

РОЛЬ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ МОЗГОВОГО СТВОЛА И СПИННОГО МОЗГА В ЦЕНТРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

НИИ кардиологии МЗ РФ, Институт сердечно-сосудистых заболеваний СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Рассматривается роль повышения активности симпатической нервной системы и адренергических механизмов мозгового ствола и спинного мозга в центральной регуляции кровообращения

Ключевые слова: кровообращение, мозговой ствол, спинной мозг, симпатическая нервная система

The role of the increased activity of sympathetic nervous system and adrenergic mechanisms of the brain stem and the spinal cord in central regulation of circulation are considered.

Key words: circulation, brain stem, spinal cord, sympathetic nervous system

В настоящее время доказано [55], что в патогенезе артериальной гипертензии важное значение имеет повышение активности симпатической нервной системы. Повышение тонуса симпатической нервной системы применительно к регуляции кровообращения может быть обусловлено только усилением активности центральных механизмов. Высказывается предположение [43], что повышенная активность “бульбарного вазомоторного центра” при артериальной гипертензии связана с усилением адренергических процессов внутри мозгового ствола. Поэтому актуальной становится систематизация современных представлений о роли и месте процессов адренергической медиации в функционировании центральных механизмов регуляции кровообращения.

Одним из важных вопросов функционирования сердечно-сосудистой системы является выяснение источников, определяющих нейрогенный тонус сосудов. С конца XIX века начинает формироваться представление о том, что регуляция сосудистого тонуса зависит от активности нейронов, локализованных в области каудальных отделов мозгового ствола. Первые работы Ф.В.Овсянникова (1871) [3] показали, что выраженное снижение артериального давления при последовательных пересечениях мозгового ствола до уровня каудальнее нижнего четверохолмия не происходит, и только разрезы в области понто-бульбарного отдела мозга сопровождаются существенной гипотензией. В последующем было выявлено, что для степени падения артериального давления имеет значение не только уровень перерезки мозга, но и общий объем афферентации, поступающий к структурам мозгового ствола, и облегчающих влияний супрабульбарных структур [1].

В экспериментах с локальным разрушением отдельных нервных элементов было показано, что коагуляция значительных объемов мозга в пределах “прессорных” зон (т.е. зон, электрическое раздражение которых приводит к повышению артериального давления) продолговатого мозга и моста не вызывает существенной гипотензии. Только билатеральное разрушение сравнительно небольшого участка вентролатеральной поверхности продолговатого мозга приводит к снижению артериального давления, сопоставимому с гипотензией при высокой перерезке спинного мозга.

Вторым аргументом в пользу важной роли бульбарных структур в регуляции тонуса сосудов были наблюдения о сдвигах артериального давления и сосудистого сопротивления при локальной электрической или химической стимуляции отдельных нервных элементов внутри продолговатого мозга. Было отмечено, что резкие сдвиги артериального давления можно получить посредством раздражения самых разнообразных областей. На децеребрированных животных прессорные реакции наблюдаются чаще (примерно в 75% случаев), чем депрессорные. Однако точной анатомической локализации прессорных и депрессорных зон выявить не удастся, так как они как в ростокаудальном, так и в дорсовентральном направлениях расположены диффузно, взаимно перекрывая друг друга.

Результаты многочисленных исследований по регистрации сдвигов артериального давления, тонуса сосудов отдельных областей показали, что в морфо-функциональном отношении “бульбарный вазомоторный центр” построен по типу зонального представительства, во всяком случае для резистивных сосудов скелетных мышц и кишечника [1]. Близкие результаты были получены и в отношении венозных сосудов [4].

Морфологической основой, которая позволяет осуществлять зональную регуляцию сосудистого тонуса, независимо от изменений минутного объема кровообращения, является сложная морфологическая организация ромбовидного мозга и наличие многочисленных внутрицентральных взаимоотношений между различными структурами центральной нервной системы. Сравнительно строгая идентификация бульбарных вазомоторных нейронов возможна только в отношении тех клеток, аксоны которых направляются в спинной мозг. Эти нейроны образуют симпатизирующие и симпатотормозные пути.

Тела ряда нейронов, образующих нисходящие симпатизирующие пути, располагаются в дорсокаудальной части продолговатого мозга, их аксоны проходят в дорсолатеральных канатиках и имеют скорость проведения в пределах 4-8,9 м/с [2]. Активация симпатических преганглионарных нейронов нисходящими волокнами осуществляется через 1-2 вставочных нейрона. Часть симпатизирующих нейронов локализованы в дорсомедиальной части продолговатого мозга

на стыке гигантоклеточного, мелкоклеточного и центрального вентрального ядер. Однако тоническое нисходящее активирующее влияние этих нейронов, по-видимому, недостаточно для поддержания уровня активности вазомоторных элементов спинного мозга [2].

Дальнейшие экспериментальные наблюдения доказали, что нервные элементы, оказывающие выраженное влияние на активность преганглионарных симпатических нейронов, локализованы в вентролатеральной области продолговатого мозга, располагающейся латеральнее пирамид и доходящей до каудальной границы моста. Эта область мозга чувствительна к ионам водорода и окиси углерода и раньше считалась только хеморецепторной зоной дыхательного центра.

Нервные влияния, возникающие при электрической стимуляции ростральной и каудальной зон вентролатеральной поверхности продолговатого мозга, направляются к структурам промежуточной зоны, где и располагаются бульбоспинальные нейроны, осуществляющие непосредственную активацию преганглионарных симпатических нейронов, частота разрядов которых в состоянии покоя составляет 1 - 2 Гц. Есть все основания полагать, что именно структуры вентролатеральной поверхности продолговатого мозга и формируют “бульбарный вазомоторный центр”, так как могут являться источником нейрогенного сосудистого тонуса и участвовать в формировании вазомоторных рефлексов, осуществляют проведение гипоталамических влияний на сосуды в процессе формирования эмоционально-поведенческих реакций и координацию процессов кровообращения и дыхания [2].

Эти нейроны могут быть идентифицированы либо с помощью пероксидазной метки, вводимой в область бокового рога спинного мозга, либо антидромной электрической стимуляцией интермедиолатеральных клеточных столбов в грудной части спинного мозга [31, 50]. Они имеют небольшие миелинизированные или немиелинизированные аксоны, угнетаются активацией механорецепторов синокаротидной зоны и возбуждаются хеморецепторными афферентными входами. Многие из этих нейронов обладают ауторитмической (“pacemaker like”) активностью [30].

Таким образом, сегодня не вызывает сомнения, что именно структуры вентролатеральной поверхности мозгового ствола определяют уровень артериального давления и интеграцию вазомоторных рефлексов. Именно в этих структурах и расположено большое количество катехоламинсодержащих нейронов.

Катехоламинергические системы делятся на норадренергическую, адренергическую и дофаминергическую. В стволовой части мозга представлены, преимущественно, норадреналин- и адреналин-содержащие нейроны [8, 35, 51].

Нейроны, содержащие норадреналин в продолговатом и среднем мозге формируют ряд клеточных групп. Группа А1 находится в вентролатеральной части продолговатого мозга около ядра спинального тракта V пары черепных нервов и внутри латерального ретикулярного ядра. Группа А2 занимает территорию в дорсальной части продолговатого мозга и доходит до шей-

ных отделов спинного мозга. Эта группа включает в себя ядро солитарного тракта, дорсальное ядро блуждающего нерва и п. *intercalatus*. Группа А4 локализована в области корешков IV желудочка. Группа А5 находится в области расположенной ростральнее нейронов, формирующих группу А1, и включает клетки, находящиеся в вентро-латеральной части моста медиальнее корешков лицевого нерва.

Наибольшее количество нервных клеток, содержащих норадреналин, находится в синем пятне (*locus coeruleus*) (группа А6) [33, 67]. В ретикулярной формации моста локализованы норадренергические нейроны, формирующие группу А7 [15]. Адреналин-содержащие клетки были обнаружены на вентральной поверхности продолговатого мозга и количество адренергических нейронов примерно в 10 раз ниже, чем норадренергических. В каудальной части IV желудочка на уровне латерального ретикулярного ядра расположена группа, обозначаемая как группа С1. Другая группа клеток (С2) локализована ростральнее [56].

Аксоны норадренергических нейронов формируют восходящие и нисходящие проекции. Восходящий дорсальный пучок формируют норадренергические нейроны, локализованные в *locus coeruleus*. Аксоны нейронов проходят от центрального серого вещества через парабрахсиальные ядра вдоль волокон наружной мозжечковой ножки и заканчиваются в структурах гиппокампа и коры больших полушарий. Вентральный восходящий норадренергический путь (вентральный тегментальный тракт) начинается от нейронов продолговатого мозга нерва и восходит в ретикулярную формацию, покрывку среднего мозга, затем проходит латерально в ретикулярное ядро моста. При прохождении через мост к тракту присоединяются волокна от нейронов, формирующих группы А5-А7. Волокна конвергируют на нейронах гипоталамуса. Отдельный тракт связывает *locus coeruleus* с мозжечком [29, 54].

Нисходящие норадренергические пути состоят из волокон, нисходящих от *locus coeruleus* к ядру солитарного тракта и из клеток в области А1 в составе передних и боковых канатиков спинного мозга к преганглионарным симпатическим нейронам [25, 54].

Нервные терминалы адреналинсодержащих нейронов также обнаружены в различных областях мозга. Наибольшее их количество локализовано в боковых рогах спинного мозга, в ядре блуждающего нерва (дорсальное ядро, ядро солитарного тракта), супрабульбарных структурах [13, 18].

Принципиально, активация преганглионарных симпатических нейронов может передаваться по нервным волокнам, связывающим бульбарные структуры со спинным мозгом. Реализация симпатотормозных влияний из бульбарного вазомоторного центра может осуществляться двумя путями: а) торможением симпатизирующих влияний; б) торможением самих вазомоторных нейронов спинного мозга. Все тормозные системы мозгового ствола подразделяются на системы, связанные с функционированием барорецепторных рефлексов, и системы, не связанные с барорецепторным торможением.

Активация механорецепторов синокаротидных и аортальной зон или электрическое раздражение синокаротидного или аортального нервов тормозит активность симпатических преганглионарных нейронов. Афферентные волокна, имеющие отношение к регуляции кровообращения и дыхания, проходят в составе блуждающего и языкоглоточного нервов. Первичные афферентные волокна IX-X пар черепных нервов конвергируют на нейронах ядра солитарного тракта. Считается, что дорсомедиальная часть ядра солитарного тракта на уровне ростральнее задвижки является областью вторичных нейронов барорецепторной рефлекторной дуги [58]. Приблизительно 25% нейронов ядра солитарного тракта отвечают возбуждением как на стимуляцию механорецепторов, так и хеморецепторов [62].

Как представлено выше, большое количество катехоламинсодержащих нейронов расположено в области ядра солитарного тракта - области, где локализованы нейроны, являющиеся вторичными афферентными нейронами барорефлекторной рефлекторной дуги. Иммуноцитохимическими методами доказано, что часть из этих нейронов содержит и адреналин. Существуют две точки зрения по поводу нейрохимической организации бульбоспинальных систем, организованных этими нейронами - либо адренергические нейроны определяют контроль симпатической активности, либо бульбоспинальная иннервация преганглионарных симпатических нейронов осуществляется глутаматом [62]. Granata и Kitai [30] привели данные о том, что нейроны вентролатеральной поверхности продолговатого мозга, тормозящиеся при активации механорецепторов, не являются адренергическими. Имеются данные, что в реализации влияния этих нейронов участвуют возбуждающие аминокислоты [49].

Для анализа организации как систем облегчения активности преганглионарных симпатических нейронов, регулирующих тонус сосудов, так и систем их нисходящего торможения целесообразно проанализировать организацию нор- и адреноцептивных нейронов, т.е. нейронов, которые не содержат норадреналин, а изменяют свою активность под его влиянием. Это обусловлено наличием на мембране нейронов специфических адренорецепторов α - и β -типов.

Первое представление о функциональном разделении α -адренорецепторов на два типа (α_1 и α_2) высказано Langer [40]. В дальнейшем среди α_2 -адренорецепторов человека и крысы выделено 3 подтипа: (А, В, С). Однако отсутствие селективных фармакологических соединений для каждого субтипа не позволяет говорить об их функциональной принадлежности [12]. В то же время установлено, что нарушение генов, ответственных за формирование В и С типов α_2 -адренорецепторов, не отражается на активности симпатической нервной системы [45], а подтип А α_2 -адренорецептора играет ключевую роль в регуляции высвобождения норадреналина из пресинаптических окончаний [6]. Подробное изучение функциональной роли подтипов α_2 -адренорецепторов [40] показало, что такие функции, как гипотензия, седация, аналгезия и гипотермия связаны с А типом, в то время как α_2 В подтип -реализует гипер-

тензивный эффект α_2 агонистов, а α_2 С подтип - опосредует эффекты эмоционального напряжения и локомоции. Одновременно показано, что адренергические рецепторы мозгового ствола содержат подтип 2А-адренорецепторов [57]. В-адренорецепторы (как β_1 , так и β_2) обнаружены, преимущественно, на мембране нейронов более ростральных отделов мозга (коре больших полушарий, гиппокампе [66]).

Согласно Kale и Satoskar [41] активация адренорецепторов мозгового ствола (введение α -метилдофа в позвоночную артерию) приводит к системной гипотензии. Heise и Kroneberg [36] также приходят к подобному заключению. Микроинъекции норадреналина в структуры продолговатого мозга и моста не дали однозначных ответов на характер изменения нейрональной активности, так как наблюдаются 4 типа ответов - торможение, длительное торможение, возбуждение и двухфазные реакции [11]. Согласно Bhargava et al. [10] введение норадреналина в желудочки мозга вызывает гипотензию и брадикардию. Подобную точку зрения разделяют Kroneberg и Heise [42].

В исследованиях Guyenet, Stornetta [32] осуществлялась регистрация электрической активности одиночных симпатических преганглионарных нейронов. Авторы показали, что активация α_2 рецепторов приводит к торможению электрической активности регистрируемых нервных клеток. Allen и Guyenet [5] отметили, что при активации α_2 -адренорецепторов барочувствительных бульбоспинальных нейронов, имеющих скорость проведения по аксонам $2\pm 0,3$ м/с, угнетается частота разрядов этих нейронов. Активация α_2 -адренорецепторов угнетает импульсную активность катехоламинсодержащих нейронов мозгового ствола, формирующих группу А5 [37]. Активация α_2 -адренорецепторов нейронов в каудальной части вентролатеральных отделов продолговатого мозга также приводит к угнетению их нейрональной активности [59].

Согласно Makaritsis et al. [48] именно рецепторы подтипа А и ответственны за симпатингибицию, а их отсутствие приводит к усилению активности симпатической нервной системы. Большое количество волокон, содержащих катехоламины, обнаружено в ядре солитарного тракта, что подразумевает локализацию адреноцептивных нейронов в этом ядре [28, 54].

De Jong, Zandberg [22, 68] высказали предположение, что катехоламиновые стереоспецифические рецепторы локализуются в медио-каудальной части ядра солитарного тракта и могут модулировать рефлекторную регуляцию сердечно-сосудистой системы. По данным Nijkamp и De Jong [53] введение α -метилнорадреналина в ядро солитарного тракта приводит к гипотензивному эффекту. У наркотизированных крыс этот эффект извращался после инъекции фентоламина [22].

Изучение импульсной активности отдельных нейронов ядра солитарного тракта крысы в ответ на ионтофоретическое введение норадреналина осуществили Feldman, Moises [26]. Авторы показали, что большинство нейронов ядра солитарного тракта, которые обладали фоновой электрической активностью (68,5%), угнетались при активации адренорецепторов.

Nakishita и Fukiyama [64] вводили 6-оксидофамин (химическое соединение, вызывающее дегенерацию нейронов, содержащих норадреналин) и изучали изменение барорецепторного рефлекса, вызванного раздражением механорецепторов каротидного синуса. Авторы приходят к заключению, что центральный участок барорецепторной рефлекторной дуги является норадренергическим и что артериальный барорецепторный рефлекс может функционировать в условиях сохранения небольших количеств норадреналина. Микроинъекция 6-оксидофамина в ядро солитарного тракта крыс приводила к значительному ослаблению барорецепторных рефлексов [61].

Изучая синаптическую структуру и организацию аксонов нейронов, содержащих катехоламины в ядре солитарного тракта Chiba и Kato [16] отметили, что введение 6-оксидофамина приводит к дегенерации адренергических постсинаптических структур, входящих в состав аксо-аксональных синапсов. Согласно Feldman и Felder [25] норадренергические системы участвуют в процессах передачи сенсорной информации внутри ядра солитарного тракта и усиливают барорецепторное торможение симпатической вазомоторной активности [38].

Одними из первых Carlsson et al. [14] и Dahlstrom et al. [21] показали, что волокна в канатиках спинного мозга, содержащие катехоламины, начинаются от клеточных тел, локализованных в продолговатом мозге. Подробное исследование адренергических терминалей в спинном мозге было проведено Anden et al. [7]. Авторы перерезали спинной мозг у кроликов на верхнем грудном уровне и обнаружили, что ниже перерезки между 3 и 7 днями после операции норадреналин не обнаруживается. Loewy et al. [46], используя различные методы идентификации катехоламинсодержащих нейронов и их проекций в спинной мозг, отметили, что нейроны группы А5 проецируются в интермедии-латеральное клеточное ядро-область, где локализованы преганглионарные нейроны спинного мозга. Coot и Macleod [20] показали, что катехоламинсодержащие волокна нейронов мозгового ствола проходят в латеральных и вентральных канатиках спинного мозга и их активация приводит к торможению электрической активности почечного нерва. В дальнейшем Coot et al. [19] высказали предположение, что адренергические рецепторы нейронов спинного мозга принадлежат к α -типу.

Smolen, Ross [60] обнаружили, что преганглионарные симпатические нейроны имеют богатую адренергическую иннервацию и нисходящие волокна образуют с ними аксодендритические синапсы. Carlsson et al. [12] утверждают, что максимальное количество норадренергических волокон наблюдается у тел нейронов бокового рога. Через 7 суток после перерезки спинного мозга норадреналин в сегментарных структурах практически не обнаруживается [47]. Снижение уровня норадреналина ниже перерезки спинного мозга обнару-

жили и Haggendal et al. [34]. Авторы считают, что норадреналин содержится, в основном, в нисходящих волокнах бульбоспинальных нейронов. Однако в исследовании Stanton et al. [63] концентрация норадреналина была высокой и в участках спинного мозга ниже места перерезки. По мнению Coot et al. [18] основная часть адренергической иннервации латеральных столбов спинного мозга начинается в А1 области вентролатерального отдела продолговатого мозга. Fletwood-Walker et al. [27] в вентролатеральной области продолговатого мозга (идентифицируемую авторами как область катехоламинсодержащих нейронов) обнаружили нейроны, отвечающие на антидромную стимуляцию канатиков спинного мозга. По мнению Jansen et al. [39] катехоламинсодержащие нейроны группы А5 имеют моносинаптические связи с преганглионарными симпатическими нейронами спинного мозга.

Функциональная роль адреноцептивных нейронов спинного мозга является предметом многочисленных исследований. Neumaug et al. [52] считают, что катехоламинсодержащие волокна оказывают нисходящее облегчение активности симпатических преганглионарных нейронов. Близкую точку зрения высказывают Taylor и Brody [65]. Авторы изучали у кошек прессорные реакции при стимуляции боковых канатиков спинного мозга и обнаружили, что перфузия субарахноидального пространства фентоламином угнетала прессорные реакции, а внутривенное введение L-ДОФА их усиливало. По мнению Taylor, Brody [65] бульбоспинальные норадренергические волокна передают возбуждение на преганглионарные вазоконстрикторные нейроны за счет активации α -адренорецепторов.

В то же время Baum, Shropshire [8] считают, что активация адреноцептивных нейронов приводит к угнетению раннего (имеющего сегментарное замыкание дуги рефлекса) компонента сомато-симпатического рефлекса. Engberg, Ruall [23, 24] показали, что большинство интернейронов спинного мозга угнетаются норадреналином и высказали предположение, что в спинном мозге катехоламин выступает в качестве тормозного медиатора. Сходную точку зрения разделяют Coot и Macleod [17]. У анестезированных и спинальных кошек авторы исследовали активность пре- и постганглионарных нервов при стимуляции мозгового ствола и канатиков спинного мозга и обнаружили угнетение этой активности при введении лекарственных препаратов, активизирующих адренорецепторы.

Таким образом, проведенный анализ организации адренергических систем вазомоторного аппарата мозгового ствола и спинного мозга позволяет говорить о том, что активация процессов адренергической медиации или непосредственно α_2 -адреноцептивных нейронов приводит, в конечном счете, к угнетению нейрогенной вазомоторной активности и способна нормализовать повышенное артериальное давление.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вальдман А. В. Нейрофармакология центральной регуляции сосудистого тонуса. // Л., Медицина.-1976.-С.326.
2. Лебедев В. П. Бульбоспинальный уровень нервной регуляции сосудов. // В кн. Физиология кровообращения. Регуляция кровообращения. Л. Наука.-1986.-С.295.
3. Овсянников Ф. В. Тонические и рефлекторные центры сосудистых нервов. // Изб. произведения. М.-1955.-С.57-64.
4. Ткаченко Б. И. Венозное кровообращение. // Л., Медицина,-1979.-С.223.
5. Allen A.M., Guyenet P.G. α_2 -adrenoreceptor-mediated inhibition of bulbospinal barosensitive cells of rat rostral medulla. // Am.J.Physiol.-1993.-Vol.265(5 Pt2)-P.R1065-R1075.
6. Altman J.D., Trendelenburg A.U., MacMillan L. et al. Abnormal regulation of the sympathetic nervous in α_2 -Adrenergic receptor knockout mice. // Mol.Pharmacol.-1999.-Vol.56.-P154-161.
7. Anden N.E., Haggendal J., Magnusson T., Rosengren E. The time course of the disappearance of noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in the spinal cord after transection. // Acta Physiol.Scand.-1964.-Vol.62.-P.115-118.
8. Armstrong D.M., Ross C.A., Pickel V.M., et al. Distribution of dopamine-, noradrenaline- and adrenaline-containing cell bodies in the rat medulla oblongata: demonstrated by the immunocytochemical localization of catecholamine biosynthetic enzymes. // J.Comp.Neurol.-1982.-Vol.212.-P.173-187.
9. Baum T., Shropshire A.T. Evidence for an inhibitory action of methyl dopa on spinal sympathetic reflexes. // Eur.J.Pharmacol.-1977.-Vol.46.-N.3.-P.259-263.
10. Bhargava K.B., Mishra N., Tangri K.K. An analysis of central adrenoreceptors for control of cardiovascular function. // Br.J.Pharmacol.-1972.-Vol.45.-P.596-602.
11. Boakes R.J., Bradley P.B., Brookes N., et al. Action of noradrenaline after sympathetic amines and antagonists on neurones in the brain stem of the cat. // Brit.J.Pharm.-1971.-Vol.41.-N.3.-P.462-479. Brain Res.-1983.-Vol.273.-P.25-33.
12. Bylund D.B., Eikenberg, D.S., Hieble J.P., et al. International union of pharmacology nomenclature of adrenoreceptors. // Pharmacol.Rev.-1994.-Vol.46.-P.121-136.
13. Carlsson A., Falck B., Fuxe K., Hillarp N.A. Cellular localization of monoamines in the spinal cord. // Acta Physiol.Scand.-1964-Vol.60.-N.1-2.-P.112-119.
14. Carlsson A., Falck B., Hillarp N.A. Cellular localization of brain monoamines. // Acta Physiol.Scand.-1962.-Vol.56.-Suppl.196.-P.1-28.
15. Chamba G., Fety R., Astier B. et al. Adrenaline and noradrenaline neurons in rat lower brain stem: anatomical and pharmacological neurochemistry. // Clin. and Exper. Hyper.-Theory and Practice.-1984.-Vol.A6.-P.259-271.
16. Chiba T., Kato M. Synaptic structures and quantification of catecholaminergic axons in the nucleus tractus solitarius of the rat: possible modulatory role of catecholamines in baroreceptor reflexes. // Brain Res.-1978.-Vol.151.-P.323-338.
17. Coot J.H., Macleod V.H. The possibility that noradren-ergic is a symphato-inhibitory transmitter in the spinal cord. // J. Physiol.-1972.-Vol.225.-N.2.-P.44-45.
18. Coot J.H., Fleetwood-Walker S.M., Mitchell P.R. Catecholamine receptor in thoracic spinal cord. // Br. J. Pharmacol.- 1979.-Vol.68.-N.1.-P.136-137.
19. Coot J. H., Fleetwood-Walker S.M., Martin I.L. The origin of the catecholamine innervation of the sympathetic lateral column. // J. Physiol.-1979.-Vol.295.-P.57-58.
20. Coot J. H., Macleod V. H. The influence of bulbospinal monoaminergic pathways on sympathetic nerve activity. // J. Physiol.-1974.-Vol.241.-N.2.-P.453-475.
21. Dahlstrom A., Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. // Acta Physiol.Scand.-1964.-Vol.62.-Suppl.-P.232
22. De Jong W., Nijkamp F.P. Centrally induced hypotension and bradycardia after administration of α -methyl-noradrenaline into the area of the nucleus tractus solitarii of the rat. // Br.J.Pharmacol.-1976.-Vol.58.-P.593-598.
23. Engberg J., Ruall R.W. The action of mono-amines upon spinal neurones. // Life Sci.-1965.-Vol.4.-P.2223-2227.
24. Engberg J., Ruall R.W. The inhibitory action of noradrenaline and other mono-amines on spinal neurones. // J.Physiol.-1966.-Vol.185.-P.298-322.
25. Feldman P.D., Felder R.B. α_2 -adrenergic modulation of synaptic excitability in the rat nucleus tractus solitarius. // Brain Res.-1989.-Vol.480.-P.190-197.
26. Feldman P.D., Moises H.C. Adrenergic responses of baroreceptive cells in the nucleus tractus solitarii of the rat: a microionophoretic study. // Brain Res.-1987.-Vol.420.-P.351-361.
27. Fleetwood-Walker S.M., Coot J.H., Gilbey M.C. Identification of spinally projecting neurones in the A1 catecholamine cell group of the ventrolateral medulla. // Brain Res.-1983.-Vol.273.-P.25-33.
28. Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine neurones in the central nervous system. IY. Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system. // Acta Physiol.Scand.-1965.-Vol.64.-Suppl.247.-P.40-85.
29. Fuxe K., Hokfelt T., Ungerstedt U. Morphological and functional aspects of central monoamine neurones. // Int. Review of Neurobiology.-1970.-Vol.13.-P.93-126.
30. Granata A.R., Kitai S.T. Intracellular analysis in vivo different barosensitive bulbospinal neurones in the rat rostral ventrolateral medulla. // J.Neuroscience.-1992.-Vol.12.-P.1-20.
31. Guyenet P.G. Role of the ventral medulla oblongata in blood pressure regulation. // In: Central Regulation of Autonomic Functions, ed A.D.Loewy and K.M. Spayer. Oxford University Press.N.Y.-1990.-P.145-167.
32. Guyenet P.G., Stornetta R.L. Inhibition of sympathetic preganglionic discharges by epinephrine and α -methyl-epinephrine. // Brain Res.-1982.-vol.235.-N.2.-271-284.
33. Guyenet P.G., Koshiya N., Huangfu D. et al. Central respiratory control of A5 and A6 pontine noradrenergic neurones. // Am. J. Physiol.-1993.-Vol.264.-Pt.2.-P.R1035-R1344.
34. Haggendal J., Dahlstrom A. The time course of noradrenaline decrease in the rat spinal cord following transection. // Neuropharmacology.-1973.-Vol.12.-N.4.-P349-354.

35. Head G.A. Central monoamine neurones and cardiovascular control. // *Kidney Int Suppl.*-1992.-Vol.37.-P.S8-S13.
36. Heise A., Kroneberg G. Central nervous α -adrenergic receptors and the mode of action of α -methyldopa. // *N.-S. Arch. Pharmacol.*-1973.-Vol.279.-P.285-300.
37. Huangfu D., Guyenet P.G. α_2 -adrenergic autoreceptors in A5 and A6 neurons of neonate rats. // *Am. J. Physiol.*-1997.-Vol.273.-P.H2290-H2295.
38. Huchet A.-M., Doursout M.-F., Ostermann G. et al. Possible role of α_1 - and α_2 -adrenoreceptors in the modulation of the sympathetic component of the baroreflex. // *Neuropharm.*-1983.-Vol.22.- N.14.-P.1243-1248.
39. Jansen A.S., Nguyen X.V., Karpitskiy V. et al. Central command neurons of the sympathetic nervous system: basis of the fight or flight response. // *Science.*- 1995.-Vol.270.-P.644-646.
40. Kable J.W., Murrin L.C., Byland D.B. In vivo gene modification elucidates subtype-specific function of α_2 -adrenergic receptors. // *J.Pharmacol.Exp.Ther.*-2000.-Vol.293.-N.1.-P.1-7.
41. Kale A.K., Satoskar R.S. Modification of the central hypotensive effect of α -methyldopa by reserpine, imipramine and trangleypromine. // *Europ. J. Pharmacol.*-1970.-Vol.9.-P.120-123.
42. Kroneberg G., Heise A. Arterial blood pressure decrease following adrenergic α -receptor stimulation in the central nervous system. // *J.Pharmacol.*-1972.-Vol.22.-Suppl.,P.14.
43. Kuo T.B., Yang C.C. Altered frequency characteristic of central vasomotor control in SHR.// *Am. J. Physiol.*-2000.-Vol.278.-P.H201-H207.
44. Lander S.Z. Presynaptic regulation of catecholamine release. // *Biochem. Pharmacol.*-1974.-Vol.23.-P.1793-1800.
45. Lin K., Desai K., Hein L. et al. Cardiovascular regulation in mice lacking α_2 adrenergic receptor subtypes B and C. // *Science.*-1996.-Vol.273.-P.803-805.
46. Loewy A.D., McKellar S., Saper C.B. Direct projection from A5 catecholamine cell group to intermediolateral cell column. // *Brain Res.*-1979.-Vol.174.-P.309-314.
47. Magnusson T., Rosengren E. Catecholamines of the spinal cord normally and after transection. // *Experientia.*-1963.-Vol.19.-P.229-230
48. Makaritsis K.P., Johns G., Gavras J. et al. Sympathoinhibitory function of the α_2 adrenergic receptor subtype. // *Hypertens.*-1999.-Vol.34.-P.403-407.
49. Marks S.A., Morrison S.F. Excitatory synaptic potentials evoked in sympathetic preganglionic neurones by stimulating the rostralventrolateral medulla (RVLM) in the neonatal rat brainstem-spinal cord preparation. // *J.Physiol.*-1993.-Vol.473.-P.155.
50. McAllen R.M. Mediation of fastigial pressor response and a somatosympathetic reflex by ventral medullary neurones in the cat. // *J. Physiol.*-1985.-Vol.368.-P.423-433.
51. Milner T.A., Pickel V.M., Morrison S.F., Reis D.J. Adrenergic neurones in the rostral ventrolateral medulla: ultrastructure synaptic relations with other transmitter-identified neurones. // *Prog. Brain. Res.*-1989.-Vol.81.-P.29-47.
52. Neumayr R.J., Hare B.D., Franz D.N. Evidence for bulbospinal control of sympathetic preganglionic neurons by monoaminergic pathways. // *Life Sci.*-1974.-Vol.14.-P.793-806.
53. Nijkamp F., De Jong W. Action of α -methyldopa and α -methylnoradrenaline on the brain: effects on cardiovascular functions and on body temperature. // *Abst. VI Int. Congress of Pharmacol., Helsinki.*-1975.-P.634.
54. Palkovits M., Jacobowitz D.M. Topographic atlas of catecholamine and acetylcholinesterase-containing neurons in the rat brain. // *J. Comp. Neurol.*-1974.-Vol.157.-P.29-42.
55. Rahn K. Y., Barenbrock M., Hausberg M. The sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension. // *J.Hypertens.*-2000.-Vol.17 (suppl.3).-P.S11-S14.
56. Ross C.A., Ruggiero D.A., Joh T.A. et al. Adrenaline synthesizing neurons in the rostral ventrolateral medulla: a possible role in tonic vasomotor control.//*Brain Res.*-1983.-Vol.276.-P.356-361.
57. Schwartz D.D., Jones W.G., Hedden K.P., Clarc T.P. Molecular and pharmacological characterization of the canine brainstem α_2 A-adrenergic receptor. // *J. Vet. Pharmacol. Ther.*-1999.-Vol.22.-N.6.-P.380-386.
58. Seller H., Illert M. The localization of the first synapse in the carotid sinus baroreceptor reflex pathways and its alteration of the afferent input. // *Pflugers Arch.*-1969.-Vol.306.-P.1-19.
59. Sesoko S., Muratani H., Yamazato M. et al. Contribution of α_2 -adrenoreceptors in caudal ventrolateral medulla to cardiovascular regulation in rat. // *Am.J.Physiol.*-1998.-Vol.274.-P.R1119-R1124.
60. Smolen A.J., Ross L.L. The bulbospinal monoaminergic system of the chick: generation in the symphatetic nucleus following surgical and chemical lesions. // *Brain Res.*-1978.-Vol.139.-P.153-159.
61. Snyder D.W., Nathan M.A., Reis D.J. Effects of selective desruction of adrenergic innervation of nucleus tractus solitarii on cardiovascular function in rat. // *Circulation.*-1976.-Vol.54.-N.4.Suppl.2.-P.90.
62. Spyer K.M. The central nervous organization of reflex circulatory control. // In: *Central Regulation of Autonomic Function.* ed A.D.Loewy, K.M. Spyer. Oxford University Press. N.Y.-1990.-P.126-144.
63. Stanton E.S., Smolen P.M., Nashold B.S. et al. Segmental analysis of spinal cord monoamines after thoracic transection in the dog. // *Brain Res.*-1975.-Vol.89.-N.1.-P.93-98.
64. Takishita S., Fukiyama K. Role of brain catecholamine in baroreceptor reflex in rabbits. // *Jap.Circ.J.*-1975.-Vol.39.-N.5.-P.577-580.
65. Taylor D.G., Brody M.J. Spinal adrenergic mechanisms regulating sympathetic outflow to blood vessels. // *Circulat. Res.*-1976.-Vol.38.-N.6(Suppl.,N.2).-P.10-20.
66. Tung C.-S., Goldberg M.R., Hollister A.S., Robertson D. Both alpha- and beta-adrenoreceptor contribute to the central depressor effect of catecholamines. // *Brain Res.*-1988.-Vol.456.-P.64-70.
67. Valentino R.J., Martin D.L., Suzuki M. Dissociation of locus coeruleus activity and blood pressure. // *Neuropharmacology.*-1986.-Vol.25.-P.603-610.
68. Zandberg P., De Jong W. α -methylnoradrenaline-induced hypotension in the nucleus tractus soliterii of the rat: a localization study. // *Neuropharmacol.*-1977.-Vol.16.-N.3.-P.219-222.