

В. Б. Павлюченко

Кардіогенні рефлексі за умов пошкодження серця

В обзоре представлен анализ литературных и собственных данных автора о характере кардиогенных рефлекторных влияний при возникновении и развитии очага повреждения в сердце. Обсуждается роль двойной афферентной иннервации сердца и выдвигается предположение о ее функциональном значении при некоторых видах сердечной патологии.

Кардіогенні рефлексі, опосередковані активацією серцевих рецепторів, контролюють гемодинамічні та гуморальні функції організму. Вплив цих рецепторів здійснюється як у нормі, так і при патологічних станах. Дослідження кардіогенних рефлексів та принципів їх включення в пристосувальні реакції організму зумовлені необхідністю з'ясування причин та механізмів розвитку тяжких порушень кровообігу при локальному пошкодженні серця та його крайньому прояві — інфаркті міокарда. В літературі описано, що патологічні стани серця, внаслідок яких змінюється функціональна цілісність його рецепторного апарату, супроводжуються значними зрушеннями в діяльності серцево-судинної системи [1, 16, 21, 32, 33]. Причиною порушень рефлекторних впливів може бути як розлад внутрішньоцентральних нервових взаємовідносин, так і патологічно змінена активність серцевих рецепторів.

Порушення парасимпатичного (вагусного) та симпатичного контролю діяльності серця спостерігається при серцевій недостатності [11, 25], інфаркті міокарда [31], ішемічній хворобі серця [45]. Дослідженнями останніх років доведено, що за цих умов ступінь дисфункції автономної регуляції є оптимальним та незалежним індикатором прогнозування виходу захворювання [29, 1]. Це може бути інтерпретовано як доказ, що дисфункція ланок автономної регуляції відображає не лише порушення серцевої діяльності, але і впливає на клінічний перебіг захворювання. Механізми, якими здійснюється такий контроль недостатньо з'ясовані. Досліди на тваринах дозволили встановити, що високий рівень симпатичної активації призводить до летальних аритмій при ішемії міокарда, в той час як високий вагусний тонус здійснює за цих умов протекторний антиаритмічний ефект [45]. Від чого залежить включення тієї чи іншої ланки регуляції є предметом як експериментальних, так і клінічних досліджень.

За умов експерименту на тваринах, при серцевих захворюваннях спостерігається певна варіабельність у характері системних реакцій та в діяльності серця при його локальних пошкодженнях (ішемії, інфаркті міокарда тощо). Ці розбіжності в реакціях організму можуть визначатися поряд зі змінами в роботі серця переважною реалізацією депресорних реф-

© В. Б. Павлюченко

лексів, опосередкованих активацією серцевих аферентних волокон у складі вагусних нервів або переважною їх активацією у складі симпатичних нервів та виникненням пресорних рефлексів, взаємовідносинами між цими ланками та дією на нерви, які здійснюють еферентні впливи на органи-мішені.

Результати, отримані за умов експерименту при оклюзії коронарної судини, на перший погляд суперечливі, оскільки залежать від зони оклюзії, стану тварини (наркоз або його відсутність), наявності інтактних аферентних нервів, існування буферного впливу артеріальних барорецепторів [11, 24, 25].

Ішемія міокарда, яка виникає внаслідок оклюзії або тромбозу основної коронарної судини, призводить до активації серцевих рецепторів з аферентними ланками як у блукаючих, так і в серцевих симпатичних нервах. Показано [14], що збудження вагусних аферентів внаслідок оклюзії та ішемії міокарда викликає вазодилатацію та може переходити в рефлекторний кардіогенний шок. Депресорні рефлексії, які супроводжують гостру ішемію міокарда у людей, можуть бути викликані активацією саме вагусних аферентних волокон. Установлено, що ішемія задньої та бокової стінок лівого шлуночка серця більшою мірою сприяє розвитку гіпотензії та брадикардії [56], на відміну від ішемії передньої стінки шлуночка. Таким чином, топографія рецепторних закінчень може впливати на характер патологічних рефлекторних реакцій.

Вважається [1, 20, 60], що найбільш важлива роль у розвитку реакцій кровообігу при ішемії та інфаркті міокарда належить рецепторам лівого шлуночка серця. Гіпотензивна реакція, розширення периферичних судин, брадикардія в початковій стадії розвитку локальної ішемії міокарда зумовлені кардіогенним рефлексом [1, 14], який реалізується завдяки переважній активації саме рецепторів лівого шлуночка з аферентною ланкою в блукаючому нерві. При паралельній реєстрації імпульсної активності серцевих аферентних волокон блукаючого нерва та еферентних симпатичних волокон при локальному пошкодженні лівого шлуночка серця нами було показано, що цей кардіогенний рефлекс за своєю природою є вагосимпатичним, супроводжується активацією вагусних аферентних серцевих волокон, гальмуванням активності еферентних симпатичних волокон та має наслідком, по-перше, зменшення післянавантаження на лівий шлуночок серця, по-друге, обмеження адренергічних впливів на міокард, що зменшує потребу міокарда у кисні [2, 3]. Таким чином, при патологічних станах серця, які виникають внаслідок порушення коронарного кровообігу та ішемії міокарда, настає збудження вагусних рецепторів та пов'язані з цим рефлекторні реакції серцево-судинної системи за типом рефлексу Бекольда—Яриша. Такі рефлексії виявлені у наркотизованих та ненаркотизованих тварин після оклюзії коронарних судин [9, 16, 58], після внутрішньокоронарного введення контрастного матеріалу (НЕХА), що призводить до некрозу міокарда [28].

Причиною збудження вагусних серцевих рецепторів при ішемії міокарда та включення кардіогенних рефлексів можуть бути механічні та хімічні фактори. Розлад механічної діяльності шлуночків, який виникає при ішемії та експериментальну інфаркті міокарда супроводжується змінами активності нервових серцевих волокон, адекватним стимулом яких ї перероз-

поділ напруження стінки лівого шлуночка внаслідок патологічного процесу та зміни скоротливої активності міокарда в різних ділянках серця. Нами було встановлено як при локальній ішемії, так і при імунному пошкодженні серця в ранній період реакції зміни механічної діяльності серця, а саме: розвиток асинергії скорочень призводить до формування кардіогенного вагосимпатичного рефлексу [3]. Разом з тим нещодавно встановлено можливість стимуляції чутливих волокон хімічними речовинами [22, 26, 46], які спроможні утворюватися при ішемії міокарда та змінах метаболізму пошкодженого серця (простагландини, вільні радикали, брадикінін тощо). Цей факт дозволяє поставити питання про можливість сприйняття цими закінченнями стимулів не тільки механічної природи.

Питання про роль біологічно активних речовин у формуванні кардіогенних рефлекторних реакцій може бути предметом окремого обговорення, але необхідно відмітити деякі основні дослідження, в яких показана можливість стимуляції вагусних волокон хімічними речовинами, незважаючи на загальноприйнятту думку про виключну механочутливість цих аферентних закінчень. Так, введення арахідонової кислоти в ліву огинаючу коронарну артерію наркотизованих собак викликає зменшення частоти серцевих скорочень, системного артеріального тиску, тиску в лівому шлуночку серця та його першої похідної [22]. Автори вважають, що ці реакції розвиваються як вагусно-опосередкований депресорний рефлекс, але у даному випадку не можна виключити безпосередній ефект арахідонової кислоти та її метаболітів тому, що ці реакції зникали після блокади циклооксигенази та утворення простаноїдів за допомогою індометацину.

Відомо, що порушення метаболізму, які виникають при пошкодженні серця, зокрема при ішемії міокарда, призводять до накопичення молочної кислоти та виникнення локального ацидозу, поряд з чим спостерігається збільшення позаклітинної концентрації калію та аденозину, активація калікреїну з утворенням брадикініну. З іншого боку, деформування та розтягнення м'язових волокон ішемізованого міокарда посилює деградацію фосфоліпідів клітинних мембран, вивільнення арахідонової кислоти та синтез простагландинів, зокрема ПГІ2 та ПГЕ2 [22]. Систолічне вибухання стінки лівого шлуночка може викликати механічне подразнення перикарда, стимулюючи вивільнення простагландинів (ПГІ2) в перикардіальну рідину [24, 48]. Таким чином, важко, а іноді неможливо оцінити відносну роль механічних та хімічних факторів у реалізації кардіогенних рефлексів при серцевій патології. Вірогідно ці фактори впливають на рецепторні утворення одночасно. Однак, як було показано в наших дослідженнях [2, 3], роль механічного фактора (асинергії скорочень) у розвитку зокрема депресорних рефлексів можливо переважає при гострій локальній ішемії міокарда. Тотальна або наближена до такої ішемія міокарда не призводить до суттєвої активації вагусних аферентних волокон та розвитку депресорного рефлексу [2].

Але існує гіпотеза про те, що хімічні речовини здатні разом з їх безпосереднім впливом, сенситизувати чутливі закінчення до дії їх адекватних стимулів [35]. Отже, одним з механізмів включення кардіогенних рефлексів може бути гуморальна або фармакологічна стимуляція серцевих воло-

кон, а іншим — активація механочутливих закінчень, або їх сенситизація, що модулює нервову активність на рівні рецепторно-аферентних утворень у серці. Дані про чутливість серцевих рецепторів при розвитку патологічного процесу в серці поодинокі та стосуються понад усе рецепторів передсердь [30]. При одночасному та паралельному тестуванні чутливості вагусних та симпатичних аферентних волокон нами встановлено, що їм властива полімодальність, але з переважною хемочутливістю симпатичних аферентних волокон [4].

Однак слід відмітити, що просте дублювання функцій двома аферентними системами не має фізіологічного сенсу. Мабуть існують відмінності, які можуть зумовити виразність та напрям рефлекторних реакцій. Використовуючи поняття про феномен «сенситизації», або модулювання нервової активності на рівні чутливих закінчень, можна припустити існування речовин, які спроможні бути гуморальними компонентами нервово-рефлекторних реакцій. Особливу увагу з цієї точки зору привертають ендотелійзалежні біологічно активні речовини, в дії яких помітним є взаємозв'язок з ефектами стимуляції вагусних чутливих закінчень. До речовин даного класу відносяться перш за все простациклін та оксид азоту, речовини рівною мірою значні як за умов норми, так і при серцевої патології. Припущення можливості дії простацикліну як гуморального компонента вагусних рефлексів за фізіологічних умов існує і в літературі [22, 49]. В наших дослідках було встановлено стимуляцію простацикліном саме вагусних, але не симпатичних серцевих волокон при внутрішньосерцевому введенні препарату. З одного боку, цей факт підтверджує певну хемочутливість вагусних волокон, з іншого — дозволяє висловити гіпотезу про вибірккову стимуляцію чутливих закінчень у серці певними класами біологічно активних речовин. Оскільки невідомі кількісні значення ендогенних речовин, адекватні для подразнення чутливих закінчень аферентних систем серця, можна припустити, що ефект стимуляції може залежати від концентрації біологічно активних речовин в зоні закінчень, динаміки їх накопичення та розпаду. Але ця гіпотеза потребує подальших досліджень. Припущення певного взаємозв'язку вагусно опосередкованих рефлекторних впливів з системою оксиду азоту підтверджується нашими експериментами [39] і літературними даними [32].

Положення про полімодальність можна віднести і до чутливості симпатичних аферентних закінчень у серці, участь яких при виникненні псевдоафекторних станів, що супроводжують гостру ішемію міокарда, показано безпосередньо за допомогою електрофізіологічних методів [23, 34]. Докази участі цих рецепторів у рефлекторних реакціях при ішемії міокарда було отримано і раніше: болі при грудній жабі можна було усунути після перерізання симпатичних серцевих нервів [50]. Практичне значення цих даних заключається в тому, що симпатичні аферентні волокна можуть впливати на розвиток інтенсивних порушень діяльності серця, що значною мірою попереджується внаслідок лівосторонньої стелектомії.

Активація серцевих симпатичних аферентних волокон може зумовлювати посилення еферентної симпатичної активності при розвитку патологічного процесу в серці. У дослідках на спінальних кішках за умов ваготомії

було показано, що у відповідь на зниження тиску в лівій коронарній судині поряд із підвищенням системного артеріального тиску спостерігається збільшення еферентної симпатичної активності в центральних кінцях лівої з'єднальної гілки T_h3 або лівого нижнього серцевого нерва [10]. Однак вплив подразнення симпатичних рецепторів, який проявляється посиленням як аферентної, так і еферентної симпатичної активності, відмічається як правило у спінальних тварин. Також показано [18], що у тварин з інтактним спинним мозком, за умов ваготомії з ізольованими каротидними синусами та низьким вихідним рівнем еферентної симпатичної активності оклюзія як огинаючої, так і низхідної гілки лівої коронарної судини не змінювала еферентну симпатичну активність. За аналогічних умов у спінальних тварин ця активність збільшувалася, що свідчить про наявність гальмівних бульбоспінальних низхідних впливів на збуджуючий симпато-симпатичний кардіальний рефлекс. Ці дані підтверджено і в наших дослідах. За допомогою методу паралельної реєстрації імпульсної активності серцевих аферентних вагусних, аферентних та еферентних симпатичних нервів при моделюванні рефлекторних кардіогенних реакцій та локального імунного пошкодження серця було встановлено, що симпато-симпатичний рефлекс дійсно існує не лише у ваготомованих тварин, але й у тварин з інтактними блукаючими нервами, та в останньому випадку він трансформується внаслідок низхідних впливів з боку бульбарного центру та реалізується як депресорний або фазний — депресорно-пресорний рефлекс [5].

При переважній стимуляції механорецепторів — це вагусно опосередкований депресорний рефлекс, а при хімічної стимуляції — фазний рефлекс з досить інтенсивною стимуляцією симпатичних аферентів. Отже, кінцевий результат кардіогенного рефлекторного впливу залежить від переважного включення тієї чи іншої аферентної системи серця.

Дані про підвищену хемочутливість симпатичних серцевих аферентних закінчень існують і в літературі як припущення, що активація цих рецепторів за умов дії біологічно активних речовин можлива при переважній їх аплікації на поверхню серця, що свідчить про значення такого фактора, як розподіл чутливих закінчень вагусної та симпатичної природи у серці. З іншого боку, факт переважної хемочутливості симпатичних волокон може зіграти визначальну роль у формуванні кардіогенних рефлекторних впливів при розвитку вогнища пошкодження в серці, коли порушення механічної діяльності серця супроводжуються накопиченням біологічно активних речовин. З цієї точки зору важливим є питання про те, яким чином змінюється активність серцевих рецепторів при розвитку пошкодження та якою мірою пошкодження впливають на їх функціональний стан. Розвиток пошкодження серця, його розповсюдженість — ці фактори вивчалися за допомогою функціональних, морфологічних та біохімічних методів як при ішемічному пошкодженні серця [27], так і при інфарктоподібному імунному [38]. Однак досі неясно, якою мірою пошкоджуючі впливи змінюють стан чутливих закінчень. Відомо, що пошкодження первинних аферентних нейронів вагуса, які розташовані в *g.nodosum* може призвести до зникнення вагусноопосередкованого рефлексу Бецольда—Яриша [55]. Цей факт дозволяє висунути гіпотезу, що і пошкодження чутливих закін-

чень у серці, які є аферентною ланкою цього рефлексу, здатне також модифікувати цю реакцію.

Деякі автори свідчать про те, що коронарна оклюзія призводить до тимчасової денервації серця [24, 37], ступінь якої буде визначатися як розповсюдженням ділянки пошкодження, так і розподілом рецепторів у серцевому м'язі [7]. Залежно від поширення ішемії таким чином буде збережена або зникне активність рецепторів, а також їх функціональне значення для формування подальших рефлексорних реакцій.

В наших досліджах було встановлено [43], що розвиток локального інфарктоподібного вогнища пошкодження імунного генезу протягом години супроводжується ослабленням або зникненням депресорних рефлексів вагусної природи, що підтверджується відповідними змінами імпульсної активності вагусних серцевих нервів: зменшується частота імпульсації, змінюється характер (pattern) розрядів та знижується їх амплітуда. Певний рівень активності зберігається завдяки низькоамплітудній імпульсації. Феномен зникнення активності вагусних чутливих нервів узгоджується з ультраструктурними змінами в серцевому м'язі при розвитку пошкодження та часовим розвитком патологічного процесу: від субендокардіальної до субепікардіальної зони [27, 38]. А, як відомо, зона переважної локалізації вагусних чутливих закінчень знаходиться саме в субендокардіальній ділянці. Деякі автори [24] також показують, що субендокардіальна ішемія призводить до пригнічення вагусних депресорних рефлексів. З іншого боку, аплікація фенолу на епікард (епікардіальна денервація) призводить до зникнення пресорних симпатичних рефлексів [6, 7]. Отже, слід припустити, що глибина та розповсюженість пошкодження серця, топографія нервових закінчень, а також перевага механічних або метаболічних факторів активації рецепторів — це провідні моменти, які вірогідно будуть визначати механізми включення та формування нервових регуляторних впливів при пошкодженні серця незалежно від генезу пошкоджуючих факторів.

Доказом того, що зникнення депресорних рефлексів при розвитку пошкодження серця реалізується завдяки виключенню саме вагусних чутливих закінчень, були наші дослідження з використанням кардіопротекторних препаратів, зокрема мембраностабілізатора фосфокреатину (лікарська форма «Неотон», фірми «Schiapparelli», Італія). Вперше було встановлено [42], що введення цього препарату до розвитку пошкодження серця призводило до збереження рефлексорних депресорних реакцій, що свідчить про спроможність препаратів такого роду впливати на характер вагусноопосередкованих рефлексів при пошкодженні серця та відкриває можливості для пошуку аналогічних препаратів та їх використання в медичній практиці. Порушення балансу між кардіогенними вагусними та симпатичними регуляторними впливами при розвитку пошкодження таким чином буде призводити до переваги реакцій пресорної спрямованості, що небезпечно для ушкодженого серця. Є окремі дані і про постішемичну дисфункцію симпатичних закінчень [23]. Але ці дані було отримано при непрямій оцінці через зникнення пресорних ефектів без характеристик змін нервової симпатичної активності. В наших досліджах було використано більш тонкий індикатор оцінки формування рефлексорних реакцій, а саме безпосередній

аналіз змін нервової активності у зіставленні зі зрушеннями системних реакцій та серцевої діяльності, але дисфункції симпатичних аферентних закінчень не було знайдено.

Під час ішемії міокарда спостерігаються зміни електричної активності щонайменше трьох груп рецепторів: серцевих з вагусними, серцевих з симпатичними аферентами та артеріальних барорецепторів, що призводить до їх певної взаємодії [21, 60]. Відносні зміни активності серцевих та артеріальних рецепторів можуть суттєво варіювати, оскільки зони їх локалізації розташовані в різних ділянках системи кровообігу. Активність рецепторів однієї зони може збільшуватись поряд зі збільшенням, зменшенням та відсутністю змін активності іншої. Наприклад, при гострій гіпертензії активність артеріальних рецепторів може бути достатньо високою, тоді як активність серцевих рецепторів — практично незмінна [60]. З іншого боку при гострій серцевій недостатності переважно активуються вагусні аференти, тоді як активність артеріальних рецепторів зменшується або не змінюється. Інтеграція їх може залежати від таких факторів, як вихідний рівень рецепторної системи, поріг активації рецепторів та їх чутливості [4, 19, 60]. Остання умова може бути домінуючою при пошкодженнях серця.

Слід підкреслити, що дані, які стосуються аферентних систем серця, свідчать про їх виключно важливе значення у пристосувальному керуванні діяльністю органів кровообігу як у нормі, так і за патологічних умов. Ці дані можуть бути фундаментальною основою для розробки методів лікування та діагностики серцевих захворювань. Вже зараз клініцисти приймають до уваги можливість розвитку реакції за типом рефлексу Бецоляда — Яриша при коронарній артеріографії [17], при тромболітичній терапії, яка супроводжується реперфузією [44], в патогенезі запаморочень при аортальному стенозі [36] тощо. Встановлена участь аферентних систем серця в реалізації лікувального ефекту деяких препаратів, наприклад нітрогліцерину [13], алкалоїдів наперстянки [51].

Отже, можна вважати, що функціональний стан серцевих рецепторів, який формує рефлекторні реакції, порушується при розвитку пошкоджень серця, що призводить до зрушень кардіогенних рефлекторних реакцій та до переважного впливу тієї аферентної системи, чутливі закінчення якої менше пошкоджені. Наявність певного ступеня полімодальності чутливих закінчень може бути основою для їх функціонального значення за різних умов. Більший ступінь сприйняття механічних стимулів вагусними закінченнями, а хімічних — симпатичними буде призводити до формування відповідних аферентних впливів на кровообіг. Ці властивості аферентних систем серця, поряд з їх розподілом у серцевому м'язі та диференційованою чутливістю до дії різних біологічно активних речовин, можливо, є визначальним фактором для зрозуміння функціонального значення подвійної аферентної іннервації серця та її ролі при розвитку його патологічних станів.

V. Pavlyuchenko

CARDIOGENIC REFLEXES UNDER CONDITIONS OF HEART INJURY

Analysis of the previous experimental literary data and own authors data about the pattern of cardiogenic reflectory effects during rise and development of the local

injury is represented in this review. The role of double afferent innervation of the heart is discussed and author suggests its mayor functional role under some kind of heart diseases.

*A.A.Bogomoletz Institute of Physiology
National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Мойбенко А.А.* Кардиогенные рефлексy и их роль в регуляции кровообращения. — К.: Наук. думка, 1979. — 273 с.
2. *Мойбенко А., Павлюченко В.Б., Буряков И.Е., Шабан В.М.* О механизмах развития кардиогенных вагосимпатических рефлексов // Физиол. журн. СССР — 1982. — **68**, №8. — С.1103-1110.
3. *Павлюченко В.Б.* Исследование электрической активности экстра-кардиальных нервов при очаговых (ишемическом и иммунном) повреждениях сердца: Автореф.-дис... канд. биол. наук. — К., 1985. — 28 с.
4. *Павлюченко В.Б., Мойбенко О.О., Лисиненко В.В.* Деякі механізми формування кардіогенних аферентних впливів після розвитку локального імунного пошкодження серця // Фізіол. журн. — 1992. — **38**, №4. — С.3-9.
5. *Шабан В.М., Павлюченко В.Б.* О природе кардиогенных симпатосимпатических рефлексов при очаговых повреждениях сердца // Физиол. журн. СССР им. И.Сеченова. — 1988. — **74**, №3. — С.382-389.
6. *Barber M., Mueller T., Davies R., Zipes D.* Phenol topically applied to canine left ventricular epicardium interrupts sympathetic but not vagal afferents// *Circulat. Res.* — 1984. — **55**, №2. — P.532-544.
7. *Barber M., Mueller T., Davies R. et al.* Interruption of of sympathetic and vagal-mediated responses by transmural myocardial infarction // *Circulation.* — 1985. — **72**, №2. — P.623-632.
8. *Bishop V., Malliani A., Thoren P.* Cardiac mechanoreceptors. — In: *Handbook of Physiology. The Cardiovascular system, Peripheral circulation and organ blood flow.* — Bethesda, MD: Amer. Physiol. Soc., — 1983. — sect.2, vol. **111**, pt. 2, chapt. 15. — P.497-555.
9. *Brown A.* Cardiac reflexes — In : *Handbook of Physiology: sect.2 ,The cardiovasc.system, The Heart, vol.1.* Ed. by Berne R., Sperelakis N, Geiger S., Amer. Physiol. Soc., Washington D.C. — 1980. — P. 677-689.
10. *Brown A., Malliani A.* Spinal sympathetic reflexes initiated by coronary receptors// *J. Physiol.* — 1971. — **12**, №3. — P.685-705.
11. *Casolo G., Balli E., Taddei T. et al.* Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure // *Amer. J. Cardiol.* — 1989. — **64**. — P.1162-1167.
12. *Coleridge H., Coleridge J.* Cardiovascular afferents involved in regulation of peripheral vessels // *Annu. Rev. Physiol.* — 1980. — **42**. — P.413-427.
13. *Come P., Pitt B.* Nitroglicerine-induced severe hypotension and bradycardia in patients with acute myocardial infarction // *Circulat.* — 1976 — **54**, №4. — P.624-628.
14. *Constantin L.* Extracardiac factors contributing to hypotension during coronary occlusion// *Amer. J. Cardiol.* — 1963 — **11**, №2. — P.205-207.
15. *Di Bona G., Sawin L.* Increased renal nerve activity in cardiac failure: arterial versus cardiac baroreflex impairment // *Amer. J. Physiol.* — 1995. — **268** (1 Pt.2). — P. 112-116.
16. *Donald D., Shepherd J.* Reflexes from the heart and lungs: physiological curiosities or important regulatory mechanisms // *Cardiovasc. Res.* — 1978. — **12**, №8. — P.449-469.
17. *Eckberg D., White C., Joschos J., Abboud F.* Mechanisms mediating bradycardia during coronary arteriography // *J. Clin Invest.* — 1974. — **54**, №6. — P.1445-1461,

18. *Felder R., Thames M.* Interaction between cardiac receptors and sinoaortic baroreceptors in the control of efferent cardiac sympathetic nerve activity during myocardial ischemia in dogs // *Circulat. Res.* — 1979 — **45**, №5. — P.728-736.
19. *Ferrario C.* Neurobiology of arterial and cardiac sensory afferents // *Feder. Proc.* — 1987. — **46**, №1. — P.9-11.
20. *Fox J., Gerasch D., Leonard G.* Left ventricular mechanoreceptors: a haemodynamic study // *J. Physiol.* — 1977. — **273**, №2. — P.405-425.
21. *Hainsworth R.* Reflexes from the heart // *Physiol.Rev.* — 1991. — **71**, №3. — P.617-658.
22. *Hintze Th., Kaley G.* Ventricular receptors activated following myocardial prostaglandin synthesis initiate reflex hypotension, reduction in heart rate, and redistribution of cardiac output in the dog // *Circulat. Res.* — 1984. — **54**, №1. — P.239-247.
23. *Huang H., Pan H., Stahl J., Longhurst J.* Ischemia and reperfusion — sensitive cardiac sympathetic afferents: influence of H₂O₂ and hydroxyl radicals // *Amer. J. Physiol.* — 1995. — **269** (5 pt.2). — H888-901.
24. *Inoue H., Skale B., Zipes D.* Effects of ischemia on cardiac afferent sympathetic and vagal reflexes in dogs // *Ibid.* — 1991. — **255**, Part 2. — P.169-202.
25. *Kaye D., Lefkovits J., Jennigs G. et al.* Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1995. — **26**. — P.1257-1263.
26. *Kaufman M., Baker D., Coleridge H.* Stimulation by bradykinin of afferent vagal C-fibers with chemosensitive endings in the heart and aorta of the dog // *Circulat. Res.* — 1989. — **46**, №3. — P.476-484.
27. *Kloner R., Braunwald E.* Observation on experimental myocardial ischemia // *Cardiovasc. Res.* — 1980. — **4**, №7. — P.371-395.
28. *Kolatat T., Ascanio G., Tallarida R., Oppenheimer J.* Action potentials in the sensory vagus at the time of coronary infarction // *Amer. J. Physiol.* — 1967. — **213**, №1. — P.71-78.
29. *La Rovere M., Bigger Jr., Marcus F. et al.* Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction // *Lancet.* — 1998. — **351**. — P.478-484.
30. *Linden R.* Function of cardiac receptors // *Circulat.* — 1973. — **48**, №3. — P.463-480.
31. *Lombardi F., Sandrone G., Pernpruner S. et al.* Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction // *Amer. J. Cardiol.* — 1987. — **60**, №3. — P.1239-1245.
32. *Ludbrook J.* Cardiovascular reflexes from cardiac sensory receptors // *Austral and N.Z.J. Med.* — 1990. — Aug 20 (4). — P.597-606.
33. *Malliani A.* Cardiovascular sympathetic afferent fibers // *Rev. Physiol., Biochem. and Pharmacol.* — 1982. — **94**. — P.11-73.
34. *Malliani A., Lombardi F., Pagani M.* Functions of afferents in cardiovascular sympathetic nerves // *J. Auton. Nerv. System.* — 1981. — №3. — P.231-236.
35. *Mark A.* Sensitization of cardiac vagal afferent reflexes at the sensory receptors level: an overview // *Fed.Proc.* — 1987. — **46**. — P.36-40.
36. *Mark A., Kioschos J., Abboud F.* Abnormal vascular responses to exercise in patients with aortic stenosis // *J. Clin. Invest.* — 1973. — **52**, №6. — P.1138-1146.
37. *Minishi A.* Vagal cardiopulmonary reflexes after total cardiac deafferentation // *Circulation.* — 1998. — **98**, №23. — P. 2615-2620.
38. *Moibenko A., Sagach V., Popovich L.* Immune injury to heart muscle // *Sov. Med. Rev. Cardiol.* — 1989. — №2. — P.169-202.
39. *Moibenko A., Grabovskii L., Pavlyuchenko V. et al.* Role of NO in coronary and systemic vasodilation following cardiogenic reflexes // *Neurophysiology.* — 1999. — **31**, №1. — P.5-9.
40. *Nganele D., Hintze Th.* Cardiac chemical reflex control of preload in conscious dogs // *Amer. J. Physiol.* — 1990. — **258**, №27. — P.1055-1063.

41. Nolan J., Batin P., Andrews R. et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure. Results of the United Kingdom Heart failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK Heart) // *Circulat.* — 1998. — **98**. — P.1510-1516.
42. Pavlyuchenko V., Popovich L., Kotsyuruba V. et al. Effect of phosphocreatine on the heart nerve structures under conditions of local immune impairment (electrophysiological and neurochemical aspects) // *Neurophysiology.* — 1995. — **27**, №2. — P.110-116.
43. Pavlyuchenko V., Moibenko A., Tumanovskaya L. Cardiogenic reflexes after immune injury of the heart // *Neurophysiology.* — 1995. — **27**, №1. — P.18-25.
44. Robertson D., Holister A., Forman M., Robertson R. Reflex unique to myocardial ischemia and infarction // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1995. — **5**, №1. — P.99B-104B.
45. Schwartz P., La Rovere M., Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for postmyocardial infarction risk stratification // *Circulation.* — 1992. — **85**. — P.177-191.
46. Schultz H., Ustinova E. Cardiac vagal afferent stimulation by free radicals during ischemia and reperfusion // *Clin. and Exp.Pharmacol. and Physiol.* — 1996. — **23**, №8. — P.700-708.
47. Somers V., Abboud F. Neurocardiogenic syncope // *Adv. Intern. Med.* — 1996. — **41**. — P.399-435.
48. Staszewska-Barczak J. Prostanoids and cardiac reflexes of sympathetic and vagal origin // *Amer. J.Cardiol.* — 1983. — **52**. — P.36A-45A.
49. Staszewska-Wooley J., Wooley G. Cardiac nociceptive reflexes: role of kinins, prostanoids, and capsaicin-sensitive afferents // *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* — 1990. — **42**, №3. — P.237-247.
50. Sylven C. Neurophysiological aspects of angina pectoris // *Z. Kardiol.* — 1997. — **86**, suppl. 1. — P.95-108.
51. Thames M., Waickman L., Abboud F. Sensitization of cardiac receptors (vagal afferents) by intracoronary acetylstrophanthidin // *Amer. J. Physiol.* — 1980. — **238**, №3. — H628-635.
52. Thames M., Dibner-Dunlap M., Minishi A., Kinugawa T. Reflexes mediated by cardiac sympathetic afferents during myocardial ischemia: role of adenosine // *Clin. And Exp. Pharmacol. and Physiol.* — 1996. — **23**, №8. — P.709-714.
53. Van Bilsen M. Significance of myocardial eicosanoids production // *Mol. Cell Biochem.* — 1989. — **88**, №1/2. — P.113-121.
54. Veelken R., Glabasnja A., Stetter A. et al. Epicardial bradykinin B2 receptors elicit a sympathoexcitatory reflex in rats // *Hypertension.* — 1996. — **28**, №4. — P.615-621.
55. Verberne A., Lewis S., Jarrot B. Bezold-Jarish reflex is inhibited by excitotoxin-induced destruction of vagal primary afferent neurons // *Eur. J. Pharmacol.* — 1987. — **139**, №3. — P.365-367.
56. Wei S., Adgey A., Pantridge J. Autonomic disturbance at onset of acute myocardial infarction // *Brit. Med. J.* — 1972. — **3**. — P.89-92.
57. Zucker I. Left ventricular receptors: physiological controllers of pathological curiosities? // *Basic Res. Cardiol.* — 1986. — **81**. — P.539-557.
58. Zucker I., Cornish K., Hackley J., Bliss K. Effects of left ventricular receptor stimulation on coronary blood flow in conscious dogs // *Circulat. Res.* — 1987. — **61**, suppl. II. — P.1154-1160.
59. Zucker I. Neural control of the circulation in heart failure and coronary ischemia // *Clin. and Exp. Pharmacol. and Physiol.* — 1996. — **23**, №8. — 685-687.
60. Zucker I., Gilmore J. Aspects of cardiovascular reflexes in pathologic states // *Feder. Proc.* — 1985. — **44**. — P.2400-2407.