

УДК 612.13:546.172.6.31

А. А. Мойбенко, *акад. НАН Украины, д-р мед. наук,*
В. Б. Павлюченко, *канд. биол. наук,* В. В. Даценко

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В РЕФЛЕКТОРНОЙ САМОРЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Институт физиологии им. акад. А. А. Богомольца

Со времени открытия регуляторной роли эндотелийзависимого расслабляющего фактора, идентифицированного вскоре как оксид азота, последовал большой поток экспериментальных и клинических исследований, в которых показаны многочисленные пути регуляторного и патогенного воздействия этого простого газообразного вещества на самые различные функции организма [1–7].

Исследования оксида азота первоначально не были связаны с регуляцией функций нервной системы, но в последние десятилетия было показано, что это вещество принимает активное участие в механизмах нервного контроля целого ряда важнейших функций организма, и в частности, кровообращения [8–10]. В настоящее время установлено, что оксид азота способен изменять электрическую активность нейронов, влиять за счет модулирующего эффекта на синтез и секрецию нейронами различных медиаторов, например, дофамина, серотонина, ацетилхолина и др. [11–13].

В организме животных оксид азота синтезируется из аминокислоты L-аргинина путем двухстадийной реакции ферментативного окисления его гуанидиновой группы с образованием в качестве промежуточного продукта L-гидроксиаргинина. Реакция гидроксилирования ускоряется кофактором тетрагидробиоптеринном, является кальций-кальмо-

дулинзависимой. На следующей стадии реакции стехиометрически образуется L-цитруллин и $\cdot\text{NO}$ в свободнорадикальной форме [14]. Оксид азота действует как функционально связующий фактор между эндотелиальными и гладкомышечными клетками, а также между центральными нейронами [15–17].

Этот факт отражен в существовании трех различных изоформ NOS. Первый тип — nNOS (нейрональная конститутивная), катализирующая синтез $\cdot\text{NO}$ в нейронах под влиянием глутамата и отвечающая за кальцийзависимое высвобождение $\cdot\text{NO}$ [18]. Второй тип — iNOS (индуцибельная) изоформа фермента, которая преимущественно содержится в макрофагах, гладкомышечных клетках сосудов, микроглии, гепатоцитах; она в основном синтезирует $\cdot\text{NO}$ после ее активации цитокинами [14; 19]. И третий тип — eNOS (эндотелиальная конститутивная), синтезирующая $\cdot\text{NO}$ в эндотелиальных клетках сосудов под влиянием ацетилхолина, брадикинина, а также изменения давления и потока крови в сосудах [11; 19]. Эти ключевые ферменты оксида азота обладают различными свойствами: конститутивные (тип 1 и 3) обеспечивают синтез оксида азота в течение секунд; активация фермента осуществляется, как правило, через сопряжение лиганд-рецептор на поверхности клеток и зависит от наличия ионов кальция и кальмодулина [20]. С другой стороны, для сти-

муляции типа 2 NOS требуется несколько часов или суток, но повышенный биосинтез оксида азота может поддерживаться достаточно длительное время [21; 22].

Известно, что одним из основополагающих механизмов деятельности нервной системы является процесс передачи нервного импульса и сопряженное с ним действие вторичных мессенджеров, осуществляющих передачу сигналов от одних нейронов к другим (или к клеткам других тканей), а также внутри одних и тех же нейронов. В разных отделах центральной и периферической нервной системы эти функции реализуются при участии нейромедиаторов — норадреналина, дофамина, ацетилхолина, глутамата и др. Как правило, эти вещества депонируются в специфических гранулах и выделяются из нервных окончаний особым образом (чаще всего по механизму экзоцитоза).

Оксид азота, с одной стороны, соответствует трем основным критериям нейротрансмиттера и/или вторичного мессенджера: наличие синтезирующих $\cdot\text{NO}$ ферментов в соответствующих нейронах, способность к воспроизведению эффектов стимуляции соответствующих нервов, блокирование этих эффектов путем ингибирования биосинтеза ферментов [23; 24]. В то же время, по ряду признаков $\cdot\text{NO}$ отличается от известных нейромедиаторов: во-первых, это молекула газа и простой радикал, легко образу-

ший ковалентные связи, действие его не обусловлено наличием специфических рецепторов в мембране, он не резервируется в синаптических пузырьках, а находится, в основном, в цитоплазме. Ввиду нестабильности и высокой диффузионной способности •NO в противоположность обычным нейротрансмиттерам не может высвободиться или подвергаться обратному захвату пресинаптическими окончаниями из синаптической щели при участии известных регуляторных механизмов, его переход в соседние клетки осуществляется путем диффузии [14; 25].

Первые доказательства возможной физиологической роли •NO в нервной передаче были получены в экспериментах *in vitro*, где было показано выделение •NO в клетках мозжечка крыс в ответ на стимуляцию N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов с помощью глутамата [26]. Кроме того, было показано, что оксид азота может выделяться в адвентицию сосудов из нервных окончаний, вызывая релаксацию сосудистых гладких мышц. Такие «нитроергические» нервы (ранее называемые «нехолинергическими», «неадренергическими») могут влиять на гладкие мышцы сосудов мозга, брыжеечной артерии [27–29]. Хотя некоторыми исследованиями показаны NOS-иммунореактивные волокна в периферических артериях [30], эти результаты неоднозначны, и роль нитроергических нервов в регуляции тонуса в других отделах системного артериального русла окончательно не выяснена.

Вместе с тем, накапливаются данные, которые позволяют предполагать существенную роль оксида азота в модуляции как парасимпатического, так и симпатического эффекторного контроля сердечно-сосудистой системы [31; 32]. Наличие NO-синтазы в пресинаптических нейронах, специфического Са-опосредованного механизма

индукции синтеза и выделения •NO, а также существование специфических внутриклеточных путей передачи сигнала (растворимой формы гуанилатциклазы и АДФ-рибозилтрансферазы) позволяет все же рассматривать NO-эргическую передачу как нейромедиаторную и функционально значимую [33–35].

Следует отметить, что синтез •NO в нервных структурах происходит как в теле нейрона, так и в периферических аксонных терминалях, что было показано с помощью электронно-иммуноцитохимических исследований [36; 37]. Выделение •NO в ответ на стимуляцию неадренергических, нехолинергических нервов (NANC), относящихся, в основном, к нервам желудочно-кишечного тракта, установлено в ряде работ, где показано, что выделение вазорелаксирующих веществ в ответ на электрическую стимуляцию NANC уменьшалось при угнетении синтеза •NO и потенцировалось L-аргинином и супероксиддисмутазой [38–40].

NOS-активность обнаруживается также в субпопуляции интракардиальных нейронов в культуре [41]. Исследованиями *in situ* было установлено, что NOS-содержащие нейроны представлены в субэпикардальных и интраатриальных ганглиях сердца [42; 43]. NOS-положительные нейрональные волокна представлены в коронарном и легочном сосудистом русле, в предсердиях, особенно в синоатриальной и атриоventрикулярной областях; в то же время, они достаточно редки в желудочках сердца [40]. Это в принципе соответствует распределению холинергических нейронов в сердце. Вместе с тем, тот факт, что NOS-содержащих нейронов в сердце все же относительно немного [42], позволяет полагать наличие более существенной связи •NO с экстракардиальной нервной системой, а не с внутрисердечной. Это представление под-

крепляется данными о локализации nNOS в *g. nodosum*, где расположены первичные афферентные нейроны блуждающего нерва, ответственные за реализацию большинства вагусноопосредованных как кардиогенных, так и вообще висцеральных рефлексов [44; 45].

При исследовании воздействия •NO на уровне центральных структур было показано, что микроинъекция донора •NO нитропруссиды натрия или билатеральный микродиализ спинно-мозговой жидкости, насыщенной •NO, в паравентрикулярное ядро гипоталамуса приводят к уменьшению системного кровяного давления, но не изменяют частоты сердечных сокращений у крыс под наркозом [51]. А ингибиторы NOS, в частности N-метил-L-аргинин, при введении в большую цистерну мозга, напротив, активируют симпатическую нервную систему, вызывая усиление симпатической импульсации, сужение сосудов и повышение системного артериального давления [52]. Поэтому можно согласиться с мнением [46], что •NO может принимать участие в центральной регуляции кровообращения, в частности, угнетая активность центральных симпатозовбуждающих нейронов, осуществляющих нисходящий контроль симпатических преганглионарных нейронов спинного мозга.

Вместе с тем, есть сведения о зависимости эффекта •NO на кровообращение от места его аппликации в центральные структуры [47]. Введение нитропруссиды натрия в каудальную часть вентральных отделов продолговатого мозга у кошек увеличивает симпатическую активность и повышает артериальное давление, а введение в ростральную часть приводит к снижению артериального давления, угнетению активности почечного симпатического нерва.

Как полагают [47], взаимодействие оксида азота с нерв-

ными структурами происходит и на уровне NTS, что может предопределять его включение в формирование центральнозамыкающихся рефлексов саморегуляции кровообращения [48].

Тем не менее, следует отметить, что вопрос о включении системы оксида азота в формирование рефлекторных реакций нельзя считать однозначно решенным. В недавних работах Тальман (1997) вообще поставил под сомнение роль нитроксидаергических механизмов в центральной регуляции кровообращения [49]. Микроинъекция концентрированного раствора $\bullet\text{NO}$ или доноров $\bullet\text{NO}$ в NTS в этих экспериментах на крысах либо не вызывала никаких кардиоваскулярных реакций, либо только слабые депрессорные реакции. По мнению автора, S-нитрозоцистеин, а не оксид азота, может быть межнейронным мессенджером кардиоваскулярных нейронов в NTS. Следует подчеркнуть, что эти результаты были получены в экспериментах на крысах, тогда как практически все данные, изложенные выше, получены, в основном, в экспериментах на собаках и кошках. Противоречивые результаты некоторых работ о роли NO в реализации барорецепторных рефлексов также были получены в экспериментах на мелких животных других видов (крысы, кролики, хорьки) [50–52]. Возникло представление о возможности видовых различий включения системы оксида азота в центральную регуляцию кровообращения. Морфологические исследования с использованием маркера NOS — NADPH-диафоразы, проведенные на различных животных, в известной степени послужили подтверждением этого предположения [53–57]. Вариабельность распределения плотности NOS в различных областях мозга может быть в определенной мере связана с модуляцией симпатических функций оксидом азота у разных видов животных. Кро-

ме того, предполагается, что локальная концентрация $\bullet\text{NO}$ может детерминироваться не только межвидовыми различиями, но и возрастом и состоянием животных [54].

Второй точкой приложения модулирующего действия $\bullet\text{NO}$ является угнетение симпатической передачи на уровне нервных окончаний на гладкомышечных клетках сосудов. Было установлено, что после ингибирования биосинтеза $\bullet\text{NO}$ (с помощью L-NAME) вазоконстрикция периферических сосудов, вызванная активацией симпатических нервов, проявлялась в большей мере [58]. Причем точкой приложения, где $\bullet\text{NO}$ осуществляет угнетающий эффект на симпатическую активность, является именно зона локализации нервных окончаний на сосудистых гладкомышечных клетках, поскольку соотношение между пре- и постганглионарной активностью симпатических нервов в условиях блокады не изменялось.

Что касается роли $\bullet\text{NO}$ в реализации рефлекторных реакций с различных рецепторных зон и, в частности, рефлексогенной зоны сердца и синокаротидной зоны, то эти вопросы чрезвычайно мало исследованы.

Есть лишь одиночные работы, результаты которых позволяют считать, что в развитии холинергической дилатации коронарных сосудов при каротидном хеморефлексе, системном введении вератрина (рефлекс Бекольда) может принимать участие система оксида азота [59–62].

В то же время, практически отсутствуют данные об участии оксида азота в развитии вазомоторных реакций при развитии кардиогенных депрессорных и прессорных рефлексов в условиях непосредственного раздражения рецепторов сердца, а данные об участии NO в реализации синокаротидных барорефлексов чрезвычайно противоречивы [63; 64].

Нами впервые в условиях острых экспериментов на наркотизированных собаках без вскрытия грудной клетки с использованием метода катетеризации и аутоперфузии коронарных и периферических сосудов было установлено, что блокада $\bullet\text{NO}$ приводит к уменьшению или исчезновению вазодилаторных реакций коронарных и периферических (бедренных) сосудов при рефлексе Бекольда — Яриша (активация сердечных рецепторов внутрикоронарным введением вератрина — рис. 1, 2), а также при адренергической стимуляции сердца [65]. Известно, что адренергическая стимуляция сердца приводит к рефлекторной дилатации периферических сосудов вследствие усиления сократительной активности миокарда. Поскольку этот рефлекс, как полагают [66], создает определенный баланс между сердечным выбросом и тонусом периферических сосудов, а блокада продукции оксида азота при адренергическом усилении сократительной активности практически полностью исключает периферическую вазодилатацию, следует думать, что NO-зависимые рефлекторные механизмы, видимо, играют существенную роль в рефлекторной саморегуляции кровообращения, опосредованной включением кардиогенных рефлексов, в частности, вагусной природы.

Аналогичную роль, по-видимому, играет система оксида азота в реализации кардиогенных рефлексов и саморегуляции кровообращения при остром поражении миокарда ишемического генеза. Как известно, развитие острого очагового поражения миокарда при внезапной окклюзии одной из ветвей левой коронарной артерии приводит к возникновению асинергии сокращений миокарда, раздражению механорецепторов (рецепторов растяжения) сердца и возникновению реакций, которые реализуются как

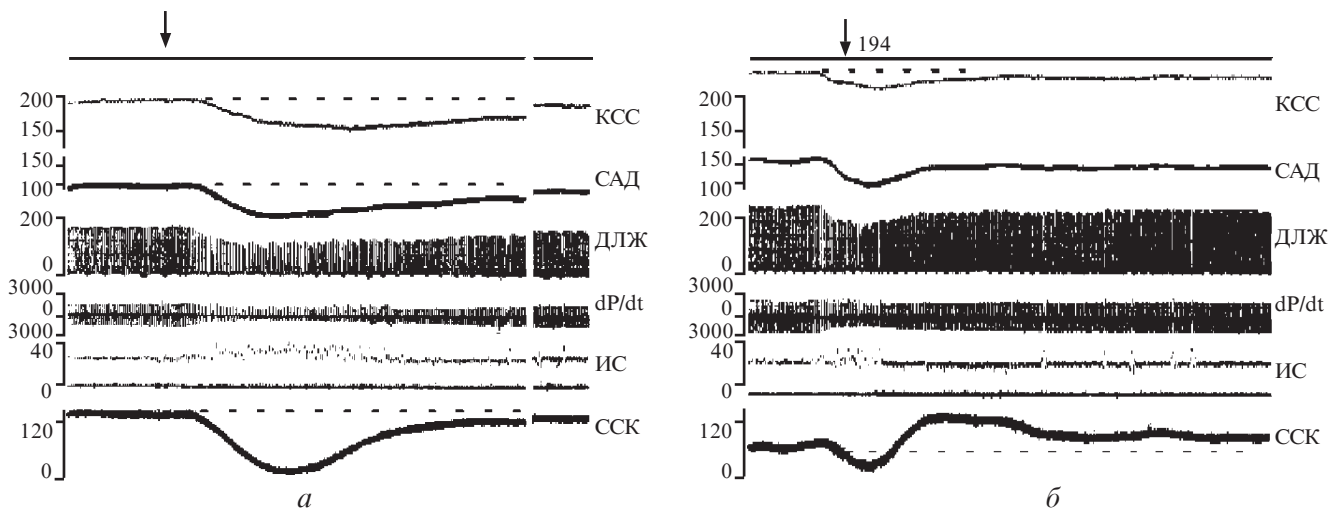


Рис. 1. Кардиогенный рефлекс на внутривенное введение вератрина (5 мкг): а — контроль; б — после ингибирования продукции оксида азота с помощью L-NNA (50 мг/кг внутривенно)

Сверху вниз: ометка времени (1 с); КСС — коронарное сосудистое сопротивление, мм рт. ст.; САД — системное артериальное давление, мм рт. ст.; ДЛЖ — давление в левом желудочке сердца, мм рт. ст.; dP/dt — первая производная давления в левом желудочке, мм рт. ст. · с⁻¹; ИС — индекс сократимости миокарда, с⁻¹; ССК — сопротивление сосудов конечности, мм рт. ст. Стрелками обозначен момент введения вератрина.

вагосимпатический депрессорный и симпато-симпатический (псевдоафферентный) прессорный рефлекс. В последние годы в развитии этого рефлекса предполагают участие простаноидов [67]. В условиях сохранения целостности блуждающих нервов, как правило, имеет место рефлекторное снижение артериального давления, расширение периферических сосудов и умеренно выраженная брадикардия, а после ваготомии преобладают констрикторные реакции и стимуляция работы сердца симпатического происхождения [68].

Вагосимпатический рефлекс при ишемии миокарда рассматривается как компенсаторный, уменьшающий нагрузку на пораженное сердце. Как было впервые показано в наших экспериментах, ингибирование продукции NO с помощью системного блокатора NOS — L-NNA (30 мг/кг внутривенно) интенсивно уменьшает периферическую рефлекторную вазодилатацию и снижение системного артериального давления при внезапном прекращении кровотока в одной из ветвей левой коронарной артерии (рис. 3). Более того, в тех случаях, когда депрессорный рефлекс при внезапной окклюзии

коронарной артерии был слабо выражен, блокада образования NO сопровождалась значительным вазоконстрикторным эффектом адренергической (симпатической) природы.

Последний эффект мог быть обусловлен либо усилением афферентного потока импульсов по симпатическим нервам после блокады продукции NO, либо усилением эфферентных симпатических посылок к сердцу и сосудам в результате растормаживания этих влияний на уровне центральных нервных структур, либо ослаблением периферических эндотелиальных механизмов расширения сосудов.

С нашей точки зрения, наиболее вероятными являются механизмы усиления эфферентных влияний симпатической природы после блокады продукции NO. В пользу этого свидетельствуют результаты экспериментов с раздражением истинных хеморецепторов сердца с помощью малых доз серотонина. Прессорный рефлекс при этом реализуется через афферентное звено в вагусе и эфферентное — в симпатическом нерве [69]. В наших опытах было показано, что этот рефлекс усиливается после блокады продукции NO. Таким об-

разом, следует считать, что симпатические эффекты на сосуды после блокады продукции NO усиливаются вне зависимости от природы афферентного звена рефлекса (симпатического или парасимпатического). Для окончательного выяснения NO-опосредованных механизмов модуляции рефлекторных симпатических сосудистых реакций необходимы дальнейшие исследования.

Обсуждая возможные механизмы компенсации нарушений деятельности сердца при ишемии миокарда, следует особо отметить описанные нами NO-эргические расширительные реакции в неишемизированных зонах миокарда, которые, безусловно, улучшают кровообращение ишемически пораженного сердца [70]. Эти реакции ингибировались после блокады продукции NO.

Что касается участия системы оксида азота в реализации рефлекторных вазомоторных реакций с других рефлексогенных зон, в частности, с барорецепторов каротидного синуса и дуги аорты, то, как было отмечено, данные по этому поводу чрезвычайно противоречивы.

В экспериментах на кроликах и кошках с регистрацией

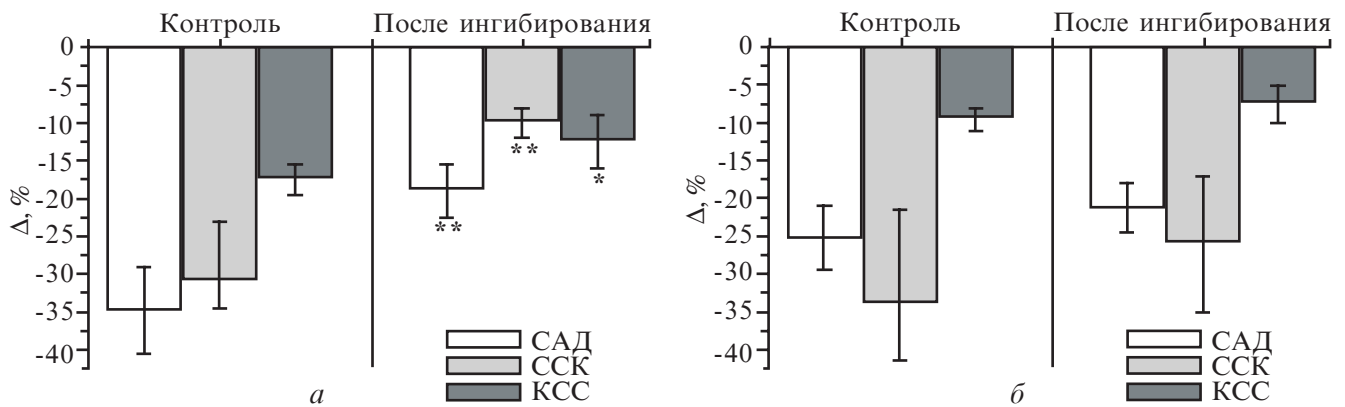


Рис. 2. Влияние системного ингибирования NOS на развитие депрессорных кардиогенных при внутривенном введении 5 мкг вератрина (а) и синокаротидных при повышении давления в изолированных каротидных синусах (б) рефлексов у собак: САД — системное артериальное давление; ССК — сопротивление сосудов конечности; КСС — коронарное сосудистое сопротивление

Примечание. * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$.

активности синусового нерва было показано умеренное тормозящее влияние оксида азота на разряды в синусном нерве при изменениях внутрисинусного среднего давления в пределах физиологических колебаний (70–150 мм рт. ст.), что документировалось смещением кривой давление-активность вправо [71; 72]. Блокада образования оксида азота с помощью L-NNA при введении блокатора в околосинусные ткани или в *a. lingualis* не влияла на импульсную активность нерва каротидного синуса.

Минимальное влияние модуляции синтеза $\bullet\text{NO}$ на барорефлекторную регуляцию артери-

ального давления (рефлексы с каротидного синуса) показано у кроликов и крыс [73–74]. По данным [75], ингибирование продукции $\bullet\text{NO}$ в центральных структурах у кроликов не отражалось на степени рефлекторного торможения симпатической активности в ответ на ступенчатое повышение давления в каротидном синусе, однако ускоряло адаптацию этой импульсации к постоянно повышенному давлению в каротидных синусах. Таким образом следует полагать, что эндогенный $\bullet\text{NO}$ в стволе мозга ослабляет адаптационные реакции барорефлекторной регуляции давления. С другой стороны, по

данным [76], $\bullet\text{NO}$ заметно влияет на барорецепторную регуляцию симпатической активности у кроликов.

Результаты наших экспериментов с воспроизведением барорецепторного (синокаротидного) рефлекса у собак и крыс показали, что блокада NO синтаз (как eNOS, так и nNOS) существенно не влияет на рефлекторные реакции с рецепторов каротидных синусов (см. рис. 2). Можно было лишь отметить некоторое ослабление депрессорной фазы рефлекса у крыс при введении нейронального блокатора 7-NI [77]. Есть ряд работ, в которых имеются данные о возможности влияния на

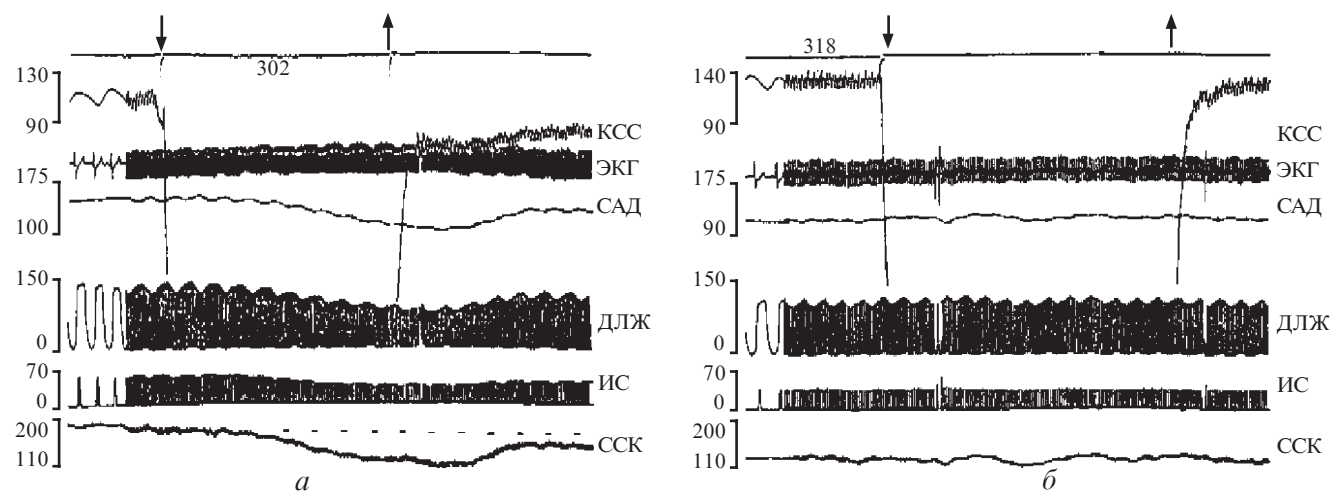


Рис. 3. Кардиогенный рефлекс при развитии кратковременной острой ишемии миокарда: а — контроль; б — после системного ингибирования NOS с помощью L-NNA (50 мг/кг внутривенно)

Сверху вниз: ометка времени (1 с); КСС — коронарное сосудистое сопротивление, мм рт. ст.; САД — системное артериальное давление, мм рт. ст.; ДЛЖ — давление в левом желудочке сердца, мм рт. ст.; ИС — индекс сократимости миокарда, с^{-1} ; ССК — сопротивление сосудов конечности, мм рт. ст.; ↓ — начало ишемии, ↑ — реперфузия.

барорефлекторную чувствительность при быстрых изменениях артериального давления оксида азота, который синтезируется в мозге нейрональной NOS [78; 79]. Тот факт, что оксид азота может принимать участие в срочной (short term) регуляции артериального давления, в определенной мере меняет представления о барорефлекторном механизме регуляции как единственном, контролирующем краткосрочную изменчивость давления. Если происходит резкое увеличение давления и кровотока, то оно будет приводить к увеличению напряжения сдвига (shear stress) в эндотелиальной стенке. В свою очередь, это приводит к быстрому образованию оксида азота из L-аргинина. Выделение оксида азота расслабляет резистивные сосуды, снижая тем самым давление. Эта цепочка последовательных процессов составляет систему обратной связи, действующую в том же направлении, что и барорефлексы, т. е. shear stress-зависимое выделение оксида азота может быть важным механизмом для буфера артериальному давлению, более быстрым, но все же менее мощным, чем артериальные барорефлексы [41; 80; 81]. Вероятно, система оксида азота по отношению к функциям барорефлекторных рефлексогенных зон является скорее локальной системой регуляции давления, чем модулирующей барорефлекторные реакции.

Важнейшей особенностью участия системы оксида азота в рефлекторной саморегуляции кровообращения является зависимость степени этого участия от вида животного и, по-видимому, от типа регуляции физиологических функций. Если у крупных животных (собак) кардиогенные рефлексы в значительной степени модулируются системой оксида азота (депрессорные рефлексы ингибируются, а прессорные активируются при системной блокаде

продукции оксида азота), то у мелких животных (крыс) депрессорные кардиогенные рефлексы, напротив, активируются или, по крайней мере, не изменяются при системном угнетении продукции NO . Это показано как в наших исследованиях [65; 82], так и в экспериментах других авторов [83; 84]. Ослабление кардиогенных депрессорных рефлексов у крыс в наших экспериментах наблюдалось только после избирательной блокады нейрональной NOS (nNOS) с помощью 7-нитроиндазола (рис. 4). Одним из вероятных объяснений видовых отличий реакций может быть различная степень участия разных отделов вегетативной нервной системы в рефлекторной регуляции кровообращения. Преобладание тонуса парасимпатической нервной системы в исходном состоянии организма предопределяет более значимое участие системы оксида азота и, напротив, у животных с преобладанием симпатической нервной системы это участие выражено слабее. Кроме того, можно также предположить, что для одних животных (собаки, кошки) более значимым фактором регуляции является активация eNOS, тогда как у животных с более высоким уровнем адренергических влияний (крысы, кролики, мыши) ведущую роль в регуляции играет именно nNOS.

Эти же аргументы в определенной степени относятся и к развитию вазомоторных рефлексов с различных рецепторных зон. В тех случаях, когда в реализации вазомоторного рефлекса принимает участие блуждающий нерв, участие системы оксида азота, по-видимому, максимально. Именно поэтому столь очевидны торможение коронарных вазодилаторных реакций, возникающих в ответ на прямое и рефлекторное возбуждение блуждающего нерва при активации хеморецепторов каротидного синуса и

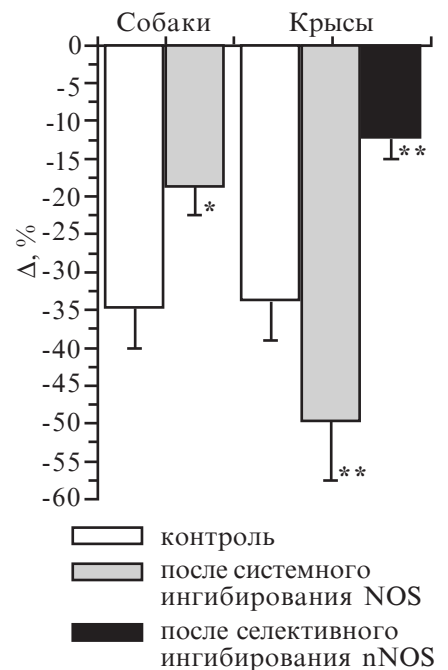


Рис. 4. Влияние ингибирования NO-синтаз на величину рефлекторного падения системного артериального давления у собак и крыс при введении вератрина

Примечание. * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$.

раздражении рецепторов сердца в условиях блокады продукции оксида азота

Однако окончательное решение вопроса о механизмах модулирующего влияния системы NO в реализации рефлексов саморегуляции кровообращения у различных животных требует дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Furchgott R., Zawadzky J. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. — 1980. — Vol. 288, N 5789. — P. 373-376.
2. Moncada S., Palmer R., Higgs E. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology // Pharmacol. Rev. — 1991. — Vol. 43, N 2. — P. 109-142.
3. Loscalzo J., Vita J. Nitric Oxide and Cardiovascular system // Cont. Card. — 2001. — Vol. 4.
4. Persson P. Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction // Physiol. Rev. — 1996. — N 76 (1). — P. 193-244.
5. Kojda G., Kottenberg K. Regulation of basal myocardial function by NO // Cardiovasc. Res. — 1999. — N 41. — P. 514-523.
6. Зозуля Ю., Сенько Л. Мультифункциональность и метаболизм оксида азота в центральной нервной системе // Журн. АМН Украины. — 2000. — Т. 6, № 1. — С. 3-25.

7. Calver A., Collier J., Vallance P. Nitric oxide and cardiovascular control // *Exp. Physiol.* — 1993. — N 78. — P. 303-326.
8. Endothelial cells as mediators of vasodilation of arteries / R. Furchgott, P. Cherry, J. Zawadsky, D. Jothianandan // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1984. — N 6, Suppl. 2. — P. 336-343.
9. Zanzinger J. Role of nitric oxide in the neural control of cardiovascular function // *Cardiovasc. Res.* — 1999. — N 43. — P. 639-649.
10. Kelly R., Balligand J., Smith T. Nitric oxide and cardiac function // *Circ. Res.* — 1996. — N 79. — P. 363-380.
11. Ignarro L. Nitric oxide. A novel signal transduction mechanism for transcellular communication // *Hypertension Dallas.* — 1990. — N 16. — P. 477-483.
12. Bredt D., Hwang P., Snyder S. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide // *Nature.* — 1990. — N 347. — P. 768-770.
13. Lowenstein C., Snyder S. Nitric oxide, a novel biological messenger // *Cell.* — 1992. — N 70 (Suppl. 5). — P. 705-707.
14. Раевский К. С. Оксид азота — новый физиологический мессенджер: возможная роль при патологии центральной нервной системы // *Бюл. эксперимент. биол. мед.* — 1997. — № 123, 5. — С. 484-490.
15. Furchgott R., Vanhoutte P. Endothelium-derived relaxing and contracting factors // *FASEB J.* — 1989. — N 3. — P. 2007-2018.
16. Snyder S. Nitric oxide and neurons // *Curr. Neurobiol.* — 1992. — N 2. — P. 323-327.
17. Ignarro J. Endothelium — derived nitric oxide actions and properties // *FASEB J.* — 1989. — N 3. — P. 31-36.
18. Bredt D., Snyder S. Nitric oxide a novel neuronal messenger // *Neuron.* — 1992. — Vol. 8, N. 1. — P. 3-11.
19. Cytokine-inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in cardiac myocytes / J. Balligand, D. Ungureanu-Longrois et al. // *J. Biol. Chem.* — 1994. — N 269. — P. 27580-27588.
20. Calmodulin-dependent endothelium derived relaxing factor / nitric oxide synthase activity is present in the particulate and cytosolic fractions of bovine aortic endothelial cells / U. Forstermann, J. Pollock et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1991. — N 88. — P. 1788-1792.
21. Andrew P., Mayer B. Enzymatic function of nitric oxide synthases // *Cardiovasc. Res.* — 1999. — N 43. — P. 521-531.
22. Меньшикова Е., Зенков Н., Реутов В. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях // *Биохимия.* — 2000. — № 65, 4. — С. 485-503.
23. Rand M., Li C. Nitric oxide as a neurotransmitter in peripheral nerves: Nature of transmitter and mechanism of transmission // *Ann. Rev. Physiol.* — 1995. — N 57. — P. 659-682.
24. Dawson T., Dawson V., Snyder S. A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide // *Ann. Neurol.* — 1992. — N 32. — P. 297-311.
25. Forstermann U. Biochemistry and molecular biology of nitric oxide synthases // *Arzneimittelforschung.* — 1994. — Vol. 44, N 3A. — P. 402-407.
26. Garthwaite J., Charles S., Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain // *Nature.* — 1988. — N 336. — P. 385-388.
27. Nitric oxide synthase immunoreactive nerve fibers in dog cerebral and peripheral arteries / K. Yoshida, T. Okamura, H. Kimura et al. // *Brain Res.* — 1993. — N 629. — P. 67-72.
28. Subcellular localization of nitric oxide synthase in the cerebral ventricular system, subfornical organ, area postrema and blood vessels of the rat brain / J. Rodrigo, V. Riveros-Moreno, M. Bentura et al. // *J. Comp. Neurol.* — 1997. — N 378. — P. 522-534.
29. Yoshida K., Okamura T., Toda N. Histological and functional studies on the nitrooxidergic nerve innervating monkey cerebral, mesenteric and temporal arteries // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1994. — N 65. — P. 351-359.
30. Immunohistochemical demonstration of nitric oxide synthase in the peripheral autonomic nervous system / S. Ceccatelli, J. Lundberg, X. Zhang et al. // *Brain Res.* — 1994. — N 656. — P. 381-395.
31. Chowdhary S., Townsend J. Role of nitric oxide in the regulation of cardiovascular autonomic function // *Clin. Sci.* — 1999. — N 97. — P. 5-17.
32. Conlon K., Kidd C. Neuronal nitric oxide facilitates vagal chronotropic and dromotropic actions on the heart // *J. Auton. Nerv. Syst.* — 1999. — N 75. — P. 136-146.
33. Bachyrita P. Nonsynaptic diffusion neurotransmission (NDN) in the brain // *Neurochem Intern.* — 1993. — N 23. — P. 297-318.
34. Angaard E. Nitric oxide: mediator, murderer and medicine // *Lancet.* — 1994. — N 343. — P. 1199-1206.
35. Sanders K., Ward S. Nitric oxide as a mediator of nonadrenergic noncholinergic neurotransmission // *Am. J. Physiol.* — 1992. — N 262. — P. 379-392.
36. Ultrastructural localization of nitric oxide synthase immunoreactivity in guinea-pig enteric neurons / L. Llewellyn-Smith, M. Song, D. Costa et al. // *Brain Res.* — 1992. — N 577. — P. 337-342.
37. Kummer W., Mayer B. Nitric oxide synthase-immunoreactive axons innervating the guinea-pig lingual artery. An ultrastructural immunohistochemical study using elastic brightfield imaging // *Histochemistry.* — 1993. — N 99. — P. 175-179.
38. Nitric oxide as an inhibitory nonadrenergic non-cholinergic neurotransmitter / H. Bult, G. Boeckxstaens, P. Pelckmans et al. // *Nature.* — 1990. — N 345. — P. 346-347.
39. Release of nitric oxide upon stimulation of non-adrenergic non-cholinergic nerves in the rat gastric fundus / G. Boeckxstaens, P. Pelckmans, J. Bogers et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1991. — N 256. — P. 441-447.
40. Grozdanovic Z., Bruning G., Baumgarten H. Nitric oxide — a novel autonomic neurotransmitter // *Acta Anat.* — 1994. — N 150. — P. 16-24.
41. Nitric oxide synthase immunoreactivity and NADPH — diaphorase activity in a subpopulation of intrinsic neurones of the guinea-pig heart / C. Hassall, M. Saffrey, A. Betai et al. // *Neurosci. Lett.* — 1992. — N 143. — P. 65-68.
42. Nitric oxide synthase in cardiac nerve fibers and neurons of rat and guinea-pig heart / L. Klimaschewski, W. Kummer, B. Mayer et al. // *Circ. Res.* — 1992. — N 71. — P. 1533-1537.
43. Tanaka K., Hassall C., Burnstock G. Distribution of intracardiac neurones and nerve terminals that contain a marker for nitric oxide, NADPH-diaphorase in the guinea-pig heart // *Cell Tissue Res.* — 1993. — N 273. — P. 293-300.
44. Localization of NADPH-diaphorase-containing neurons in sensory ganglia of the rat / Y. Aimi, M. Fujimura, S. Vincent et al. // *J. Comp. Neurol.* — 1991. — N 306. — P. 382-392.
45. Krukoff T. Central actions of nitric oxide in regulation of autonomic functions-Brain // *Res. Reviews.* — 1999. — N 30. — P. 52-65.
46. N^G-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 / I. Sakuma, H. Togashi, M. Yoshioka et al. // *Circ. Res.* — 1992. — N 70, 3. — P. 607-611.
47. Zanzinger J., Czachurski J., Sellar H. Inhibition of basal and reflex-mediated sympathetic activity in the RVLM by nitric oxide // *Am. J. Physiol.* — 1995. — N 268. — P. 958-962.
48. Inhibition of nitric oxide formation in the nucleus tractus solitarius increases renal sympathetic nerve activity in rabbits / S. Harada, S. Tokunaga, M. Momohara et al. // *Circ. Res.* — 1993. — N 72. — P. 511-516.
49. Talman W. The myth of nitric oxide in central cardiovascular control by the nucleus tractus solitarius // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 1997. — N 30, 4. — P. 515-520.
50. Cardiovascular effects of nitric oxide in the brain stem nuclei of rats / C. Tseng, H. Liu, L. Lin et al. // *Hypertension.* — 1996. — N 27. — P. 36-42.
51. Togashi H., Sakuma I., Yoshioka M. A central nervous system action of nitric oxide in blood pressure regulation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1992. — N 262. — P. 343-347.
52. Liu J., Murakami H., Zucker I. Effect of NO on baroreflex control of heart rate and renal activity in conscious rabbits // *Am. J. Physiol.* — 1996. — N 270. — P. 1361-1370.
53. Conlon K., Collins T., Kidd S. The role of nitric oxide in the control by the vagal nerves of the heart of the ferret // *Experim. Physiol.* — 1998. — N 83. — P. 469-480.
54. Zanzinger J., Sellar H. Species differences in the distribution of nitric oxide synthase in brain stem regions that regulate sympathetic activity // *Brain Res.* — 1997. — N 764. — P. 265-268.

55. Mizukawa K., Vincent P., McGeer E. Distribution of reduced nicotinamid-adenine-dinucleotide-phosphate diaphorase-positive cells and fibers in the cat central nervous system // *J. Comp. Neurol.* — 1989. — N 279. — P. 281-311.
56. Blottner D., Grozdanovic Z., Gosrau R. Histochemistry of nitric oxide synthase in the nervous system // *Histochem. J.* — 1995. — N 27. — P. 785-811
57. Liu Y., Ding B., Qin J. The distribution and origin of axon terminals with NADPH diaphorase activity in the nucleus of solitary tract of the rat // *Neurosci. Lett.* — 1994. — N 171. — P. 70-72.
58. Zanzinger J., Czachurski J., Seller H. Inhibition of sympathetic vasoconstriction is a major principle of vasodilation by nitric oxide in vivo // *Circ. Res.* — 1994. — N 75, 6. — P. 1073-1077.
59. Umans J., Levi R. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure // *Ann. Rev. Physiol.* — 1995. — N 57. — P. 771-779.
60. Broten T., Miyashiro J., Moncada S. Role of endothelium-derived relaxing factor in parasympathetic coronary vasodilation // *Am. J. Physiol.* — 1992. — N 262. — P. 1579-1584.
61. Role of EDRF/NO in parasympathetic coronary vasodilation following carotid chemoreflex activation in conscious dogs / W. Shen, M. Ochoa, X. Xu et al. // *Am. J. Physiol.* — 1994. — N 267. — P. 605-613.
62. Selective impairment of vagally mediated, nitric oxide dependent coronary vasodilation in conscious dogs after pacing-induced heart failure / G. Zhao, W. Shen, X. Xu et al. // *Circulation.* — 1995. — N 91. — P. 2655-2663.
63. Scrogin K., Veelken R., Luft F. Sympathetic baroreceptor responses after chronic NG-nitro-L-arginine methyl ester treatment in conscious rats // *Hypertension.* — 1994. — N 23, 6, pt. 2. — P. 982-986.
64. Role of nitric oxide in regulation of baroreceptor reflex / M. Jimbo, H. Suzuki, M. Ichikawa et al. // *J. Auton. Nerv. Syst.* — 1994. — N 50, 2. — P. 209-219.
65. Role of NO in coronary and systemic vasodilation following cardiogenic reflexes / A. Moibenko, L. Grabovsky, V. Pavlyuchenko et al. // *Neurophysiology.* — 1999. — N 31, 1. — P. 8-13.
66. Мойбенко А. Кардиогенные рефлексы и их роль в регуляции кровообращения. — К.: Наук. думка, 1979. — 259 с.
67. Staszewska-Barczak J. Prostanoids and cardiac reflexes of sympathetic and vagal origin // *Amer. J. Cardiol.* — 1983. — N 52. — P. 36-45.
68. Hainsworth R. Reflexes from the heart // *Physiol. Rev.* — 1991. — N 71, 3. — P. 617-658.
69. Ecksten R. The aortic bodies supplied by coronary arteries in the dog. Their contribution to the hypertensive response that follows serotonin injection // *Circ. Res.* — 1977. — N 41, 1. — P. 46-50.
70. Moibenko A., Azarov V., Yuzkiv M. Coronary arterial reaction in a non-ischemic region of the heart during myocardial ischemia and reperfusion.
71. Zanzinger J., Czachurski J., Seller H. Lack of nitric oxide sensitivity of carotid sinus baroreceptors activated by normal blood pressure stimuli in cats // *Neurosci. Lett.* — 1996. — N 208, 2. — P. 121-124.
72. Modulation of baroreceptors activity by nitric oxide and S-nitrosocysteine / T. Matsuda, J. Bates, S. Lewis et al. // *Circ. Res.* — 1995. — N 76. — P. 426-433.
73. Inhibition of NO synthesis does not potentiate dynamic cardiovascular response to sympathetic nerve activity / N. Miyano, T. Kawada, M. Sugimachi et al. // *Am. J. Physiol.* — 1997. — N 273. — P. 38-43.
74. The role of nitric oxide in the baroreceptors-cardiac reflex in conscious Wistar rats / N. Minami, Y. Imai, J. Hashimoto, K. Abe // *Am. J. Physiol.* — 1995. — N 269, 3. — P. 851-855.
75. Role of endogenous nitric oxide in the brain stem on the rapid adaptation of baroreflex / R. Hironaga, Y. Hirooka, I. Matsuo et al. // *Hypertension.* — 1998. — N 31. — P. 27-31.
76. Inhibition of NO synthesis minimally affects the dynamic baroreflex regulation of sympathetic nerve activity / N. Miyano, T. Kawada et al. // *Am. J. Physiol.* — 1997. — N 272. — P. 2446-2452.
77. Павлюченко В., Даценко В., Мойбенко А. О роли оксида азота в реализации кардиогенных и синокаротидных вазомоторных рефлексов // Тез. XVIII Съезда физиологического общества им. И. Павлова. — Казань, 2001. — С. 185.
78. Modulatory effects of nitric oxide on baroreflex activation in the brainstem nuclei of rats / W. Lo, H. Liu, H. Lin et al. // *Chin. J. Physiol.* — 1996. — N 39, 1. — P. 57-62.
79. Quadri F., Carretero O., Scicli A. Centrally produced neuronal nitric oxide in the control of baroreceptor reflex sensitivity and blood pressure in normotensive and spontaneously hypertensive rats // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1999. — N 81, 3. — P. 279-285.
80. The blood pressure buffering capacity of nitric oxide by comparison with the baroreceptor reflex / A. Just, U. Wittman, C. Wagner et al. // *Am. J. Physiol.* — 1994. — N 267. — P. 521-527.
81. Phasic and 24-h blood pressure control by endothelium — derived relaxing factor in conscious dogs / P. Persson, J. Baumann, H. Ehmke et al. // *Am. J. Physiol.* — 1992. — N 262. — P. 1395-1400.
82. Павлюченко В., Мойбенко А., Даценко В. Роль биологически активных веществ в формировании кардиогенных рефлекторных влияний на кровообращение // *Физиол. журнал.* — 2001. — № 47, 3 — С. 106-119.
83. Inhibition of nitric oxide synthesis causes profound enhancement of the Bezold-Jarish reflex / M. Araujo, L. Baker, A. Cabral et al. // *Am. J. Hypertens.* — 1998. — N 11. — P. 66-72.
84. Vasquez E., Cunha R., Cabral A. Baroreceptor reflex function in rats submitted to chronic inhibition of nitric oxide synthesis // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 1994. — N 27, 3. — P. 767-774.

УДК 612.13:546.172.6.31

А. А. Мойбенко, В. Б. Павлюченко, В. В. Даценко
РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В РЕФЛЕКТОРНОЙ САМОРЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Изложены современные сведения о роли системы оксида азота в рефлекторной регуляции сосудистого тонуса и деятельности сердца. На основании данных литературы и собственных исследований рассматриваются вопросы биосинтеза оксида азота с помощью специфических ферментов в центральной и периферической нервной системе, участия оксида азота в передаче нервных импульсов в различных отделах нервной системы и в реализации кардиогенных и синокаротидных депрессорных и прессорных рефлексов, а также рефлекторных реакций при острой ишемии миокарда.

Приведены данные о видовых особенностях оксидазо-тергической рефлекторной регуляции кровообращения.

Ключевые слова: оксид азота, сосудистый тонус, кардиальные эффекты.

UDC 612.13:546.172.6.31

A. A. Moibenko, V. B. Pavlyuchenko, V. V. Datcenko
THE ROLE OF NITRIC OXIDE IN THE REFLECTORY AUTOREGULATION OF BLOOD CIRCULATION

In this review there is presented a modern conception about the nitric oxide system in the reflectory regulation of the vascular tone and cardiac function. According to already published and our own experimental data we consider the question of nitric oxide biosynthesis by the specific enzymes in the central and peripheral nervous systems, the participation of nitric oxide in the neural transmission within the different parts of the nervous system and realization of cardiogenic and sino-carotid depressor and pressor reflexes as well as their participation in reflectory reactions under acute myocardial ischemia.

The data concerning the differences of reflectory regulation of circulation mediated by nitric oxide in the different species are presented.

Key words: the nitric oxide, the vascular tone, the cardiac effects.