

УДК 612.821+612.146+612.181.2

М. И. Гуревич, Л. Н. Шаповал

ГАММА-АМИНОМАСЛЯНАЯ КИСЛОТА И БУЛЬБАРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ

Регуляция гемодинамики на бульбарном уровне центральной нервной системы осуществляется в соответствии с афферентацией, поступающей из рецептивных зон системы кровообращения. Здесь же происходит сопряжение сосудистой регуляции с функцией дыхания и регуляцией мышечного тонуса. Бульбарные регуляторные механизмы обладают фрагментарной организацией, они высоко дифференцированы. Афферентные сигналы не только активируют нейроны продолговатого мозга, но также запускают тормозные механизмы, что вполне закономерно, ибо регуляция любого физиологического процесса невозможна, если биологическая система регулирования не включает тормозные механизмы. Это обстоятельство определяет повышенный интерес к изучению тормозных медиаторов ЦНС, одним из которых является γ -аминомасляная кислота (ГАМК).

Основным источником биосинтеза ГАМК в ткани мозга является подвергаемая декарбоксилированию глютаминовая кислота. Реакция катализируется пиридоксаль-зависимым ферментом глутаматдекарбоксилазой (ГДК), характерной исключительно для ЦНС и связанной с фракцией синапсом нервных терминалей нейронов, в которых медиатором является ГАМК. По этой причине иммуноцитохимическое определение ГДК часто используется в качестве индикатора синаптических участков синтеза ГАМК. Активностью этого фермента, видимо, обусловлено относительное постоянство уровня ГАМК в ЦНС. Инактивация этой аминокислоты происходит путем ее связывания на мембранах нейронов и последующего трансаминирования в митохондриях с помощью фермента ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т). Различиями в активности этого фермента обусловлено наличие трех основных форм ГАМК: свободной — в синаптической щели; легко связанной — в митохондриях, примыкающих к постсинаптической мембране, где активность ГАМК-Т очень высока; прочно связанной — в нервных терминалях с низкой активностью ГАМК-Т. Следствием низкой активности ГАМК-Т в митохондриях пресинаптических терминалей является сохранение синаптически активной ГАМК вплоть до ее высвобождения приходящим нервным импульсом. Сопряженное с нервным импульсом высвобождение ГАМК — сложный, гетерогенный, Ca^{2+} -зависимый процесс [17]. В основе синаптического действия ГАМК лежит изменение проводимости мембран нейронов преимущественно для ионов Cl^- , приводящее к гиперполяризации постсинаптической мембраны нейрона или деполяризации пресинаптических нервных окончаний, т. е. и в том, и в другом случае — к торможению нейрона [17, 42, 51]. Существует предположение о наличии, по крайней мере, двух конформаций ГАМК — вытянутой и свернутой [16]. Для взаимодействия ГАМК с рецептором важное значение имеет наличие в ее молекуле двух заряженных центров. В последние годы появилось много работ, свидетельствующих о гетерогенности рецепторов ГАМК в различных отделах ЦНС [26, 31, 51]: ГАМК_а-рецепторы чувствительны к бикикуллину и связаны с каналами Cl^- , а ГАМК_б-рецепторы не чувствительны к бикикуллину и сопряжены с особой группой Ca^{2+} -каналов. Высказывается предположение, что эффект бикикуллина достигается, когда ГАМК находится в

вытянутой конформации, а не чувствительный к бикукуллину эффект — когда она пребывает в свернутой форме [16]. Некоторые эффекты ГАМК₆-рецепторов связаны с аденилатциклазной активностью [43].

ГАМК достаточно широко представлена в ЦНС, но распределена между различными ее уровнями неравномерно. Об участии ГАМК в деятельности нервных структур продолговатого мозга свидетельствует совокупность биохимических, гистохимических, иммуногистохимических, фармакологических, электрофизиологических данных, которые еще, однако, не систематизированы и не обобщены. В частности, биохимическими методами [17] в гомогенатах продолговатого мозга обнаружено умеренное содержание ГАМК (3,5 мкМ/г). Конечно это меньше, чем в черной субстанции (10; 5 мкМ/г) где у кошки выявлено максимальное ее содержание; красном ядре (5,0 мкМ/г) и таламусе (4,5 мкМ/г), но сопоставимо с содержанием ГАМК в гиппокампе (3,8 мкМ/г) и лобных долях коры головного мозга (3,5 мкМ/г) и существенно больше, чем в мозжечке (1,5 мкМ/г). У крысы в продолговатом мозгу выявлено 3,4 мкМ/г ГАМК, у кролика 2,4 мкМ/г, у морской свинки 2,7 мкМ/г. Наличие и обмен ГАМК показаны, по крайней мере, в десяти областях продолговатого мозга, включая ядра блуждающего нерва [61]. Получены иммуноцитохимические доказательства наличия ГАМК-ергических нейронов в дорсальном ядре шва [52]. Отмечено скопление тормозных нейронов довольно однородного строения с короткими аксонами в ретикулярной формации продолговатого мозга вблизи ликворопроводящих путей IV желудочка головного мозга [17].

В микроионофоретических исследованиях показано тормозное влияние ГАМК на спонтанную и вызванную активности нейронов вентро-каудальной области медиальной ретикулярной формации продолговатого мозга [44, 66, 67]. Микроионофоретическое подведение ГАМК к ретикулярным нейронам вызывает гиперполяризацию их постсинаптической мембраны [67].

Существуют сведения о высвобождении [³H] ГАМК из клиновидного ядра продолговатого мозга при электрической стимуляции спинного мозга крысы [57], причем оно более выражено, чем высвобождение из лобной доли коры головного мозга [46]. Получены данные о Са²⁺-зависимом высвобождении [³H] ГАМК из изолированных фрагментов продолговатого мозга крысы, содержащих ядра шва [47]. Спонтанный выход ГАМК из изолированных синапсом продолговатого мозга увеличивается на 86 % при электрической их стимуляции, или повышении концентрации К⁺ в среде и прекращается после прекращения воздействия [54].

Агонисты ГАМК — мусцимол [25, 35, 36, 63, 68], баклофен [56, 34] и другие — при микроинъекционном и интракостеральном введении вызывают гемодинамические эффекты, сходные с эффектами ГАМК. При ионофоретическом подведении агонистов ГАМК к нейронам продолговатого мозга их активность угнетается [51]. Наиболее активным агонистом ГАМК считается мусцимол.

Антагонисты ГАМК — пикротоксин и бикукуллин [17, 32]. Пикротоксин — эквимоллярная смесь пикротоксинина и пикротина. Ее выделяют из растений семейства менисперум. Существует предположение [53], что пикротоксин не блокирует рецепторы ГАМК, но вмешивается в нейротрансдукцию этого медиатора, возможно нарушая открытие каналов Cl⁻. Бикукуллин выделен из растений семейства дымянковых. Он является относительно специфическим антагонистом ГАМК во всех отделах ЦНС [53], включая ствол мозга [66, 74]. При микроионофоретическом введении [66] он обратимо ослабляет угнетающее влияние ГАМК на нейроны ретикулярной формации продолговатого мозга, которое не устраняется стрихнином. Аппликации пикротоксина и бикукуллина на промежуточную область вентральной поверхности продолговатого мозга [74] кошки блокируют рефлекторные реакции с механорецепторов каротидного синуса. Чувствительными к бикукуллину являются ГАМК_а-рецепторы. Антагонисты ГАМК₆-рецепторов неизвестны. Совокупность

приведенных данных свидетельствует о возможности синаптического действия ГАМК в пределах нервных структур продолговатого мозга.

Изучение участия ГАМК в регуляции деятельности системы кровообращения началось еще в 50-е годы, вскоре после выявления этой аминокислоты в ткани мозга. В частности, было высказано предположение [64, 27], что влияние ГАМК на гемодинамику обусловлено угнетением сосудодвигательных образований каудальной части продолговатого мозга. За прошедшие двадцать с лишним лет накоплено огромное число работ, посвященных изучению влияния ГАМК на различные стороны деятельности системы кровообращения у различных видов животных, при различных способах введения. Между тем работ, свидетельствующих более или менее убедительно об участии ГАМК в бульбарных, да и вообще в центральных механизмах регуляции гемодинамики, в сущности, немного. В частности, получены данные [12, 49] об угнетении сосудистых рефлексов с механорецепторов и облегчении рефлексов с хеморецепторов каротидного синуса, замыкающихся преимущественно на бульбарном уровне ЦНС, после внутривенного введения ГАМК. ГАМК оказывает угнетающее влияние на гипертензивные реакции, регионарные сосудистые ответы и эфферентную симпатическую активность в почечном нерве, вызванные электрической стимуляцией ряда ретикулярных ядер продолговатого мозга [13] — гигантоклеточного, вентрального, мелкоклеточного; а также угнетает сосудистые реакции, вызванные электрической стимуляцией ядра солитарного тракта и парамедианного ретикулярного ядра, блокируя нисходящее торможение с этих структур [10]. Ограничением метода внутрисосудистого введения ГАМК является прежде всего необходимость вводить ее в достаточно больших количествах, ввиду плохой проницаемости гемато-энцефалического барьера для этой аминокислоты. Это обстоятельство, в сущности, в значительной степени ограничивает ее применение в терапевтических целях и способствует направленному поиску более легко проникающих через этот барьер структурных аналогов ГАМК и ее производных, обладающих прямым или косвенным ГАМК-миметическим действием. Основными соединениями, имеющими клиническое применение в терапии сосудистой патологии, являются гаммалон и аминалон-промышленные препараты ГАМК, оксибутират натрия, мусцимол, фенибут, баклофен, натрия валпроат и другие. Изучение вазоактивных свойств 38 аналогов ГАМК и 20 ее производных показало, что наиболее выраженным действием на систему кровообращения обладают аналоги ГАМК, имеющие заместители по углероду в карбонильной группе [11].

Введение ГАМК в полость IV желудочка головного мозга вызывает зависимое от дозы снижение уровня САД и ЧСС у крыс [70, 56, 33], кроликов [4] и кошек [39]; угнетает рефлекторные реакции, вызванные стимуляцией седлищного нерва [39] и сосудистые рефлексy, возникающие с хеморецепторов сино-каротидной зоны [10]. Аналогичным образом, агонист ГАМК мусцимол при инъекции в полость IV желудочка вызывает снижение уровня САД, уменьшение ЧСС [56] и симпатической активности в почечном нерве [25, 73]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что ГАМК взаимодействует с нервными структурами, включенными в гемодинамический контроль и расположенными вблизи поверхности продолговатого мозга.

Локальные аппликации ГАМК на различные участки вентральной поверхности продолговатого мозга приводят к развитию гипотензивных реакций САД, снижению ЧСС, дилатации сосудов почки и скелетных мышц [41, 40, 71, 73] только в случае приложения ее к ограниченному участку вентральной поверхности, определяемому как промежуточная область. Эта же область играет существенную роль в регуляции кардио — и гемодинамики [30, 50, 60, 7, 14]. Согласно данным [73], в промежуточной области вентральной поверхности продолговатого мозга локализованы основные синапсы барорецепторного рефлекторного пути,

которые являются ГАМК-ергическими и размещены на глубине до 2 мм от поверхности мозга.

Микроинъекции ГАМК в отдельные ядра медиальной ретикулярной формации, вовлеченные в гемодинамический контроль, сопровождаются сдвигами уровня САД гипотензивными [64, 12, 72] или неоднозначными: гипо- и гипертензивными [19, 20, 33, 72]. Направленность гемодинамических сдвигов, видимо, в какой-то степени, зависит от применяемой дозы ГАМК. Нами отмечено, что ГАМК в дозировках, близких к пороговым вызывает у кошки достаточно часто гипертензивные реакции САД. При увеличении применяемых доз ГАМК развиваются преимущественно гипотензивные реакции, хотя гипертензивные реакции при этом не исключаются полностью. Создается впечатление, что главной причиной неоднородности сдвигов уровня САД на микроинъекции ГАМК в ядра продолговатого мозга является функциональная неоднозначность включенных в гемодинамический контроль нервных структур продолговатого мозга, обладающих различным порогом активации. Угнетая тормозные нейроны, ГАМК способствует гипертензии, а угнетая возбуждающие нейроны — гипотензии. Нельзя исключить также видовые отличия, во всяком случае уже давно замечено преобладание гипертензивных реакций у кошки при внутрисосудистых введениях ГАМК. Следствием микроинъекций ГАМК в ядра медиальной ретикулярной формации является угнетение сомато-симпатических рефлексов [65], симпатической активности в почечном нерве [20] и подавление гипотензивных сосудистых реакций, возникающих при растяжении стенок каротидных синусов [10]. Точкой приложения влияния ГАМК на сосудистые рефлексy с хемо- и механорецепторов сино-аортальной рефлексогенной зоны [10] является область парамедианных ретикулярных ядер, моносинаптически связанных с рецепторами каротидных синусов и дуги аорты, на том основании, что микроинъекции ГАМК в эти ядра подавляют гипотензивные сосудистые реакции, возникающие при растяжении стенок каротидных синусов. В то же время, микроинъекции ГАМК в ядро солитарного тракта, тоже моносинаптически связанного с сино-аортальной зоной в их опытах не оказывали влияния на течение прессорно-депрессорных реакций САД, возникающих при химическом или электрическом их раздражении, что позволило авторам исключить это ядро из сферы влияния ГАМК. Возможно отсутствие реакции обусловлено функциональной неоднозначностью нейронов в пределах ядер солитарного комплекса. Во всяком случае, микроинъекции ГАМК в каудальную часть ядра вблизи *obex*, где выявляется максимальное скопление включенных в регуляцию гемодинамики нейронов, сопровождается угнетением симпатической активности в почечном нерве [19], снижением сопротивления периферических сосудов [22], достаточно выраженными сдвигами уровня САД [19], т. е. в пределах ядра солитарного тракта размещены чувствительные к ГАМК нейроны, включенные в гемодинамический контроль. Вызывает удивление отсутствие хронотропных и небольшая выраженность инотропных влияний ГАМК при ее микроинъекциях в ядра продолговатого мозга, составляющие основу парасимпатического выхода к сердцу у кошки — обоюдные ядра [22]. Создается впечатление, что ГАМК как тормозной медиатор частично снимает тормозные влияния с этих ядер на сердце, другими словами, растормаживает тормозные нейроны. Это предположение подтверждается данными [35] об уменьшении тормозной импульсации в сердечных ветвях блуждающего нерва при микроинъекционном введении агониста ГАМК мусцимола в это ядро у кошки. Существует предположение [36], что в центральной регуляции кровообращения ГАМК выполняет две функции: участвует в тоническом торможении активности парасимпатических нейронов продолговатого мозга в тоническом торможении активности структур переднего мозга, активация которых вызывает интегративную реакцию — одновременное возбуждение симпатических и торможение парасимпатических нейронов. Безусловно участие ГАМК в центральных механиз-

мах регуляции кровообращения не исчерпывается этими двумя функциями уже хотя бы потому, что в пределах продолговатого мозга ГАМК оказывает влияние не только на парасимпатические, но также на симпатические нейроны. Антагонист ГАМК бикакуллин при введении в вазопрессорные нейроны повышал уровень САД, увеличивал ЧСС, пульсовое давление [35], а при введении в обоюдное парасимпатическое ядро вызывал связанную с дозой депрессию ЧСС и САД. Исследование эндогенных ГАМК-ергических механизмов регуляции САД в продолговатом мозгу у крыс [72] путем введения L-глутамата в структуры переднебоковой области продолговатого мозга позволило выявить нейроны с вазопрессорной и вазодепрессорной активностью.

В основе нормальной деятельности ЦНС, как известно, лежит взаимодействие нейронов, содержащих различные нейромедиаторы. В частности, известны данные об участии ГАМК в регуляции содержания биогенных аминов в различных областях головного мозга [9, 38, 56]. Как правило, введение ГАМК достоверно снижает уровень норадреналина и увеличивает содержание серотонина в срезах мозга. Эта закономерность распространяется и на структуры продолговатого мозга [1]. Возрастание содержания серотонина в структурах мозга за счет торможения его высвобождения под влиянием ГАМК происходит на уровне нервных окончаний [9], причем это Ca^{2+} зависимый процесс. В моноаминергических терминалях выявлены [51] ГАМК_B-рецепторы, не чувствительные к бикакуллину. Воздействуя на них, можно влиять на выделение катехоламинов из срезов головного мозга [27]. Высказывается предположение [18] о ГАМК как пресинаптическом регуляторе высвобождения норадреналина в ткани мозга. ГАМК-ергические нейроны выявлены иммуоцитохимическим методом в дорсальном ядре шва, содержащем в больших количествах серотонин [47]. Совокупность приведенных данных свидетельствует о возможности взаимодействия ГАМК с моноаминами в центральных регуляторных механизмах системы кровообращения, хотя в некоторых случаях [56] связь между влиянием ГАМК на центральные норадреналинергические и допаминергические нейроны и ее кардиоваскулярными эффектами не установлена. Более того, ГАМК видимо взаимодействует не только с центральными моноаминами-моноаминами мозга, но также с периферическими моноаминергическими рецепторами. В пользу этого предположения свидетельствуют данные [6] об устранении облегчающих влияний ГАМК на сосудистые реакции тонкого кишечника пропранололом и дигидроэрготоксином, что рассматривается как следствие участия ГАМК в процессах высвобождения катехоламинов из надпочечников. Селективным подавлением симпато-адреналовой активности объясняют [68] гипотензивное действие ГАМК у спонтанно гипертензивных крыс.

Введение ГАМК анестезированным собакам [69] и кроликам [45] после предварительной резерпинизации животного не сопровождается гипотензией и брадикардией. Интерес представляет предположение [34], что действие ГАМК на сердечно-сосудистую систему опосредовано активацией специфических рецепторов ГАМК, которая сопровождается ингибированием выделения медиатора из окончаний адренергических волокон.

Получены данные о реализации гемодинамических эффектов ГАМК у кроликов и крыс за счет увеличения выброса не только катехоламинов, но также гистамина [45]. У собак уровень гистамина под влиянием ГАМК не изменяется [69].

При аппликации ГАМК на границе между продолговатым и спинным мозгом [37] отмечено угнетение выделения вазопрессина, вызываемого окклюзией сонных артерий.

Существует предположение [58] о реализации гемодинамических эффектов ГАМК путем образования или активации биологически активных эстеров холина — ацетилхолина или ГАМК-холина. В рамки этого предположения укладываются в какой-то мере данные об изменении под влиянием ГАМК уровня ацетилхолина в супрабульбарных

структурах [5, 62, 28], а также о торможении освобождения ГАМК при введении ацетилхолина [8, 23]. Интрацистернальное введение ГАМК вызывает снижение ЧСС, которое не снимается фармакологической десимпатизацией сердца, в силу чего кардиальный эффект ГАМК рассматривается [48] как связанный с атропинчувствительным механизмом. Эффекты ГАМК усиливаются блокадой мускариновых рецепторов высокими дозами атропина [56], а после введения ГАМК-миметиков снижается активность центральных холинергических нейронов.

В то же время влияние ГАМК на синтез и высвобождение ацетилхолина в гомогенате мозговой ткани крысы не показано [59], не выявлены влияния центральных холинолитиков на гипотензивные реакции интрацистернально введенной ГАМК у кроликов [4], отсутствуют облегчающие сосудистые реакции тонкого кишечника эффекты ГАМК [11]. У кошки количество областей с высокой активностью холинацетилтрансферазы — фермента синтеза ацетилхолина — невелико в ретикулярной формации моста и продолговатого мозга [55], в силу чего взаимодействие ГАМК с холинергическими нейронами здесь должно видимо носить ограниченный характер.

Анализ результатов, полученных различными методами, дает основание утверждать, что ГАМК участвует в синаптических процессах на бульбарном уровне ЦНС. Более детального исследования требует вопрос о взаимодействии на уровне продолговатого мозга ГАМК с другими медиаторами в реализации гемодинамических ее эффектов.

1. Армениян А. Р., Есаян Н. А. Действие аминокислотной кислоты на серотонин мозга // *Вопр. биохимии мозга*.— 1969.—5.— С. 147—152.
2. Бендиков Э. А., Шмуйлович Л. Н., Копелевич В. М. О влиянии γ -аминомасляной кислоты и ее этилового эфира на центральные процессы формирования сосудодвигательных рефлексов // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*.— 1972.—73, № 1.— С. 65—69.
3. Вальдман А. В. Нейрофармакология центральной регуляции сосудистого тонуса.— Л.: Медицина, 1976.—326 с.
4. Вольбекас В. И., Римшине Г. Н. Кардиоваскулярные эффекты γ -аминомасляной кислоты на фоне действия атропина, амизила, аминазина и седуксена // *Фармакология нейротропных средств*.— Рига, 1978.— С. 25—28.
5. Галоян А. А., Манасян Р. Ф. Об изменении ацетилхолинэстеразной активности в микроструктурах гипоталамуса под влиянием гаммааминомасляной кислоты // *Вопросы биохимии*.— Ереван: Изд-во АН АрмССР, 1963.— С. 53—61.
6. Годовалова Л. А. Изучение действия ГАМК на периферические механизмы регуляции вегетативных функций // *Фармакология и токсикология*.— 1976.—39, № 6.— С. 668—672.
7. Гуревич М. И., Карцева А. Г. Морфо-функциональная организация структур вентральной поверхности продолговатого мозга, участвующих в регуляции кровообращения // *Физиол. журн.*— 1983.—29, № 6.— С. 722—730.
8. Демин Н. Н., Нилова Н. С. Пути участия ацетилхолина и аммиака в регуляции метаболизма γ -аминомасляной кислоты в головном мозгу // *Вопр. биохимии мозга*.— 1967.—3.— С. 45—52.
9. Есаян Н. А., Армениян А. Р. Изменение содержания серотонина и гаммааминомасляной кислоты в срезах среднего мозга, инкубированных в средах с различным ионным составом, и действие гамма-аминомасляной кислоты на высвобождение серотонина // *Там же*.— 1970.—6.— С. 171—181.
10. Ковалев Г. В. Влияние нейроактивных аминокислот на центральные механизмы сосудистой регуляции.— *Физиол. журн. СССР*, 1978.—64, № 5.— С. 702—710.
11. Ковалев Г. В. Препараты ГАМК и ее аналогов в эксперименте и клинике // *Фармакология и клиника гамма-аминомасляной кислоты и ее аналогов*.— 1979.—31, вып. 3.— С. 11—25.
12. Ковалев Г. В., Морозов И. С. Действие ГАМК и фенибута на центральные звенья сосудистых рефлексов с хемо- и механорецепторов аорто-каротидной зоны // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*.— 1975.—79, № 4.— С. 71—74.
13. Косицына А. Ф. Аналоги ГАМК и сосудистые рефлексы // *Фармакология и клиника гамма-аминомасляной кислоты и ее аналогов*.— 1979.—31, вып. 3.— С. 94—98.
14. Лебедев В. П., Красюков А. В., Никитин С. А. О значении симпатизирующих структур вентро-латеральной поверхности продолговатого мозга в вазомоторной регуляции // *Физиол. журн. СССР*.— 1984.—70, № 8.— С. 1221—1239.
15. Морозов И. С., Никитин С. А., Петров В. И. Об участии ГАМК в торможении барорецепторных сосудистых рефлексов // *Фармакология процессов регуляции кровообращения*.— 1977.—30, вып. 3.— С. 76—83.
16. Раевский К. С. Нейрохимические аспекты фармакологии ГАМК-ергических веществ // *Фармакология и токсикология*.— 1981.— № 6.— С. 517—528.

17. Сытинский И. А. Гамма-аминомасляная кислота — медиатор торможения. — Л.: Наука, 1977. — 139 с.
18. Тозолокян П. В. Гамма-аминомасляная кислота — пресинаптический регулятор высвобождения парадrenalина в мозгу: Автореф. дис. канд. мед. наук. — Ереван, 1978. — 20 с.
19. Шаповал Л. Н., Побегайло Л. С. О влиянии серотонина и ГАМК на бульбарные механизмы регуляции гемодинамики // Центральная регуляция кровообращения. — Киев: Наук. думка, 1981. — С. 136—138.
20. Шаповал Л. Н., Побегайло Л. С. Влияние введения ГАМК в структуры продолговатого мозга на симпатическую активность и уровень САД // Физиол. журн. СССР. — 1982. — 68, № 11. — С. 1500—1505.
21. Шаповал Л. Н. Взаимодействие нейромедиаторов в центральных регуляторных механизмах системы кровообращения // Центральная регуляция кровообращения. — Ростов н/Д, 1984. — С. 186.
22. Шаповал Л. Н., Бойко В. И., Дмитриева А. В., Побегайло Л. С. Влияние микроинъекций ГАМК в структуры продолговатого мозга на показатели кардио- и гемодинамики // Физиол. журн. — 1985. — 31, № 2. — С. 219—224.
23. Шевченко Н. В. Механизмы регуляции обмена гамма-аминомасляной кислоты и активности ГАМК-ергических структур мозга ГАМК-ергическими и холинергическими препаратами // Регуляция нейромедиаторных механизмов деятельности мозга. — Минск: Беларусь, 1982. — С. 17—25.
24. Antonacio M. J., Taylor D. G. Involvement of central GABA receptors in the regulation of blood pressure and heart rate of anesthetized cats // Eur. J. Pharmacol. — 1977. — 46. — P. 283—289.
25. Antonacio M. J., Kervin L., Taylor D. G. Reduction in blood pressure, heart rate and renal sympathetic nerve discharge in cats after the central administration of muscimol — a GABA agonist // Neuropharmacology. — 1978. — 17, N 10. — P. 783—791.
26. Beart P. M. Wanted: novel antagonists for GABA_A receptors // Trends. Pharmacol. Sci. — 1982. — 3, N 10. — P. 387—388.
27. Bhargawa K. P., Bhattacharya S. S., Srimal R. S. Central cardiovascular actions of γ -aminobutyric acid // Brit. J. Pharmacol. and Chemotherap. — 1964. — 23. — P. 383.
28. Billewicz-Stankiewicz J., Gorny D., Kleinrok A. Gamma-aminobutyric acid effect on acetylcholine level and metabolism rat cerebral cortex // Acta physiol. pol. — 1980. — 31, N 1. — P. 1—7.
29. Bolme P., Fuxe K. Possible involvement of GABA mechanisms in central cardiovascular and respiratory control. Studies on the interaction between diazepam, picrotoxin and clonidine // Med. Biol. — 1977. — 55, P. 301—309.
30. Bousquet P., Feldman J., Block R., Schwartz J. The ventromedullary hypotensive effect of muscimol in the anaesthetized cat // Clin. Exp. Hypertension. — 1981. — N 3. — P. 195—205.
31. Bowerly N. G., Price G. W., Hudson A. L. et al. GABA receptor multiplicity visualization of different receptor types in the mammalian CNS // Neuropharmacology. — 1984. — 23, N 28. — P. 219—231.
32. Curtis D. R., Johnston G. A. R., Game C. J. A., Mc Culloch R. A. Central action of bicuculline // J. Neurochem. — 1974. — 23. — P. 605—606.
33. De Feudis F. V. GABA — an inhibitory neurotransmitter that is involved in cardiovascular control // Pharmacol. Res. Commun. — 1982. — 14, N 7. — P. 567—575.
34. De Feudis F. V. GABA and neuro-cardiovascular mechanisms // Neurochem. Int. — 1981. — 3. — P. 113—122.
35. DiMicco J. A., Gale K., Hamilton B., Gillis R. A. GABA receptor control of parasympathetic outflow to heart: characterization and brain stem localisation // Science. — 1979. — 204, N 4397. — P. 1106—1109.
36. DiMicco J. A., Alsip N. L., Wible J. H. Multiple roles for CNS GABA mechanisms in the autonomic regulation of cardiovascular function: pharmacological evidence // Neuropharmacology. — 1984. — 23, N 7b. — P. 819—820.
37. Feldberg W., Georgiev V. P. Central effects of picrotoxin when acting from the liquor spaces in anaesthetized cats // Brit. J. Pharmacol. — 1970. — 40. — P. 23—36.
38. Fuxe K., Andersson K., Ogren S.-O. et al. GABA neurons and their interaction with monoamine neurons. An anatomical, pharmacological and functional analysis // GABA-neurotransmitters. — Copenhagen/ Munksgaard, 1979. — P. 74—94.
39. Georgiev V. P., Doba M., Gyorgy L. The effects of intraventricularly administered GABA and picrotoxin and their interaction on somatovegetative reflexes in cats // Arch. Int. Pharmacodyn. — 1978, 231. — P. 139—147.
40. Gillis R. A., Jamada K. A., DiMicco J. A. Central γ -aminobutyric acid involvement in blood pressure control. — Fed. Proc. — 1984. — 43, N 1. — P. 32—38.
41. Guertzenstein P. G. Blood pressure effects obtained by drugs applied to the ventral surface of the brain stem // J. Physiol. — 1973. — 229. — P. 395—408.
42. Guidotti A., Corda M. G., Wise B. C. et al. GABAergic synapses. Supramolecular organization and biochemical regulation // Neuropharmacology. — 1983. — 22, N 12b. — P. 1471—1479.
43. Hill D. R., Dolphin A. C. Modulation of adenylate cyclase activity by GABA receptors // Neurop.armacol. — 1984. — 23, N 7b. — P. 829—830.
44. Hosli L., Tebecis A. K. Actions of aminoacids and convulsants on bulbar reticular neurons // Exp. Brain Res. — 1970. — 11. — P. 111—127.
45. Ito R., Uchijama T., Ichikawa M. et al. Mechanism analysis of GABA and GABOB induced blood pressure fall // Jap. J. Pharmacol. — 1978. — 28, suppl. — P. 106.

46. Katz R. I., Chase T. N., Kopin I. J. Effects of ions on stimulus induced release of amino acids from mammalian brain slices // J. Neurochem.—1969.—16.—P. 961.
47. Kervin R. W., Pycock C. J. Interactions of putative neurotransmitters in the region of the raphe nuclei of the rat // Brit. J. Pharmacol.—1979.—66, N 3.—P. 474.
48. Kobinger W., Pighler L. Differentiation of drugs acting upon the cardiovascular system by means of sympathetic and vagal responses // Clin. Exp. Hypertension.—1978.—1.—P. 229—249.
49. Lalley P. M. Inhibition of depressor cardiovascular reflexes by a derivative of γ -aminobutyric acid (GABA) and by general anesthetics with suspected GABA-mimetic effects // J. Pharmacol. and Exp. Ther.—1980.—215, N 2.—P. 418—425.
50. McAllen R. M., Neil J. J., Loewy A. D. Effects of kainic acid applied to the ventral surface of the medulla oblongata on vasomotor tone, the baroreceptor reflex and hypothalamic autonomic responses // Brain Res.—1982.—238.—P. 65—76.
51. Meldrum B. γ -aminoacid neurotransmitters and new approaches to anticonvulsant drug action // Epilepsia.—1984.—25, suppl. 2.—P. 140—149.
52. Nopoulos D., Belin M. F., Maitre M. et al. Immunocytochemical evidence for the existence of GABA-ergic neurons in the nucleus raphe dorsalis // Brain Res.—1982.—2.—P. 375—389.
53. Olsen R. W., Ticku K. M., Greenle D., Van Ness P. GABA receptor and ionophore binding sites: Interactions with various drugs // GABA-neurotransmitters.—Copenhagen, 1979.—P. 165—178.
54. Osborne R. H., Bradford H. E., Jones D. G. Patterns of aminoacid release from nerve-endings isolated from spinal cord and medulla // J. Neurochem.—1973.—21.—P. 407—419.
55. Polkovits M. Topography of chemically identified neurons in the central nervous system: a review // Acta morph. acad sci hung.—1978.—26, N 3/4.—P. 211—290.
56. Persson B. GABA ergic mechanisms in blood pressure control. A pharmacological analysis in the rat // Acta physiol. scand.—1980.—Suppl. 491.—P. 5—54.
57. Roberts P. The release of aminoacids with proposed neurotransmitter function from the cuneate and gracile nuclei of the rat *in vivo* // Brain Res.—1974.—67.—P. 419.
58. Romanowski W. Analiza mechanizmu hipotensyjnego dzialania Kwazu γ -aminomaslowego // Acta physiol. pol.—1962.—13, N 1.—P. 57—76.
59. Romanowski W., Yanota-Lukaszewska Y. Rola Kwazu γ -aminomaslowego. I. Kwazu 1-Glutaminowego w «cyklu acetylcholinowym» // Acta physiol. pol.—1962.—13, N 6.—P. 729—740.
60. Schläpke M. E., See W. R. Ventral medullary surface stimulus response in relation to ventilatory and cardiovascular effects // Central interaction between respiratory and cardiovascular control systems.—Berlin: Springer, 1980.—P. 56—63.
61. Siemers E. R., Rea M. A., Felten D. I., Aprison M. H. Distribution and γ -aminobutyric acid in the vagal nuclei and eight other regions of the rat medulla oblongata // Neurochem. Res.—1982.—7, N 4.—P. 455—468.
62. Stoof Y., Breuyen Y. S., Mulder A. H. GABA modulates the release of dopamine and acetylcholine from rat caudate nucleus slices // Eur. J. Pharmacol.—1979.—57, N 1.—P. 35—42.
63. Sweet C. S., Wenger H. C., Gross D. M. Central antihypertensive properties of muscimol and related γ -aminobutyric acid agonists and the interaction of muscimol with baroreceptor reflexes.—Can. J. Physiol. and Pharmacol.—1979.—57.—P. 600—605.
64. Takahashi H., Tiba M., Yamazaki T., Naguchi F. On the site of acting of γ -aminobutyric acid on blood pressure.—Jap. J. Physiol.—1958.—8.—P. 378—390.
65. Taylor D. G., Taylor K. A., Antonacio M. J. Pharmacological studies on sympatho-inhibition produced by the medial medullary depressor region. Proposed gamma-aminobutyric acid involvement in inhibition of somatosympathetic reflexes // J. Pharmacol. and Exp. Ther.—1982.—222.—P. 517—525.
66. Tebecis A. K., Hosli L., Haas H. L. Bicuculline and depression of medullary reticular neurons by GABA and glycine // Experientia.—1971.—27.—P. 548.
67. Tebecis A. K., Ishikawa I. Glycine and GABA as inhibitory transmitters in the medullary reticular formation // Pflügers Arch.—1973.—338.—P. 273—278.
68. Ungar T., Becker H., Dietz R. et al. Antihypertensive effect of the GABA receptor agonist muscimol in spontaneously hypertensive rats: Role of the sympathoadrenal axis // Circulat Res.—1984.—54, N 1.—P. 30—37.
69. Vemulapalli S., Barletta M. The role of systemically administered γ -aminobutyric acid // Arch. int. pharmacodyn et ther.—1984.—267, N 1.—P. 46—58.
70. Wallis C. I., Printz M. P. Effects of intracerebroventricularly administered GABA on blood pressure, heart rate and plasma renin activity in small rats // Circulation, 1979.—60, N 4.—P. 2, 177.
71. Wennergren G., Oberg B. Cardiovascular effects elicited from the ventral surface of medulla oblongata in the cat // Pflügers Arch.—1980.—387.—P. 189—195.
72. Willette R. N., Barcas P. P., Krieger A. I., Sapru H. N. Endogenous GABA ergic mechanisms in the medulla and the regulation of blood pressure.—J. Pharmacol. and Exp. Ther.—1984.—230, N 1.—P. 34—39.
73. Jamada K. A., McAllen R. M., Loewy A. D. GABA antagonists applied to the ventral surface of the medulla oblongata block the baroreceptor reflex // Brain Res.—1984.—297.—P. 175—180.