

О. П. МАНЬКІВСЬКА¹, О. В. ВЛАСЕНКО², О. Є. МАЄВСЬКИЙ²,
І. В. ВЕРЕЩАКА³, Т. В. БУЗИКА⁴, В. О. МАЙСЬКИЙ¹, А. В. МАЗНИЧЕНКО¹

СТРУКТУРИ МОЗКУ ЩУРІВ, ЯКІ ЗАБЕЗПЕЧУЮТЬ ВЕГЕТАТИВНІ РЕФЛЕКСИ, ПОВ'ЯЗАНІ З РЕАЛІЗАЦІЄЮ МОТИВОВАНИХ ОПЕРАНТНИХ РУХІВ

Надійшла 10.07.16

Досліджували зміни рівнів Fos-імунореактивності та НАДФН-діафоразореактивності у вегетативних ядрах та катехоламінергічних (КА) групах клітин стовбура мозку у щурів, що реалізовували оперантні їждобувні рухи передньою кінцівкою. Fos-імунореактивність у медулярних ядрах автономної нервової системи (*Sol*, *Irt*, *CVL/RVL*) таких щурів була помітно більшою порівняно з контролем. У подібних умовах активувалася також значна частина мотонейронів у вегетативних моторних ядрах блукаючого нерва (*10*, *Amb* і *RAmb*). У вказаних моторних ядрах розташовувалися Fos-імунореактивні (Fos-ір-) нейрони великого діаметра. Отже, в перебігу сесій оперантних їждобувних рухів у щурів розвиваються інтенсивні автономні реакції, тісно пов'язані з реалізацією моторної програми. Експресія білка c-Fos у КА-нейронах стовбура мозку тварин в умовах виконання оперантних рухів істотно посилювалася (з домінуванням на контралатеральному боці). У стовбурових КА-групах A5 та A6 (*LC/SC*) спостерігалася найбільша кількість Fos-ір-нейронів порівняно з контрольними значеннями. Вказані клітинні групи включають у себе, головним чином, норадренергічні нейрони, які є головними джерелами низхідних гальмівних входів до грудних і поперекових інтермедіолатеральних симпатичних ядер спинного мозку. Таким чином, автономна нервова система в розглянутих умовах може прямо впливати на функціонування м'язових веретен, пропріоцепторів та, в результаті, на реалізацію моторної програми.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: c-Fos, автономна нервова система, катехоламінергічні нейрони, НАДФН-діафараза, оперантні рухи, стовбур мозку, парасимпатичні ядра.

ВСТУП

Моторна активність у людини і тварин не може здійснюватися без активної участі автономної нервової системи (АНС) і, насамперед, її симпатичного компонента. Вже більше ніж століття тому Руффіні висловив припущення про існування симпатичної іннервації сенсорних елементів м'язової системи – м'язових веретен. Як вважалося, відповідні впливи можуть слугувати фактором модуляції аферентних сигналів, що надходять від пропріоцепторів [1]. Нещодавно було показано, що

симпатична нервова система може ефективно впливати на динаміку формування і реалізацію рухових актів через зміну характеристик пропріоцептивної інформації та інтенсивності м'язових скорочень [2–4]. Пригнічення активності м'язових веретен під дією симпатичних впливів, що призводить до зниження чутливості відповідних рецепторів розтягнення м'язів, може бути одним із механізмів, котрі перешкоджають успішній реалізації моторних програм при емоційному напруженні [5, 6].

Дані нейроанатомічних досліджень вказують на наявність у стовбурі мозку груп нейронів, які утворюють прямі проекції до симпатичних прегангліонарних нейронів, локалізованих в інтермедіолатеральному клітинному стовпі (*IML*, *intermediolateral cell column*) на рівні грудного і поперекового відділів спинного мозку [7, 8]. Такі групи складаються з нейронів каудальних і ростральних вентролатеральних ядер (*CVL/RVL*), катехоламінергічних

¹ Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ (Україна).

² Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (Україна).

³ Академія фізичного виховання та спорту ім. Є. Снядецького, Гданськ (Польща).

⁴ Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова (Україна).
Ел. пошта: emankovskaya@biph.kiev.ua (О. П. Маньківська).

(КА) нейронів варолієва мосту (A4, A5, A6) та середнього мозку (A7), а також нейронів групи A1/C1 довгастого мозку [9, 10]. Як необхідно відмітити, група A6 КА-нейронів, або блакитна пляма (*locus coeruleus/subcoeruleus, LC/SC*), є важливим адаптаційним центром мозку, котрий активно відповідає на дію внутрішніх і зовнішніх подразників [10].

Нейрони, які вміщують синтазу оксиду азоту (NO-генеруючі клітини, котрі у відповідних дослідженнях виявляються як НАДФН-діафоразореактивні – НАДФН-др-одиниці), широко розповсюджені на всіх рівнях стовбура мозку. Більша їх частина локалізовані в ядрах поодинокого тракту (*Sol*), інтермедіатних ретикулярних ядрах (*IRt*) і латеральних парагігантоклітинних ядрах (*LPGi*). Невелика кількість NO-генеруючих нейронів ідентифікуються в каудальних і ростральних вентролатеральних ядрах (*CVL/RVL*), а також у дорсальних моторних (*10*) та обопільних (*Amb/RAmb*) ядрах блукаючого нерва. Вказані нейрони прямо задіяні в регуляцію симпатичних і парасимпатичних низхідних впливів на вегетативні центри спинного мозку тварин [11].

Як відомо, експресія «раннього» гена *c-fos* корелює з істотним зростанням рівня нейронної активності у відповідних структурах мозку, котре відбувається протягом кількох хвилин після стимуляції тієї або іншої природи. Продукт цього гена білок *c-Fos* експресується в максимальній кількості в межах 1.5–2 год [12]. Таким чином, експресія *c-Fos* у мозку тварин може розглядатись як маркер нейронної активації в структурах головного та спинного мозку. У наших попередніх дослідженнях за допомогою імуногістохімічної ідентифікації згаданого ядерного білка (*c-Fos*) були виявлені характерні патерни активації нейронів у лімбічній і моторній корі, гіпоталамусі та медулярних центрах АНС у щурів, які реалізовували оперантні їждобувні рухи передньою кінцівкою [13–16]. Було висунуто припущення, що під час рухової діяльності активуються КА-нейрони стовбура мозку; ці нейрони утворюють прямі проекції в симпатичні ядра спинного мозку [7, 8], які, в свою чергу, задіяні в реалізацію рухових програм. У нашій роботі ми виявляли *Fos*-імунореактивні (*Fos-ir*-) нейрони і, додатково, НАДФН-др-клітини в зонах локалізації КА-клітинних груп та в стовбурових центрах АНС щурів, котрі реалізовували інтенсивні оперантні їждобувні рухи.

МЕТОДИКА

У дослідах були використані дві групи щурів-самців лінії Вістар (маса тіла 250–300 г). Контрольну групу К склали інтактні тварини ($n = 4$), експериментальну групу – щури, які виконували оперантні рухи ($n = 4$; група ОР). Тварини останньої групи з високим рівнем харчової мотивації (голодування протягом доби) реалізовували повторні їждобувні стереотипні рухи – захват харчових кульок із годівниці передньою кінцівкою [14, 15]. З такими щурами було проведено 12 щоденних тренувальних сеансів, які тривали по 30–40 хв.

Контрольних тварин і щурів групи ОР (останніх через 2 год після закінчення останнього 12-го тренувального сеансу) під глибоким наркозом (натрію пентобарбітал; “Sigma”, США; 90 мг/кг, внутрішньоочеревинно) перфузували інтракардіально через висхідну аорту спочатку сольовим фосфатним буфером з додаванням 0.2 % нітриту натрію та 25000 Од/л гепарину, а потім 4 %-вим розчином параформальдегіду у фосфатному буфері (0.1 М; рН 7.3). Головний мозок кожної тварини виділяли, додатково фіксували, а потім витримували в 30 %-вому розчині сахарози протягом 48 год, що забезпечувало кріопротекцію. На заморожуючому мікромомі готували фронтальні зрізи мозку 40 мкм завтовшки для подальшого імуногістохімічного та гістохімічного забарвлення.

Виявлення *Fos-ir*-нейронів у зрізах мозку щурів проводили за допомогою стандартної авідин-біотин-пероксидазної методики з використанням поліклональних антитіл кролика до ядерного білка *c-Fos* (Ab-5; “Oncogene Research”, США) та комерційного набору АВС (PK 4001; “Vector”, США) [17]. *Fos-ir*-нейрони ідентифікували за темно-коричневим забарвленням їх ядер. Підрахунок мічених нейронів у зрізах головного мозку щурів проводили в перебігу оптичної мікроскопії при збільшеннях $\times 100$ та $\times 250$; локалізацію таких одиниць визначали за атласом мозку щура [18]. Діаметри ядер *Fos-ir*-нейронів вимірювали з використанням мікрометричної насадки з роздільною здатністю 1.0 мкм.

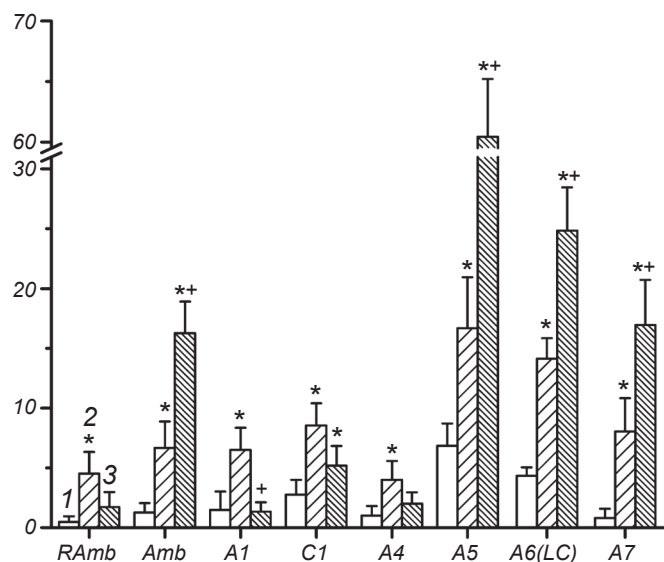
Для виявлення НАДФН-др-нейронів зрізи мозку, які вже були піддані імуногістохімічному забарвленню щодо *Fos*, додатково витримували 1 год при 37 °С у фосфатному буфері (0.1 М; рН 7.4), що вміщував 0.3 % детергента Triton X-100, 0.2 мг/мл нітроблакитного тетразолію та 0.5 мг/мл редуко-

ваного β -НАДФН (“Sigma”, США) [19]. НАДФН-др-нейрони у зрізах мозку ідентифікували під оптичним мікроскопом за блакитним забарвленням цитоплазми.

Статистика. Показником кількості досліджуваних нейронів слугували їх середня кількість \pm похибка середнього на зріз; цей показник підраховували в різних структурах стовбура мозку на іпси- та контралатеральному боках щодо робочої кінцівки на рівнях від -8.80 до -14.08 мм від брегми. Для підрахунку нейронів використовували шість–вісім зрізів із наявністю подвійного забарвлення на досліджуваних рівнях стовбура мозку кожної тварини в усіх групах. Значення середніх кількостей мічених клітин у структурах мозку порівнювали за допомогою двопараметричного статистичного дисперсійного аналізу варіацій (ANOVA). В разі наявності міжгрупових відмінностей додатково застосовували апостеріорний критерій Ньюмена–Кеулса. Міжгрупові різниці вважали статистично вірогідними при $P < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Експресія c-Fos у нейронах довгастого мозку, варолієва мосту та середнього мозку. Як відомо, на фронтальних рівнях мозку щурів від -9.68 до -14.80 мм від брегми локалізуються КА-клітинні групи мосту та довгастого мозку, які утворюють прямі проєкції до спинного мозку [10, 20, 21]. У зонах локалізації КА-нейронів довгастого мозку (група A1/C1), мосту (A5 і A6) та середнього мозку (A7) у фронтальних зрізах мозку контрольних щурів ми виявили невелику кількість Fos-ір-нейронів (три–п’ять одиниць на зріз білатерально) (рис. 1; 2, A). Fos-імунореактивність реєструвалася також у поодиноких (одна–три клітини на зріз) нейронах парасимпатичних моторних ядер (10, Amb, RAmb) в окремих зрізах довгастого мозку на рівнях -14.08 та -12.80 мм від брегми (рис. 1; 2, A). Базовий рівень експресії білка c-Fos у дорсомедіальних (Sol) та вентролатеральних (RVL/CVL) ділянках, а також в інтермедіолатеральних ретикулярних ядрах (IRt) по всій довжині довгастого мозку був досить високим (рис. 2, A). Мічені нейрони відносно рівномірно розподілялися по обох боках мозку. Середня кількість Fos-ір-нейронів у RVL та CVL становила 35.2 ± 1.5 та 25.1 ± 1.3 одиниці унілатерально на зріз відповідно. В межах ядер Sol значна кількість Fos-ір-нейронів були виявлені на рівнях -12.80 та

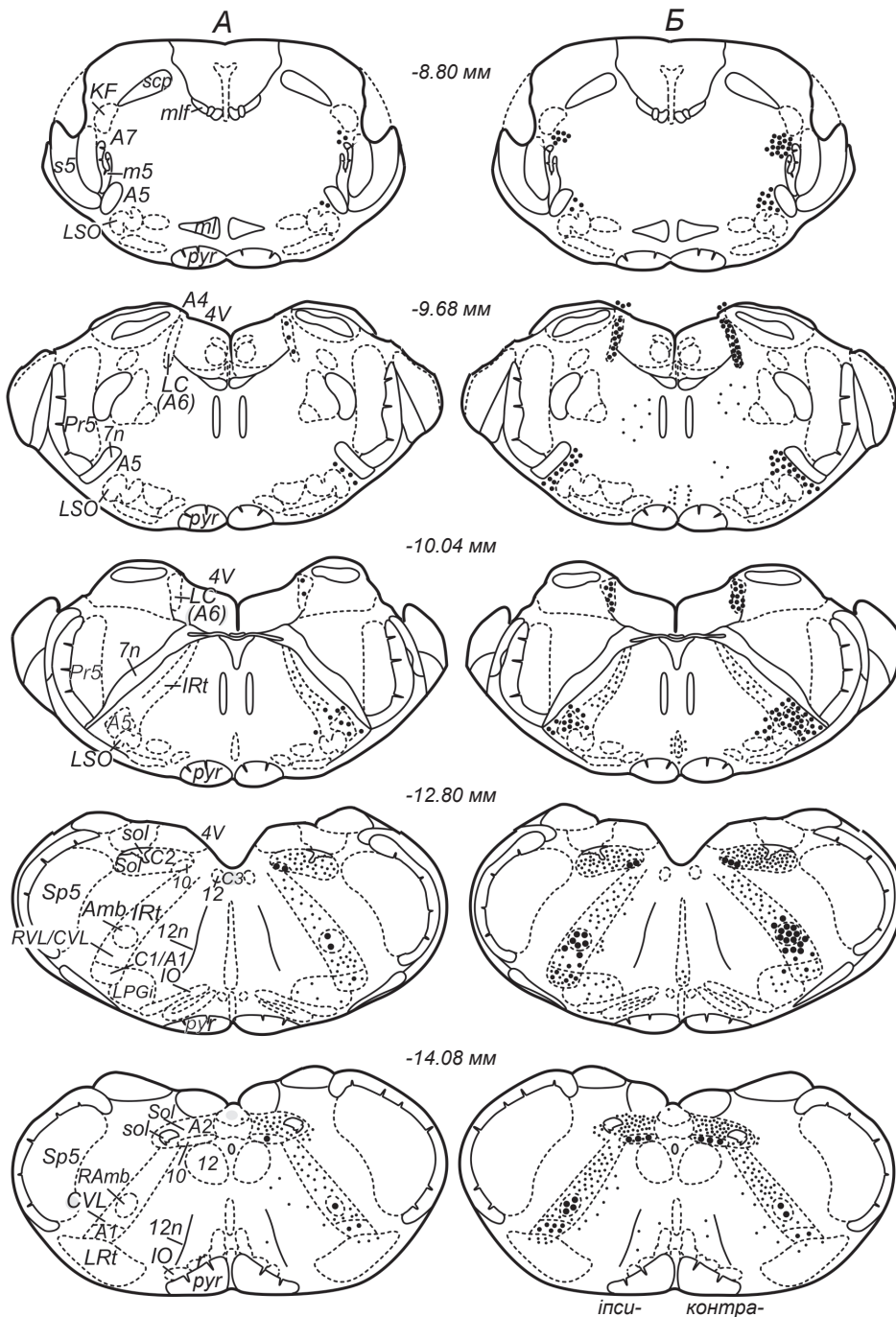


Р и с. 1. Середні значення кількості ($M \pm s.e.m$) Fos-імунореактивних (Fos-ір-) нейронів, підрахованих у парасимпатичних моторних ядрах (RAmb/Amb) та катехоламінергічних нейронних групах (C1, A1, A4, A5, A6, A7) стовбура мозку у щурів контрольної групи унілатерально (1) та у тварин, що реалізували оперантні їждобувні рухи (OP), на іпси- (2) та контралатеральному (3) боках мозку щодо робочої кінцівки.

Зірочками позначено випадки вірогідних різниць кількості мічених нейронів при порівнянні групи OP з контрольною групою, хрестиками – різниць між кількістю таких нейронів на іпси- та контралатеральному боках мозку ($P < 0.05$).

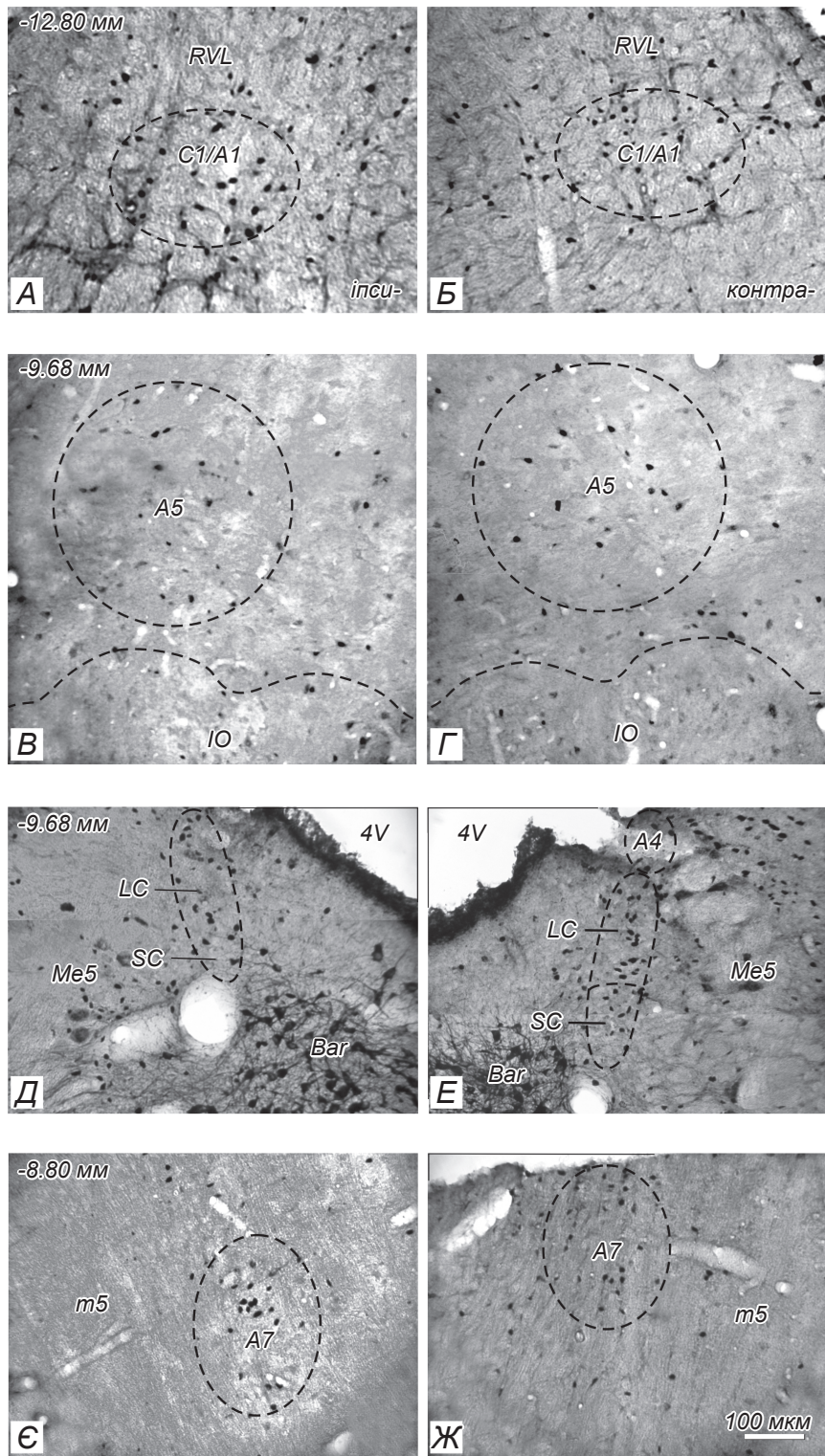
-14.80 мм від брегми (75–100 клітин унілатерально на зріз), а в IRt на різних фронтальних рівнях кількість мічених клітин не перевищувала 20 одиниць на зріз.

У групі тварин, які реалізували оперантні рухи, експресія c-Fos у зонах локалізації КА-груп A1, A4 та C1 на каудальних рівнях довгастого мозку була відносно слабкою, причому кількість Fos-ір-нейронів на іпсилатеральному боці мозку була вірогідно більшою (рис. 1; 3, A, B). Клітини груп A1 та C1 розрізнялися за розмірами їх ядер. Так, середній діаметр мічених ядер A1-нейронів складав 11.2 ± 2.1 , а C1-нейронів – 6.8 ± 0.7 мкм. У зонах локалізації КА-нейронних груп A5, A6 та A7 була виявлена інтенсивна c-Fos-експресія переважно контралатерально щодо робочої кінцівки (рис. 1; 2, B; 3, B – Ж). Так, у клітинній групі A5 середня кількість Fos-ір-нейронів становила 17.1 ± 4.2 та 60.5 ± 4.5 одиниці на зріз на іпси- та контралатеральному боках мозку відповідно. У LC/SC мічені клітини виявлялись у середній і каудальній частинах цього ядра (рис. 3, Д, Е). В експериментальній гру-



Р и с. 2. Схеми зрізів стовбура мозку на п'яти рівнях від засувки у каудальному напрямку (–8.80, –9.68, –10.04, –12.80 та –14.08 мм від брегми) з розподілом мічених нейронів у різних структурах довгастого мозку у нормі (А) та після реалізації оперантних їждобувних рухів (Б).

Чорними великими крапками показані Fos-імунореактивні (Fos-ir-) мотонейрони, крапками середнього та малого розмірів – Fos-ir-нейрони великих і малих розмірів (діаметри ядер >10 та <7 мкм відповідно). Позначення структур мозку наведені згідно з атласом [18]. A1–A7 – групи норадренергічних нейронів; Amb – обопільне ядро; AP – area postrema; C1–C3 – групи адренергічних нейронів; CVL – каудальне вентролатеральне ретикулярне ядро; IO – нижня олива; LRt – інтермедіолатеральне ретикулярне ядро; KF – ядро Кьолікера–Ф'юза; LC – locus coeruleus (блакитна пляма); LPGi – латеральне парагігантоцелюлярне ядро; LRt – латеральне ретикулярне ядро; LSO – верхньолатеральна олива; m5 – руховий корінець трійчастого нерва; ml – медіальна петля; mlf – медіальний поздовжній пучок; Pr5 – паратрійчаста ділянка; pyr – пірамідний тракт; RAmb – заднє обопільне ядро; RVL – ростральне вентролатеральне ретикулярне ядро; s5 – чутливий корінець трійчастого нерва; scp – верхня ніжка мозочка; Sol – ядро поодинокого тракту; sol – поодинокий тракт; Sp5 – спинальне ядро трійчастого нерва; 7n – лицьовий нерв; 10 – дорсальне моторне ядро блукаючого нерва; 12 – ядро під'язичного нерва; 12n – корінець під'язичного нерва; 4V – четвертий шлуночок.

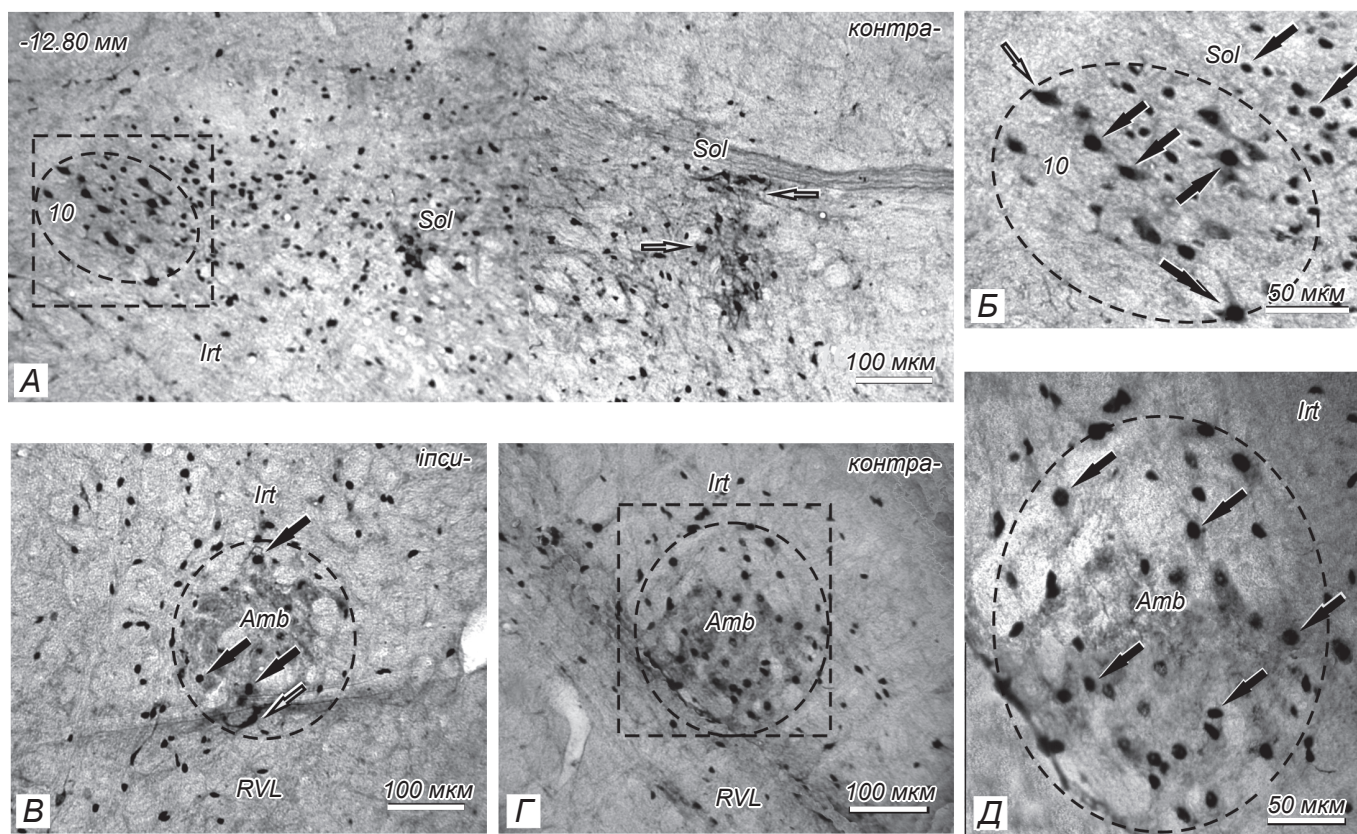


Р и с. 3. Мікрофотографії Fos-імунореактивних (Fos-ір-) нейронів у катехоламінергічних нейронних групах вентролатеральної частини довгастого мозку (А–Г), мосту (Д, Е) та середнього мозку (Є, Ж) щурів, що реалізовували оперантні їждобувні рухи. *Bar*, *IO*, *LC/SC*, *Me5* та *m5* – ядро Баррінгтона, нижня олива, *locus coeruleus/subcoeruleus*, мезенцефальне ядро трійчастого нерва та руховий корінець трійчастого нерва відповідно. Масштаб 100 мкм відповідає всім фрагментам.

пі тварин (ОР) у вказаній структурі спостерігалася вірогідно більша середня кількість Fos-ір-нейронів (14.1 ± 1.7 та 24.9 ± 3.6 одиниці на іпси- та контралатеральному боках відповідно) порівняно з контролем (4.33 ± 0.7 одиниці унілатерально). На фронтальному рівні -8.80 мм середня кількість мічених нейронів групи А7 на контралатеральному боці середнього мозку становила 17.5 ± 4.1 одиниці на зріз (рис. 1; 3, Є, Ж). Слід зазначити, що діаметр ядер нейронів груп А (А1, А4, А5, А6 та А7) становив від 9.7 до 11.8 мкм.

У щурів групи ОР після 12 щоденних тренувальних сеансів інтенсивна Fos-імунореактивність була виявлена в межах парасимпатичних моторних ядер (10 та *Amb/Ramb*) на обох боках мозку (рис. 1; 2, Б). У межах *Amb* середня кількість мічених нейронів у тварин даної групи вірогідно перевищувала цей

показник у контролі (6.7 ± 2.2 та 16.3 ± 5.8 одиниці на іпси- та контралатеральному боках мозку відповідно vs 1.3 ± 0.8 одиниці унілатерально) (рис. 1). Середній діаметр ядер Fos-ір-мотонейронів на всіх досліджуваних рівнях у межах *Amb/Ramb* становив 12.3 ± 0.9 мкм. Треба зазначити, що в *Amb* кількість Fos-ір-нейронів була більшою контралатерально, в той час як у *Ramb* – іпсилатерально щодо робочої кінцівки (рис. 1; 2, Б). Мікрофотографії мічених нейронів у межах моторних вегетативних ядер (10, *Amb/Ramb*), а також у *Sol* на обох боках довгастого мозку щура групи ОР на рівні -12.80 мм від брегми представлені на рис. 4. У *Sol* тварин, що реалізовували оперантні рухи, середня кількість Fos-ір-нейронів на контралатеральному боці мозку більше ніж у 2.5 разу перевищувала контрольні значення (рис. 2, Б; 4, А). У *RVL* середня кількість Fos-ір-



Р и с. 4. Мікрофотографії Fos-імунореактивних (Fos-ір-) та НАДФН-діафоразореактивних (НАДФН-др-) нейронів у медулярних структурах (-12.8 мм від брегми) щурів, що реалізовували оперантні їждобувні рухи.

Великі Fos-ір-клітини в контралатеральному моторному ядрі (10) блукаючого нерва та мічені нейрони ядра поодинокого тракту (*Sol*) на А показані при більшому збільшенні на Б, Fos-ір-нейрони у парасимпатичному моторному ядрі (*Amb*) та ростровентролатеральних ретикулярних ядрах (*RVL*) на іпси- та контралатеральних боках мозку представлені при малому (Б, Г) та великому (Д) збільшеннях. Чорними стрілками показані Fos-ір-нейрони, білими – НАДФН-др-клітини, подвійними стрілками – нейрони з подвійним міченням. *Irt* – інтермедіатне ретикулярне ядро.

нейронів на контралатеральному боці довгастого мозку складала 50.1 ± 5.2 одиниці на зріз на рівні -12.80 мм від брегми, а в межах *CVL* на рівні -14.08 мм іпсилатерально – 32.1 ± 3.3 одиниці на зріз. В останньому ядрі ідентифікувалися лише нейрони малого діаметра. В *Irt* найбільша кількість мічених нейронів спостерігалися на каудальному рівні довгастого мозку (-14.08 від брегми; 55.4 ± 5.2 одиниці білатерально). Загалом інтенсивність с-Fos-експресії у вказаних церебральних структурах відповідала наступній послідовності: *Sol* > *Irt* > *RVL* > *CVL*.

НАДФН-δ-реактивність в автономних центрах довгастого мозку і мосту. У щурів контрольної та експериментальної груп НАДФН-др-нейрони в окремих фронтальних зрізах спостерігалися у великій кількості білатерально в різних структурах довгастого мозку і мосту. Значна кількість таких нейронів локалізувалися у межах *Sol* (рис. 4, *A*) та групи *C1/A1*. Поодинокі НАДФН-др-нейрони знаходилися у межах парасимпатичних моторних ядер (*10, Amb, RAmb*) (*B, B*). У контрольних щурів і тварин, котрі реалізовували оперантні їжодобувні рухи, значення середньої кількості реактивних нейронів в окремих структурах мозку вірогідно не розрізнялись. Основні фокуси локалізації НАДФН-др-нейронів у структурах довгастого мозку і мосту в контрольних і експериментальних тварин збігалися із зонами локалізації Fos-ір-нейронів. Така колокалізація була особливо характерною в межах парасимпатичних ядер (*10, Amb, RAmb*) та у групи *A5* мосту.

ОБГОВОРЕННЯ

Формування моторних програм у перебігу навчання оперантним їжодобувним моторним рефлексам, реалізації та закріплення таких рефлексів супроводжується синтезом у нейронах і гліальних клітинах головного та спинного мозку специфічних білків, кодованих «ранніми» генами. Такий процес змінює функційні властивості нейронів та оточуючої глії на певний відрізок часу [14]. Раніше було показано, що при реалізації оперантних рухів виразні пластичні зміни спостерігаються у фронтальній та моторній корі [16, 22], спинному мозку [23, 24], а також у лімбічних структурах переднього мозку і гіпоталамусі [25, 26]. Подібні зміни після тривалого фізичного тренування виникають

і в медулярних центрах АНС, головним чином у *Sol* і *RVL/CVL* – джерелах бульбо-спінальних парасимпатичних проєкцій [27, 28]. Як виявилось у нашому дослідженні, середня кількість Fos-ір-нейронів у медулярних ядрах АНС (*Sol, Irt, CVL/RVL*) щурів, які здійснювали їжодобувні рухи, є вірогідно більшою порівняно з контролем. Значна частина мотонейронів вегетативних моторних ядер стовбура мозку (*10, Amb* і *RAmb*) в експериментальних тварин після тривалих реалізацій моторних програм також активуються (рис. 1; 4, *B–D*). Так, у моторних ядрах блукаючого нерва (*10*) та в *Amb/RAmb* локалізувалися великі Fos-ір-нейрони із середнім діаметром ядер 12.3 ± 0.9 мкм. Таким чином, у перебігу сесій оперантних їжодобувних рухів у щурів розвиваються інтенсивні автономні реакції, тісно пов'язані з реалізацією моторної програми. Зокрема, це відображується в істотних змінах частоти серцевого ритму під час кожної реалізації [14, 15].

Як показали результати нашого дослідження, в групі експериментальних тварин істотно посилювалась експресія білка с-Fos у КА-нейронах стовбура мозку (з переважанням на контралатеральному щодо робочої кінцівки боці мозку). Отже, велика частка цих нейронів активуються протягом реалізації тваринами оперантних рухів. Так, у КА-групах *A5* та *A6 (LC/SC)* була виявлена найбільша кількість Fos-ір-нейронів порівняно з контрольними значеннями (рис. 1; 2). Це, очевидно, свідчить про пряме залучення вегетативних механізмів у модуляцію моторики у перебігу виконання твариною оперантних рухів. Треба зазначити, що блакитна пляма (група *A6*) раніше досліджувалась у даному аспекті детальніше, ніж інші КА-групи стовбура мозку. Було показано, що нейрони *LC* формують іпси- і контралатеральні проєкції в спинний мозок [9]. Основна кількість нейронів-джерел низхідних супраспінальних КА-шляхів зосереджені в мостових нейронних групах *A5* і *A6* [8, 10, 29]. Вказані групи включають у себе головним чином норадренергічні (НА) нейрони [30], які є головними джерелами низхідних гальмівних НА-входів до спінальних грудних і поперекових інтермедіолатеральних симпатичних ядер [8, 31]. Це дає змогу автономній нервовій системі прямо впливати на функціонування м'язових веретен (пропріоцепторів) [32] та, в цілому, на координацію рухової активності і реалізацію моторних програм складних інтегральних рухів.

Роботу було виконано при підтримці гранту «Молекулярно-генетичні і біохімічні механізми регуляції клітинних та системних взаємодій за фізіологічних та патологічних станів – 2017–2021» НАН України 0116U004470.

Усі експериментальні процедури на тваринах проводилися згідно з Європейською Директивою Ради Громад від 24 листопада 1986 р. (86/609/ЄЕС), а також у повній відповідності до Закону України від 21.02.06 № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Автори даної роботи – О. П. Маньківська, О. В. Власенко, О. С. Маєвський, І. В. Верещака, Т. В. Бузика, В. О. Майський та А. В. Мазниченко – вказують на відсутність будь-яких конфліктів щодо комерційних або фінансових відносин, відносин з організаціями або особами, котрі будь-яким чином могли бути пов'язані з дослідженням, а також взаємовідносин співавторів статті.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. A. Ruffini, "On the minute anatomy of the neuromuscular spindles of the cat, and their physiological significance," *J. Physiol.*, **23**, 190-208 (1898).
2. S. Roatta, U. Windhorst, M. Ljubisavjevic, et al., "Sympathetic modulation of the muscle spindle afferent sensitivity to stretch in rabbit jaw closing muscles," *J. Physiol.*, **540**, 237-248 (2002).
3. F. Hellström, S. Roatta, J. Thunberg, et al., "Responses of muscle spindles in feline dorsal neck muscles to electrical stimulation of the cervical sympathetic nerve," *Exp. Brain Res.*, **165**, 328-342 (2005).
4. D. Radovanovic, K. Peikert, M. Lindström, et al., "Sympathetic innervation of human muscle spindles," *J. Anat.*, **226**, 542-548 (2015).
5. D. R. Seals and R. G. Victor, "Regulation of muscle sympathetic nerve activity during exercise in humans," *Exerc. Sport Sci. Rev.*, **19**, 313-349 (1991).
6. R. Matsuo, A. Ikehaza, T. Nokubi, et al., "Inhibitory effect of sympathetic stimulation on activities of masseter muscle spindles and the jaw jerk reflex in rat," *J. Physiol.*, **483**, 239-250 (1995).
7. A. Zagon and A. D. Sanith, "Monosynaptic projections from the rostral ventrolateral medulla oblongata to identified sympathetic preganglionic neurons," *Neuroscience*, **265**, 149-155 (1993).
8. A. D. Loewy, S. McKellar, and C. B. Saper, "Direct projections from the A5 catecholamine cell group to the intermediolateral cell column," *Brain Res.*, **174**, 309-314 (1979).
9. H. G. J. M. Kuypers and V. A. Maisky, "Retrograde axonal transport of horseradish peroxidase from spinal cord to brain stem groups in the cat," *Neurosci. Lett.*, **1**, 9-14 (1975).
10. Н. З. Дорошенко, В. А. Майський, "Бульбарные и мостовые источники катехоламинергической иннервации спинного мозга крысы, изученные с помощью методов флуоресценции моноаминов и ретроградного мечения", *Нейрофизиология*, **18**, № 5, 503-512 (1986).
11. T. L. Krukoff, "Central action of nitric oxide in regulation of autonomic function," *Brain Res.-Brain Res. Rev.*, **30**, 52-65 (1999).
12. M. Sheng and M. E. Greenberg, "The regulation and function of *c-fos* and other immediate early genes in the nervous system," *Neuron*, **4**, 477-485 (1990).
13. A. V. Dovgan', O. V. Vlasenko, A. V. Maznychenko, et al., "Operant reflexes and expression of the *c-fos* gene in the amygdalar nuclei and insular cortex of rats," *Neurophysiology*, **43**, No. 3, 244-247 (2011).
14. О. В. Власенко, Т. В. Бузика, В. А. Майский и др., "Активация нейронов медуллярных центров автономной нервной системы крыс при реализации ими мотивированных оперантных движений", *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **42**, № 5, 390-404 (2010).
15. O. V. Dovgan', O. V. Vlasenko, I. L. Rokunets, et al., "Food-procuring stereotype movements is accompanied by changes of *c-fos* gene expression in the amygdala and modulation of heart rate in rats," *Int. J. Physiol. Pathophysiol.*, **4**, No. 2, 1-15 (2013).
16. O. V. Vlasenko, Ye. P. Man'kovskaya, A. V. Maznichenko, et al., "Fos immunoreactivity in the motor cortex of rats realizing operant movements: changes after systemic introduction of a NOS blocker," *Neurophysiology*, **45**, No. 1, 79-83 (2013).
17. S.-M. Hsu, L. Raine, and H. Fanger, "Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabelled antibody (PAP) procedures," *J. Histochem. Cytochem.*, **29**, 577-580 (1981).
18. G. Paxinos and C. Watson, *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, Acad. Press, New York (1998).
19. S. R. Vincent and H. Kimura, "Histochemical mapping of nitric oxide synthase in the rat brain," *Neuroscience*, **46**, 755-784 (1992).
20. M. Kalia, K. Fuxe, and M. Goldstein, "Rat medulla oblongata. II. Noradrenergic neurons, nerve fibres and preterminal processes," *J. Comp. Neurol.*, **233**, 308-332 (1985).
21. M. Kalia, K. Fuxe, and M. Goldstein, "Rat medulla oblongata. III. Adrenergic (C1 and C2) neurons, nerve fibres and presumptive terminal processes," *J. Comp. Neurol.*, **233**, 333-349 (1985).
22. О. В. Власенко, А. И. Пилявский, В. А. Майский и др., "Fos-иммунореактивность и НАДФН-д-реактивность в коре больших полушарий крыс, реализующих мотивированные стереотипные движения передней конечностью", *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **40**, № 4, 351-361 (2008).
23. D. L. Adkins, J. Boychuk, M. S. Remple, et al., "Motor training induces experience-specific patterns of plasticity across motor cortex and spinal cord," *J. Appl. Physiol.*, **101**, 1776-1782 (2006).
24. Ye. P. Man'kovskaya, V. A. Maisky, O. V. Vlasenko, et al., "7-Nitroindazole enhances c-Fos expression in spinal neurons in rats realizing operant movements," *Acta Histochem.*, **116**, 1427-1433 (2014).
25. О. В. Довгань, О. В. Власенко, В. О. Майський та ін., "Топографія Fos-імунореактивних та НАДФН-д-реактивних нейронів у лімбічних структурах основи переднього мозку та гіпоталамусі при реалізації мотивованих стереотипних рухів у шурів", *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **41**, № 1, 32-40 (2009).

26. M. T. Koh, E. E. Wilkins, and I. L. Bernstein, "Novel testes elevate *c-fos* expression in the central amygdala and insular cortex: implication for taste aversion learning," *Behav. Neurosci.*, **117**, 1416-1422 (2003).
27. A. J. Nelson, J. M. Juraska, T. I. Musch, and G. A. Iwamoto, "Neuroplastic adaptations to exercise: neuronal remodeling in cardiorespiratory and locomotor areas," *J. Appl. Physiol.*, **99**, 2312-2322 (2005).
28. P. J. Mueller, "Exercise training attenuates increases in lumbar sympathetic nerve activity produced by stimulation of the rostral ventrolateral medulla," *J. Appl. Physiol.*, **102**, 803-813 (2007).
29. V. A. Maisky and N. Z. Doroshenko, "Catecholamine projections to the spinal cord in the rat and their relationship to central cardiovascular neurons," *J. Auton. Nerv. Syst.*, **34**, 119-128 (1991).
30. R. Y. Moore and F. E. Bloom, "Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems," *Annu. Rev. Neurosci.*, **2**, 113-168 (1979).
31. P. F. McCulloch and W. M. Panneton, "Activation of brainstem catecholaminergic neurons during voluntary diving in rats," *Brain Res.*, **984**, 42-53 (2003).
32. M. Passatore and S. Roatta, "Influence of sympathetic nervous system on sensomotor function: whiplash associated disorders (WAD) as a model," *Eur. J. Appl. Physiol.*, **98**, 423-449 (2006).