

# ОГЛЯДИ

УДК 612.13+612.17+612.178.6

**В. Б. Павлюченко, О. О. Мойбенко, В. В. Даценко**

## **Роль біологічно активних речовин у формуванні кардіогенних рефлексорних впливів на кровообіг**

*В обзоре представлен анализ литературных и собственных данных авторов об участии некоторых эндогенных биорегуляторов (простаглин, брадикинин, оксид азота) в формировании кардиогенных депрессорных рефлексов. Обсуждается возможность существования хемочувствительности вагусных афферентных волокон к действию этих веществ и роль этих биорегуляторов в реализации кардиогенных рефлексорных влияний на кровообращение.*

### **Вступ**

Численні клінічні та експериментальні дослідження довели суттєву роль біологічно активних речовин в реалізації реакцій системи кровообігу у нормі і при деяких видах патології серця [20, 22, 28, 30, 39]. Велика кількість ендогенних речовин, які продукуються при різних станах організму не можуть не впливати на нервові регуляторні механізми за фізіологічних умов. З іншого боку морфо-біохімічні розлади, які виникають при серцевій патології, неодмінно призведуть поряд з порушеннями в діяльності серцево-судинної системи до змін функцій рецепторно-аферентних структур серця та, як наслідок - розладу кардіогенних рефлексів або навпаки - розвитку компенсаторних реакцій організму.

Нині встановлено, що формування кардіогенних регуляторних впливів на кровообіг здійснюється поряд з іншими механізмами (зокрема, змінами механічної діяльності серця скоротливої функції, асинергії скорочень при локальному пошкодженні тощо) [1, 59], за рахунок включення біологічно-активних речовин - ендогенних модуляторів нервової активності на рівні аферентних структур у серці. Концепція про можливу модуляцію кардіогенних рефлексорних впливів на рівні чутливих закінчень [40] підтверджується наявністю нейроактивних субстанцій та їх рецепторів у чутливих нейронах [21]. Вважають також, що механічні та хімічні стимули спроможні прямо активувати вільні нервові закінчення через специфічні рецептори та (-або) механосенситивні іонні канали [10]. Є відомості про вплив на активність серцевих рецепторів вератрину, нікотину, вазопресину, серцевих глікозидів, антагоністів кальцію, вільних радикалів, які утворюються при ішемії - реперфузії [12, 15].

До останнього часу вважалось, що хемочутливість властива лише симпатичним нервовим закінченням у серці. Оскільки нині ця думка вже не є домінуючою та існують підстави вважати і вагусну аферентну систему серця теж до певної міри хемочутливою, слід зосередити увагу саме на цьому питанні.

© В. Б. Павлюченко, О. О. Мойбенко, В. В. Даценко

Вважали [18,26], що більшість вагусних аферентних закінчень у серці мають властивості механорецепторів, але відомі специфічні глобусні тільца, які здатні передавати хеморецепторні сигнали вагусної природи - рефлекс Екштейна [23]. Вірогідно повинні існувати і спеціальні хемочутливі закінчення. Було доведено, що деякі екзогенні хімічні речовини здатні збуджувати вагусні аферентні С-волокна, з яких одні слабо реагують на механічні подразники, а другі не реагують зовсім [9, 18]. Для цієї групи волокон саме і було запропоновано термін "хемочутливі волокна" на відміну від традиційних хеморецепторів [18,33].

Якщо підходити до проблеми хеморецепції серця з точки зору наявності специфічних хемочутливих структур (хеморецепторів) то нема доказів їх існування. На підставі фізіологічних та морфологічних даних можна говорити лише про наявність типових хеморецепторів поблизу устя вінцевих артерій, особливо лівої. Це досить великі гломерулярні утворення з власною васкуляризацією та значною кількістю нервових елементів. Збудження цих утворень є підставою виникнення специфічного кардіогенного гіпертензивного рефлексу [23].

Що стосується можливості специфічної стимуляції власне серцевих рецепторів хімічними речовинами, то це питання потребує особливого обговорення. Основними показниками, які дозволяють визначати істинні хеморецептори є, по-перше, їх здатність реагувати на зміни газового складу крові, зниження парціального тиску кисню та збільшення CO<sub>2</sub>, гіпоксію та ішемію тканин; по-друге, наявність специфічної морфологічної структури; по-третє, можливість стимуляції фізіологічними агентами в надзвичайно малих концентраціях [4]. Для визнання наявності чистої хемочутливості певної групи вагусних волокон необхідно, щоб вони в стані спокою не мали фонові імпульсної активності та збуджувались тільки у відповідь на застосування хімічних речовин або зміни газового складу крові. Відсутність спеціалізованого морфологічного субстрата та реакцій на дію фізіологічних агентів в малих концентраціях, властивих для хеморецепторів, не дозволяє розглядати чутливі закінчення в серці як справжні хеморецептори, і тому термін "хемочутливі волокна" здається більш адекватним. Встановлено, що ці закінчення збуджуються при дії тканинних метаболітів (наприклад, простагландинів та брадикініну), які здатні утворюватися в серці у відповідь на гіпоксію та ішемію міокарда [17, 49, 56].

Закінчення немієлінізованих вагусних С-волокон, які реагують на введення простагландинів, глікозидів та інших лікарських речовин, переважно розташовані в стінці лівого шлуночка. Бейкер та Колерідж [9] установили, що введення в коронарне русло простагландинів активує саме С-волокна рецепторів лівого шлуночка з нерегулярним типом активності. Реакція триває до 5 хв, причому цей ефект не є вторинним до змін тиску в лівому шлуночку, оскільки ті самі волокна стимулювались як PGE<sub>2</sub>, так і PGF<sub>2</sub>, які протилежні за своєю дією на величину тиску у шлуночку. Водночас ні PGE<sub>2</sub>, ні PGF<sub>2</sub> не мають прямого впливу на закінчення мієлінізованих вагусних волокон (рецептори передсердь). Автори припускають, що тільки С-волокна з нерегулярним типом активності відповідають за рефлекторне зниження тиску та уповільнення серцевого ритму, які виникають у відповідь на введення деяких біологічно активних речовин, зокрема брадикініну [33].

Вважають, що функціональне значення "хемочутливих закінчень" вагусної природи та основна їх роль не регуляторна, хоча це припущення існує, а захисна. Ця функція можливо полягає у реалізації рефлексів, які знижують метаболічні потреби міокарда уповільненням ритму та зменшенням постнавантаження на серце, що маї виключне значення у разі розвитку його патологічних станів [23].

Відомо, що при дії біологічно активних речовин, зокрема брадикініну, відмічається суттєва активація аферентних симпатичних волокон із закінченнями в лівому шлуночку [37]. Це збільшення активності відбувається на фоні відсутності суттєвих змін гемодинаміки. В останній час отримано дані про те, що в реакціях вагусних і симпатичних аферентних волокон на введення брадикініну беруть участь простагландини, які здатні потенціювати його дію [43]. Отже, може існувати комплексний вплив різних речовин на чутливі закінчення в серці.

У 80-десятих роках минулого століття було знайдено феномен зниження порогу збудження механочутливих закінчень за рахунок впливу на них хімічних речовин в малих дозах. Це явище отримало назву "феномен сенситизації" [40]. Було встановлено, що при накопиченні ендогенних хімічних речовин, зокрема при порушенні метаболізму в серці, поряд з активацією симпатичних чутливих закінчень спостерігається досить виразна активація вагусних рецепторів. Вважають, що саме за допомогою сенситизації здійснюється модуляція аферентної функції вагусних чутливих закінчень, зокрема при дії вазоактивних пептидів, при включенні іонних механізмів. Цей аспект активно обговорюється останнім часом [2, 29, 35, 69].

Процеси за участю іонних механізмів здатні суттєво впливати на активність серцевих та артеріальних механорецепторів. Наприклад, зменшення рівня позаклітинного кальцію збільшує розряди цих рецепторів. Показано, що блокатор кальцієвих каналів ніфедипін збільшує чутливість серцевих механорецепторів та рецепторів каротидних синусів при впливі механічних стимулів та посилює пригнічення аферентної симпатичної активності [35]. Можливо, що такою дією ніфедипіну можна значною мірою пояснити його терапевтичний ефект: дисфункція механорецепторів при гіпертензії та серцевій недостатності може бути скоригована саме ніфедипіном.

До можливих модуляторів вагусної активності за допомогою сенситизації можна віднести серцеві глікозиди і, зокрема, оубаїн (строфантин G), який може блокувати електрогенний натрієвий насос, що збільшує концентрацію внутрішньоклітинного натрію та знижує мембранний потенціал спокою [29]. Встановлено [69], що оубаїн збільшує чутливість серцевих вагусних рецепторів розтягнення у собак.

З іншого боку, один із вазоактивних пептидів - аргінін-вазопресин (АВП) також здатний сенситизувати серцеві та артеріальні барорецептори до дії механічних стимулів, що можливо є одним з механізмів, за рахунок яких вазопресин може викликати рефлексорне пригнічення симпатичної нервової активності [6]. Той факт, що АВП може зумовлювати сенситизацію рецепторів дозволяє припустити, що і інші вазоактивні пептиди також можуть суттєво впливати на властивості механорецепторів серця [49].

За останні роки склалось уявлення про участь передсердного натрійуретичного фактора (ПНУФ) у формуванні кардіогенних впливів на кровообіг. Так, було показано, що атріопептин III, який є одним з похідних ПНУФ, зменшує частоту серцевих скорочень та пригнічує активність ниркового симпатичного нерва. Ці ефекти блокуються ваготомією, але не атропіном. Вважають, що такий натрійуретичний вплив атріопептину III реалізується рефлекторно за допомогою активації вагусних аферентних волокон та розвитком вазодилатації судин нирок [7].

Докладно відомості про ПНУФ та його властивості наведено деякими авторами [2, 7].

Таким чином, на відміну від тривалий час домінуючої думки про виключну механочутливість вагусних рецепторів можна вважати встановленим наявність певного ступеня хемочутливості в аферентних волокнах цієї системи серця.

Модуляція кардіогенних рефлекторних реакцій на рівні аферентних утворень серця дозволяє поставити питання про взаємозв'язок нервових та гуморальних механізмів як у нормі, так і при розвитку серцевої патології. Особливу зацікавленість з точки зору нейро-гуморальних взаємовідносин нині викликають ейкозаноїди, кініни та оксид азоту. Безумовно, ці речовини не обмежують коло можливих ендогенних модуляторів активності вегетативної нервової системи. Проте слід зосередити увагу на впливі тих ендогенних біологічно активних речовин, які рівною мірою функціонально-значущі як за умов норми, так і при патологічних станах. Саме до таких речовин і відносяться згадані модулятори нервово-рефлекторних реакцій. Ці речовини можуть взаємодіяти і між собою. Діючи комплексно на рівні чутливих закінчень вони є природними стимулами для збудження цих закінчень та формування кардіогенних реакцій.

Назва ейкозаноїди виходить із хімічного визначення похідних жирних кислот. Джерелом багатьох ендогенно виникаючих простагландинів, ендопероксидів, тромбоксану, лейкотрієнів є арахідонова кислота. Існує два основних шляхи метаболізму цієї речовини - циклооксигеназний та ліпоксигеназний. Між цими шляхами існують конкурентні взаємовідносини, що відображається на утворенні основних метаболітів [5, 11, 53].

Продукти циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти - простааноїди (простагландини - ПГ- та тромбоксани) впливають на різні кардіоваскулярні функції як безпосередньо, так і модулюючи нейро-ефекторну передачу. Багатогранна фізіологічна роль ПГ, як вважають [11, 53], пояснюється їх участю в трансформуванні нервових та ендокринних стимулів. Проте механізми дії ПГ не визначені, що пов'язано з їх впливом як на коронарне судинне русло, так і на внутришньосерцеву нервову систему.

Найбільш важливим для серця за умов норми і при патології вважається простациклін (PGI<sub>2</sub>). Його лікувальний ефект неодноразово відмічався при деяких захворюваннях серця та судин, в патогенезі яких суттєву роль відіграє підвищена спрямованість до судинних спазмів та тромбоутворювання, у тому числі внаслідок абсолютної або відносної недостатності продукування самого простацикліну [5].

Однією з властивостей впливу простацикліну є його безпосередня дія на збудливість мембран [потенціал дії, ПД], зміна якого характерна для

порушень серцевої діяльності [11, 36]. Гіпералгестичний ефект, який властивий простацикліну, відносять за рахунок його здатності змінювати чутливість сенсорних закінчень за допомогою запуску метаболічних процесів, які включають активацію аденілатциклази, виділення аденозин-3-5-фосфатциклази (цАМФ) та зміни концентрації кальцію в ділянці нервових терміналей, що у свою чергу призводить до зниження порога збудливості цих закінчень. Даний аспект дії простацикліну привертає увагу з точки зору як можливого модулюючого, так і сенситизуючого впливу цієї речовини на активність аферентних серцевих волокон, які є чутливою ланкою кардіогенних рефлексів. Було доведено [43, 57], що введення простацикліну або стимуляція його синтезу викликає реакції по типу рефлексу Бецоляда - Яриша, тобто по шляху вагосимпатичного рефлексу. Крім того, було зроблено спробу прояснити, чи може хімічна стимуляція вагусних аферентних волокон простацикліном контролювати переднавантаження незалежно від інших складових - частоти серцевих скорочень, післянавантаження, скоротливості [45, 46].

Проте ці дослідження не прояснюють питання коли саме реакція визначається нервовим або гуморальним компонентом, реалізується вона як рефлекторна або пов'язана з безпосередньою дією речовини і якою мірою дія речовини впливає на характер нервової імпульсної активності, яка формує рефлекторну реакцію. Відомо [11], що простациклін може виділятися *in vivo* в нормоксичному серці. Концентрація його така, що може викликати вазодилаторний ефект, що зумовлює його значення не тільки при патології, але і за фізіологічних умов.

Для оцінки ролі простацикліну в регуляції серцево-судинної системи активацією серцевих нервів необхідно враховувати можливі ефекти вихідної речовини його синтезу (арахідонова кислота), стимуляторів його утворення (брадикінін, серотонін, гіпоксія), а також інгібіторів його утворення. Саме блокування синтезу простацикліну є одним з можливих підходів до визначення його ролі в реалізації кардіогенних впливів.

При безпосередній реєстрації аферентної активності серцевих нервів нами було проведено дослідження можливої модулюючої дії простацикліну на вагусні аферентні утворення серця за умов активації та блокування його синтезу при відтворенні кардіогенних рефлексів [47]. На фоні введення індометацину суттєво послаблюється або зовсім відсутня добре відома депресорна реакція на введення вератрину. Ослаблена реакція на введення вератрину зберігається протягом 1, 5 год з моменту введення індометацину. Лише на кінець другої години реакція відновлюється практично до контрольного рівня. Повторне введення індометацину супроводжується аналогічним ефектом. Однак внутрішньокоронарне введення вератрину сумісно з простацикліном сприяє проявленню депресорної реакції, незважаючи на вплив індометацину. Відомості про те, що гіпотензія та брадикардія при введенні вератрину посилюється інфузією простацикліну, є і в літературі [67].

Проведені дослідження дозволили припустити, що у розвитку кардіогенних депресорних реакцій діє комплексний механізм, який включає реалізацію нервових регуляторних впливів, сенситизацію чутливих закінчень внаслідок дії ендогенних субстанцій та їх прямиї вплив на периферичні судини. Такою субстанцією, можливо, є і простациклін, який може бути гуморальним

компонентом вагусно-опосередкованих депресорних рефлексів та природним модулятором цих рефлексів за фізіологічних умов. Думка про це вже дискутується деякими авторами [31] та підтверджується нашими дослідженнями [47].

Можна припустити, що за фізіологічних умов для формування кардіогенних рефлекторних реакцій найбільш значущими можуть бути продукти циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зокрема простагліцилін, який за його функціональними властивостями може мати виразну спорідненість саме з парасимпатичною аферентною системою серця, будучи природним гуморальним компонентом нейрогенних реакцій. З другого боку, при серцевій патології, коли відбувається зміна у функціонуванні вагусних волокон та інколи їх виключення, що було встановлено в наших дослідженнях раніше [48], домінуючу роль в розвитку кардіогенних рефлексів відіграє симпатична аферентна система серця, простагліцилін може бути стримуючим фактором, що попереджає розвиток генералізованих пресорних реакцій. Як за фізіологічних умов, так і при серцевій патології блокування синтезу простагліциліну призводить до пригнічення депресорних рефлексів та, як наслідок, до зникнення компенсаторних реакцій периферичних судин.

Серед великої кількості кінінів особливу увагу привертає брадикінін, який поряд з його специфічними властивостями формування рефлекторних реакцій, як вже було згадано може посилювати синтез простагліциліну. Брадикінін - поліпептид з вазодилаторними та алгестичними властивостями. Виділяючись в ішемізованому міокарді та сприяючи утворенню простагліцилінів, ця речовина, діючи безпосередньо або комплексно з простагліцилінами, збуджує чутливі закінчення як природний стимул, зокрема для симпатичних аферентних волокон, які сигналізують про біль у разі виникнення ішемії [44, 58, 61].

Кардіоваскулярні ефекти брадикініну залежать від способу його введення. Так, внутрішньовенне введення викликає вазодилаторний ефект за рахунок прямого зменшення периферичного опору [37], аплікація його на епікард викликає рефлекторне збільшення тиску та частоти серцевих скорочень за рахунок включення симпатичних впливів [43, 56], а введений внутрішньокоронарно брадикінін сприяє реалізації вагусно-опосередкованого депресорного рефлексу зі зменшенням тиску та частоти серцевих скорочень [44]. Вважають, що рефлекторний механізм цієї реакції аналогічний до рефлексу Бецьольда - Яриша [31, 44].

Слід відмітити, що ефекти впливу брадикініну відповідають розподілу чутливих закінчень аферентних систем серця та відповідно реалізуються як рефлекторні реакції за участю тієї або іншої аферентної системи: епікардіальна аплікація сприяє формуванню пресорних реакцій за участю симпатичних аферентних волокон, тоді як внутрішньокоронарне введення депресорних, тобто вагусного походження.

Ефекти брадикініну опосередковані певною мірою простагліциліном [62]. Показано, що збудження симпатичних аферентних волокон при епікардіальній аплікації брадикініну за умов серцевої недостатності відвертається введенням блокатора циклооксигенази та синтезу простагліциліну індометацином [61]. З другого боку, як засвідчили результати

наших дослідів, при цій блокаді та у здорових тварин усувається депресорна фаза реакції при внутрішньокоронарному введенні брадикініну, яка опосередкована активацією вагусних аферентних волокон [47].

Нині особливу увагу привертає оксид азоту, який є вазодилатором, та синтезується з амінокислоти L-аргініну за допомогою деяких ферментів [27, 42].

З'ясування ролі оксиду азоту (NO) не було пов'язано з діяльністю нервової системи. Початком "історії" NO можна вважати відмічений у 1980 р. факт, що дія деяких вазодилаторів (ацетилхоліну, брадикініну) не реалізується без або за умов пошкодження ендотелію судин (так звані ендотелійзалежні вазодилатори). Було встановлено фактор, який здійснює згаданий ефект ендотелію (EDRF), природа якого була неясною поки не було визначено, що цей фактор являє собою саме оксид азоту [25, 27]. Потім було показано, що NO синтезується не тільки в ендотеліальних, але і в багатьох інших клітинах, тканинах, органах, у тому числі і в нервовій системі [25, 42, 60]. Оксид азоту задовольняє основним критеріям нейропередавача та/або вторинного посередника (месенджера): наявність синтезуючих ферментів у відповідних нейронах, здатність відтворювати ефекти стимуляції відповідних нервів та блокування цих ефектів інгібуванням ферментів їх біосинтезу [3, 13, 42].

Існують дані про локалізацію нейронального ізоензиму NOS-1 в *g.nodosum*, де розташовані первинні аферентні нейрони блукаючого нерва, однак NOS-нейронів у серці досить мала кількість [60], що дозволяє вважати зв'язок NO з екстракардіальною нервовою системою більшою мірою суттєвим, ніж з внутрішньосерцевою.

За останні роки встановлено, що NO бере участь у механізмах нервового контролю деяких автономних функцій організму, зокрема кровообігу [51, 63]. Доведено, що N-метил-L-аргінін (інгібітор NOS) при системному введенні збільшує активність вазоконстрикторного симпатичного ниркового нерва [51, 65]. Подібні результати було отримано при введенні інгібітора NOS у велику цистерну мозку. Центральна дія N-метил-L-аргініну у анестезованих щурів проявлялась у значному збільшенні кров'яного тиску та суттєвим посиленням активності симпатичного ниркового нерва [34]. Ці дані дозволили авторам зробити висновок, що NO бере участь у центральній регуляції кровообігу, пригнічуючи активність центральних симпатозбуджувальних нейронів, які здійснюють низхідний контроль симпатичних прегангліонарних нейронів спинного мозку. Проте дослідження інших авторів [52] показали, що введення донора NO нітропрусіду натрію або попередника NO-L-аргініну в каудальну частину вентральних відділів довгастого мозку анестезованим кішкам збільшує активність ниркового симпатичного нерва та підвищує кров'яний тиск, а введення цих речовин в ростральну частину вентральних відділів знижує тиск та пригнічує активність ниркового нерва.

Таким чином, дія NO на рівні центральних утворень дозволяє припустити його вплив на реалізацію центрально-замкнених рефлексів, зокрема вагусної природи. Вважають також, що пригнічення периферичної симпатичної вазоконстрикції є одним з найважливіших депресорних механізмів при дії NO *in vivo* [65].

Щодо ролі NO в реалізації рефлексорних реакцій, відомо, що після пригнічення NOS за допомогою L-NNA парасимпатична, холінергічна

дилатація коронарних судин при каротидних хеморефлексах значною мірою зменшувалась [54]. Це дозволяє припустити, що активація NOS відіграє важливу роль в еферентному шляху парасимпатичної коронарної вазодилатації. Відомо також, що NO бере участь у виникненні дилатації коронарних судин при класичному рефлексі Бекольда - Яриша - внутрішньовенному введенні вератрину наркотизованим собакам [66]. Крім цієї праці, достовірні дані про роль NO в дилаторних реакціях коронарних судин при кардіогенних рефлексах практично відсутні.

Відомо, що пригнічення периферичної вазоконстрикції виникає при реалізації ефектів подразнення серцевих рецепторів і, зокрема, внаслідок збудження рецепторів лівого шлуночка як кардіогенний ваго-симпатичний рефлекс [1]. Однак не існує даних про роль NO в розвитку дилатації коронарних судин та гіпотензії при формуванні кардіогенних рефлекторних впливів. Слід зауважити, що відомостей про вплив блокування NOS на кардіогенні рефлекси при збудженні безпосередньо серцевих рецепторів за фізіологічних умов і при серцевій патології теж немає.

Уперше за умов гострих дослідів на наркотизованих собаках без розтину грудної порожнини з використанням нового методу подвійної катетеризації коронарних судин та периферичного судинного русла нами було встановлено [41], що блокада NO зменшує або взагалі призводить до зникнення вазодилатації коронарних та периферичних (стенових) судин при реалізації кардіогенних рефлекторних впливів (збудження серцевих рецепторів внутрішньокоронарним введенням вератрину, катехоламінів). Адренергічна стимуляція серця, як відомо, внаслідок посилення скоротливої активності міокарда призводить до виникнення кардіогенного депресорного рефлексу та дилатації периферичних судин. Оскільки цей рефлекс, як вважають [1] відтворює баланс між серцевим викидом та тонусом периферичних судин, а блокада продукції оксиду азоту при адренергічному посиленні скоротливої активності практично повністю виключає периферичну вазодилатацію слід вважати, що NO-залежні рефлекторні механізми можуть відігравати суттєву роль у рефлекторній саморегуляції кровообігу, опосередкованої включенням кардіогенних рефлексів, зокрема вагусної природи. Крім того, при моделюванні гострої ішемії міокарда в цих дослідях було встановлено, що це блокування призводить до посилення вазоконстрикторних реакцій, які в свою чергу зникають після  $\alpha$ -адреноблокади фентоламіном [41].

Отже, існує вірогідність подвійного механізму впливу NO на периферичну вазодилатацію при кардіогенних рефлексах - пригнічення центрального симпатичного тону та/або периферичне інгібування симпатичних нервових впливів, що передбачає роль NO-залежних кардіогенних рефлексів при пошкодженнях серця. Можна висловити думку про переважний зв'язок NO-опосередкованих реакцій саме з кардіогенними рефлексами вагусної природи, оскільки є відомості, що інгібування NOS мало впливає на вазомоторні реакції при синокаротидних рефлексах [63].

Поряд з його безпосереднім впливом на формування кардіоваскулярних реакцій оксид азоту (NO) розглядається з точки зору взаємодії з простагліцином [67], особливо за умов серцевої недостатності, а також з ефектами брадикініну [61]. NO-опосередковані реакції суттєво зменшуються при серцевій



недостатності [54]. Було встановлено [19, 63], що реакції ниркового нерва на епікардіальну аплікацію брадикініну у тварин з серцевою недостатністю незначно пригнічувались інгібітором NO-синтази - L-NAME, тоді як у тварин контрольної групи без проявів недостатності ці реакції суттєво пригнічувались. Автори роблять висновок, що ефекти брадикініну за умов норми опосередковані оксидом азоту. Але з іншого боку існує думка, що NO може бути гіпотензивним компонентом, але не медіатором кінінопосередкованої гіпотензії [32].

Незважаючи на те, що ці висновки досить суперечливі, необхідно зазначити, що поряд з існуванням безумовного взаємозв'язку нервових та гуморальних механізмів при реалізації вазомоторних реакцій, слід враховувати можливу взаємодію різних біологічно активних речовин між собою. Щодо оксиду азоту, то припускають, що його участь у фізіологічних реакціях особливо виражена відносно ефектів брадикініну, а при серцевій недостатності, коли утворення NO знижено [42, 50, 54], реакції на брадикінін реалізуються за участю простагліцину [61]. Проте саме така взаємодія цих речовин потребує подальших досліджень та доведень.

Слід зауважити, що в останні роки все частіше висловлюється думка, що участь центральних та периферичних, зокрема ендотеліальних механізмів NO-опосередкованих реакцій відрізняється у різних видів тварин [8, 64]. Це було підтверджено і нашими дослідженнями. Так, нами встановлено [41], що системне інгібування NOS за допомогою LNNA, яке блокує кардіогенні депресорні рефлекси у собак, є неефективним у щурів. Депресорні кардіогенні рефлекси, зокрема на введення вератрину щурам, після системної блокади продукції NO не тільки не зменшуються, а навіть посилюються. Гальмування депресорних реакцій відбувається тільки після специфічної блокади нейрональної NOS за допомогою 7-NI (7-нітроіндазолу).

Поглиблення депресорних рефлексів у щурів також було показано при відтворенні у цих тварин гіпертензивних станів внаслідок хронічного впливу інгібітора NOS-L-NAME [8]. Цей факт може свідчити про важливу роль NO-залежних механізмів в патогенезі гіпертензивних станів та пов'язаних з цим порушень серцевої діяльності. Відомо, однак, що у щурів значно вищий, ніж у інших тварин (собак, котів) серцевий ритм та певною мірою артеріальний тиск і, можливо, тонус нервових ланок (тобто рівень вихідної нервової активності). Вірогідно, ці фактори спроможні бути основою для зрозуміння видових розбіжностей в рефлекторних реакціях, зокрема за участю оксиду азоту.

Таким чином, дані літератури та наші власні дослідження дозволяють припустити, що досить чіткі уявлення 50-70-х роках XX століття про відсутність справжніх хеморецепторів в міокарді [15, 22, 18] поступово змінюються в напрямку визнання полімодальної (механорецепторної, хеморецепторної тощо) функції рецепторно-аферентних структур у міокарді. Особливо це можна віднести до чутливих закінчень тонких немієлінізованих аферентних волокон у міокарді лівого шлуночка серця. Але такі уявлення про функцію рецепторів міокарда потребують деяких коментарів.

"Старі" уявлення [1, 59, 18] про головну роль механорецепції в реалізації кардіогенних вагусних рефлексів базувались на двох фундаментальних фактах. По-перше, відсутністю реакції вагусних аферентів при змінах газового

складу крові, а також відсутністю змін імпульсної активності в цих аферентах при проходженні таких сильних подразників, як нікотин, ціаніди, лобелін через порожнини серця [1, 15, 22]. Навіть ішемія міокарда, якщо вона не супроводжувалась явищами асинергії скорочень міокарда [48] не призводила до суттєвих змін імпульсації в вагусних аферентних волокнах. По-друге, відсутністю в міокарді типових для хеморецепторів морфологічних утворень, зокрема тотожних до синокаротидних гломусів. Трохи пізніше на "вході" в судини серця, в проксимальних відділах головних розгалужень (гілок) лівої коронарної артерії (особливо низхідної гілки) були виявлені утворення, які можна було розглядати як хеморецепторні гломуси, а гіпоксія, ішемія цих ділянок, а також локальне введення серотоніну, лобеліну, ціанідів викликало типовий гіпертензивний рефлекс та посилення дихання [1, 23]. Але це також суттєво не змінило уявлень про відсутність справжніх хеморецепторів в серці тому, що описані гломуси скоріш належать до аортальних хеморецепторних утворень і лише постачаються кров'ю з малих гілочок коронарних судин.

Водночас, відкриття нових біологічних регуляторів (простаноїдів, особливо простагліну, кінінів, оксиду азоту) активаторів та інгібіторів їх синтезу та їх інтенсивне вивчення дало змогу зробити висновки про можливу роль біологічно активних речовин - продуктів метаболізму в реалізації кардіогенних вагусних рефлексів. Можна припустити принаймні три шляхи реалізації цих впливів. По-перше, безпосереднє подразнення аферентних вагусних чутливих закінчень внаслідок утворення великої кількості метаболітів (наприклад, простаноїдів, продуктів деградації фосфоліпідів мембран при ішемії, гострому інфаркті міокарда, імунних ураженнях серця), по-друге - сенситизацію - підвищення механочутливості вагусних аферентів біологічно активними речовинами до змін кардіодинаміки за тих самих умов або зниження порогу їх збудливості, по-третє, участь біологічно активних речовин (оксиду азоту, оксиду вуглецю та тощо) в реалізації кардіогенних вагусних рефлексів на рівні центральних ланок (у стовбурі мозку та спинному мозку).

Дані, отримані в останні роки, які свідчать про значний вплив блокади продукції NO на величину саме кардіогенних депресорних рефлексів вагусного походження і водночас відсутність такого впливу на аналогічні барорефлекси з рецепторів каротидного синуса, дозволяють припустити переважний зв'язок між кардіогенними рефлексами вагусної природи і системою оксиду азоту.

Отже, особливості активації та реалізації кардіогенних рефлексів за допомогою біологічно активних речовин важливі для розуміння загальних принципів рефлекторної регуляції кровообігу та потребують подальших досліджень.

**V.Pavlyuchenko, A.Moibenko, V.Datzenko**

### **THE ROLE OF BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES IN FORMATION OF CARDIOGENIC REFLECTORY EFFECTS ON CIRCULATION**

Analysis of the literary and own authors data about the participation some endogenous bioregulators (prostacyclin, bradykinin, nitric oxide ) in the cardiogenic depressor reflexes formation is represented in this review. Possibility of chemosensitivity of the

vagal afferent fibers for this substances and its role in the formation of cardiogenic effects on circulation is discussed.

*A.A.Vogomoletz Institute of Physiology National Academy of Science of Ukraine, Kiev*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Мойбенко А.А.* Кардиогенные рефлексy и их роль в регуляции кровообращения. - К.: Наук.думка, 1979. - 259 с.
2. *Мойбенко А.А., Павлюченко В.Б.* Сердце как эндокринный орган // Физиол. журн. - 1990. - 36, N 3. - С.99-109.
3. *Реутов В.П.* Цикл окиси азота в организме млекопитающих // Усп. биол. химии. - 1995. - 35. - С.189-228.
4. *Черниговский В.Н.* Интерорецепторы. - М., Медгиз, 1960. - 659 с.
5. *Чернов Ю., Батущева Г., Васин М.* Физиологическая роль и фармакологическая коррекция эффектов простаноидов и лейкотриенов // Фармакология и токсикология. - 1990. - 53, N 6. - С.64-71.
6. *Abhoud F., Aylward P., Floras J., Gupta B.* Sensitization of aortic and cardiac baroreceptors by arginine vasopressin in mammals // J.Physiol. - 1986. - 377, N 3. - P.252-265.
7. *Ackerman W., Irizawa T., Milojevic S., Sonnenberg H.* Cardiovascular effects of atrial extracts in anesthetized rats // Can. J. Physiol. Pharmacol. - 1984. - 62. - P.819-826.
8. *Araujo M., Baker L., Cabral A., Vasquez E.* Inhibition of nitric oxide synthase causes profound enhancement of the Bezold-Jarish reflex // Amer.J.Hypertens. - 1998. - 11 (Pt.1). - P.66-72.
9. *Baker D., Coleridge H., Coleridge J., Nedrum R.* Search for a cardiac nociceptor: stimulation by bradykinin of sympathetic afferent nerve endings in the heart of the cat // J.Physiol. 1980. - 306, N 2. - P.519-536.
10. *Berthoud H., Neuhuber W.* Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system // Autonomic Neuroscience : Basic and Clinical. - 2000. - 85. - P.1-17.
11. *Bilsen M. van.* Significance of myocardial eicosanoids production // Mol.Cell Biochem. - 1989. - 88, N 1-2. - P.113-121.
12. *Bishop V., Hasser E.* Physiological role of ventricular receptors. - In: Cardiogenic Reflexes. Ed. by P.N.H.McWilliam and D.Mary., Leeds, UK: Oxford. - 1987. - P. 62-73.
13. *Bredt D.S., Snyder S.H.* Nitric oxide a novel neuronal messenger // Neuron. - 1992. - 8, N 1. - P.3-11.
14. *Brotan T., Miyashiro J., Moncada S., Feigl E.* Role of endothelium - derived relaxing factor in parasympathetic coronary vasodilation // Amer. J.Physiol. - 1992. - 262-H1579-1584.
15. *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.
16. *Chowdhary S., Townend J.* Role of nitric oxide in the regulation of cardiovascular autonomic control // Clin. Sci. - 1999. - 97. - P.5-17.
17. *Clozel J., Pisarri T., Coleridge H., Coleridge J.* Reflex vasodilatation evoked by chemical stimulation of cardiac afferent C-fibres in dogs // J.Physiol. - 1990. - 428, N 2. - P.215-232.
18. *Coleridge H., Coleridge J.* Cardiovascular afferents involved in regulation of peripheral vessels // Annu. Rev. Physiol. - 1980. 42. - P.413-427.
19. *Conlon K., Collins T., Kidd S.* Nitric oxide and the vagal control of the heart // J.Autonom. Nerv. Syst. - 1997. - 65. - P.88-92.
20. *De Bold A.* Atrial natriuretic factor: an overview // Fed. Proc. - 1986. - 45,N7. - P.2081-2085.

21. *Diz D., Barnes K., Ferrario C.* Functional characteristics of neuropeptides in the dorsal medulla oblongate and the vagal nerve // *Fed. Proc.* - 1987. - 46, N 1. - P.9-11.
22. *Donald D., Shepherd J.* Reflexes from the heart and lungs: physiological curiosities or important regulatory mechanisms // *Cardiovasc. Res.* - 1978. - 12, N 8. - P.449-469.
23. *Eckstein R.W.* The aortic bodies supplied by coronary arteries in the dog. Their contribution to the hypertensive response that follows serotonin injections // *Circ.Res.* - 1977. 41, N 1. - P.46-50.
24. *Ferrario C.* Neurobiology of arterial and cardiac sensory afferents // *Fed.Proc.* - 1987. - 46, N 1. - P.9-11.
25. *Forstermann U.* Biochemistry and molecular biology of nitric oxide synthases // *Arzneimittelforschung.* - 1994. - 44, N 3A. - P.402-407.
26. *Fox J., Gerasch D., Leonard G.* Left ventricular mechanoreceptors: a haemodynamic study // *J.Physiol.* - 1977. - 273, N 2. - P.405-425.
27. *Furchgott R.F., Zawadzky J.V.* The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature.* - 1980. - 288, N 5789. - P.373-376.
28. *Gauer O., Henry J.* Neurohormonal control of plasma volume. - In: *International Rev. of Physiol., Cardiovasc. Physiol.* 11., ed. by A.Guyton and A.Cowly. Baltimore, MD, University Park. 1976. - 9. - P.145-190.
29. *Gillis R., Quest J.* Neural action of digitalis // *Annu.Rev.Med.* - 1978. - 29. - P.73-79.
30. *Hainsworth R.* Reflexes from the heart // *Physiol.Rev.* - 1991. 71, N 3. - P.617 -658.
31. *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, N 1. - P. 239-247.
32. *Junrussirikul P., Dinerman J., Dawson T.* et al. Interaction between neuronal nitric oxide synthase and inhibitory G protein activity in heart rate regulation in conscious mice // *J.Clin.Invest.* - 1998. - 102. - P.1279-1285.
33. *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. - P.476-484.
34. *Knowles R.J., Palacios M., Palmer R.M.J., Moncada S.* Nitric oxide in the brain -In: *Nitric oxide from L-arginine, a Bioregulatory system.* *Experta Medica, Amsterdam, New York, Oxford.* - 1990. - P.139-147.
35. *Kunze D., Orlea C.* The influence of calcium and potassium on atrial receptor discharge -In: *Arterial baroreceptors and hypertension.* Ed. P.Sleight., New York: Oxford University Press. - 1980. - P. 88-90.
36. *Lefer A.* Prostacyclin a potentially valuable agent of preserving ischemia // *Science.* - 1978. - 200, N 4337. - P.52-55.
37. *Lombardi F., Della Bella P., Casati R., Malliani A.* Effects of intracoronary administration of bradykinin on the impulse activity of afferent sympathetic myelinated fibers with left ventricular endings in the cat // *Circulat. Res.* - 1981. 48, N 1. - P. 69-75.
38. *Lowenstein C.J., Snyder S.H.* Nitric oxide, a novel biologic messenger // *Cell.* - 1992. - 70, N 5. - P.705-707.
39. *Malliani A.* Cardiovascular sympathetic afferent fibers // *Rev.Physiol.Biochem.Pharmacol.* - 1982. - 94. - P.11-73.
40. *Mark A.* Sensitization of cardiac vagal afferent reflexes at the sensory receptors level: an overview // *Fed.Proc.* - 1987. 46. - P.36-40.
41. *Moibenko A., Grabovsky L., Pavlyuchenko V., Datsenko V.* Role of NO in coronary and systemic vasodilation following cardiogenic reflexes // *Neurophysiology.* - 1999. - 31, N 1. - P. 8-13.
42. *Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A.* Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* - 1991. - 43, N 2. - P.109-142.

43. *Nerdrum T., Baker D., Coleridge H., Coleridge J.* Interaction - of bradykinin and prostaglandin E 1 on cardiac pressor reflex and sympathetic afferents // *Amer. J.Physiol.* - 1986. - 250. - R815-R822.
44. *Neto F., Brazil J., Antonio A.* Bradykinin-induced coronary chemoreflex in the dog // *Naunyn- Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.* - 1974. - 283. - P.135-142.
45. *Nganele D., Hintze Th.* Cardiac chemical reflex control of preload in conscious dogs // *Amer.J.Physiol.* - 1990. - 258, N 27. P.1055-63.
46. *Nolan P.,Luk D.,Staszewska-Woolley J.* Participation of prostanoids in chemical activation of the pericardial pressor reflex in dogs // *Clin. Exp.Pharmacol.Physiol.* - 1985. - 12, N 1. P.25-35.
47. *Pavlyuchenko V., Moibenko A.* Effect of indomethacin-induced inhibition of arachidonic acid metabolism on the development of cardiogenic reflexes // *Neurophysiology / Neurophysiologia.* 1996. - 28,N1. - P.53-61.
48. *Pavlyuchenko V.,Moibenko A.,Tumanovskaya L.* Cardiogenic reflexes after immune injury of the heart // *Neurophysiology,* - 1995. - 27,N1. - P.18-26.
49. *Potter E.* Peptides involved in neural control of the heart // *Proc. Austral. Physiol. Pharmacol.Soc.* - 1991. - 22, N 1. - P.73-78.
50. *Riegger A.* Role of neuroendocrine mechanisms in the pathogenesis of heart failure // *Basic Res.Cardiol.* - 1991. - 86,Suppl.3. - P.125-131.
51. *Sakuma I., Togashi H., Yoshioka M.* et al. N 5G 0-Methyl-L-arginine, an inhibitor of L-arginine-derived nitric oxide synthesis, stimulates renal sympathetic nerve activity in vivo - a role for nitric oxide in the central regulation of sympathetic tone // *Circulat. Res.* - 1992. - 70, N 3. - P.607-611.
52. *Shapoval L.,Sagach V.,Pobegailo L.* Nitric oxide influences on ventrolateral medullary mechanisms of vasomotor control in the cat // *Neuroscience Lett.* - 1991. - 132. - P.47-50.
53. *Shimizu T.,Wolfe L.* Arachidonic acid cascade and signal transduction // *J. Neurochem.* - 1990. - 55, N 1. - P.1-15.
54. *Smith C., Sun D., Hoegler C., Roth B.* et al. Reduced gene expression of vascular endothelial NO-synthase and cyclooxygenase- 1 in heart failure // *Circulat. Res.* - 1996. - 78, N 2. - P. 58-64.
55. *Smith D. Priola D.,Blomquist T.* Substance P modulates autonomic nerve activity in canine hearts // *Amer.J.Physiol.* 1992. - 262. - H1663-H1668.
56. *Staszewska-Barczak J.* Prostanoids and cardiac reflexes of sympathetic and vagal origin // *Amer.J.Cardiol.* - 1983. - 52. - 36A-45A.
57. *Staszewska-Wooley J., Wooley G.* Cardiac nociceptive reflexes, role of kinins,prostanoids and capsaicin-sensitive afferents // *Pol.J.Pharmacol.Pharm.* - 1990. - 42, N 3. - P.237-247.
58. *Thames M., Minishi A.* Reflex responses to myocardial ischemia and reperfusion:role of prostaglandins // *Circulat.* - 1989. - 80. P.1878-1885.
59. *Thoren P.* Role of cardiac vagal C-fibers in cardiovascular control // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* - 1979. - 86. - P.1-94.
60. *Vincent G.* Neurons that say NO // *Trends in Neurosciences.* 1992. - 15. - P.108-113.
61. *Wang Y.* Cardiac sympathetic afferent stimulation by bradykinin in heart failure: role of NO and prostaglandins // *Amer.J.Physiol.* 1998. - 275. - H783-788.
62. *Wang Y., Zucker I.* Cardiac sympathetic afferent reflex in dogs with congestive heart failure // *Amer.J.Physiol.* - 1996. - 271. - R751-756.
63. *Zaninger J.* Role of nitric oxide in the neural control of cardiovascular function // *Cardiovasc.Res.* - 1999. - 43. - P.639-649.
64. *Zaninger J., Seller H.* Species differences in the distribution of nitric oxide synthase in brain stem regions that regulate sympathetic activity // *Brain Res.* - 1997. - 764. - P.265268.
65. *Zaninger J., Czachurski Y., Seller H.* Inhibition of sympathetic vasoconstriction is a major principle of vasodilation by nitric oxide in vivo // *Circulat.Res.* - 1994. - 75, N 6. - P.1073-1077.

66. *Zhao G., Shen W., Xu X.* et al. Selective impairment of vagally mediated, nitric oxide dependent coronary vasodilation in conscious dogs after pacing-induced heart failure // *Circulat.* - 1995. - 91. - P.2655-2663.
67. *Zhao G., Xu X., Ochoa M.* et al. Interaction between prostacyclin and nitric oxide in the reflex control of the coronary circulation in conscious dogs // *Cardiovasc.Res.* - 1996. - 32. P.940-948.
68. *Zucker I., Cheng-Chen J., Wang W.* Renal sympathetic nerve and hemodynamic responses to captopril in conscious dogs| role of prostaglandins // *Amer.J.Physiol.* - 1991. - 260, N 29. - P. H260-266.
69. *Zucker I., Peterson T., Gilmore J.* Ouabain increases left atrial stretch receptor discharge in the dog // *J.Pharm.Exp.Ther.* 1980. - 212. - P. 320-324.

*Ін-т фізіології ім. О.О.Богомольця  
НАН України, Київ*

*Матеріал надійшов  
до редакції 9.04.2001*