

Межъядерные интернейроны в стволе мозга человека

Цель исследования: произвести сравнение структурной организации межъядерных интернейронов, участвующих в обмене оксида азота, сероводорода и монооксида углерода в каудальных отделах ствола мозга человека. **Методы:** проведено кросс-секционное исследование. Гистохимическим и иммуногистохимическим методами исследовали межъядерные интернейроны, экспрессирующие нейрональную синтазу окиси азота, цистатионин β-синтазу и гемоксигеназу-2, которые находятся между гиганто- и мелкоклеточным ретикулярными ядрами (клеточная группа 1); ретикулярным мелкоклеточным ядром и ядром одиночного пути (клеточная группа 2); в окружении ретикулярного латерального ядра (клеточная группа 3). **Результаты:** работа выполнена на 6 трупах мужчин 18–44 (средний возраст 38) лет, умерших в результате причин, не связанных с повреждением центральной нервной системы. Установлены отличия организации меж- и внутриядерных интернейронов, а также локальные особенности структуры межъядерных интернейронов, которые более отчетливо прослеживаются между клеточной группой 1, включающей относительно большое число крупных нейронов, и клеточными группами 2 и 3 ($p < 0,001$). В последних 2 группах преобладают мелкие клетки с высокой концентрацией нейрональной синтазы окиси азота и гемоксигеназы-2. **Заключение:** несмотря на то, что межъядерных интернейронов значительно меньше, чем внутриядерных, они имеют структурные предпосылки для управления интеграционными процессами в мозге. Межъядерные интернейроны продуцируют газотрансмиттеры и классические медиаторы нервного импульса, формируют локальные цепи интернейронов между вазомоторными ядрами, обмениваются многочисленными связями с выше- и нижележащими отделами мозга.

Ключевые слова: синтаза окиси азота, цистатионин β-синтаза, гемоксигеназа-2, продолговатый мозг, межъядерные интернейроны.

(Для цитирования: Черток В.М., Коцюба А.Е., Старцева М.С. Межъядерные интернейроны в стволе мозга человека. Вестник РАМН. 2015; 70 (5): 608–613. Doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1450)

608

Обоснование

При описании цитоархитектоники вазомоторных ядер продолговатого мозга объектом исследования обычно служат внутриядерные интернейроны [1–3]. Вместе с тем между ядрами находятся клетки, которые, как недавно было показано, обладают особыми функциональными свойствами, отличающими их от внутриядерных интернейронов [4, 5]. По некоторым данным, суммарное число межъядерных интернейронов в каудальном отделе ствола мозга составляет 4–6% от общего числа нервных клеток [6]. Особенно часто эти клетки встречаются в вентромедиальной части продолговатого мозга на стыке гиганто- и мелкоклеточного ретикулярных ядер, мелкоклеточного ядра и ядра одиночного пути, вокруг ретикулярного ла-

терального ядра [7]. В вазомоторной области продолговатого мозга они объединяют интернейроны, включающие классические медиаторы нервного импульса, — ацетилхолин, норадреналин и серотонин [8–10]. Нельзя исключить, что межъядерные интернейроны содержат и газотрансмиттеры — новый класс сигнальных молекул, принимающих активное участие в регуляции вазомоторики [2, 11, 12]. Однако данных о наличии газообразных посредников в этих клетках в доступной литературе мы не встретили.

Целью нашего исследования стало сравнительное изучение структурной организации межъядерных интернейронов, участвующих в обмене оксида азота, сероводорода и монооксида углерода, в каудальных отделах ствола мозга человека.

V.M Chertok, A.E. Kotsyuba, M.S. Startseva

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Interneurons Brainstem of the Human

Objective: To conduct a comparative study of the structural organization of internuclear interneurons involved in the metabolism of nitrogen monoxide, hydrogen sulphide and carbon monoxide in the caudal brain stem humans. **Methods:** The cross-sectional study was performed. We used histochemical and immunohistochemical methods to study the internuclear interneurons expressing neuronal nitric oxide synthase, cystathionine β-synthase and heme oxygenase-2 which are located between the giant and small cell reticular nuclei (cell group 1), small cell reticular nucleus and the nucleus of the solitary tract (cell group 2) or is surrounded by reticular lateral nucleus (cell group 3). **Results:** The work was carried out on the corpses of 6 men 18–44 years old who died from causes unrelated to the damage of the central nervous system. We revealed the differences between internuclear organization and intranuclear interneurons and local structural features of internuclear interneurons that are more clearly visible between the cell group 1 including a relatively large number of large neurons and cell groups 2 and 3 ($p < 0,001$). In the latter two groups small cells with high concentrations of the neuronal nitric oxide synthase and heme oxygenase-2 dominated. **Conclusion:** Despite the fact that the number of internuclear interneurons significantly is less than the number of intranuclear cells, they have structural prerequisites to control integration processes in the brain. Internuclear interneurons produce gasotransmitters and classical mediators of nerve impulse, form a local chain of interneurons between vasomotor nuclei, share many links with the above and the lower parts of the brain.

Key words: nitric oxide synthase, cystathionine β-synthase, heme oxygenase-2, the medulla oblongata, internuclear interneurons.

(For citation: Chertok V.M., Kotsyuba A.E., Startseva M.S. Interneurons Brainstem of the Human. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 70 (5): 608–613. Doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1450)

Методы

Дизайн исследования

Проведено кросс-секционное исследование.

Критерии соответствия

В работе использовали материал судебно-медицинских вскрытий 6 практически здоровых мужчин в возрасте 18–44 лет, погибших от механической травмы, не связанной с повреждением центральной нервной системы.

Условия проведения

Материал для исследования получен не позднее 3–4 ч после наступления смерти при проведении аутопсий в ГУЗ ПК «Бюро судебно-медицинской экспертизы» г. Владивостока.

Продолжительность исследования

Работа проводилась в период с 2007 по 2014 г.

Методы регистрации исходов

Кусочки продолговатого мозга после извлечения его из полости черепа фиксировали при 4 °С в течение 4 ч в 4% растворе параформальдегида, приготовленном на 0,1 М натрий-фосфатном буфере (рН = 7,4). Затем материал пропитывали в холодном 30% растворе сахарозы на 0,1 М фосфатном буфере и готовили серийные криостатные срезы толщиной 30–40 мкм, ориентированные во фронтальной и сагиттальной плоскости.

Иммуноцитохимическое исследование проводили с использованием антисыворотки против нейрональной формы синтазы окиси азота (nNOS), которая в физиологических условиях является морфологическим маркером в нервных клетках оксида азота, цистатионин β-синтазы (CBS; маркер сероводорода), гемоксигеназы-2 (НО; маркер монооксида углерода). Иммуноцитохимическое выявление указанных ферментов включает несколько последовательных этапов: прединкубацию, обработку в растворе первичных антител, обработку вторичными антителами и постановку иммунопероксидазной реакции. В работе использованы первичные поликлональные антитела кролика против nNOS (Сауман, США), лошади — против CBS и НО-2 (Абсам, Великобритания), в разведении 1:200, 1:500 и 1:1000, соответственно. Вторичные биотинилированные антитела (Vector Labs, США), комплекс авидинбиотинилированной пероксидазы хрена (Vectastain Elite ABC Kit, VectorLabs, США), субстраты для обнаружения пероксидазы (VIP Substrate Kit, DAB Substrate Kit, VectorLabs, США) использовали в соответствии с инструкциями фирмы-производителя.

Криостатные срезы после трехкратной промывки в 0,1 М фосфатном буфере (рН = 7,2) обрабатывали в течение 1 ч в 2% растворе бычьего сывороточного альбумина и 0,25% растворе «Тритон Х-100». Для проведения иммунопероксидазного окрашивания срезы дополнительно инкубировали в 3% растворе перекиси водорода для блокирования эндогенных пероксидаз. Инкубацию с первичными антителами в соответствующих концентрациях проводили на предметных стеклах при 4 °С в течение 18 ч. Затем срезы инкубировали в течение 2 ч в растворе вторичных антител. Для идентификации продуктов реакции под контролем микроскопа срезы инкубировали в субстрате для обнаружения пероксидазы: для nNOS и НО-2 с помощью диаминбензидина (DAB Substrate Kit, VectorLabs, США), для CBS — субстрата красного цвета (VIP Substrate Kit, VectorLabs, США). Затем срезы промывали, обезвоживали по стандартной методике и

заклучали в полистерол. Для оценки специфичности реакции проводили окрашивание срезов без первичных или вторичных антител.

В работе использовали также гистохимический метод на NADPH-диафорузу, позволяющий наряду с активностью фермента довольно полно исследовать структурные особенности нейронов.

Изучали клеточные группы межъядерных интернейронов (МЯ), находящиеся между гигантоклеточным и мелкоклеточным ретикулярными ядрами (МЯ1), мелкоклеточным ядром и ядром одиночного пути (МЯ2), а также в окружении ретикулярного латерального ядра (МЯ3). Для этого из каудальной части продолговатого мозга каждого образца изготавливали серии не менее чем из 16 последовательных срезов. Первый срез из каждой серии окрашивали метиленовым синим или использовали для выявления NADPH-диафоразы (NADPH-d), второй — nNOS (NO-нейроны), третий — CBS (H2S-нейроны), четвертый — НО-2 (СО-нейроны). Ядра ориентировали по характерным признакам в сагиттальной и фронтальной плоскости, а их местоположение и границы уточняли на препаратах, окрашенных метиленовым синим. Пространственные отношения между исследуемыми группами клеток изучали описанным ранее методом [13]. Препараты просматривали под микроскопом Axiovert 200M (Carl Zeiss, Германия) и фотографировали при помощи цифровой фотокамеры DSC-P12 (Sony, Япония) в положении трансфокатора 3. Подсчет числа и определение размеров нейронов производили на монтажах, сформированных программой AxioVision 4.8, учитывая только те клетки (не менее 100), которые имели отчетливо видимое ядро.

Этическая экспертиза

Исследования трупного материала проводились в соответствии с нормами и правилами междисциплинарного комитета по этике при ТГМУ (дело № 25 заседания Этического комитета при ТГМУ от 16 февраля 2009 г.).

Статистический анализ

Вычисляли среднюю площадь профильного поля интернейронов (мкм²), их общее число при окраске препаратов метиленовым синим и долю, приходящуюся отдельно на NO-, H2S и СО-нейроны, средний показатель оптической плотности преципитата (СПОП), концентрацию (относительную плотность) клеток из расчета на 1 мм². Для количественной обработки материала использовали пакет компьютерных программ АСАИ Allegro-МС (Россия). Данные количественного анализа представляли в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Для оценки значимости цифровых данных применяли *t*-критерий Стьюдента. Значения *p* < 0,05 считали статистически значимыми.

Результаты

Объект исследования

В работе использовали материал судебно-медицинских вскрытий 6 практически здоровых мужчин в возрасте 18–44 лет, погибших от механической травмы, не связанной с повреждением центральной нервной системы. Материал для исследования получен не позднее 3–4 ч после наступления смерти при проведении аутопсий в ГУЗ ПК «Бюро судебно-медицинской экспертизы» г. Владивостока.

Основные результаты исследования

Между компактно расположенными интернейронами вазомоторных ядер определяются небольшие группы и отдельно лежащие межъядерные клетки (МК; рис. 1, а, в, д), среди которых выявляются интернейроны, экспрессирующие nNOS, CBS или HO (рис. 1, б, г, е). Во всех исследованных клеточных группах (МЯ1-3) преобладают интернейроны веретеновидной и треугольной формы, реже встречаются округлые и полигональные клетки, в единичных случаях — звездчатые.

Гистохимическим методом на NADPH-d выявляются МК, которые отличаются характером взаимоотношений между собой, числом, структурой и длиной отростков (рис. 2, а-в). Тела МК или тесно прилежат, образуя кластеры из 3-4 клеток, или разделены небольшим расстоянием друг от друга. Довольно часто одиночные МК относительно далеко отстоят от соименных клеток, образуя связи с ними или внутриядерными интернейронами, а также с внутримозговыми сосудами, различными по протяженности и функциональной принадлежности отростками (см. рис. 2, а, б). Как длинные, так и короткие отростки клеток нередко контактируют между собой, участвуя тем самым в организации дендро-дендритных и дендро-аксональных взаимодействий (см. рис. 2, б, в). Постоянно выявляются интенсивно окрашенные NADPH-d-позитивные дендриты, отходящие от тела МЯ. Некоторые окончания дендритов напоминают куст из нескольких коротких расходящихся веточек или при последовательной бифуркации основного ствола удаляются на значительное (до 800 мкм) расстояние от тела клетки. По ряду переходных картин складывается впечатление, что первые чаще встречаются среди клеток небольшого размера, площадью до 200 мкм². Они определяются во всех трех клеточных группах (МЯ1-МЯ3); вторые встречаются у более крупных клеток, которые значительно чаще определяются среди МЯ1. По ходу длинных отростков нередко видны многочисленные удлиненные утолщения, распо-

610

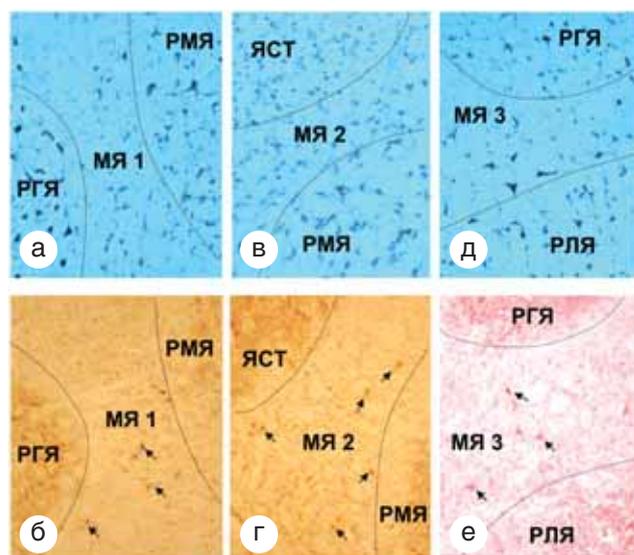


Рис. 1. МЯ1, расположенные между гигантоклеточным (РГЯ) и мелкоклеточным (РМЯ) ретикулярными ядрами (а, б); МЯ2 (в, г) — между ретикулярным мелкоклеточным ядром (РМЯ) и ядром одиночного пути (ЯСТ); МЯ3 (д, е) — в окружении ретикулярного латерального ядра (РЛЯ), содержащие nNOS (б), HO (г) и CBS (е).

Примечание. МЯ — межъядерные нейроны (указаны стрелками). Окраска метиленовым синим (а, в, д), иммуногистохимия (б, г, е). Об. 3.2, ок. 10.

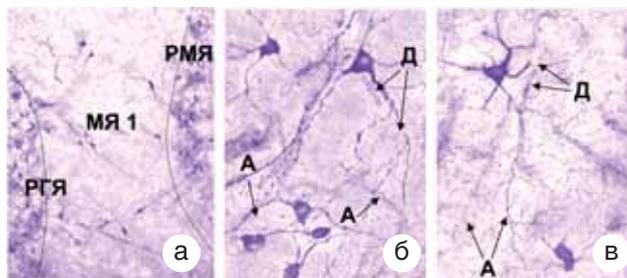


Рис. 2. Структура межъядерных интернейронов (МЯ) продолговатого мозга человека.

Примечание. А — аксон, Д — дендрит. Метод на NADPH-d. а — об. 3.2, ок. 10; б, в — об. 20, ок. 10.

ложенные примерно на одинаковом расстоянии друг от друга, отличающиеся от основного ствола высокой интенсивностью реакции (см. рис. 2, б). Дендриты обычно небольших по размеру МК контактируют как с ветвями или телами других МЯ, так и клеток, находящихся на периферии, лежащих поблизости вазомоторных ядер, участвуя таким образом в образовании локальной межъядерной нейронной цепи (см. рис. 2, а). Дендриты более крупных клеток, как правило, организуются в пучки, которые, начинаясь массивным основанием, истончаются по мере удаления от тела клетки, отдавая несколько более тонких горизонтальных, восходящих или нисходящих отростков, в т.ч. и в другие отделы мозга (см. рис. 2, б), хотя различия ориентации и довольно сложное переплетение отростков на препаратах подчас создают серьезные трудности в выяснении источников образования и характере связей конкретных ветвей.

В отличие от дендритов, аксоны в подавляющем большинстве случаев обладают низкой активностью NADPH-d и потому слабо контурируются на окружающем фоне. Постоянно они выявляются у крупных МК, лежащих около ретикулярного гигантоклеточного ядра (см. рис. 2, в). Обычно аксон начинается утолщенным выпячиванием конической формы, продолжающимся в тонкий ствол, который почти сразу (или пройдя некоторое расстояние) делится, отдавая короткие разнонаправленные терминальные веточки с типичными для аксона многочисленными мелкими четкообразными утолщениями.

Гистограмма позволяет проследить особенности количественного распределения nNOS-, HO- и CBS-позитивных интернейронов различных размерных групп (рис. 3, а). Как видно, наиболее часто встречаются клетки небольших размеров площадью от 150 до 200 мкм². На их долю приходится не менее 50% общего числа иммунопозитивных клеток. Другую, не столь многочисленную группу (18-24%), составляют нейроны площадью от 350 до 500 мкм². Клетки мельче 100 и крупнее 500 мкм² встречаются редко. При этом экспрессию nNOS и HO чаще наблюдали в более мелких интернейронах, CBS — в крупных.

В мелких клетках, экспрессирующих nNOS и HO, интенсивность иммуногистохимической реакции в 1,5-4 раза выше, чем в крупных интернейронах (рис. 3, б). Среди CBS-позитивных клеток такой зависимости не прослеживается: плотность отложения продукта реакции невысока во многих мелких и крупных интернейронах. В связи с этим СПОП среди крупных и мелких клеток, содержащих CBS, мало отличается и значимо ниже, чем включающих nNOS и HO ($p < 0,001$), среди которых постоянно выявляется группа мелких клеток с высокой интенсивностью реакции (см. рис. 1, б, г, е).

Количественные исследования с необходимым уровнем значимости позволяют установить локальные отличия организации мелких и крупных клеток, экспрессирующих nNOS, NO или CBS. Крупные иммунопозитивные клетки встречаются чаще в МЯ1, чем в МЯ2 и особенно в МЯ3, в связи с чем в последних двух клеточных группах значения доли этих клеток значимо ниже ($p < 0,001$), чем в первой (рис. 3, в). В отношении мелких интернейронов наблюдается обратная зависимость. Между МЯ2 и МЯ3 эти различия несущественны ($p > 0,05$). Локальные отличия интенсивности реакции отчетливо прослеживаются между NO- и СО-нейронами: в МЯ2 и МЯ3 значения доли и СПОП существенно выше, чем в МЯ1 (рис. 3, в, г). В группе H₂S-нейронов отличия величины показателей между исследуемыми клеточными группами МК выражены слабо и в большинстве случаев не превышают статистически значимой погрешности ($p > 0,05$).

Концентрация МК различной медиаторной принадлежности невелика во всех клеточных группах (рис. 3, д). Наиболее высокие значения показателя установлены среди nNOS- и NO-позитивных интернейронов, значимо ниже они в соответствующих клеточных группах, содержащих CBS ($p < 0,001$). Последние, в отличие от других газотрансмиттерных нейронов, в МЯ1–МЯ3 располагаются относительно равномерно ($p > 0,05$). Концентрация СО-нейронов в МЯ1 существенно ниже, чем в МЯ2 и МЯ3 ($p < 0,001$), между которыми значимых различий нет

($p > 0,05$). Наиболее выражены локальные отличия плотности расположения среди NO-нейронов: только в этом случае между всеми клеточными группами определяются существенные отличия значений концентрации интернейронов ($p < 0,001$).

Обсуждение

В конечном мозге, топохимию интернейронов которого в последние годы изучают особенно активно, установлена тесная связь между медиаторной принадлежностью клеток и их интеграционной способностью по отношению к нейронам, сосудам и глии [14–16]. Ведущую роль в этом процессе неизменно отводят ГАМКергическим интернейронам, которые при стимуляции способны изменять ряд функциональных параметров мозга, включая местную гемодинамику. В доле мозга с его нейрохимическим разнообразием нейронов функцию интегратора в нейрососудистых механизмах приписывают широкому кругу классических медиаторов [8–10], а в последние годы — все чаще газообразным посредникам. Этому имеются веские аргументы: в интернейронах вазомоторных ядер и в стенке мозговых сосудов иммуногистохимическими методами доказано наличие ферментов, необходимых для синтеза этих веществ [2, 3, 12], а физиологическими — сосудодвигательное действие NO, H₂S и СО [17–19].

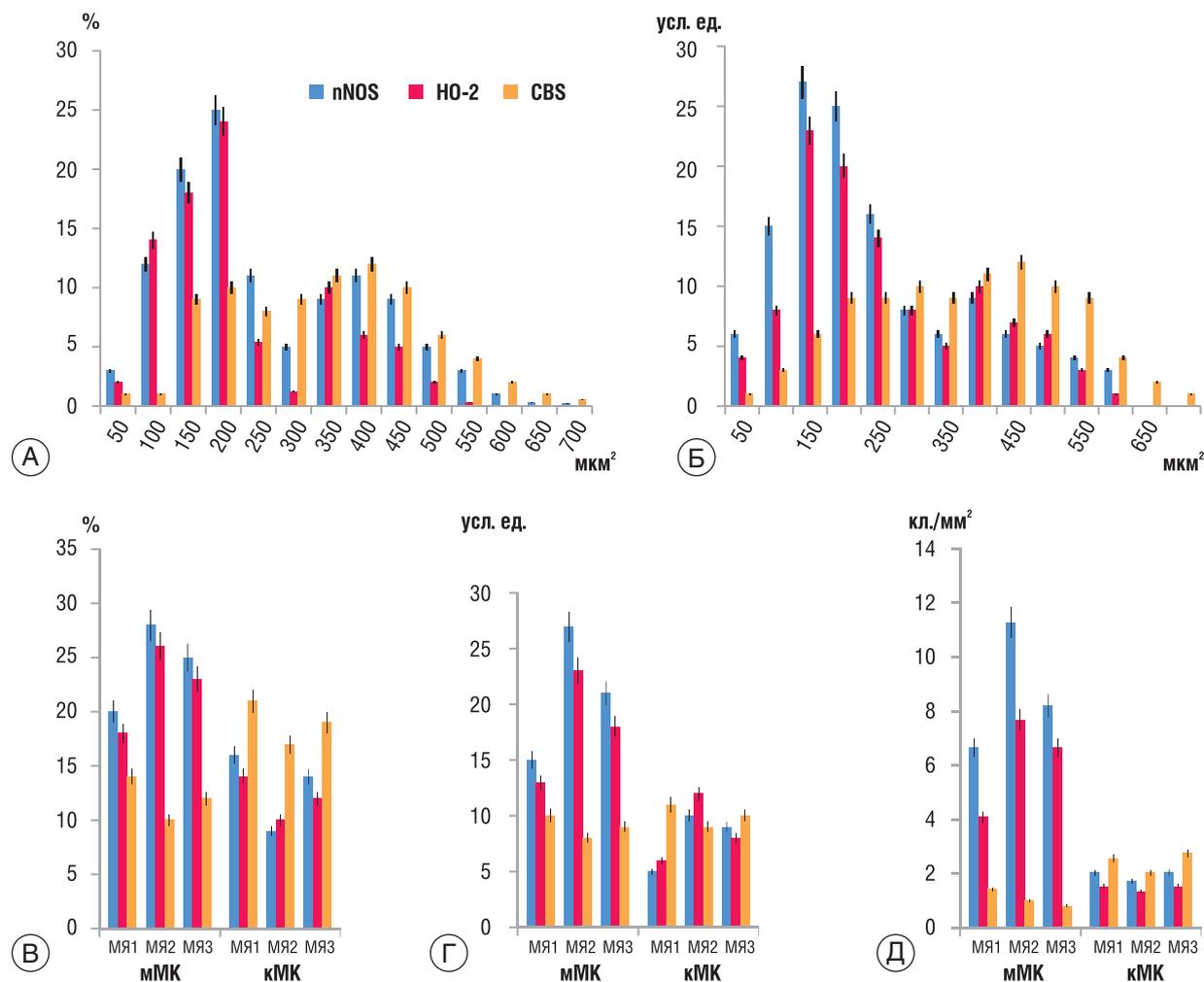


Рис. 3. Доля (А) и СПОП (Б) среди клеток различной медиаторной принадлежности в МЯ1–МЯ3; локальные отличия доли мМК и кМК (В), СПОП (Г) и концентрация интернейронов (Д), экспрессирующих nNOS, NO и CBS в МЯ1–МЯ3.

Примечание. МЯ — межъядерные нейроны, СПОП — средний показатель оптической плотности преципитата.

Материалы, приведенные в данной работе, свидетельствуют о том, что экспрессия nNOS, HO и CBS наблюдается и в другой популяции интернейронов, которые находятся между ретикулярными и неретикулярными ядрами продолговатого мозга. Эта относительно многочисленная группа клеток отличается размерами, формой, длиной и структурой отростков, характером образуемых связей, интенсивностью иммуногистохимической реакции. Не так давно было установлено, что МК не однородны и функционально [4, 5]. В исследованиях, выполненных с применением микроэлектронной техники, показано, что реакция мелких и крупных МК на раздражение афферентных систем имеет определенные особенности. Оказалось, что мелкие клетки прежде всего обеспечивают межнейронное взаимодействие афферентных и эфферентных сигналов в локальных участках мозга. Для них характерна определенная дифференцировка межнейронных связей, поэтому смещения полисенсорных сигналов не происходит. Крупные клетки, находясь в состоянии постоянного тонического возбуждения, стабильно посылают импульсы в вышележащие отделы мозга и на периферию. Многие из таких нейронов обладают ауторитмической (pacemaker like) активностью [20]. Сигналы, достигающие симпатических центров, находящихся в боковых рогах спинного мозга, обеспечивают поддержание сосудистого тонуса [8, 21]. Эти нейроны идентифицированы с помощью пероксидазной метки, вводимой в область бокового рога спинного мозга, и антидромной электрической стимуляцией интермедиолатеральных клеточных столбов в грудной части спинного мозга [1, 22, 23]. Действительно, у мелких и крупных МК структура отростков и характер образуемых ими связей существенно отличаются. При окраске на NADPH-d преимущественно у мелких клеток выявляются интенсивно окрашенные дендриты, напоминающие куст из нескольких коротких расходящихся веточек. Они контактируют с лежащими поблизости МК или интернейронами, находящимися на периферии функционально различных вазомоторных ядер, участвуя в образовании локальных межъядерных нейронных цепей. Аналогичные картины описаны в стволе мозга при использовании импрегнационных методов, на основании чего авторы приходят к заключению о решающем значении этих клеток в интеграционной деятельности нервных центров [4]. У более крупных МК отростки при последовательной бифуркации основного ствола удаляются на значительное расстояние от тела клетки, отдавая несколько более тонких горизонтальных, восходящих или нисходящих ветвей в другие отделы мозга. Такие клетки имеют миелинизированные или немиелинизированные аксоны и угнетаются активацией механорецепторов синокаротидной зоны, а возбуждаются хеморецепторными афферентными входами [1]. Помимо вазомоторных рефлексов, длинные отростки этих клеток осуществляют проведение сигнала к ядрам гипоталамуса в процессе формирования эмоционально-поведенческих реакций и координацию процессов кровообращения и дыхания [24].

В мелких клетках концентрация nNOS и HO в несколько раз выше, чем в крупных интернейронах. Среди CBS-позитивных клеток такой зависимости не обнаружено: плотность отложения продукта реакции не слишком

высока как в мелких, так и в большинстве крупных интернейронов. В связи с этим средние значения интенсивности реакции в CBS-позитивных МК существенно ниже, чем среди клеток, экспрессирующих nNOS и HO, которые включают большую группу мелких клеток с высоким содержанием этих ферментов.

Межъядерные иммунопозитивные интернейроны, как правило, располагаются одиночно или небольшими группами, состоящими из 2–4 клеток, поэтому плотность их расположения невелика. Наиболее высокие значения концентрации установлены нами среди nNOS-позитивных интернейронов, но и они значительно меньше цифр, полученных для внутриядерных нейронов соответствующей медиаторной принадлежности [3, 7]. Еще реже выявляются МЯ, содержащие HO и CBS. При сравнительном исследовании обнаружены определенные локальные отличия организации МК. Более отчетливо они прослеживаются между МЯ1 — клеточной группой, включающей относительно большое число крупных нейронов, в т.ч. гигантских [21], и МЯ2–МЯ3. Среди nNOS- и HO-позитивных нейронов последних двух групп МЯ существенно выше значения всех количественных показателей.

Заключение

Несмотря на то, что межъядерных интернейронов значительно меньше, чем внутриядерных клеток, МК имеют необходимые структурные предпосылки для успешного управления интеграционными процессами в мозге. Они занимают стратегически важные участки в продолговатом мозге, продуцируют газотрансмиттеры и классические медиаторы нервного импульса, формируют локальные цепи интернейронов между вазомоторными ядрами, обмениваются многочисленными связями с выше- и нижележащими отделами мозга, что обеспечивает им широкие возможности для межнейронного взаимодействия. Ограниченного числа газотрансмиттерных клеток может быть вполне достаточно для существенного влияния на функции мозга, поскольку газообразные посредники проявляют себя не как классические медиаторы, реализующие свое влияние через поверхностные рецепторы целевых клеток, а как объемные нейротрансмиттеры, создающие вокруг себя «поля воздействия». Оказывая влияние на присутствующие здесь МК, продуцирующие ацетилхолин, норадреналин, серотонин, они способны выполнять в мозге многообразные функции: от управления сложными каскадными процессами, создающими условия для функционального объединения отдельных нейронов в нервные центры, до локальной регуляции нейронной активности и ее сопряжения с интенсивностью местного кровотока.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guyenet P.G. Role of the ventral medulla oblongata in blood pressure regulation. In: Central Regulation of Autonomic Functions. A.D. Loewy, K.M. Spayer (eds.). NY: Oxford University Press. 1990. 145–167.
2. Черток В.М., Коцюба А.Е., Коцюба Е.П. Гемоксигеназа-2 в нейронах головного и спинного мозга человека. *Вестник РАМН*. 2012; 6: 36–41.

3. Babich E.V., Chertok V.M., Kotsyuba A.E. Нитроксидагические нейроны в ядрах продолговатого мозга у нормо- и гипертензивных крыс. *Bull. Exper. Biology and Med.* 2009; 148 (2): 193–195.
4. Kringelbach M.L., Berridge K.C. Towards a functional neuroanatomy of pleasure and happiness. *Trends Cogn. Sci.* 2009; 13: 223–228.
5. Elliott L., Mancall M.D., David G., Brock M.D. Gray's Clinical Neuroanatomy: The Anatomic Basis for Clinical Neuroscience. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2011. 433 p.
6. Scheibel M.E., Scheibel A.B. Reticular formation of the brain. Boston. 1958. P. 31–55.
7. Chertok V.M., Kotsyuba A.E., Kotsyuba E.P., Startseva M.S. Two pools of interneurons in the bulbar region of the cardiovascular center of rats. *Dokl. Biological Sciences.* 2015; 463 (1): 178–182.
8. Цырлин В.А. Бульбарный вазомоторный центр — морфофункциональная и нейрохимическая организация. *Артериальная гипертензия.* 2003; 9 (3): 77–81.
9. Kotsyuba A.E., Chertok V.M., Kotsyuba E.P. Comparative characteristics of serotonergic neurons in some nuclei of rat medulla. *Cell and Tissue Biology.* 2011; 5 (4): 503–510.
10. Коцюба А.Е., Черток В.М. Гистохимическая и иммуногистохимическая локализация холинацетилтрансфераз в ядрах продолговатого мозга крыс. *Цитология.* 2013; 55 (11): 821–827.
11. Catalano C., Rastelli S. Blood pressure control: hydrogen sulfide, a new gasotransmitter, takes stag. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2009; 24 (5): 1394–1396.
12. Черток В.М., Коцюба А.Е. Новые нейротрансмиттеры и их роль в центральных механизмах регуляции кровообращения. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2013; 4: 27–36.
13. Черток В.М., Коцюба А.Е., Старцева М.С. Применение метода компьютерного совмещения изображений для топохимического картирования нейронов мозга. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2014; 3: 95–98.
14. Cauli V., Hamel E. Revisiting the role of neurons in neurovascular coupling. *Front Neuroenergetics.* 2010; 2 (9): 1–7.
15. Yu F.H., Mantegazza M., Westenbroek R.E., Robbins C.A., Kalume F., Burton K.A., Spain W.J., McKnight G.S., Scheuer T., Catterall W.A. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nature Neurosci.* 2006; 9 (9): 1142–1149.
16. Tepper J.M., Tecuapetla F., Koós T., Ibáñez-Sandoval O. Heterogeneity and diversity of striatal GABAergic interneurons. *Front. Neuroanat.* 2010; 4: 1–18.
17. Andresen J.J., Shafi N.I., Durante W., Bryan R.M. Effects of carbon monoxide and heme oxygenase inhibitors in cerebral vessels of rats and mice. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2006; 291: 223–230.
18. Coletta C., Papapetropoulos A., Erdelyi K., Olah G., Modis K., Panopoulos P., Asimakopoulou A., Gerö D., Sharina I., Martin E., Szabo C. Hydrogen sulfide and nitric oxide are mutually dependent in the regulation of angiogenesis and endothelium-dependent vasorelaxation. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2012; 109 (23): 9161–9166.
19. Kondo K., Bhushan S., King A.L., Prabhu S.D., Hamid T., Koenig S., Predmore B.L., Gojon G.Sr., Gojon G., Jr., Wang R., Karusula N., Nicholson C.K., Calvert J.W., Lefler D.J. H₂S protects against pressure overload-induced heart failure via upregulation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2013; 127: 1116–1127.
20. Granata A.R., Kitai S.T. Intracellular analysis in vivo different barosensitive bulbospinal neurones in the rat rostral ventrolateral medulla. *J. Neurosci.* 1992; 12: 1–20.
21. Лебедев В.П. Бульбоспинальный уровень нервной регуляции сосудов. В кн.: Физиология кровообращения. Регуляция кровообращения. Л.: Наука. 1986. С. 230–267.
22. Lai Y.Y., Clements J.R., Wu X.Y., Shalita T., Wu J.P., Kuo J.S., Siegel J.M. Brainstem projections to the ventromedial medulla in cat: retrograde transport horseradish peroxidase and immunohistochemical studies. *J. Comp. Neurology.* 1999; 408: 419–436.
23. McAllen R.M. Mediation of fastigial pressor response and a somatosympathetic reflex by ventral medullary neurones in the cat. *J. Physiol.* 1985; 368: 423–433.
24. Бокерия Л.А., Лищук В.А. Концепция регуляции сердечно-сосудистой системы — от управления функциями к согласованию возможностей (часть 1 — физиологические предпосылки). *Клиническая физиология кровообращения.* 2008; 2: 53–67.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Черток Виктор Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека ТГМУ

Адрес: 690002, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2, тел.: +7 (423) 245-34-73, e-mail: chertokv@mail.ru

Коцюба Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии человека ТГМУ

Адрес: 690034, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2, тел.: +7 (423) 231-59-08, e-mail: akotc@mail.ru

Старцева Марина Сергеевна, старший преподаватель, кафедры физики и математики ТГМУ

Адрес: 690016, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2, тел.: +7 (423) 245-17-22, e-mail: startsevams@mail.ru