326**(2). – P. 205–220.
21. Ivanoff A. Y., Smith P. A. On the role of muscarinic and peptidergic receptors in ganglionic transmission in bullfrogs in vivo // Amer. J. Physiol. Regulat. Integrat. Comp. Physiol. – 1997. – **272**. – P. 1501.
22. Jan L. Y., Jan Y.N. Peptidergic transmission in sympathetic ganglia of the frog // J. Physiol. – 1982. – **327**. – P. 219–246.
23. Kasa P., Joo J., Dobo E. et al. Heterogenous distribution of GABA-immunoreactive nerve fibres and axon terminals in the superior cervical ganglion of adult rat // Neurosci. – 1988. – **26**. – P. 635–644.
24. Kawai Y. Ultrastructure of neuronal circuitry in sympathetic ganglia // Microsc. Res. Tech. – 1996. – **35**(2). – P. 146–156.
25. Kawai Y. Noradrenergic synaptic transmission in the superior cervical ganglion // Kaibogaku Zasshi. – 1999. – **74**(2). – P. 167–173.
26. Kawai Y., Senba E. Correlation between dendrodendritic synapses of adrenergic type and synaptically evoked hyperpolarization in the sympathetic ganglion of adult rats // Neuroscience. – 1995. – **68**(3). – P. 925–935.
27. Kawai Y., Tamai Y., Senba E. Principal neurons as local circuit neurons in the rat superior cervical ganglion: the synaptology of the neuronal processes revealed by

- intracellular injection of biocytin // *J. Comp. Neurol.* – 1993. – **328**(4). – P. 562–74.
28. Kessler J.A., Adler J.E., Black I.B. Substance P and somatostatin regulate sympathetic noradrenergic function // *Science.* – 1983. – **221**. – P. 1059–1061.
29. Knoll J., Vizi E.S. Effect of frequency of stimulation on the inhibition by noradrenaline of the acetylcholine output from parasympathetic nerve terminals // *Brit. J. Pharmacol.* – 1971. – **42**. – P. 263–272.
30. Kristufek D., Stocker E., Boehm S., Huck S. Somatic and prejunctional nicotinic receptors in cultured rat sympathetic neurons show different agonist profiles // *J. Physiol.* – 1999. – **516.3**. – P. 739–756.
31. Langley J.N. On the reaction of cells and of nerve-endings to certain poisons? Chiefly as regards the reaction of striate muscle to nicotine and to curari // *Ibid.* – 1905. – **33**. – P.374–413.
32. Lendvai B., Vizi E.S. Nonsynaptic chemical transmission through nicotinic acetylcholine receptors // *Physiol. Rev.* – 2008. – **88**. – P. 333–349.
33. Liang Ch.-D., Vizi E.S. Positive feedback modulation of acetylcholine release from isolated rat superior cervical ganglion // *J. Pharmacol. Exp. Therap.* – 1997. – **280**, №2. – P. 650–655.
34. Ma H., Mochida S., A cholinergic model synapse to elucidate protein function at presynaptic terminals // *Neurosci. Res.* – 2007. – **57**. – P. 491–498.
35. Martinez-Pinna J., McLachlan E.M., Gallego R. Distinct mechanisms for activation of Cl and K currents by Ca from different sources in mouse sympathetic neurons // *J. Physiol. L.* – 2000. – **527**. – P. 249–264.
36. Meldolesi J. Rapidly Exchanging Ca²⁺ Stores: Ubiquitous Partners of Surface Channels in Neurons // *News Physiol. Sci.* – 2002. – **17**. – P. 144–149.
37. Mochida S., Ruth E. Westenbroek Ch. T. Et al. Subtype-selective reconstitution of synaptic transmission in sympathetic ganglion neurons by expression of exogenous calcium channels // *PNAS.* – 2003. – **100**, № 5. – P. 2813–2818.
38. Nozdrachev A.D. John Newport Langley and His Construction of the Autonomic (Vegetative) Nervous System // *J. Evolution. Biochem. and Physiol.* – 2004. – **38**, №5. – P. 537–546.
39. Nunez L., Senovilla L., Sanz-Blasco S. et al. Bioluminescence imaging of mitochondrial Ca²⁺ dynamics in soma and neurites of individual adult mouse sympathetic neurons // *J. Physiol.* – 2007. – **580**. – P. 385–395.
40. Parker M.J., Zhao Sh., Bredt D.S. et al. PSD93 Regulates Synaptic Stability at Neuronal Cholinergic Synapses // *J. Neurosci.* – 2004 – **24**(2). – P. 378–388.
41. Paton W.D., Vizi E.S. The inhibitory action of noradrenaline and adrenaline on acetylcholine output by guinea-pig ileum longitudinal muscle strip // *Brit. J. Pharmacol.* – 1969 – **35**. – P. 10–28.
42. Potter D. D., Landis S. C., Matsumoto S. G., Furshpan E. J. Synaptic functions in rat sympathetic neurons in microcultures. II. Adrenergic/cholinergic dual status and plasticity // *J. Neurosci.* – 1986. – **6**(4). – P. 1080–1098.
43. Prigioni I., Russo G. Intracellular recording from “recurrent neurons” in the rat superior cervical ganglion // *JANS.* – 1990. – **31**. – P. 85–90.
44. Purves D., Snider W.D., Voivodic J.T. Trophic regulation of nerve cell morphology and innervation in the autonomic nervous system // *Nature.* – 1988. – **33**. – P. 123–128.
45. Rand M.I. Nitrenergic transmission: nitric oxide as a mediator of non- adrenergic non-cholinergicneuro-effector transmission // *Clin. Exp. Pharmacol. and Physiol.* – 1992. – **19**. – P. 147–169.
46. Skok V.I. Nicotinic acetylcholine receptors in autonomic ganglia // *Auton. Neurosci.* – 2002. – **97**. – P. 1–11.
47. Smith A.B., Motin L., Lavidis N.A., Adams D.J. Calcium channels controlling acetylcholine release from preganglionic nerve terminals in rat autonomic ganglia // *Neurosci.* – 1999. – **95**(4). – P. 1121–1127.
48. Snyder S.H. Nitric oxide: first in a new class of neurotransmitter? // *Science.* – 1992. – **19**. – P. 147–169.
49. Starke K. Regulation of noradrenaline by presynaptic receptor systems // *Rev. Physiol., Biochem. and Pharmacol.* – 1977. – **77**. – P. 1–124.
50. Temburni M. K., Blitzblau R. C., Jacob M. H. Receptor targeting and heterogeneity at interneuronal nicotinic cholinergic synapses in vivo // *J. Physiol.* – 2000. – **525**. – P. 21–29.
51. Todorov L., Windsch K., Serschen H. et al. Prejunctional nicotinic receptors involved in facilitation of stimulation-evoked noradrenaline release from the vas deference // *Brit. J. Pharmacol.* – 1991. – **102**. – P. 186–190.
52. Verhofstad A., Steinbush H., Penke B. et. al. Serotonin-immunoreactive cells in the superior cervical ganglion of the rat. Evidence for the existence of separate serotonin- and catecholamine-containing small ganglionic cells // *Brain Res.* – 1981. – **212**. – P. 39–49.
53. Verkhatsky A. Physiology and pathophysiology of the calcium store in the endoplasmic reticulum of neurons // *Physiol. Rev.* – 2005. – **85**. – P. 201–279.
54. Vizi, E.S., Prejunctional modulation of neurochemical transmission // *Prog. Neurobiol.* – 1979. – **12**. – P. 181–290.
55. Vizi E.S. Modulation of cortical release of acetylcholine by noradrenaline released from nerves arising from the rat locus coeruleus // *Neuroscience.* – 1980. – **5**. – P. 2139–2144.
56. Vizi E.S., Mike A. Nonsynaptic receptors for GABA and glutamate // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2006. – **6**(10). – P. 941–948.
57. Vizi E. S., Liang S. -D., B. Sperlagh B. et al. Studies on the release and extracellular metabolism of endogenous ATP in rat superior cervical ganglion: support for neurotransmitter role of ATP // *Neuroscience* – 1997. – **79**, № 3. – P. 893–903.
58. Vizi E.S., Ono K., Adam-Vizi V. et al. Presynaptic in-

- hibitory effect of Met-enkephalin on 14C –acetylcholine release from the myenteric plexus and its interaction with muscarinic negative feedback inhibition // *J. Pharmacol. Exp. Therap.* – 1984. – **230**. – P. 493–499.
59. Visi E.S., Sershen H., Balla A. et al. Neurochemical evidence of heterogeneity of presynaptic and somatodendritic nicotinic acetylcholine receptors // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1995. – **757**. – P. 84–99.
60. Wallis D.I., North R.A. The action of 5-hydroxytryptamine on single neurons of the rabbit superior cervical ganglion // *Neuropharmacol.* – 1978 – **17**. – P. 1023–1028.
61. Wang N., Orr-Urtreger A., Korczyn A.D. The role of neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunits in autonomic ganglia: Lesson from Knockout mice // *Prog. Neurobiol.* – 2002. – **68**. – P. 341–360.
62. Wolff J.R., Joo F., Kasa P. et al. Presence of neurons with GABA-like immunoreactivity in the superior cervical ganglion of the rat // *Neurosci. Lett.* – 1986. – **71**. – P. 157–162.

Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ
Riss@biph.kiev.ua

Матеріал надійшов до
редакції 23.06.2008