

Бульбарный вазомоторный центр – морфофункциональная и нейрохимическая организация

77-81

В.А.Цырлин

НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова

РЕФ

Резюме. Настоящий обзор посвящен анализу современных представлений о морфофункциональной и нейрохимической организации вентролатеральной части продолговатого мозга, в которой локализованы нейроны, осуществляющие регуляцию сосудистого тонуса и деятельности сердца. Представлены сведения об организации систем активации и торможения вазомоторных нейронов спинного мозга. Приводятся данные о роли норадреналина, адреналина, гамма-аминомасляной кислоты, глутамата, субстанции Р как нейромедиаторов в регуляции кровообращения.

Ключевые слова: вазомоторный центр, преганглионарные симпатические нейроны, нейромедиаторы.

Vasomotor centre of medulla – morpho-functional and neurochemical organization

V.A.Cirlin

Summary. The analysis of ventrolateral medulla morpho-functional and neurochemical organization is the aim of this survey. The data on the system of activation and inhibition of the spinal cord vasomotor neurons is represented. In addition, we discuss the role of catecholamines, substance P, glutamate, gamma-aminobutyric acid as neuromediators in the regulation of circulation.

Keywords: vasomotor centre, preganglionic neurons, neuromediators.

Первыми исследованиями, доказавшими, что тонус сосудов и деятельность сердца зависят от активности нейронов, локализованных в области каудальных отделов мозгового ствола, явились эксперименты с полными перерезками мозга на разных уровнях и частичными внутримозговыми разрезами [1, 2]. Было обнаружено, что выраженного снижения артериального давления (АД) при последовательных пересечениях мозгового ствола до уровня каудальнее нижнего четверохолмия не происходит, и только разрезы в области понтобульбарного отдела мозга сопровождаются существенной гипотензией. В свою очередь деструкция дорсальной и вентромедиальной частей продолговатого мозга уровень АД не изменяет.

Важным аргументом в пользу роли супраспинальных структур в регуляции деятельности сердца и тонуса сосудов были наблюдения о сдвигах АД и сосудистого сопротивления при локальной электрической или химической стимуляции отдельных нервных элементов внутри продолговатого мозга. Было отмечено, что резкие сдвиги АД можно получить посредством раздражения самых разнообразных зон. На децеребрированных животных прессорные реакции наблюдаются чаще (примерно 75% случаев), чем депрессорные. Однако точной анатомической локализации прессорных и депрессорных зон выявить не удастся, так как эти области как в ростокаудальном, так и в дорсовентральном направлении расположены диффузно, взаимно перекрывая друг друга [3].

В экспериментах с локальным разрушением отдельных нервных структур коагуляция значительных объемов мозга в пределах "прессорных" зон продолговатого мозга и моста также не вызывает существенной гипотензии. Только билатеральное разрушение сравнительно небольшого участка вентролатеральной поверхности продолговатого мозга приводит к снижению АД, сопоставимому с гипотензией при высокой перерезке спинного мозга.

Эти наблюдения послужили основанием для предположения, что нейрональные структуры, ответственные за поддержание вазомоторного тонуса, локализованы в вентролатеральной части продолговатого мозга (ВЛМ). В дальнейшем [4] эта область стала идентифицироваться со структурой, ответственной за регуляцию вегетативных функций.

Морфофункциональная и нейрохимическая организация вентролатеральной поверхности продолговатого мозга

ВЛМ простирается от каудальной части латерального ретикулярного ядра до верхней оливы. Дорсальной гра-

ницей ВЛМ в каудальной части продолговатого мозга является вентральное подъядро и вентральной границей в ростральной части продолговатого мозга – гигантоклеточное ретикулярное ядро и оральная часть ядра спинального тригеминального тракта [5]. Вентральной границей ВЛМ является вентральная поверхность продолговатого мозга. Эта область мозга раньше считалась только хеморецепторной зоной дыхательного центра. Нервные сигналы, возникающие при электрической стимуляции ростральной и каудальной зон вентролатеральной поверхности продолговатого мозга, направляются к структурам промежуточной зоны, где и располагаются бульбоспинальные нервные клетки, осуществляющие непосредственную активацию преганглионарных симпатических нейронов. Есть все основания предполагать, что именно структуры вентролатеральной поверхности продолговатого мозга и формируют "бульбарный вазомоторный центр", так как могут являться источником вазоконстрикторного тонуса и участвовать в формировании вазомоторных рефлексов, осуществляют проведение гипоталамических влияний на сосуды в процессе формирования "защитных" реакций и координацию процессов кровообращения и дыхания [6]. Эти нейроны могут быть идентифицированы либо с помощью пероксидазной метки, вводимой в область бокового рога спинного мозга [7], либо антидромной электрической стимуляцией интермедиолатеральных клеточных столбов в грудной части спинного мозга [8]. Эти нейроны имеют небольшие миелинизированные или немиелинизированные аксоны, угнетаются активацией механорецепторов и возбуждаются хеморецепторными афферентными входами. Многие из этих нейронов обладают ауторитмической ("pacemaker-like") активностью.

Нейроны дорсальной поверхности продолговатого мозга также связаны нисходящими проекциями со спинальными структурами. Они образуют нисходящие симпатизирующие пути. Тела ряда нейронов располагаются в дорсокаудальной части продолговатого мозга, их аксоны проходят в дорсолатеральных канатиках и имеют скорость проведения в пределах 4–8,9 м/с [6]. Активация симпатических преганглионарных нейронов нисходящими волокнами осуществляется через 1–2 вставочных нейрона. Часть симпатизирующих нейронов локализована 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 [6].

По мнению ряда авторов [9, 10], в вентролатеральной части продолговатого мозга расположены отдельные клеточные группы, которые активируют преганглионарные симпатические нейроны, формирующие констрикторные вазомоторные волокна к сосудам скелетных мышц, кожным сосудам, сосудам внутренних органов и почек. В то же время "премоторные" нейроны роstralной вентролатеральной части продолговатого мозга не посылают нисходящие аксоны к нейронам спинного мозга, иннервирующим потовые железы, мышцы глаза, осуществляющим пилоэрекцию [11].

В настоящее время в составе ВЛМ описаны нервные клетки, содержащие большое количество нейроактивных веществ: катехоламинов, серотонина, ацетилхолина, нейропептидов.

Присутствие катехоламинов внутри нейронов ВЛМ впервые описано в 1964 г. [12]. Эти катехоламинсодержащие нейроны представлены достаточно компактной группой и обозначаются как группа A^1 . Нейроны группы A^1 локализованы в области латерального ретикулярного ядра у кролика, крысы, обезьяны, кошки и крысы. Swanson, Hartman [13] установили, что нейроны, формирующие группу A^1 у крыс, содержат фермент дофамин-бета-гидроксилазу, которая катализирует синтез норадреналина.

Кроме того, ряд нейронов ВЛМ содержат фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазу, который катализирует синтез адреналина. Нейроны, содержащие адреналин, локализованы латеральнее корешков языкоглоточного нерва вокруг латерального ретикулярного ядра. Tjokfelt и соавт. [14] обозначили группу адреналинсодержащих нейронов как группу C^1 -клеток. Хотя клетки, содержащие норадреналин и адреналин, частично перекрывают друг друга, C^1 -клеточная группа является как бы роstralным продолжением группы A^1 .

В каудальной части ВЛМ (в области вхождения корешков языкоглоточного нерва и в медиальной части латерального ретикулярного ядра) находятся нейроны, содержащие серотонин. V.Jacobs и соавт. [15] обозначили эту группу как группу "В 1/3". Серотонинсодержащие нейроны описаны в ВЛМ крысы, кошки и кролика [5, 16].

В some ряда нервных клеток вентральной поверхности продолговатого мозга обнаружена и ацетилхолинэстераза, которая используется как индикатор присутствия ацетилхолина в клеточных телах. Холинсодержащие нейроны обнаружены в области *ambiguus*, ретрофациальном и гигантоклеточном ядрах, мелкоклеточном ретикулярном ядре. Наконец, в ряде нейронов ВЛМ обнаружены и нейропептиды (мет- и лейзнкефалин, субстанция Р, соматостатин, нейротензин, холецистокинин, вазоактивный интестинальный пептид, панкреатический полипептид).

Предпринимаются многочисленные попытки идентифицировать функциональную роль нейроактивных веществ как в ВЛМ, так и в спинальных симпатических структурах. Первыми это сделали A.Dahlstrom и K.Fuxe [12, 17], которые предположили, что норадреналинсодержащие нейроны, формирующие группу A^1 , проецируются в спинной мозг. Это предположение основано на наблюдениях, свидетельствующих о том, что после пересечения спинного мозга в верхнем шейном отделе увеличивается флуоресценция в нейронах группы A^1 . Однако согласно другим исследователям [18, 19] норадреналинсинтезирующие нейроны ВЛМ не посылают аксоны в спинной мозг.

Как было указано выше, в ряде нервных клеток ВЛМ имеется фермент, синтезирующий адреналин. Показано [20], что нейроны, расположенные в зоне C^1 , направляющие аксоны в область интермедииолатерального ядра спинного мозга. Электрическое раздражение именно этой области продолговатого мозга приводит к выраженному подъему АД. Микроинъекции глутамата (который возбуждает только сомю нейрона и не возбуждает проходящие аксоны [21]) также вызывают резкий подъем АД. В исследованиях R.Campos, R.McAllen [22] микроинъекция глутамата в роstralную вентролатеральную поверхность продолговатого мозга резко (на 395%) уве-

личивала электрическую активность в нижнем сердечном нерве и на 487% – в симпатических эфферентных волокнах мышечного нерва. Эти наблюдения позволяют предположить, что именно адреналинсодержащие нейроны ВЛМ и ответственные за роstralный тонус сосудов. Однако некоторые авторы [23] после разрушения 84% адреналинсодержащих нейронов (разрушение осуществлялось билатеральной микроинъекцией сыворотки к антителам в сегменты спинного мозга с ее ретроградным накоплением в нейронах группы C^1) не зарегистрировали снижения исходной электрической активности в симпатическом нерве и уровня АД, хотя ответы, обусловленные стимуляцией роstralной части вентролатеральной поверхности продолговатого мозга, угнетались.

Нейроны ВЛМ, формирующие группу C^1 , иммунореактивны как к фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазе, так и к субстанции Р [24], и, возможно, что изменения активности симпатических нейронов и повышение артериального давления при стимуляции нейронов в области расположения C^1 -адренергических клеточных групп реализуются на спинальном уровне субстанцией Р, а не адреналином. Билатеральные разрезы в области ВЛМ снижают иммунореактивность аксонов и аксонных терминалей к субстанции Р как в интермедииолатеральном ядре грудных сегментов спинного мозга, так и в вентральном роге [25, 26]. Однако авторы показали, что предварительное введение животным 5,7-дигидрокситриптамина уменьшало иммунореактивность к субстанции Р в вентральном роге, но не изменяло в интермедииолатеральном ядре. На основании этих исследований было высказано предположение, что иммунореактивные нейроны к субстанции Р в ВЛМ проецируются в интермедииолатеральное ядро спинного мозга. Подтверждением этого предположения являются данные Y.Tokano и соавт. [27] о том, что инъекция каиниковой кислоты в роstralную ВЛМ сопровождается повышением АД одновременно с увеличением иммунореактивности к субстанции Р в спинальной цереброспинальной жидкости, а также S.Backman, J.Henry [28], показавшими, что микроинъекция субстанции Р к преганглионарным симпатическим нейронам приводит к усилению импульсной активности последних. Симпатизирующее влияние субстанции Р отмечают и другие исследователи [25]. В то же время иммунореактивность к серотонину также обнаружена в some нейронах ВЛМ, посылающих аксоны в спинной мозг в область расположения преганглионарных симпатических нейронов [29], а ионофорез серотонина к нейронам интермедииолатерального ядра спинного мозга (так же как и субстанции Р) увеличивает частоту их разрядов [28].

Более поздние работы [30–33], однако, вновь ставят вопрос о том, что адреналинсодержащие терминали конвергируют на преганглионарных нейронах спинного мозга, образуя аксосоматические синапсы. Высказывается предположение [30], что адреналинсодержащие нейроны ВЛМ с высоким митохондриальным содержанием и большим количеством капилляров в глии имеют высокую метаболическую активность и возможную хемосенсорную функцию. Адренергические терминали из этих нейронов имеют прямые связи с преганглионарными нейронами спинного мозга. Терминали, образующие симметрические синапсы, оказывают ингибиторное действие, асимметрические – возбуждающее. C^1 -адренергические нейроны тормозятся гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК)-ергическими и опиоидсодержащими нейронами мозгового ствола. Основной возбуждающий вход для C^1 -клеточной группы – из нервных клеток, содержащих субстанцию Р и неидентифицированных по химическому составу. На уровне спинного мозга активация преганглионарных симпатических нейронов осуществляется глутаматом и глутаматсодержащие нейроны формируют асимметричные аксондритические синапсы с преганглионарными нейронами [32, 34–36].

Широки и разнообразны связи ВЛМ с различными структурами ствола мозга. Используя гистофлуорес-

центную технику у кошек B.Jones, L.Friedman [37] показали, что катехоламинсодержащие нейроны посылают аксоны в область ядра солитарного тракта (область вторичных афферентных нейронов барорецепторной рефлекторной дуги) и дорсальное моторное ядро блуждающего нерва. Пути от ВЛМ к дорсомедиальной части продолговатого мозга продемонстрированы и при использовании метода anterograde transport меченых аминокислот [38].

ВЛМ не только иннервирует ядро солитарного тракта, но и сама иннервируется из этого ядра. Электрическая стимуляция ядра солитарного тракта антидромно активирует нейроны в ВЛМ. Некоторые из этих антидромно активируемых нейронов также возбуждаются ортодромно стимуляцией ядра солитарного тракта или депрессорного нерва [5].

Дополнительные прямые проекции из клеточных тел в ВЛМ наблюдаются в парабрахияльных ядрах кошки и крысы [39] и в locus coeruleus [40]. В свою очередь нейроны ВЛМ активируются различными структурами гипоталамуса [41], латеральным парабрахияльным ядром, центральным серым веществом [42].

Участие структур вентролатеральной поверхности продолговатого мозга в вазомоторной регуляции

На вентролатеральной поверхности продолговатого мозга имеются участки, чувствительные к действию химических соединений, и в частности к H^+ и CO_2 . Эти участки располагаются латеральнее пирамид и простираются до каудальной границы моста.

Поскольку сначала вентролатеральная поверхность продолговатого мозга исследовалась только как возможная центральная хеморецептивная зона дыхательного центра, выделены три чувствительные области, активируемые H^+ и CO_2 – краниальная (зона М), промежуточная (зона S), каудальная (зона L) [43]. Применительно к вазомоторной регуляции значение этих зон неодинаково, так как достаточно коагуляции зоны S, чтобы вызвать резкое падение АД и брадикардию даже у животных с перерезанными блуждающими нервами.

W.Feldberg, P.Guertzenstein [44], используя фармакологические соединения, идентифицировали два различных механизма участия ВЛМ в регуляции кровообращения. Авторы показали, что унилатеральное введение пентабарбитона в вентральную поверхность продолговатого мозга вызывает резкое снижение АД. В дальнейшем эта область вентральной поверхности была названа "глицинчувствительной зоной". Морфологически она примыкает к ростральной части "зоны М" и частично занимает интермедианную зону (зону S). Падение АД наблюдалось после введения в эти участки мозга ГАМК, глицина, антихолинэстеразных и холиномиметических веществ, а также клонидина. В то же время электрическая стимуляция структур, расположенных внутри глицинчувствительной зоны, приводила к повышению АД [45], а билатеральные электролитические разрушения мозга размером менее 1,5 мм в диаметре внутри этой области приводили к падению АД, сопоставимому с гипотензией при спинализации животного.

Были предприняты попытки произвести анатомическую идентификацию структур продолговатого мозга в глицинчувствительной области, имеющих отношение к вазомоторной регуляции. Микроинъекции ГАМК в область гигантоклеточного и мелкоклеточного ретикулярного ядра вызывают отчетливое снижение АД [46]. Предполагается, что этот ингибиторный эффект ГАМК реализуется торможением симпатозовбуждающих бульбоспинальных путей, содержащих субстанцию Р.

Существенные сдвиги гемодинамики (снижение АД, брадикардия) наблюдаются и при аппликации в глицинчувствительную зону ВЛМ ацетилхолина и антихолинэстеразных веществ [47], а также энкефалина [48].

Второй кардиоваскулярной областью, расположенной латеральнее пирамид и примыкающей к области L и каудальной части зоны S, является "никотин-чувствительная зона". Это название у кошек она получила пото-

му, что билатеральная аппликация никотина в эту область ВЛМ приводит к выраженному снижению АД, увеличению секреции вазопрессина гипоталамическими нейросекреторными нейронами без одновременной секреции окситоцина [44]. Аналогичная область у крыс называется "вентролатеральная депрессорная область" [66].

Анализ нейрональной организации и связей структур ВЛМ со спинным мозгом показал, что симпатизирующие нейроны в каудальной части зоны М и ростральной части зоны S передают свои влияния со скоростью 3,5–6 м/с [49, 50]. Влияния из этих областей продолговатого мозга сначала направляются к элементам промежуточной зоны ВЛМ, а затем уже в дорсолатеральных канатиках к сегментарным структурам.

M.Yoshimura и соавт. [51], изучая электрофизиологические свойства преганглионарных симпатических нейронов, отметили, что эти клетки имеют мембранный потенциал 61,3 мВ и потенциал действия имеет длительность 3,03 мс, причем в нем различаются как тетродотоксинчувствительный, так и тетродотоксинрезистентный компоненты. Фаза реполяризации потенциала действия сменяется гиперполяризацией, имеющей два компонента – быстрый и медленный [52, 53]. Быстрый компонент гиперполяризации блокировался d-тубокурарином, в то время как медленный – адреналином [54, 55]. Интересно отметить влияние норадреналина на электрофизиологические свойства преганглионарных нейронов. Как показали H.Inokuchi и соавт. [52], норадреналин вызывает как деполяризацию, так и гиперполяризацию нейронов, причем деполяризация блокируется прозапином, а гиперполяризация – иохимбином.

В исследованиях S.Deuchars и соавт. [56] методом patch clamp была осуществлена регистрация активности 23 преганглионарных нейронов верхнего грудного сегмента новорожденной крысы на препарате "головной – спинной" мозг при стимуляции ВЛМ. Преганглионарные нейроны были идентифицированы по антидромной стимуляции переднего корешка. Электрическая стимуляция ВЛМ вызывала возбуждающий постсинаптический потенциал во всех нейронах. Этот потенциал состоял из одного или большего количества компонентов. На основании проведенных исследований авторы приходят к заключению, что возбуждение из ВЛМ передается к преганглионарным нейронам частично моносинаптическими путями. О возможности моносинаптического возбуждения преганглионарных нейронов нисходящими влияниями свидетельствует также и ряд других данных [57, 58]. A.Zagon, A.Smith [59] обнаружили синаптические образования между аксонами нейронов, расположенных в ростровентролатеральном и латеральном параганглиоточных ядрах продолговатого мозга, и дендритами идентифицированных преганглионарных симпатических нейронов.

Организация тормозных систем, регулирующих активность вазомоторных нейронов

Реализация симпатонгибиторных влияний из бульбарного вазомоторного центра может осуществляться двумя путями: а) торможением симпатизирующих влияний на уровне продолговатого мозга и моста; б) торможением самих вазомоторных нейронов спинного мозга нисходящими тормозными путями. 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 тормозят тоническую и вызванную афферентным раздражением 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 со-

литарного тракта на уровне, ростральнее задвижки, является областью вторичных нейронов барорецепторной рефлекторной дуги [60]. В ядре солитарного тракта большое количество нейронов, в которых возникают как возбуждающий, так и тормозный постсинаптический потенциал на стимуляцию синусового нерва. Считается, что приблизительно 25% нейронов ядра солитарного тракта отвечают возбуждением на стимуляцию как механорецепторов, так и хеморецепторов [36]. Имеются доказательства, что определенная часть нейронов, локализованных в гигантоклеточной части ядра солитарного тракта, содержит ГАМК, и высказываются предположения, что тормозный компонент ответа на стимуляцию синусового нерва связан с активацией этих нейронов [61].

Как уже указывалось, нейроны ядра солитарного тракта имеют тесные связи с различными структурами мозгового ствола, так же как со структурами переднего мозга и спинного мозга. Прямую иннервацию из ядра солитарного тракта получают двигательное ядро блуждающего нерва, п. ambiguus, нейроны вентролатеральной поверхности продолговатого мозга. Восходящие пути из ядра солитарного тракта направляются к мосту, среднему мозгу, гипоталамусу, переднему мозгу.

Ядро солитарного тракта богато пептидсодержащими нейронами и терминалями, и в реализации влияния из ядра участвуют субстанции Р, ГАМК, глутамат, энкефалины. Согласно P. Vossuet и соавт. [62] микроинъекция ГАМК и специфического агониста гамма-рецепторов мусцимола в ядро солитарного тракта вызывает гипертензию и тахикардию, в то время как антагонист рецепторов к ГАМК бикакуллин приводит к противоположному эффекту. Высказано [20] предположение, что одним из переключений барорецепторной рефлекторной дуги в ВЛМ является синапс между аксонами нейронов, расположенных в ядре солитарного тракта, и $C1$ -адренергическими нейронами и что медиатором в этих синапсах является ГАМК.

Реализация барорецепторного торможения сегментарных симпатических нейронов осуществляется, по-видимому, не только на уровне продолговатого мозга, но и на сегментарном уровне, вероятно, через солитароспинальные пути. Высказывается предположение [63], что на уровне спинного мозга реализация барорецепторного рефлекса осуществляется ГАМК. Однако не определено, формируется ли этот путь нисходящими аксонами первичных афферентных нейронов, непосредственно формирующих бароафферентные волокна, или специальными интернейронами ядра солитарного тракта с нисходящими проекциями [6]. Высказывается предположение, что влияния от барорецепторов угнетают спинальные интернейронные системы, которые участвуют в реализации нисходящих симпатозовбуждающих влияний [64]. Разрушение нейронов в каудальной ВЛМ уменьшает угнетение электрической активности симпатических нервов и падение АД, обусловленные активацией каротидных синусов [65]. Нейроны каудальной части ВЛМ возбуждаются с коротким латентным периодом (15–45 мс) при активации аортального нерва и тормозят в свою очередь нервные клетки ростральной части ВЛМ, связанные с нервными элементами сегментарного аппарата. Считается, что популяция "депрессорных" нейронов в каудальной ВЛМ, участвующая в реализации барорефлекса, расположена в области "obex" между латеральным ретикулярным ядром и п. ambiguus.

Электрическая стимуляция вентролатеральной ретикулярной формации и ядер шва может приводить к торможению преганглионарных нейронов, не связанному с функционированием барорецепторных рефлексов. Нисходящие пути от этих структур проходят в дорсолатеральном канатике спинного мозга. В вентролатеральном и вентральном канатиках проходят нисходящие тормозные пути от вентромедиальной ретикулярной формации продолговатого мозга.

Бульбарный вазомоторный центр находится в едином функциональном комплексе с супрабульбарными структурами. Функция последних в регуляции кровообра-

щения заключается, по-видимому, в обеспечении интеграции соматовегетативных проявлений аффективного поведения. Реализация этой функции обеспечивается прямыми связями гипоталамуса с различными отделами ядра солитарного тракта, интернейронами бульбарного вазомоторного центра и нейрональными элементами, непосредственно посылающими аксоны в спинной мозг.

Литература

1. Овсянников Ф.В. (1971) Тонические и рефлекторные центры сосудистых нервов. Избр. произведения, М, 1955; 57–64.
2. Dittmar C. Über die Lage des sogenannten Gefässcentrums in der Medulla oblongata. Ber Sachs Akad Wiss 1873; 25: 449–69.
3. Вальдман А.В. Нейрофармакология центральной регуляции сосудистого тонуса. Л.: Медицина. 1976; 326 с.
4. Dampney RA, Moon EA. Role of ventrolateral medulla in vasomotor response to cerebral ischemia. Am J Physiol 1980; 239: H349–58.
5. Ciriello J, Caverson MM, Polosa C. Function of the ventrolateral medulla in the control of circulation. Brain Res 1986; 396 (4): 359–91.
6. Лебедев В.И. Бульбарный уровень нервной регуляции сосудов. В кн.: Физиология кровообращения. Регуляция кровообращения. Л.: Наука. 1986; 230–71.
7. Amendi K, Crachurski J, Dembousky K, Seller H. Bulbospinal projections to the intermediolateral cell column: a neuroanatomical study. J Auton Nerv Syst 1979; 1 (1): 103–17.
8. McAllen RM. Mediation of fastigial pressor response and a soma-to-sympathetic reflex by ventral medullary neurones in the cat. J Physiol 1985; 368: 423–33.
9. McAllen RM, May CN. Differential drives from rostral ventrolateral medullary neurons to three identified sympathetic outflows. Am J Physiol 1994; 267: R935–R944.
10. McAllen RM, May CN, Shafon AD. Functional anatomy of sympathetic premotor cell groups in the medulla. Clin Exp Hypertens 1995; 17 (1–2): 209–21.
11. McAllen RM, May CN, Campos RR. The supply of vasomotor drive to individual classes of sympathetic neuron. Clin Exp Hypertens 1997; 19 (5–6): 607–18.
12. Dahlstrom A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system. II. Experimentally induced changes in the intraneuronal amine levels of bulbospinal nervous system. Acta Physiol Scand 1965; 64: 7–85.
13. Swanson, Hartman BK. The central adrenergic system: an immunofluorescence study of the location of cell bodies and their efferent connections in the rat utilizing dopamine – beta-hydroxylase as a marker. J Comp Neurol 1975; 163: 467–506.
14. Hokfelt T, Fuxe K, Goldstein M, Johansson O. Immunohistochemical evidence for the existence of adrenaline neurons in the rat brain. Brain Res 1974; 66: 235–61.
15. Jacobs BL, Gannon PJ, Azmitia EC. Atlas of serotonergic cell bodies in the cat brainstem: an immunocytochemical analysis. Brain Res Bull 1984; 13: 1–31.
16. Ciriello J, Caverson MM. Bidirectional cardiovascular connections between ventrolateral medulla and nucleus the solitary tract. Brain Res 1986; 367: 273–81.
17. Dahlstrom A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. Acta Physiol Scand 1964; 62 (suppl) 232: 1–55.
18. Westlund KN, Bowker RM, Ziegler MG, Coulter JD. Noradrenergic projections to the spinal cord of the rat. Brain Res 1983; 263: 15–31.
19. Westlund KN, Bowker RM, Ziegler MG, Coulter JD. Origins and terminations of descending noradrenergic projections to the spinal cord of monkey. Brain Res 1984; 292: 1–16.
20. Ross CA, Ruggiero DA, Job TH, Park DH, Reis DH. Rostral ventrolateral medulla: selective projections to the thoracic autonomic cell column from the region containing C1 adrenaline neurons. J Comp Neurol 1984; 228: 168–85.
21. Fries W, Zieglansberger WA. Method to discriminate axonal from cell body activity and to analyse "silent" cells. Exp Brain Res 1974; 21: 441–5.
22. Campos RR, McAllen RM. Cardiac sympathetic premotor neurons. Am J Physiol 1997; 272: R61–620.
23. Schreibhofer AM, Stornetta RL, Guyenet PG. Regulation of sympathetic tone and arterial pressure by rostral ventrolateral medulla after depletion of C1 cells in rat. J Physiol 2000; 529: 221–36.
24. Lorenz RG, Saper CB, Wong DL, Loewy AD. Co-localization of substance-P and phenylethanolamine – N – methyl – transferase – like immunoreactivity in neurons of ventrolateral medulla that project to the spinal cord: potential role in control of vasomotor tone. Neuroscience Lett 1985; 55: 255–60.
25. Gebber GL. Central determinants of sympathetic nerve discharge. In: Central Regulation of Autonomic Functions, ed. AD Loewy and KM Granata, 1983.
26. Helke CJ, Charlton CG, Keeler JR. Bulbospinal substance P and sympathetic regulation of the cardiovascular system: a review. Peptides, 1985; 6 (suppl. 2): 69–74.
27. Helke CJ, Neil JJ, Massari VJ, Loewy AD. Substance P neurons project from the ventral medulla to the intermediolateral cell column and ventral horn in the rat. Brain Res 1982; 243: 147–52.
28. Tokano Y, Martin JE, Leeman SE, Loewy AD. Substance P immunoreactivity released from rat spinal cord after kainic acid excitation of the ventral medulla oblongata: a correlation with increases in blood pressure. Brain Res 1984; 291: 168–72.
29. Backman SB, Henry JL. Effects of substance P and thyrotropin – releasing hormone on sympathetic preganglionic neurons in the upper thoracic intermediolateral nucleus of the cat. Can J Physiol Pharmacol 1984; 62: 248–51.
30. Krukoff TL, Ciriello J, Calaresu FR. Segmental distribution of peptide- and 5-HT-like immunoreactivity in nerve terminals and fibers of the thoracic – lumbar sympathetic nuclei of the cat. J Comp Neurol 1985; 240: 103–16.
31. Milner TA, Pickel VM, Morrison SF, Reis DJ. Adrenergic neurons in the rostral ventrolateral medulla: ultrastructure and synaptic relations with other transmitters identified neurons. Prog Brain Res 1989; 81: 29–47.
32. Morrison SF, Callaway J, Milner TA, Reis DJ. Glutamate in the spinal sympathetic intermediolateral nucleus: localization by light and electron microscopy. Brain Res 1989; 503 (1): 5–15.
33. Morrison SF, Callaway J, Milner TA, Reis DJ. Rostral ventrolateral medulla: a source of the glutamatergic innervation of the sympathetic intermediolateral nucleus. Brain Res, 1991; 562 (1): 126–35.
34. Morrison SF, Milner TA, Reis DJ. Reticulospinal vasomotor neurons of the rat

- rostral ventrolateral medulla: relationship to sympathetic nerve activity and the C¹ adrenergic cell group. *J Neurosci* 1988; 8 (4): 1286–301.
34. Reis DJ, Golanov EV, Ruggiero DA, Sun MK. Sympatho-excitatory neurons of the rostral ventrolateral medulla are oxygen sensors and essential elements in the tonic and reflex control of the systemic and cerebral circulations. *J Hypertens Suppl* 1994; 12 (10): S159–80.
35. Spyer KM. The central nervous organization of reflex circulatory control. In: *Central Regulation of Autonomic Function*, ed. Loewy AD, Spyer KM. Oxford University Press, NY: 1990; 126–44.
36. Spyer KM. Central nervous mechanisms contributing to cardiovascular control. *J Physiol* 1994; 474 (1): 1–19.
37. Jones BE, Friedman L. Atlas of catecholamine perikarya, varicosities and pathways in the brainstem of the cat. *J Comp Neurol* 1983; 215: 382–96.
38. Loewy AD, Wallach JH, McKellar S. Efferent connections of the ventral medulla oblongata in the rat. *Brain Res Rev* 1981; 3: 63–80.
39. King GW. Topology of ascending brainstem projections to nucleus parabrachialis in the cat. *J Comp Neurol* 1980; 191: 615–38.
40. Sakai K, Toret M, Salvetti D, Leger L, Joutvet M. Afferent projections to the cat locus coeruleus as visualized by the horseradish peroxidase technique. *Brain Res* 1977; 119: 21–41.
41. Saper CB, Loewy AD, Swanson LW, Cowan WH. Direct hypothalamo–autonomic connections. *Brain Res* 1976; 117: 305–12.
42. Ruggiero DA, Ross CA, Anwar M et al. The rostral ventrolateral medulla: immunocytochemistry of intrinsic neurons and afferent connections. *Soc Neurosci Abstr* 1984; 10: 299.
43. Schlaefke ME. Central chemosensitivity a respiratory drive. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1981; 90: 171–244.
44. Feldberg W, Guertenstein PG. A vasodepressor effect of pentobarbitone sodium. *J Physiol* 1972; 224: 83–103.
45. Guertenstein PG, Silver A. Fall in blood pressure produced from discrete regions of the ventral surface of the medulla by glycine and lesions. *J Physiol* 1974; 242: 489–503.
46. Willette RN, Barcas PP, Krieger AJ, Sapru HN. Endogenous GABAergic mechanisms in the VLM and the regulation of blood pressure. *Soc Neurosci Abstr* 1983; 9: 550.
47. Edery H. Target sites for anticholinesterase, cholinergics and oximes on ventral medulla oblongata. In: *Central Neurone Environment*, ed. Schlaefke ME, Koepchen YP. Berlin: Springer, 1983; 238–50.
48. Pnumen S, Willette RN, Krieger AJ, Sapru HN. Cardiovascular response to injections of enkephalin in the pressor area of the ventrolateral medulla. *Brain Res* 1984; 23: 939–46.
49. Красюков АВ, Лебедев ВЛ, Никитин СА. Ответы в белых соединительных веточках разных сегментов спинного мозга при стимуляции вентральной поверхности продолговатого мозга. *Физиол. журн. СССР*. 1982; 68 (8): 1057–65.
50. Barman SM, Geber GL. Axonal projection patterns of ventrolateral medullary sympathetic neurons. *J Neurophysiol* 1985; 53 (6): 1551–66.
51. Yoshimura M, Polosa C, Nishi S. Noradrenaline modifies sympathetic preganglionic neuron spike and afterpotential. *Brain Res* 1986; 362 (2): 370–4.
52. Inokuchi H, Yoshimura M, Polosa C, Nishi S. Adrenergic receptors (alpha 1 and alpha 2) modulate differ potassium conductances in sympathetic preganglionic neurons. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70 (suppl): S92–7.
53. Yoshimura M, Polosa C, Nishi S. Electrophysiological properties of sympathetic preganglionic neurons in the cat spinal cord in vitro. *Pflugers Arch* 1986; 406 (2): 91–8.
54. Inokuchi H, Yoshimura M, Polosa C, Nishi S. Heterogeneity of the afterhyperpolarization of sympathetic preganglionic neurons. *Kurume Med J* 1993; 40 (4): 177–81.
55. Inokuchi H, Yoshimura M, Yamada S, Polosa C, Nishi S. Membrane properties and dendritic arborization of the intermediolateral nucleus neurons in the guinea-pig thoracic spinal cord in vitro. *J Auton Nerv Syst* 1993; 43 (2): 97–106.
56. Deuchars SA, Morrison SF, Gilbey MP. Medullary – evoked EPSPs in neonatal rat sympathetic preganglionic neurons in vitro. *J Physiol* 1995; 487 (pt 2): 453–63.
57. Aicher SA, Reis DJ, Nicolae R, Milner TA. Monosynaptic projections from the medullary gigantocellular reticular formation to sympathetic preganglionic neurons in thoracic spinal cord. *J Comp Neurol* 1995; 363 (4): 563–80.
58. McAllen RM, Habler HJ, Michaelis M, Peters O, Janig W. Monosynaptic excitation of preganglionic vasomotor neurons by subretrofacial neurons of the rostral ventrolateral medulla. *Brain Res* 1994; 634: 227–34.
59. Zagon A, Smith AD. Monosynaptic projections from the rostral ventrolateral medulla oblongata to identified sympathetic preganglionic neurons. *Neuroscience* 1993; 54 (3): 729–43.
60. Sellar 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; 306: 1–19.
61. Brooks PA, Izzo PN, Spyer KM. Brain stem GABA pathways and the regulation of baroreflex activity. In: *Central Neural Mechanisms in Cardiovascular Regulation*, ed. Kinos G, Ciriello J. 1993; 2: 321–37.
62. Bousquet P, Feldman J, Bloch R, Schwartz J. Evidence for a neuromodulatory role of GABA at the first synapse of the baroreceptor reflex pathway. Effects of GABA derivatives injected into the NTS. *N-S. Arch Pharmacol* 1982; 319: 168–71.
63. Lewis DI, Coote JH. Baroreceptor induced inhibition of sympathetic neurons by gaba acting at a spinal site. *APSTRACTS* 1995; 2: 0515H.
64. Лебедев ВЛ, Бахлаваджан ОГ, Химониди РК. Уровень реализации барорефлекторного симпатно-ингибиторного эффекта. *Физиол. журн. СССР*. 1980; 66 (7): 1015–23.
65. Jeske I, Morrison SF, Cravo SL, Reis DJ. Identification of baroreceptor reflex interneurons in the cat ventrolateral medulla. *Am J Physiol* 1993; 264: 169–78.
66. Willette RN, Barcas PP, Krieger AJ, Sapru HN. *Neuropharmacology*; 1983; 22: 1071–9.

Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии

БИОЛ
37

81-88

Е.В. Шляхто, А.О. Конради
НИИ кардиологии Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Обзор посвящен методам оценки симпатической активности у человека и роли симпатической нервной системы в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии. Рассматриваются вопросы причин повышения активности симпатической нервной системы при гипертонической болезни и последствия этой активации в отношении поражения органов-мишеней, метаболических нарушений и отдаленного прогноза.

РЕФ

Causes and consequences of sympathetic overactivity in hypertension

E.V. Shlyakhto, A.O. Conrady

Summary. The paper is dedicated to methods to assess sympathetic activity in humans and role of sympathetic nervous system in development and progression of arterial hypertension. The impact of sympathetic overactivity into blood pressure elevation is discussed as consequences of sympathetic overactivity from target organ damage, metabolic disorders and long-term prognosis.

Введение

Симпатическая нервная система (СНС) в течение длительного периода времени рассматривается как важнейшее патогенетическое звено в развитии артериальной гипертензии (АГ). Известно, что увеличение тонуса СНС может являться пусковым моментом повышения артериального давления (АД) как у людей, так и у экспериментальных животных [1–3]. Кроме того, сегодня показано, что гиперактивность данной системы вносит свой вклад в формирование целого ряда осложнений АГ, включая структурное ремоделирование сердечно-сосудистой системы, и имеет решающее значение в развитии сопутствующих метаболических нарушений, таких как инсулинорезистентность и гиперлипидемия. В связи с этим в последние годы отмечается возрастающий интерес к фармакологическим препаратам, уменьшающим активацию СНС в лечении АГ, в частности к агонистам имидазолиновых рецепторов.

Методы оценки активности СНС у человека

Прежде чем говорить о связи повышенной активности СНС и АГ, следует охарактеризовать имеющиеся на настоящий момент методы, позволяющие изучать активность СНС у человека. К сожалению, большинство применяемых методик позволяют лишь косвенно оценивать данную систему и не учитывают различия ее активности в органах и тканях, что существенно затрудняет возможности интерпретации полученных данных.

Все методы оценки активности СНС у человека можно разделить на несколько групп в зависимости от принципа методического подхода к анализу, степени инвазивности методики, а также ее специфичности.

1. Методы оценки суммарной активности СНС.

• **Определение экскреции катехоламинов с мочой или концентрации катехоламинов в плазме крови.** Поскольку концентрация норадреналина в плазме крови зависит скорее от скорости его выведения из плазмы, чем