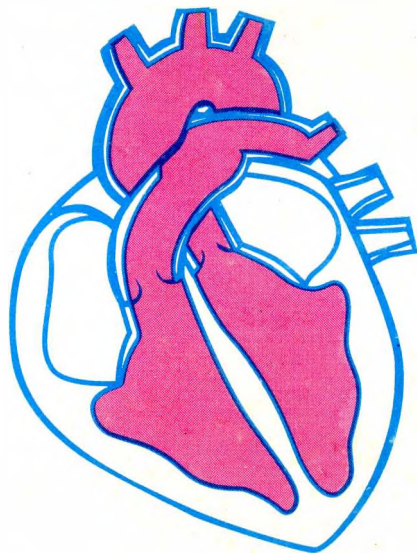


О.І. ПЛИСКА, В.В. ЛАЗОРИШИНЕЦЬ,
Г.В. КНИШОВ

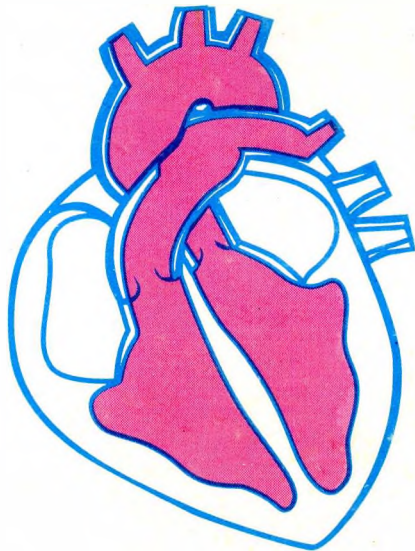
СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ



Київ
"Муар"
2000

О.І. ПЛИСКА, В.В. ЛАЗОРИШИНЕЦЬ,
Г.В. КНИШОВ

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ



Київ
"Муар"
2000

О.І. ПЛИСКА, В.В. ЛАЗОРИШИНЕЦЬ,
Г.В. КНИШОВ

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Київ
“Муар”
2000

ББК 54.10:54.

П 38

УДК 616.12-008.46-039

Рецензенти:

Бендет Яків Абрамович, д.м.н., професор інституту серцево-судинної хірургії АМН, заслужений діяч науки СРСР, Лауреат державної премії України.

Фуркало Сергій Миколайович, д.м.н., професор кафедри серцево-судинної хірургії Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Плиска О.І., Лазоришинець В.В., Книшов Г.В.

ПЗ8 Серцева недостатність.—К.:Муар,2000. —112 с.

ISBN 966-95011-5-6

Коротко розглянута будова та фізіологічні механізми функціонування серцевого м'язу, описані основні його патофізіологічні синдроми та сучасний стан ренін-ангіотензинової системи взагалі та її підсистем. Далі автори на основі даних літератури та власних досліджень розглядають основні теорії розвитку серцевої недостатності та методи її фармакологічної корекції.

Дана монографія може бути корисною для студентів старших курсів медичних факультетів, лікарів терапевтичного профілю — кардіологів, анестезіологів-реаніматологів та інших.

П $\frac{4108040100 - 002}{2000}$ Без оголош.

ISBN 966-95011-5-6

© О.І.Плиска,2000
В.В.Лазоришинець, 2000
Г.В.Книшов, 2000.

З М І С Т

Список умовних скорочень.....	4
I. Система кровообігу.....	5
Фізіологічні властивості серцевого м'язу.....	5
Електрокардіограма.....	14
Накачувальна функція серця і методи її дослідження.....	18
Регуляція діяльності серця.....	23
Кровопостачання міокарда.....	29
Література.....	30
II. Коротка характеристика РАС.....	32
Ренін.....	33
Ангіотензиноген.....	39
Ангіотензин I.....	40
Ангіотензинперетворюючий фермент.....	40
Ангіотензин II.....	44
Ангіотензин III.....	48
Ангіотензинові рецептори.....	50
Антагоністи АПФ та ангіотензинових рецепторів.....	53
Фармакокінетика.....	54
Література.....	58
III. Сучасні уявлення про механізми розвитку недостатності міокарда та можливості її фармакологічної корекції.....	71
Основні теорії розвитку серцевої недостатності.....	71
Гіпертрофія міокарда, його недостатність та роль ренін-ангіотензинової системи в цих процесах.....	85
Паталогічна анатомія серцевої недостатності.....	89
Можливості сучасної фармакологічної корекції виникаючих порушень функціонального стану міокарда при розвитку його недостатності.....	92
Література.....	97

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- | | |
|---|---|
| АГ — артеріальна гіпертензія; | КФ — креатинфосфат; |
| АгI (II,III) — ангіотензин I (II,III); | КФК — креатинфосфокіназа; |
| Адр — адреналін; | мм Hg — мм рт.ст.; |
| А(Г)МФ — аденозин (гуанозин) монофосфат; | МР — механорецептори; |
| АДФ — аденозиндифосфорна кислота; система; | М-ХР — М-холінорецептори; |
| АНС — автономна (вегетативна) нервова система; | На — норадреналін; |
| АНФ — атріонатрійуретичний фактор; | ПД — потенціал дії; |
| АПФ — ангіотензинперетворюючий фермент; | ПК — протеїнкаіназа(и); |
| АР — адренорецептор(и); | ПНС — парасимпатична нервова система; |
| Ас — альдостерон; | РАС — ренін-ангіотензинова система; |
| АТ — артеріальний тиск; | СН — серцева недостатність; |
| АТР — ангіотензинові рецептори; | СНС — симпатична нервова система; |
| АТФ — аденозинтрифосфорна кислота; | ССС — серцево-судинна система; |
| Ах — ацетилхолін; | СР — саркоплазматичний ретикулум; |
| Ац — аденілатциклаза; | УО — ударний об'єм; |
| ГМ — головний мозок; | ФКГ — фонокардіограма; |
| ГТФ — гуанозинтрифосфат; | ФІБФ — фосфоінозитолбіфосфат; |
| Гц — гуанілатциклаза; | Фл — фосфоліпаза (и); |
| ДГ — діацилгліцерол; | ХОК — хвилинний об'єм кровообігу; |
| ЕДТА — етилендіамінтетраацетатна кислота; | ЦА(Г)МФ — циклічний аденозин (гуанозин) монофосфат; |
| Е _{кр} — критичний рівень деполаризації; | ЧСС — частота серцевих скорочень; |
| ЕКГ — електрокардіограма; | ЧССС — частота та сила серцевих скорочень; |
| ЕПР — ендоплазматичний ретикулум; | ЮГА — юктагломерулярний апарат; |
| ЕРС — електрорушійна сила; | ΔV — поріг деполаризації; |
| ІТ ₃ — інозитолтрифосфат; | |

I. СИСТЕМА КРОВООБІГУ. ФІЗІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СЕРЦЕВОГО М'ЯЗУ

Усі клітини організму ніби плавають у міжтканинній рідині. Між міжклітинною рідиною і кров'ю проходить постійний обмін їх складовими: водою, електролітами, газами, продуктами метаболізму, поживними речовинами.

Однак сам процес транспорту можливий лише за рахунок наявності ССС. Вона одна з головних систем організму. ССС включає серце — м'язовий орган (помпа) і судини (шляхи транспорту). Серце — це чотирикамерний порожнинний орган. Судини — це трубки, діаметр яких може змінюватись під впливом інтра- і екстрасудинних нервових та гуморальних факторів. Як і всі інші системи вона також має механізми регуляції (міогенні, нервові та гуморальні). Система кровообігу анатомічно включає велике та мале коло кровообігів. Роль малого (легеневого) кола полягає, в основному, в газообміні і тепловіддачі; великого (системного) — розподілі і доставці об'єму крові усім органам і тканинам відповідно до їх потреб та функціонального стану організму.

Судини, крім того, що вони являються шляхами транспорту, приймають участь у підтриманні і регуляції кров'яного тиску в різних ділянках системи кровообігу.

Головним чинником плинності крові по судинах являється робота серця. Цьому сприяє присмоктувальна дія грудної порожнини під час вдиху. Це за рахунок збільшення негативного тиску в міжплевральній порожнині і в цілому в грудній порожнині. "М'язова помпа" — скорочення скелетних м'язів вичавлює з венозних судин кров у напрямку до серця. "Венозна помпа" — скорочення стінки венозних судин. Крім того, при скороченні шлуночків атріовентрикулярна перегородка відтягується донизу, створюючи присмоктувальну тягу в передсердях.

Ціленаправленому плинності крові сприяють атріовентрикулярні клапани, напівмісяцеві клапани аорти і легеневої артерії та клапани венозних судин.

Само серце представлено двома видами клітин: типові (робочі) і атипіві (пейсмекери) кардіоміоцити. Функція робочих кардіоміоцитів полягає, в основному, в забезпеченні насосної функції серця.

Атипіві кардіоміоцити бідніші міофібрилами з відповідним переважанням саркоплазми. Якщо в робочих кардіоміоцитах СР

розвинутий менше як в поперечно-посмугованих, то в атипових він - розвинутий ще гірше. Вони також стійкіші до гіпоксії за рахунок високої швидкості анаеробного гліколізу. Усе це наближає атипові кардіоміоцити до ембріональної тканини (6). У серці вони утворюють специфічну провідну систему та виконують функції водіїв ритму. Провідна система включає синоатріальний (1-го порядку) і атріовентрикулярний (2-го порядку) вузли, жмутик Гіса з його правою і лівою ніжками та сітку волокон Пуркінє. Крім синоатріального (нотопний) всі інші осередки ектопічні. Швидкість проведення збудження по робочих кардіоміоцитах у 5 разів менша як така по атипових (до 5 м/с). У окремих випадках (патологічні стани) робочі кардіоміоцити також набувають здатності генерувати ПД. Між окремими клітинами (атиповими і типовими) серця існують контакти — неккуси (вставні диски) — опір яких, за рахунок наявності каналів, значно менший ніж міжклітинної рідини. Це полегшує перехід збудження з клітини на клітину. Внаслідок цього міокард утворює функціональний синцитій, що не тільки покращує провідність, але і сприяє роботі серця як єдиного цілого. Тому виникнення ПД в одному місці обов'язково приведе до його розповсюдження по всьому міокарді. При цьому збудження поширюється бездекрементно. Виходячи з усього сказаного робота серця підкоряється закону "все або нічого" на відміну від ізольованого збудження нервових волокон та поперечно-посмугованих м'язів.

До фізіологічних властивостей кардіоміоцитів відносять: автоматію (самовільна генерація ПД), збудливість, провідність, рефрактерність і скоротливість з здатністю до розслаблення. Автоматія формує частоту і ритм скорочень серця. Збудливість та провідність визначають послідовність і синхронність скорочень як окремих камер серця так і передсердь з шлуночками в цілому. Рефрактерність попереджує явище тетанусу в серцевому м'язі (рівнозначно зупинці серця в фазі систоли і припинення кровообігу), позачергові (екстрасистолічні) скорочення за рахунок швидкого повторного збудження та рециркуляції збудження в міокарді. Екстрасистолічні скорочення несуть у собі виникнення загрозливих (термінальних) для життя аритмій.

Розглянемо природу автоматії. У атипових кардіоміоцитах існують повільні потенціалзалежні кальцієві канали L-типу, які відкриваються при мембранному потенціалові рівному — -60 мв. Зрозуміло, що як

тільки мембранний потенціал досягає цього рівня, дані канали відкриваються: і усередину клітини по концентраційному (хімічному) і електричному градієнтах входить Ca^{2+} . Канали не строго специфічні і пропускають також невелику кількість Na^+ . Це викликає повільну деполяризацію клітинної мембрани. Ця деполяризація носить назву повільної спонтанної діастоличної деполяризації. У цей час також спостерігається закриття калієвих каналів і вихідний струм, який міг би шунтувати вхід Ca^{2+} зникає. При досягненні $E_{\text{кр}}$ (-45 – -50 мВ) відкриваються повільні кальцієві канали іншого типу та швидкі потенціалзалежні натрієві, запускається лавиноподібна, регенераторна відповідь і розвивається швидка деполяризація клітинної мембрани внаслідок появи вхідного кальцієвого та натрієвого струмів. Однак наявність існування швидких натрієвих каналів підтримується не всіма дослідниками. Окремі автори вважають, що швидкі натрієві канали внаслідок низького мембранного потенціалу вже в попередньому стані інактивовані. На піку деполяризації (овершут відсутній - рис. 1) повільні кальцієві і швидкі натрієві канали починають інактивуватись, провідність калієвих — зростає. Розвивається процес реполяризації. Під час останніх етапів реполяризації швидкі натрієві і повільні кальцієві канали повертаються в попередній стан, калієві канали закриваються. При досягненні мембранним потенціалу — -60 мВ знову створюються умови для розвитку спонтанної діастоличної деполяризації і все починається спочатку (6). Однак здатність кожної клітини до самовільної генерації ПД зменшується по мірі її віддалення від синоатріального вузла. Це явище носить назву градієнту автоматії. Фізіологічне значення градієнту автоматії полягає в тому, що при ураженні високо розміщених ділянок провідної системи роль водія ритму беруть на себе нижче розташовані. У нормальних умовах автоматія усіх інших відділів провідної системи пригнічується більш високою частотою сино-атріального вузла. Збудження останнього ніби розряджає інші ділянки. Синоатріальний вузол (пейсмейкер першого порядку) генерує ПД з частотою біля 70 уд^{-1} , атріовентрикулярний (пейсмейкер другого порядку) — $40-50 \text{ уд}^{-1}$, жмутик Гіса (пейсмейкер третього порядку) — $30-40 \text{ уд}^{-1}$ і волокна Пуркінє — 20 уд^{-1} . Синоатріальний вузол номотопний (нормально розміщений), інші — гетеротопні (ненормально розміщені) центри. При частоті $30-40 \text{ уд}^{-1}$ кровообіг життєво важливих органів стає недостатнім і людина втрачає свідомість, виникають судоми (приступ Едемса-Стокса). Для попередження

незворотних змін у корі ГМ потрібно штучно збільшити частоту серцевих скорочень. Ділянка міокарду, яка активується одним волокном Пуркінє дорівнює 1 см. Ця відстань отримала назву довжини вільного пробігу.

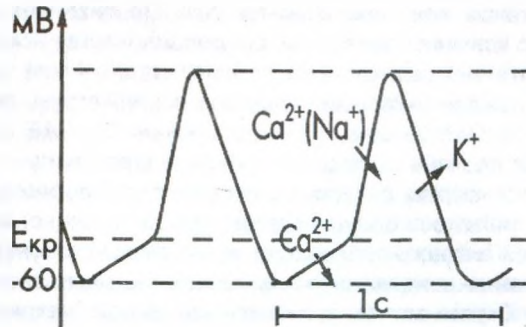


Рис. 1. ПД атипичних кардіоміоцитів.

Як вже вказувалось вище швидкість проведення збудження по атипичних кардіоміоцитах більша ніж по робочих. Це викликає практично одночасне досягнення збудженням усіх робочих кардіоміоцитів передсердь або шлуночків. Відповідно сила скорочень зростає. Однак у атріовентрикулярному вузлі внаслідок наявності особливостей будови і контактів атипичних клітин (особливості геометричної будови) та специфіки розвитку ПД спостерігається затримка проведення збудження. За цей час обидва передсердя встигають повністю скоротитись і додатково наповнити кров'ю шлуночки на 30%. Затримка збудження в атріовентрикулярному вузлі забезпечує почерговість скорочень передсердь і шлуночків. У окремих випадках збудження може виникати в інших відділах провідної системи і воно також буде спричиняти скорочення міокарду. Можливий також варіант скорочення при збудженні з двох різних ділянок. Так виникає подвійний тон Образцова-Стражеска, коли передсердя і шлуночки скорочуються одночасно: передсердя за рахунок збудження з синоатріального вузла, шлуночки — з жмутика Гіса або інших ділянок провідної системи. Це зустрічається при повній атріо-вентрикулярній блокаді.

У нормі збудження до лівого передсердя передається по жмутику Бахмана, до атріовентрикулярного вузла — жмутиках Венкебаха та Тореля. Інколи воно може передаватись в обхід: до жмутика Гіса — по

жмутику Джеймса, до міокарда шлуночків — жмутиках Джеймса та Махайма. У цьому випадку міокард збуджується як нормально так і за допомогою швидшого проведення по додаткових жмутиках. Це супроводжується порушенням роботи серцевого м'язу: його скоротливої функції та ритму (синдрому WPW, CLC).

Наступна затримка передачі збудження спостерігається при його переході з волокон Пуркінє на робочі кардіоміоцити. Вона забезпечує синхронізацію збудження та скорочення робочого міокарду.

Існують особливості проведення збудження і по одному кардіоміоцитів. Так як ПД кардіоміоцитів більш тривалий як такий у скелетних м'язах, то реполяризація починається тільки після повної деполяризації клітини. При цьому напрямок її поширення у шлуночках буде протилежний напрямку поширення деполяризації. Відповідно напрямку струму в зовнішньому реєструючому колі залишиться попереднім і записана електрограма буде мати два однаково направлені зубці (рис. 2 Б). Обумовлено це тим, що процеси реполяризації розвиваються значно повільніше як деполяризації, різною швидкістю самої реполяризації у різних ділянках міокарду (раніше на вершині і в субепікарді як у основи і субендокарді) та тим, що її поширення не пов'язано з провідною системою. Сповільнення процесів реполяризації в субепікарді обумовлено підвищенням тиску в шлуночках і як наслідок значним зменшенням коронарного кровотоку в епікарді (13).

Подібні явища спостерігаються у шлуночках. У передсердях реполяризація починається за деполяризацією і тому на електрограмі другий зубець буде мати протилежне направлення (рис. 2 А). Це можна зареєструвати при припиненні скорочення шлуночків (13).

Потенціал спокою робочих кардіоміоцитів дорівнює — -90 мВ. Розвиток ПД в робочих кардіоміоцитах у фазу 0 має таку ж природу, як і в скелетних м'язах: лавиноподібний, регенераторний вхід Na^+ через швидкі потенціалзалежні натрієві канали. У цей час знижується провідність калієвих каналів "каналів аномального випрямлення". Виникає овершут ($+30$ мВ) мембранного потенціалу. Надалі виникає короточасна швидка рання реполяризація (фаза 1) за рахунок пасивного входу аніонів Cl^- за електричним градієнтом. Можливо вона обумовлена інактивацією швидких потенціалзалежних натрієвих каналів або активацією калієвих. Фаза плато або повільна реполяризація (фаза 2) обумовлена відкриттям повільних кальцієвих каналів Т-типу і входом іонів Ca^{2+} . У цей час швидкі натрієві канали інактивовані

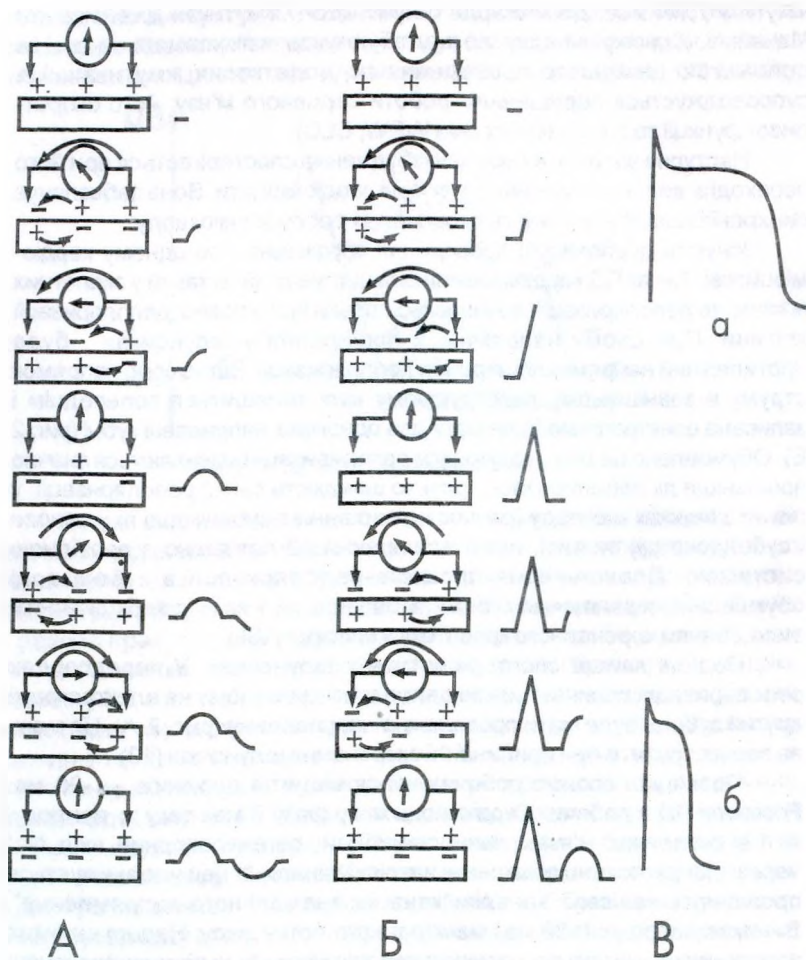


Рис. 2. Поширення деполаризації і реполаризації, напрямом струмів у зовнішній і внутрішній частинах електричного кола, електрограми м'язової смужки з серця: передсердь (А), шлуночків (Б), Тривалість ПД у основи (В — а) і на верхівці (В — б).

і скоротлива клітина знаходиться в стані абсолютної рефрактерності. Кальцієві канали не строго специфічні і тому пропускають частково і Na^+ . Активаційні ворота швидких натрієвих каналів відкриваються при -60 мв, повільних кальцієвих — -30 мв. При -40 мв швидкі натрієві вже інактивуються. Відповідно і їх відновлення до попереднього стану можливо при поверненні мембранного потенціалу до -40 мв. З часом повільні кальцієві канали також інактивуються, вхідний кальцієвий струм зменшується і це викликає реполяризацію мембрани. До цього часу активуються і калієві "канали затриманого випрямлення", що призводить до посиленого виходу K^+ . Розвивається швидка кінцева реполяризація мембрани (фаза 3). Ще пізніше спостерігається поступове повернення швидких натрієвих каналів у попередній стан, що призводить до часткового відновлення збудливості мембрани або розвитку періоду відносної рефрактерності. У цей період повторні ПД можна викликати подразненнями сила яких у кілька разів перевищує порогову. У кінці реполяризації спостерігається поступове закриття калієвих каналів і повне повернення у попередній стан швидких натрієвих та повільних кальцієвих каналів. Збудливість клітини відновлюється до норми і вона готова до наступного циклу (5). Швидка кінцева реполяризація змінюється фазою спокою або в атипичних кардіоміоцитах фазою спонтанної повільної діастолічної депольаризації (фаза 4). Необхідно відмітити щонайменше два типи калієвих каналів. Це швидкі потенціалзалежні (активуються при депольаризації до -35 мв) та повільні — активуються при збільшенні концентрації Ca^{2+} у цитоплазмі (кальційзалежні). Зміни збудливості кардіоміоцитів під час розвитку ПД і співвідношення її в часі з одиночним скороченням представлені на рисунку 3. Тривалість ПД в робочих кардіоміоцитах перевищує таку в скелетних м'язах в 100 разів і досягає 400 мс і більше. У кінці фази швидкої (слідової) реполяризації спостерігається короткий період супернормальної збудливості (період екзальтації — рис. 3 В — в). У цей час (вulnerable або уразливий період) скорочення може виникнути навіть на підпорогові подразники і міокард стає особливо чутливим до аритмій і загрозливих порушень ритму. У випадку слідової гіперполяризації спостерігається субнормальність (зменшення збудливості — рис. 3 В — г).

Скоротливий апарат кардіоміоцитів включає тонкі (актинові) та товсті (міозинові) білки. Механізм їх взаємодії пояснюється теорією ковзання Хакслі і Хансона (6). Нитки міозина так актина розміщені

паралельно, утворюючи міофібрили товщиною біля 1 мкм. Z-мембранами вони поділяються на саркомери. Крім того через Z-мембрани проходять та прикріплюються ними тільки актинові нитки: що надає їм просторової орієнтації. Почерговість розміщення актинових та міозинових ниток надає м'язам поперечної посмугованості. Посередині саркомера знаходиться зона з міозиновими нитками. З обох боків між ними частково проходять актинові нитки. За рахунок подвійного заломлення променів в поляризованому світлі вона називається А-диском. З обох боків А-дисків знаходяться ділянки тільки з актиновими нитками — І-диски. Зона А-диска без перекриття міозинових та актинових ниток більш світла і називається Н-зоною. На електронних мікрофотографіях посередині її виявляється тонка темна М-лінія (сітка опірних білків, утримуючих, можливо, міозинові нитки у вигляді жмутика посередині саркомера) з більш світлими L-лініями по боках. Разом вони утворюють "псевдо-Н-зону". Дві L-лінії — це сегменти міозинових волокон які не утворюють актоміозинові поперечні зв'язки. Міозин — міозинові зв'язки визначають прозорість М-смужки.

Збудження яке виникає на мембрані кардіоміоцита поширюється вздовж неї, переходить на добре розвинуті Т трубочки (утворюють поперечні відгалуження) і з їх на мембрану СР (поздовжні трубочки — це внутрішньоклітинний резерв Ca^{2+} — розвинуті гірше як у скелетних м'язах). Це являється триггером виходу Ca^{2+} в цитоплазму клітини з цього утворення. Гіпотезами передачі сигналу з Т-трубочок на цистерни СР являються: а) електрична — близьке розміщення мембран сприяє електротонічному переходу збудження; б) хімічна — накопичення в примембранному шарі Na^+ та Ca^{2+} викликає відкриття каналів СР. Крім того вхід іонів кальцію в фазу плато ПД також являється триггером виходу Ca^{2+} з СР. У результаті концентрація Ca^{2+} внутрішньоклітинно зростає з 10^{-7} М до 10^{-5} М. Надалі Ca^{2+} дифундує і з'єднується з активними центрами тропоніну. Останній являється ключем для зміни просторової конфігурації тропоміозина. Відкриваються активні центри актину і до їх приєднуються головки міозину. Останні мають АТФ-азну активність, гідролізують АТФ і роблять гребучі рухи, втягуючи нитки актину. Спостерігається вкорочення серцевого м'язу, тобто його скорочення. Надалі Ca^{2+} -АТФ-ази СР (кальцієві насоси) і мембрани закачують Ca^{2+} в поздовжні трубочки СР і відповідно викачують його назовні. Кальцієві насоси включаються мембранним фосфаламбаном. Концентрація Ca^{2+} внутрішньоклітинно

знижується до 10^{-7} М, що викликає дисоціацію комплексу тропонін— Ca^{2+} .

Тропоміозин закриває активні центри актину і утворення актоміозинових мостиків стає неможливим (14). За рахунок накопиченої в процесі скорочення потенціальної енергії пружності скоротливих білків та структур кардіоміоцитів (органел, мембрани) спостерігається їх розпрямлення або процес розслаблення. Це схоже на розпрямлення стиснутої раніше пружини. Крім згаданих каналів існують неспецифічні канали розтягання, які активуються через МР.

Необхідно відмітити, що СР також відповідає за формування хроноіотропної залежності міокарда та його постекстрасистолических (потенційованих спокоєм — перше скорочення після короткого відпочинку зростає з збільшенням частоти) скорочень. Обумовлено це тим, що усе більше іонів кальцію накопичується в СР, які і звільняються при першому збудженні міокарду (12). Порушення роботи кальцієвих насосів СР та мембрани супроводжується розвитком недостатності міокарду (11).

У міокарді також існує так званий натрій-кальцієвий обмінник. Його роль полягає в тому, що на піку ПД коли в примембранному шарі накопичуються іони Na^+ спеціальний переносник пасивно викачує дані іони в обмін на іони Ca^{2+} . Після закриття повільних кальцієвих каналів (у примембранному шарі накопичується Ca^{2+}) проходить реверсія роботи іонообмінника і він починає навпаки викачувати Ca^{2+} взамін на введення Na^+ . Останні викачуються з цитоплазми за рахунок роботи $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФ-ази}$.

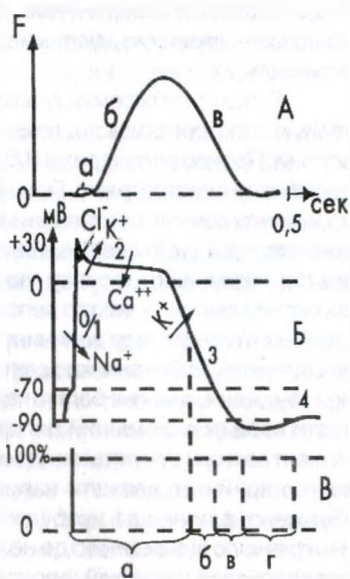


Рис. 3. Співвідношення поодинокого скорочення, ПД і збудливості в кардіоміоциті.

ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМА

ЕКГ — графічний запис змін сумарної електричної активності серця в часі частіше з поверхні тіла. Її реєстрація проводиться за допомогою приладів — електрокардіографів, що посилюють і записують цю електричну активність(2).

Якщо взяти окремих кардіоміоцит і викликати його ПД в одній ділянці, то буде спостерігатись поширення останнього до повного охоплення ним клітини. Процес реполяризації буде зворотним і ми отримаємо відому нам двохфазну електрограму. При цьому з моменту виникнення збудження і до моменту повного охоплення ним клітини та з моменту початку виникнення реполяризації і до її завершення клітина буде нагадувати диполь. Дипольний вектор переднього фронту хвилі збудження — вектор деполіаризації; зворотний вектор — вектор реполяризації. На протязі обох процесів будуть спостерігатись зміни за величиною, та за напрямком електрорушійної сили, яка виникла. Тобто виникне вектор електрорушійної сили. У самому серці при збудженні виникне багато таких диполів. Причому кожне волокно буде вести себе як перемінний диполь певної величини і напрямку. У кожний момент вектори сумуються з утворенням інтегрального вектора. Дипольний вектор прийнято вважати направлений від мінуса до плюса. Тобто від збудженої ділянки до незбудженої (збуджена ділянка зовні заряджена негативно по відношенню до незбудженої). Називаються вони векторами деполіаризації (передній фронт хвилі збудження) і реполяризації (задній фронт хвилі, який направлений в протилежний бік). Виникне так званий градієнт напруги. Ми будемо реєструвати сумарну величину їх електрорушійної сили. Внаслідок того, що процес деполіаризації охоплює усе нові ділянки міокарду, величина і напрямок цієї сумарної електрорушійної сили також буде змінюватись. У момент охоплення збудженням усього міокарда передсердь або шлуночків величина електрорушійної сили зменшиться до нуля. Криві, які опише верхівка інтегрального вектору електрорушійної сили від початку збудження до повного охоплення ним передсердь або шлуночків, можна записати в трьох площинах. Вони будуть мати вигляд еліпсів (рис.4а). Розрізняють вектори деполіаризації передсердь і шлуночків та вектори реполяризації передсердь і шлуночків. Це буде векторна теорія формування ЕКГ. Якщо спроектувати зміни цього вектора на одну з осей трикутника Ейтховена (Ейтховен запропонував, що серце знаходиться в організмі усередині рівностороннього трикутника, утвореного струмопровідними

середовищами), то ми отримаємо запис змін величини електрорушійної сили в часі або ЕКГ. При цьому потрібно пам'ятати, що кожна з осей має негативну і позитивну половини. Якщо вектор спроектується на негативну половину відведення, то на ЕКГ зареєструється негативний зубець, якщо на позитивну — позитивний зубець. При цьому величина різниці потенціалів буде залежати від величини інтегрального вектора, кута між напрямком цього вектора і віссю відведення.

На величину ЕРС, яка реєструється з поверхні тіла, впливають величина та орієнтація сумарного моментного вектора та питомий опір тіла. Рівняється вона косинусу кута, який утворений цим вектором та віссю відведення. Сама ж величина зубців ЕКГ зворотно пропорційна квадрату відстані від електрода до серця як джерела ЕРС. Однак віддалення електродів більше як на 12 см від серця вже не суттєво впливає на зміну амплітуди зубців.

Реєстрація ЕКГ можлива за рахунок достатньо високої струмопровідності тіла, що дозволяє реєструвати зміни різниці потенціалів яка міняється у відповідності до змін електричного поля яке виникає при деполяризації та реполяризації міокарда. Напрямок поширення від —^{*} (збуджена ділянка) до "+" (незбуджена ділянка).

Для реєстрації ЕКГ існують біполярні — стандартні і уніполярні — посилені стандартні за Гольдбергером і грудні за Вільсоном відведення, та спеціальні відведення за Небом, Слапаком, топографічні, тощо. Розміщення електродів наступне: червоний електрод — права рука (Ч), жовтий — ліва рука (Ж), зелений — ліва нога (З) (як світлофор), чорний (заземлення) — права нога. Стандартне I відведення: права рука ("—") — ліва рука ("+"), II відведення: права рука ("—") — ліва нога ("+"), III відведення: ліва рука ("—") — ліва нога ("+"). У посилених стандартних відведеннях два електроди об'єднують у один і отримують об'єднаний референтний електрод, потенціал якого близький до нуля. Вільний електрод ("+") являється активним. У залежності від цього розрізняють відведення — aVR, aVF і aVL. Остання буква на англійській мові означає розміщення другого електрода (R — права рука, F — ліва нога, L — ліва рука).

У грудних — уніполярних, вільсоновських відведеннях: перший — активний електрод накладають на одне з стандартних положень передньої стінки грудної клітини (де саме — дивись керівництва по електрокардіографії /2/), другий — являється об'єднаним ("нульовим") трьох відомих електродів від кінцівок. У

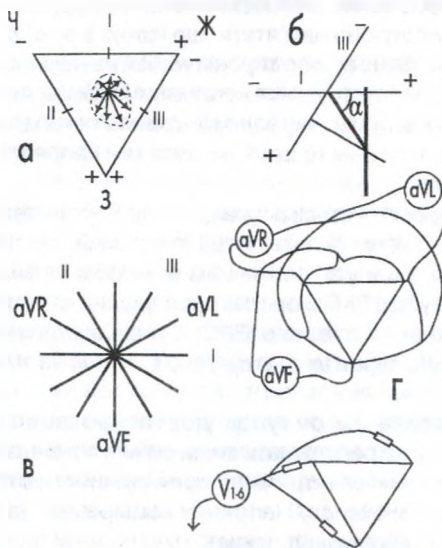


Рис.4. Осі стандартних та посилених стандартних відведень. б-осна система координат.

цьому випадку реєструючий електрод запише зміни в основному з розміщених поблизу ділянок передньої стінки серця в горизонтальній площині. Схема відведень за Гольдбергером та за Вільсоном показана на рисунку 4г.

Узагалі форма ЕКГ залежить як від електричної активності серця так і від розміщення реєструючих електродів.

На всякій ЕКГ (рис.5б) виділяють такі основні її елементи: зубці — P, Q, R, S і T; сегмент — S-T; інтервали — P-Q, R-R, P-R. Зубець P відображає зміни величини електричних потенціалів правого і лівого

передсердь (процес охоплення збудженням передсердь), комплекс QRS — поширення збудження по шлуночках, зубець T - процеси реполяризації в шлуночках, інтервал P-Q — поширення збудження від передсердь до шлуночків, інтервал R-R відображає тривалість одного серцевого циклу (систолі і діастолі), сегмент S-T — чи повністю збудження охопило усі ділянки шлуночків. У цілому напрямок зубців свідчить про напрямок поширення і динаміку збудження в серці; амплітуда зубців — про силу процесів збудження (в певній мірі), дозволяє визначити $\angle \alpha$ та положення електричної осі серця; інтервали — про тривалість і швидкість проведення збудження в серці, сегменти — про те як протікають процеси збудження. При наявності ураженої ділянки міокарда між нею і здоровою завжди буде існувати різниця потенціалів, що приведе до зміщення сегмента S-T вгору або вниз у залежності від локалізації ураження та відведення.

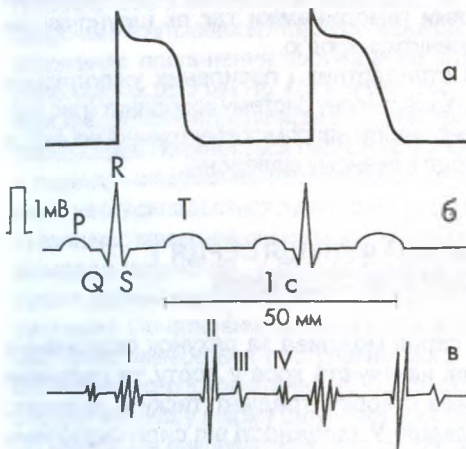


Рис. 5. ЕКГ, ФКГ, співвідношення монофазного ПД одного кардіоміоцита при нормальному скороченні з ЕКГ.

електричну вісь серця та знайти кут $\angle\alpha$. Для цього розраховують алгебраїчну суму зубців комплексу QRS у цих відведеннях, отримані дані відкладають від місця пересікання осей і опускають перпендикуляри. З'єднавши місце пересікання осей з місцем пересікання перпендикулярів, отримаємо електричну вісь серця. Електрична вісь серця частіше всього співпадає з анатомічною і являє собою максимальну різницю потенціалів (максимальний вектор деполяризації шлуночків). Електрична вісь (рис. 4б) серця з першим відведенням утворює $\angle\alpha$. Нормальна його величина складає від $+30^\circ$ до $+70^\circ$. У високих людей він може зрости до $+90^\circ$ (вертикальна позиція). У гіперстеніків — зменшитись до 0° (горизонтальне положення). Зменшення кута від 0° до -90° свідчить про відхилення осі вліво; збільшення від $+90^\circ$ до $+180^\circ$ — про відхилення осі вправо.

За допомогою ЕКГ можна визначити основний та додаткові водії ритму, з якою частотою вони генерують збудження, з якою швидкістю поширюється це збудження по міокарду, як протікають процеси реполяризації, наявність патологічних процесів у міокарді (інфаркт), порушення ритму (екстрасистоли) і проведення (блокади).

Процеси реполяризації передсердь на ЕКГ у нормі маскуються деполяризацією шлуночків, маса яких переважає.

У випадку порівняння розвитку ПД одного кардіоміоцита з ЕКГ фаза деполяризації ПД відповідає комплексу QRS (деполяризація шлуночків), фаза плато ПД-сегменту S-T (повна деполяризація шлуночків, різниця потенціалів відсутня) і фаза реполяризації ПД - зубцю T (реполяризація шлуночків) (рис. 5а і 5б).

Якщо осі I і III відведень змістити так, щоб центри їх збіглися (рис. 4б), то можна побудувати

Екстрасистоли — позачергові скорочення серця. Найчастіше вони супроводжуються порушеннями гемодинаміки так як шлуночки чи передсердя ще не встигли наповнитись кров'ю.

При суміщенні центрів стандартних і посиленних уніполярних відведень від кінцівок отримують шестиосну систему координат (рис. 4в). За її допомогою можна приблизно знайти напрямок електричної осі серця за найбільшим відхиленням зубця в певному відведенні.

НАКАЧУВАЛЬНА ФУНКЦІЯ СЕРЦЯ І МЕТОДИ ЇЇ ДОСЛІДЖЕННЯ

Накачувальна функція серця можлива за рахунок скорочення м'язів його шлуночків. Останні накачують кров у аорту та легеневу артерію. Скорочення шлуночків створює градієнт тиску в судинах, змушуючи кров рухатись від серця. У залежності від сили скорочень може регулюватись серцевий викид.

Передсердя виконують роль резервуарів у які при систолі шлуночків поступає кров. Ємкість передсердь у значній мірі залежить від розтягання вушок. Крім того скорочення передсердь накачує додаткову кількість крові в шлуночки, що забезпечує їх регуляторну роль у серцевому викиді.

Дослідження насосної функції серця можливо за допомогою катетеризації серця і безпосереднього вирахування УО і ХОК, рентгенологічними методами (електрокімографія, рентгенокімографія), з допомогою ехо-КГ. При одночасній реєстрації електричних і звукових явищ серця з пульсовими хвилями судин можна також розрахувати тривалість фаз і періодів серцевого циклу і, таким чином, непрямим способом охарактеризувати скоротливу активність міокарда.

Так відомо, що при збільшенні ЧСС до 150-180 уд⁻¹ тривалість електричної і механічної систол практично не змінюється. Зміни в основному стосуються діастоли серця. При ЧСС 75 уд⁻¹ тривалість циклу дорівнює 0,8 с.

Серцевий цикл складається з систоли і діастоли передсердь та шлуночків (4). Однак накачувальну функцію виконують у основному шлуночки. Тому розглядання серцевого циклу стосується передусім їх систоли і діастоли. Кожна з них має свої періоди і фази. Серцевий цикл

починається з систоли передсердь (0,1 с). У цей період за рахунок скорочення м'язових волокон передсердь перекривається отвір вен, що спричиняє припинення поступлення з їх крові та підвищення тиску в порожнинах до 8 мм Hg. Це в свою чергу спричиняє перехід крові через відкриті атріовентрикулярні клапани крові в шлуночки. Після систоли передсердь починається систола шлуночків (0,33 с). Вона починається з періоду напруження (ізвольомічного скорочення — 0,08 с), який у свою чергу складається з двох фаз. Фаза асинхронного скорочення (0,05 с) включає виникнення, поширення і охоплення збудженням усіх волокон міокарда шлуночків. У безпосередній процес скорочення втягуються тільки окремі кардіоміоцити (розміщені безпосередньо біля провідної системи). Початковий нульовий тиск у порожнинах шлуночків до кінця цієї фази змінюється поступовим його зростанням. У наступній фазі ізометричного скорочення (0,03 с) скорочується увесь міокард. У результаті тиск у лівому шлуночку зростає до 80 мм Hg, у правому — до 20 мм Hg. Це викликає закриття стулок атріовентрикулярних клапанів і виникнення першого (систоличного) тону (внаслідок закриття клапанів і коливання стінок шлуночків). Внаслідок нестискування усіх рідин довжина волокон міокарда не змінюється звідки і назва фази. Однак зміна форми серця (воно набуває вигляду кулі) свідчить, що тут немає абсолютної ізометричності (скорочення кардіоміоцитів викликає зміщення шарів міокарду один відносно одного). У результаті в цій фазі виникає та пальпується верхівковий поштовх у 5-му міжребер'ї на 1 см вліво від середньоключичної лінії. Дослідження верхівкового поштовху (апекс-кардіографія) має певне діагностичне значення в клінічній практиці.

Після цього починається період вигнання (0,25 с) крові з шлуночків, який складається з фаз швидкого (0,12 с) і повільного (0,13 с) вигнання.

Тиск у порожнинах шлуночків, аорті і легеневій артерії зрівнюється і це служить передумовою відкриття напівмісяцевих клапанів і початком періоду вигнання. У зв'язку з меншим тиском у легеневій артерії її півмісяцеві клапани відкриваються дещо швидше.

Не дивлячись на вихід крові з шлуночків у цих фазах, тиск у їх продовжує збільшуватись до 125 мм Hg у лівому і до 25 мм Hg — у правому.

Зрозуміло, що так само зростає і тиск у судинах - аорті і легеневій артерії. Обумовлено це тим, що збільшується майже в три рази товщина стінки міокарда, а значить і сила яку він розвиває. Одночасно

зменшується площа до якої прикладена ця сила (внутрішня поверхня шлуночків, дивись рис.6). Відповідно до закону Лапласа зростає напруження яке розвине міокард (9):

$$P = F \frac{2d}{R}$$

P — тиск, F — напруження стінки серця,
r — радіус, d — товщина стінки.

Менший тиск у правому шлуночкові спричиняє більш пізніє відкриття і відповідно більш пізніє закриття напівмісяцевих клапанів.

З моменту початку розслаблення шлуночків починається діастола шлуночків (0,47 с). До моменту закриття напівмісяцевих клапанів (при розслабленні шлуночків кров внаслідок падіння тиску в порожнинах шлуночків направляється в зворотну сторону) її частина носить назву протодіастолічного періоду (0,04 с). Закриття напівмісяцевих клапанів супроводжується виникненням другого (діастолічного) тону серця. Потім починається період ізометричного розслаблення (0,08 с), коли

при подальшому розслабленні міокарда довжина його волокон не змінюється, так як не змінюється і внутрішньошлуночковий об'єм крові. Тиск у порожнинах падає до нуля і стає нижчим як у передсердях, що викликає відкриття атріовентрикулярних клапанів. Починається період наповнення шлуночків (0,25 с). Частина діастоли до початку наповнення шлуночків кров'ю називається періодом ізоволіумічного розслаблення. До цього моменту передсердя заповнені кров'ю (діастола передсердь — 0,7 с) за рахунок пасивного притоку крові та в певній мірі "активного" коли скорочення шлуночків відтягує атріовентрикулярну перегородку вниз і створює негативний присмоктувальний тиск у їх порожнинах. Це сприяє притоку крові.

Період наповнення шлуночків у свою чергу складається з фаз швидкого (0,08 с) і повільного (0,17 с) наповнення (фаза діастазису). Коливання стінок шлуночків при ударі в них притікаючої крові викликає

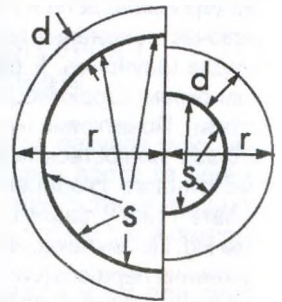


Рис.6. Взаємовідношення між товщиною стінки шлуночків і площею їх внутрішньої поверхні.

появу третього тону серця. Такі ж коливання в кінці фази повільного наповнення в результаті скорочення передсердь супроводжуються появою четвертого тону. Систола передсердь триває 0,1 с і додатково накачує в шлуночки до 30% крові. У шлуночків це пресистоличний період.

Та дуже незначна частина серцевого циклу коли і шлуночки і передсердя знаходяться в стані розслаблення називається загальною діастолю або паузою.

При збільшенні ЧСС до 150-180 уд⁻¹ тривалість ПД та механічної систоли змінюється мало (з) (зменшується тільки діастола), що дозволяє непрямим способом оцінювати скоротливу функцію міокарду. У той же час окремі дослідники показали зменшення тривалості ПД, що вони пояснюють тим, що підвищення провідності для K⁺ (g_K) спостерігається ще довгий час після реполяризації. Імовірно це справедливо для випадків, коли тривалість ПД досягає 600 мс.

У даний час існують більш інформативні методи оцінки скоротливості — ехо-КГ. Це запис ультразвукових коливань, віддзеркалених від різних поверхневих ділянок серця (зовнішніх і внутрішніх та клапанів). Для оцінки скоротливості міокарда використовують фракцію викиду (ФВ), приріст тиску та його першу похідну, максимальну і мінімальну швидкість приросту тиску (сили скорочення) (+dp/dt і -dp/dt, +dF/dt і -dF/dt).

$$ФВ = \frac{УО}{КДО}$$

При кожному скороченні шлуночків вони викидують близько 70 мл крові кожний. Цей об'єм носить назву систоличного або ударного об'єму (УО) серця. Стільки ж залишається в порожнинах шлуночків утворюючи резерв. Об'єм шлуночків у кінці діастоли називається кінцево-діастоличним (КДО), у кінці їх систоли — кінцево-систоличним (КСО). Резерв (ще 35-40 мл) може бути використаний в екстремальних ситуаціях. У результаті серце практично одномоментно може значно збільшити ХОК (ХОК=ЧССхУО) і одночасно підготуватись до поступлення більшої кількості крові (ще 40 мл додатково). Разом УО може досягнути до 180 мл.

Для дослідження УО і ХОК використовують метод Фіка, інтегральну реографію, ехо-КГ. Також проводять інтегральну реографію (імпедансографія) — зміна електричного опору тіла та плетизмографію — реєстрація зміни об'єму частин.

Метод Фіка (8) — це непряме обчислення ХОК на основі різниці вмісту O_2 в артеріальній і венозній крові. Наприклад, у легенях за 1' в кров потрапляє 400 мл O_2 . У артеріальній крові кількість O_2 на 8 об % більша, як у венозній. Отже, 100 мл крові поглинає в легенях 8 мл O_2 . Звідси для засвоєння усього O_2 потрібно, щоб через легені пройшло:

$$\frac{100 \times 400}{8} = 5000 \text{ мл}$$

ХОК = 5000 мл. Отримують венозну кров за допомогою катетеризації правого передсердя. На даний час для обчислення ХОК використовують введення відомої кількості певної речовини з визначенням її концентрації. Відмічають криву розведення і час рециркуляції. Звідси також можна знайти:

$$ХОК = \frac{60 \times I}{C \times T}$$

де I — кількість введеної речовини, T — тривалість першої хвили-рециркуляції, C — середня концентрація речовини в мг/л у крові яку отримують з лівої половини серця під час катетеризації.

Вивчення механічної діяльності серця також проводять за допомогою балістокардіографії, динамокардіографії.

Клапани серця визначають однонаправленість плину крові в організмі та приймають участь у формуванні звукових явищ у серці. Реєстрація цих звукових явищ можлива як аускультативно (I, II інколи III тонів), так і з допомогою ФКГ (5в). ФКГ — це графічний запис звукових явищ діяльності серця у часі. При аналізі ФКГ враховують тривалість, амплітуду і частоту тонів, які з'явилися, та наявність шумів. Тривалість тону визначають за швидкістю руху реєструючої смужки. Амплітуда зубців характеризує гучність тонів, частота осциляцій - висоту тонів. Звідси перший тон більш тривалий, глухий і низький як другий (рис.5в). Аускультацію або реєстрацію ФКГ проводять не в місці проекції клапанів на передню грудну стінку, а по ходу судин внаслідок проведення звукових явищ за плином крові.

Викид серцем крові в судини серця супроводжується розтяганням їх стінки і зміною їх поперечного перерізу. У результаті виникають пульсові коливання судинної стінки. Механізм цих коливань заключається в тому, що кінетична енергія руху крові трансформується в потенціальну енергію розтягання судин. Просування крові

по судинах супроводжується зворотними змінами: потенціальна енергія розтягання судин переходить у кінетичну енергію току крові. Однак у судинах внаслідок їх еластичності виникає власна пульсова хвиля. При цьому швидкість її поширення значно більша, як тік крові. Досліджують таку пульсову хвилю (пульс) методом пальпації. У цьому випадку звертають увагу на такі властивості: частоту, ритмічність, висоту (залежить від величини УО), швидкість (крутизну) наростання пульсової хвилі, напруження (наповнення). Для графічної реєстрації артеріального пульсу існують спеціальні датчики. Вони реєструють зміну тиску або напруження. Отримані криві носять назву сфігмограм. Сфігмограма має висхідну (анакрота) і нисхідну (катакрота) частини. Анакрота відображає підвищення АТ при розтяганні стінок судин, катакрота — зниження такого. Крім того на катакроті є дикротичний зубець. Його походження пов'язано з появою другої пульсової хвилі при відбитті крові від напівмісяцевих клапанів. При допомозі сфігмограми можна судити про величину УО, розтягання судин, величину периферичного опору судин, наявності ураження клапанів.

Артеріальний пульс визначає ритм роботи серця, швидкість вигнання крові серцем, величину УО. Пульсова хвиля дещо запізнюється від звукових і електричних явищ у серці.

РЕГУЛЯЦІЯ ДІЯЛЬНОСТІ СЕРЦЯ

Регуляція серцевої діяльності направлена на регуляцію ХОК, який $= УО \times ЧСС$. Досягається це через зміни УО (зміна сили скорочень типових кардіоміоцитів) і ЧСС (зміна активності пейсмекерних клітин). За рахунок цього здійснюється баланс притоку і відтоку.

Механізми регуляції серцевої діяльності поділяються на місцеві (міогенні, нервові та гуморальні) та центральні (нервові та гуморальні). Міогенні — це гетеро- і гомеометричні; нервові — центральні (симпатичні і парасимпатичні рефлексії) і місцеві (метасимпатичні рефлексії). Також виділяють умовні і безумовні рефлексії та власні (з рецепторів ССС) і спряжені (з усіх інших рецепторних полів).

Гетерометричний механізм (закон Франка-Старлінга, закон серця, регуляція притоком) обумовлений тим, що збільшення довжини

м'язових волокон серця супроводжується збільшенням динамічної зони контакту (рис.7) актинових і міозинових протофібрил. У результаті утворюється більше актоміозинових мостиків під час скорочення з відповідно більшим силовим зусиллям, яке розвиває серцевий м'яз при скороченні. Такий механізм спрацює при збільшенні притоку крові до камер серця. Це внутрішньоклітинний механізм регуляції. При тривалому перевантаженні міокарда активується синтез скоротливих білків з збільшенням його маси (гіпертрофія серця).

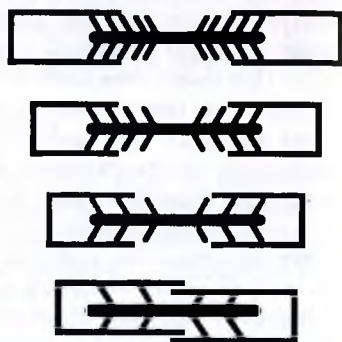


Рис.7.Схема залежності сили скорочень м'язів від їх довжини.

Ефект Анрепа (регуляція

відтоком): збільшення опору вигнанню крові (наприклад при підвищенні АТ) викликає збільшення сили серцевих скорочень при $UO = constanta$.

Збільшення опору вигнанню буде супроводжуватись підвищенням перфузійного тиску в коронарних судинах з такими наслідками:

1) Підвищення кровопостачання міокарда викличе його набрякання як "губки" внаслідок наявності в його судинах підвищеного об'єму крові. У результаті кардіоміоцити будуть розтягуватись нібито з усіх сторін (ефект "садового шлангу"/1/). Тому знову спрацює закон серця, але на клітинному рівні. Він отримав назву мікро-Франк-Старлінг.

2) Підвищення кровопостачання міокарда збільшить доставку високоактивних біологічних речовин (наприклад катехоламінів) до міокарда, стимулюючи його скоротливу активність.

3) Збільшення опору вигнанню крові супроводжується зменшенням швидкості скорочення міокарда у відповідності залежності кривої "сила-швидкість" з наступним зростанням часу взаємодії актинових і міозинових протофібрил. Це в свою чергу викличе збільшення кількості активних центрів до яких встигають приєднатися головки міозину. Тому зростає як кількість утворених мостиків, так і кількість "гребучих" рухів, які вони встигають зробити. Відповідно збільшується і сила скорочення міокарда.

4) Підвищення кровопостачання збільшить доставку O_2 і поживних речовин до міокарду, стимулюючи його енергозабезпечення з наступним зростанням сили скорочень. Однак тепер показано, що міокард споживає O_2 рівно по потребах і цей факт відкидають.

Драбина Боудіча (гомеометричний механізм регуляції): збільшення ЧСС супроводжується підвищенням сили його скорочень. Обумовлено це тим, що тривалість плато ПД при збільшенні ЧСС до 150-180 уд⁻¹ практично не змінюється (рис. 8). Тому його сумарна тривалість у одиницю часу збільшиться. Відповідно збільшиться кількість Ca^{2+} який увійде в цитоплазму в фазу плато з позаклітинного простору. У зв'язку з збільшенням частоти стимуляції тривалість діастолі зменшиться і кальцієві насоси мембрани та СР не встигають повністю відкачати за цей час Ca^{2+} з цитоплазми.

Підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} збільшить кількість утворених актоміозинових мостиків і відповідно викличе зростання сили скорочень міокарда. При патології залежність змінюється на протилежну (12).

Потенціація скорочень спокоюм (ПСС) - збільшення сили першого скорочення при збільшенні частоти стимуляції дискретно (з періодами спокою). Обумовлено накопиченням внутрішньоклітинного Ca^{2+} в періоди спокою в обмін на Na^+ .

Нервові механізми регуляції серцевої діяльності включають центральні - симпатичні і парасимпатичні (і ті і можуть бути як умовними так і безумовними) та периферичні - метасимпатичні рефлексі АНС. СНС і ПНС мають антагоністичний і в той же час синергічні впливи (7).

При окремій стимуляції симпатичного відділу АНС будуть спостерігатись такі позитивні ефекти з боку серцевого м'яза: а) хронотропний - збільшення ЧСС; б) інотропний - зростання сили

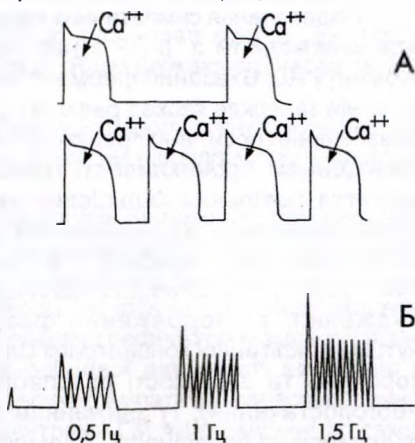


Рис. 8. Драбина Боудіча
— А. ПСС — Б.

скорочень; в) батмотропний - збільшення збудливості; г) дромотропний - зростання провідності.

Перші нейрони СНС закладені у бокових рогах $\text{Th}_{2,4}$, верхньому шийному та зірчастому вузлах. СНС іннервує рівномірно типові і атипові клітини передсердь та шлуночків.

Подразнення симпатичних нервів викликає звільнення Na , який буде взаємодіяти з $\beta\text{-АР}$ з наступною активацією мембранного ферменту Ац. Вказаний фермент прискорює реакцію $\text{АТФ} \rightarrow \text{цАМФ}$. Останній запускає каскад реакцій у результаті яких зростає енергозабезпечення посилено працюючого міокарда. Це супроводжується підвищенням проникливості мембрани до Ca^{2+} і Na^+ внаслідок відкриття повільних кальцієвих каналів. У свою чергу це буде супроводжуватись: а) збільшенням швидкості спонтанної повільної діастолічної деполяризації з збільшенням ЧСС; б) збільшенням амплітуди ПД і відповідно підвищенням швидкості проведення збудження; в) подовження фази плато ПД з збільшенням внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} з зростанням сили і швидкості скорочень та швидкості розслаблення (за рахунок посилення енергопостачання); г) зниженням ΔV і відповідно підвищенням збудливості та провідності. Збільшення амплітуди ПД і зменшення ΔV підсилюють ефекти одне одного. У той же час Na активує Фл С яка активує утворення ДГ і IT_3 з певними ефектами.

Основне ядро ПНС - дорзальне ядро блукаючого нерва. Він іннервує синоатріальний (волокна переважно правого *n.vagi*) і атріовентрикулярний (волокна переважно лівого *n.vagi*) вузли та типові кардіоміоцити передсердь і в меншій мірі типові кардіоміоцити шлуночків. Останнє твердження являється спірним.

При подразненні ПНС усі вказані ефекти будуть зворотними. У цьому випадку стимуляція блукаючого нерва буде супроводжуватись виділенням A_x , який взаємодіє з M-XP з активацією цГМФ або IT_3 . Підвищується проникливість клітинної мембрани до K^+ внаслідок відкриття калієвих каналів. Збільшиться вихід K^+ , що буде шунтувати всі вхідні струми під час ПД. У результаті зменшиться швидкість спонтанної повільної діастолічної деполяризації з зменшенням автоматії і ЧСС. Вплив на атріовентрикулярний вузол може викликати тимчасову його повну (функціональну блокаду). Виникне гіперполяризація клітинної мембрани з наступним зниженням збудливості (зростає ΔV) та швидкості

проведення збудження. Цьому сприяє і зменшення амплітуди ПД. З зменшенням вхідного кальцієвого струму зменшиться довжина фази плато ПД та внутрішньоклітинна концентрація Ca^{2+} і відповідно сила скорочень (що приведе до переважно передсердь). Внаслідок збільшення швидкості реполяризації (що приведе до зменшення тривалості плато ПД) вкорочується рефрактерний період, з'являється небезпека аритмій.

Тривале подразнення блукаючого нерва супроводжується вислизанням серця з під його впливу. Ядро блукаючого нерва знаходиться в постійному тонусі.

Цей тонус міняється від функціонального стану організму: під час фізичного навантаження зменшується, під час відпочинку — зростає. Уночі він зростає.

Тому ніч називають царством вагуса. Відповідно атаки серцевої астми (недостатності) частіше зустрічаються уночі. Подразнення серозних оболонок (перикарда, очеревини) підвищує тонус ядра блукаючого нерва. Тому передопераційне втручання завжди включає премедикацію з атропіном. Це попереджує рефлекторну зупинку серця.

Основні центри регуляції серцевої діяльності закладені в довгастому мозкові на дні IV-го шлуночка (симпатичні і парасимпатичні). Однак вони зв'язані і з іншими центрами ГМ які розміщені до самої кори.

Наведені вище рефлекси являються безумовними рефлексами. Однак на умовний подразник можна виробити і умовні рефлекси серця. Так тривале одночасне комбінування звукового сигналу і натискування на очні яблука (спряжений рефлекс Ашнера — викликає сповільнення ЧСС) надалі викличе сповільнення ЧСС тільки при застосуванні одного звукового сигналу.

Метасимпатичні рефлекси: при збільшенні сили скорочень правого передсердя ізольованого серця (збільшився внутрішньопередсердний об'єм) зростає і сила скорочень лівого шлуночка (рис. 9). Це готує наступні відділи міокарда до прийому збільшеної кількості крові. Однак це буде спостерігатись лише на фоні малого УО. Якщо ж тиск у

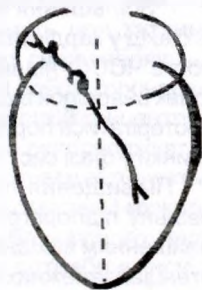


Рис.9. Метасимпатичний рефлекс.

шлуночках, аорті високий то це навпаки призведе до зменшення сили скорочень, попереджуючи надмірне підвищення АТ. Тобто гальмується закон Франка-Старлінга та мікро-Франка-Старлінга. Так забезпечується взаємодія міогенних і нервових механізмів для найкращого пристосування серцевої діяльності.

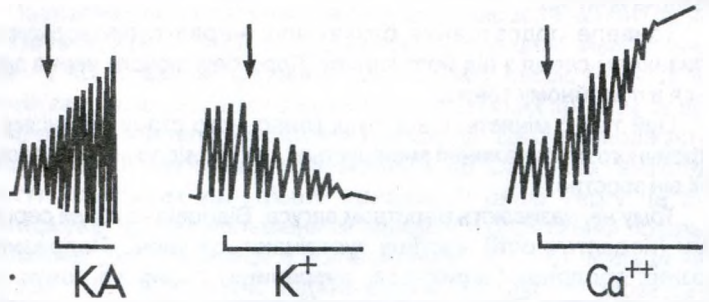


Рис. 10. Вплив підвищених концентрацій КА та в іонів K^+ і Ca^{2+} на силу скорочень міокарда.

Гуморальна регуляція серцевої діяльності включає впливи Na , Adr , Ax , (фактори центальної регуляції). Їх ефекти будуть подібними з впливами подразнення відповідно симпатичного та парасимпатичного відділів АНС. Місцева гуморальна регуляція - це локальна РАС, дігібталісоподібний фактор, простагландини.

Збільшення кількості позаклітинного Ca^{2+} викличе підвищений його вхід у кардіоміоцити по електрохімічному градієнтах. У результаті зросте ЧССС, підвищиться збудливість і провідність серцевого м'язу. Однак внаслідок відсутності стимуляції енергообміну міокарда будуть спостерігатись порушення процесів розслаблення м'язу до повної його зупинки у фазі систоли (рис. 10).

Підвищення позаклітинної концентрації K^+ викличе поступову повільну підпорогову деполаризацію клітинної мембрани в зв'язку з зменшенням вихідного калієвого струму. Поступова активація швидких потенціалзалежних натрієвих каналів і повільних кальцієвих викличе їх наступну тривалу інактивацію. Значно зросте $E_{кр}$ і відповідно ΔV . Тому збудливість буде знижуватись до розвитку абсолютної рефрактерності і зупинки серця в фазі діастолі (рис. 11б).

КРОВОПОСТАЧАННЯ МІОКАРДА

Як і мозок, серце також являється інтенсивним споживачем загального кровопостачання. Його кровотік складає в стані спокою 4-6% загального серцевого викиду при масі органу всього 300 г. Це становить 200-250 мл/хв. Як і в мозкові, нервові впливи створюють незначні ефекти на величину коронарного кровообігу. При цьому стимуляція катехоламінами — β -АР і М-ХР викликає дилатацію, α -АР — звуження судин. Вважають, що в нормі кількість β -АР перевищує кількість α -АР. Причому перші містяться більше в дистальних частинах судин, інші — в проксимальних. М-ХР розміщені рівномірно (10). Вважають, що їх стимуляція також супроводжується вазодилатацією. У більшому ступені на величину коронарного кровоплину впливає ЧСС. Так як з її зростанням зменшується діастола в яку проходить у основному кровопостачання міокарда. У період скорочення міокард настільки сильно перетискає коронарні судини, що кровотік у них, крім, можливо субепікардіальних, припиняється. Відтік крові на 90% обумовлений відтоком з лівого шлуночку (складає основну масу міокарда). Частина крові відтікає в коронарний синус, який потім впадає в праве передсердя і багаточисельних дрібних судинах Тебезія потрапляє в правий та лівий шлуночки. У нормі з артеріальної крові міокардом елімінується більше кисню як у інших органах (до 2/3). Вважають, що його верхівка навіть у нормі знаходиться у стані загрози розвитку ішемії. У цілому ж регуляція коронарного кровообігу здійснюється метаболічними чинниками та міогенними механізмами. Це підтверджується тим, що він сильно зростає навіть при затримці дихання. Сильними вазодилататорами коронарних судин являються аденозин та зниження pO_2 . При інтенсивній м'язовій роботі коронарний кровотік зростає в 4-5 разів. Під час стресу при невеликій концентрації адреналіну в крові переважає стимуляція β -АР, що супроводжується дилатацією коронарних судин. У випадку сильного стресу активуються α -АР, що може викликати звуження судин з розвитком ішемії міокарду та больових явищ (стенокардії). Подразнення блукаючого нерву пригнічує роботу серця, що само по собі зменшує потреби в кисні та зменшує коронарний кровотік. Внутрішній шар коронарних судин продукує еластин, який при його надмірності сприяє утворенню атеросклеротичних бляшок. Середній шар недиференційованих гладенько-

м'язових клітин виробляє кейлони, речовини блокуючі продукцію еластіна, що нормалізує коронарний кровоплин. Останнє відновлює скоротливу функцію серця. Стан коронарного кровоплину визначають за допомогою ортостатичної проби; гіпервентиляції; застосуванням хлористого калію, стимуляторів β -АР (per os), внутрішньовенно – курантіла, ергометрина; застосуванням дозованого фізичного навантаження з одночасною реєстрацією ЕКГ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Джонсон П. Периферическое кровообращение: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1982. — 440 с.
2. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии // М. ИМИА. — 1997. — 528 с.
3. Плиска О.І. Скоротливі і електричні властивості серця людини // Докл. АН України. 1995. - №1. — С. 119-121.
4. Рашмер Динамика сердечно-сосудистой системы: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1981. — 600 с.
5. Скок В.И., Шуба М.Ф. Нервно-мышечная физиология // Киев. "Выща школа". — 1986. — 224 с.
6. Сперелакис Н. Физиология и патофизиология сердца // Москва. "Медицина". — 1990. — 1. — 626 с.
7. Сперелакис Н. Физиология и патофизиология сердца // Москва. "Медицина". — 1990. — 2. — 624 с.
8. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение // Москва. "Медицина". — 1976. — 466 с.
9. Шмидт Р., Г.Тевс. Физиология человека // Москва. "Мир". — 1986. — 3. — 290 с.
10. Шуба М.Ф., Кочемасова Н.Г. Физиология сосудистых гладких мышц // Киев. "Наукова думка". — 1988. — 252 с.
11. Pliska A.I., Shavaran S.S. Violation of function of sarcoplasmic reticulum is accompanied with myocardium insufficiency // First Feps Congress. Sept. 9-12. 1995. Maastricht. The Netherland. Federation European Physiological Societies. // Eur. J. of Physiol. — 1995. — Suppl. — v. 430. - №4. — P. R. 21.
12. Pliska A., Bratus V. Rate-force dependence, rest potentiation and sarcoplasmic reticulum function // XXXIII Intern. Congress of Physio-

logical. Sciences. St.Peterburg,Russia, June 30 - July 5, 1997. Abstr. number: P034.03; Abstr. ser.no: 338.

13. Guyton A.C., Hall J.E. Textbook of Medical Physiology (Ninth Edition)//Prism Book (PVT) LTD Banglore – India. W.B.Saunders Company. A division of Harcourt Brace & Company.-1996.-1150 p.

14. Voet D.,Voet J.G.. Biochemistry//Second Edition. J.Wiley and Sons, inc. New York Chichester Bristane Toronto Singapore 1995. — 1376 p.

II. КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА РАС

Вивчення РАС почалося в 1898 році, коли з кіркової речовини нирок кроликів було виділено речовину з пресорною дією на судини при внутрішньовенному введенні (28,163). Вона отримала назву — ренін. Дещо пізніше було показано, що ця речовина секретується в венозну кров нирок і ренальну лімфу. Ще пізніше встановили, що цей гуморальний агент може приймати участь в патогенезі розвитку гіпертензивних станів (72,73,74). З того часу виявлено усі складові компоненти цієї системи, визначені основні їх фізіологічні і патофізіологічні впливи.

Розвиток уявлень про РАС показав, що усі складові компоненти РАС утворюються не тільки в нирках, звідки розносяться кров'ю, але і синтезуються в усіх органах і системах організму локально. У останньому випадку, як вважають, існують локальні (власні) РАС. При цьому концентрація їх компонентів значно перевищує концентрацію відповідних у плазмі крові. Відповідно і більш суттєві ефекти на організм модулюються якраз компонентами локальних РАС. Вважають, що відомості про роль останніх можуть значно змінити наше уявлення про фізіологічні основи функціонування та патофізіологічні аспекти розвитку багатьох захворювань різних органів та систем.

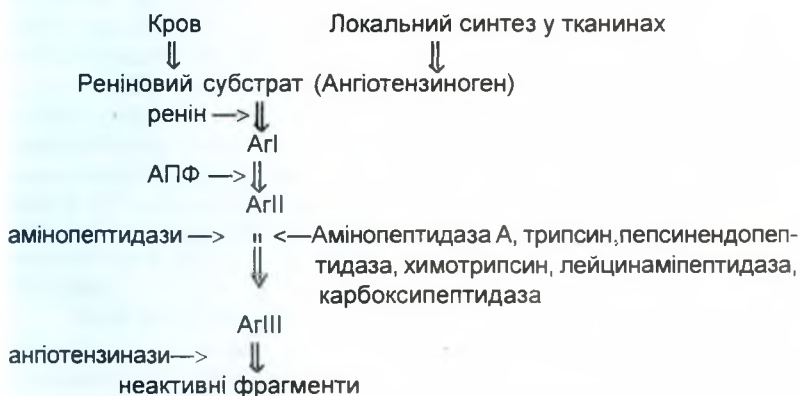
Наступними дослідженнями було показано, що вазоконстрикторний ефект пов'язаний не з прямим впливом реніна, а з речовиною плазми відомою як AngI (74,75). Тому виникла думка, що ренін це фермент (95,163).

Ренін діє на білок плазми крові ангіотензиноген з утворенням декапептида під назвою AngI. При цьому частіше усього особливим компонентом ренінового субстрату (ангіотензиногену) виступає тетрадекапептид. Останній є складовою ангіотензиногену і може бути виділений трипсином та містить AngI (114). AngI - (декапептид), який відщеплюється при дії реніну. Сам AngI під впливом АПФ перетворюється в октапептид - AngII (31). AngII під впливом ангіотензіназ перетворюється в малоактивний AngIII (гептапептид) і далі в неактивні пептидні фрагменти. Детальні дослідження показали, що саме AngII являється основним діючим чинником РАС (19).

АПФ ідентичний кіназі II, ензиму який інактивує кініни. Тому частина ефектів інгібіторів АПФ пов'язана з накопиченням кінінів у різних тканинах.

Спрощена схема послідовності розвитку каскаду РАС та основний склад її компонентів подані на схемі 1:

Схема 1.



Розглянемо тепер кожну з складових РАС більш детально.

РЕНІН

Ренін синтезується і секретується в нирках обмеженою групою спеціалізованих клітин. Це ренін-продукуючі або гранулярні клітини юкстагломерулярного апарату. ЮГА утворений щільною плямою, юкстагломерулярними та юкставаскулярними (Гурмагтіга) клітинами (рис. 11). Крім того окремі автори до ЮГА відносять і мезангіальні клітини судинного клубочка. ЮГА це частини судинного клубочка та нефрону у якого дистальний каналець проходить між приносяюю і виносною артеріолами. Ця частина стінки дистального каналця носить назву щільної плями. Її клітини мають вузьку призматичну форму з невеликою кількістю мітохондрій, не мають базальної посмугованості та з надзвичайно тонкою базальною мембраною. Вважають що щільна пляма виконує функцію "натрієвого рецептору", який вловлює зміни концентрації Na^+ в сечі та діє на клітини, які секретують ренін. Зменшення Na^+ у щільному п'ятні веде до дилатації приносяюю артеріоли та збільшення звільнення реніна. ЮГА також продукує еритропоетини. До клітин щільної плями прилягають юкставаскулярні клітини з великою кількістю мітохондрій і рибосом. Вони

розміщені біля судинного полюсу ниркового тільця в трикутному просторі між приносячою та виносною артеріолами і щільною плямою. Ці клітини овальної або неправильної форми з далеко протягнутими відростками, які контактують з клітинами мезангію клубочку. У їх цитоплазмі містяться фібрилярні структури. Вважають, що клітини Гурмагтіга з мезангіальними починають виробляти ренін у випадку виснаження юкстагломерулярних клітин. Юкстагломерулярні ренінпродукуючі клітини локалізуються у стінці приносячої та виносною артеріол (переважно в приносячій) під ендотелієм. Вони овальної або полігональної форми з великими секреторними (реніновими) гранулами в цитоплазмі, які не забарвлюються звичайними гістологічними барвниками, але дають позитивну ШІК-реакцію. Ці клітини синтезують і секретують у кровonosне русло білок ренін.

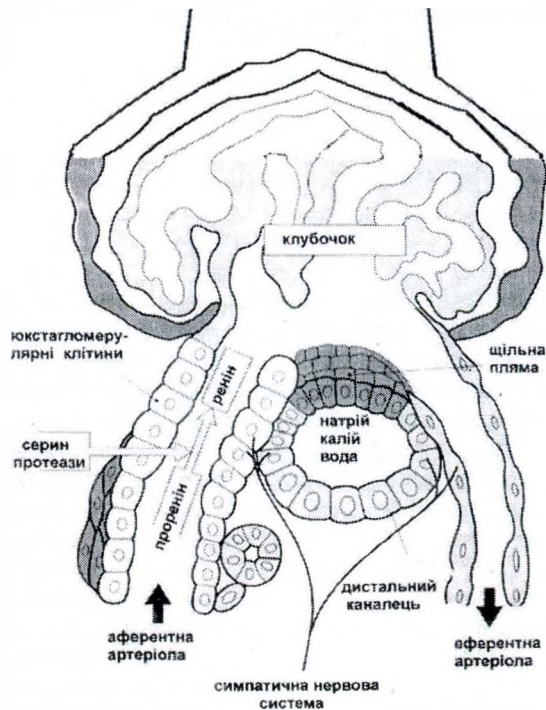


Рис. 11. ЮГА.

Ренін - це глікопротеїн з молекулярною масою 36000-40000 D (139). Він синтезується з молекули пререніна в ренінсинтезуючих клітинах (95), точніше в їх ендоплазматичному ретикулумі. Преренін може як секретуватись у плазму, так і перетворюватись у активну форму в клітинах і накопичуватись у гранулах (119).

Внутрішньоклітинний механізм перетворення пререніна мало-відомий. Однак вважають, що катепсин В, який локалізований поблизу гранул реніна, готує останній до секреції (161, 170).

У нормі концентрація активного реніна в циркулюючій плазмі дуже низька (100, 129, 149, 162). Це свідчить про наявність циркулюючого ензиму, активуючого преренін плазми. Однак високі концентрації плазменних інгібіторів білкових протеаз у свою чергу гальмують їх активність (101, 165).

Було ідентифіковано три глюкозовані форми реніна у плазмі щурів: ренін А печінки і нирок, ренін В-1 і ренін В-2 — переважно в печінці. Деглюкозація В-1 форми значно зменшувала поглинання його печінкою з одночасним збільшенням поглинання в нирках. Це можливо обумовлено тим, що гепатоцити мають карбоксигідратспецифічні рецептори на їх поверхні (13). Існує ще одна глюкозована форма реніна — це ренін С з дуже повільним очищенням у печінці.

Як вказувалось вище ренін може синтезуватись як проренін (неактивний ренін) у двох прегормонах. Подальше його перетворення може йти інтра- та екстрацелюлярно. При цьому процес перетворення втягує і калікреїн. Це може грати проміжну роль між РАС та калікреїновою системами з подальшим утворенням компонентів цих систем частково під впливом АПФ першої і під впливом брадикінінази - другої систем (56, 88, 150).

Сам можливий ланцюг цього процесу такий: преренін + протеаза \rightleftharpoons преренін-протеаза \rightarrow ренін + протеаза-пропептид. Співвідношення інгредієнтів першої реакції визначає її напрям.

Недавно виявлено, що поліморфноядерні лейкоцити містять протеазу здатну активувати преренін *in vivo*. Це ж було показано з екстрактами з нейтрофілів у реакціях *in vitro* при рН=4,0 (53), але не при нейтральному рН. Вважають, що це кислі протеази та катепсин Д. Інші дослідники знайшли, що протеази, катепсин Д і еластази нейтрофілів активують преренін в нейтральному рН (53, 160). Однак звільнені ферменти з нейтрофілів швидко інактивуються і не можуть суттєво підвищувати концентрацію активного реніна в плазмі.

Також вважають, що калікреїн є фізіологічним активатором пререніна. При цьому людський калікреїн сечі активував преренін *in vitro* в людській плазмі, де плазменні протеази гальмувались і руйнувались. Механізм цього процесу можливо такий: активований плазменний фактор XII (чинник Хагемана) перетворює прекалікреїн плазми в калікреїн, який активує преренін *in vitro* (48,81,96,177). Не всі дослідники підтримують цю гіпотезу і тому вона була модифікована. Запропонували, що невелика кількість калікреїна або плазміна може постійно утворюватись на внутрішній поверхні судин і локально перетворювати преренін у активний ренін (147).

Різні види молекул реніна (нирок, підщелепних залоз, плазми) мають різну спорідненість гідролізувати молекулу ангіотензиногена (153).

У свою чергу активність реніна залежить від наявності ендогенних інгібіторів реніна. Це, наприклад, лізофосфатиди нирок (151,157).

Як вже вказувалось, висока концентрація пререніна в плазмі не являється чинником високої концентрації реніна. Це обумовлено багатьма причинами. Так високий рівень $Ag II$ за негативним зворотним зв'язком буде зменшувати його концентрацію. У той же час ренін зв'язується з білками плазми (140) і осідає на судинній стінці та в інших тканинах (62,94,153). Преренін у плазмі активується локально (147).

Додавання трипсина або плазміна до амніотичної рідини або плазми супроводжується підвищенням активності реніна (43,120,133). Зимоген попередник ниркового реніна (прореніна) ідентичний реактивному реніну людської плазми (14,27,93). Проренін продукується як препроренін (52). Сам ренін — це фермент аспартилпротеаза.

Пропептид прореніна людини подібний до пропептида пепсиногена свині (78). При цьому пепсин і ренін це кислі протеази.

Проренін можливо перебуває в ферментативно неактивній конформації. Хоча фізіологічна роль реніна і пепсина різна, можливо молекулярні механізми, які пропептид можуть стабілізувати в зимоген (неактивну структуру), є схожі для обох ензимів.

Очищений проренін незворотно активується в нейтральному рН різними серинпротеазами 4-х класів (серин-, аспартил-, тіол- та метанопротеазами різних видів). Це такі протеолітичні ферменти як трипсин, плазмін, активатор тканинного плазміногена, сечовий та плазменний і залозистий калікреїн, аргінінестеропептидазами, зв'язаними з епідермальним фактором росту і фактором росту нервів, тромбіном (49,84,52). При низькому рН він активується аспартилпротеазами

(пепсином і катепсинами D та B (118). Швидкість протікання реакції залежить від концентрації протеолітичного ферменту, температури і рН.

Таким чином перетворенню прореніна в активний ренін сприяє ряд чинників, у тому числі і рН. Вони сприяють доступу ферментів до зв'язків прореніна.

Екстрааренальна продукція прореніна веде до суворої гіпертензії (121) та ураження мікроциркуляторного русла, особливо при цукровому діабеті (63, 173).

Багато ферментів можуть активувати проренін у тканинах, ендотелії судин, кров'яних клітинах (54, 118, 154).

Ізоренін в мозку має неспецифічну реніноподібну дію катепсина D (47).

Ауторадіографічно на мишах і щурах показано, що накопичення реніна спостерігається більше у кірковій речовині нирок. При цьому реабсорбований у проксимальних канальцях ренін метаболізується лізосомами.

Цистеїн-протеаза конвертує неактивний ренін з молекулярною масою 47 кД в активний з молекулярною масою в 44 кД при оптимумі рН - 6,0. Цей фермент відсутній у плазмі людини, але є в хоріоні.

Рівень прореніна перевищує рівень активного реніна в 5-10 разів. Причому є два аспекти метаболізму прореніна. Перша концепція включає перетворення прореніна в активний ренін з генерацією ангітензинових пептидів. Друга — незалежне перетворення в активний ренін. Обидва механізми можливі *in vivo*. Як вже говорилося вище, перетворення прореніна в активний ренін можливо також різними протеазами — це трипсином, калікреїном, термолізином, α -хімотрипсином і пепсином (120). При цьому циркулюючий проренін може бути в кількох формах попередників активного реніна. Перетворення прореніна в ренін в нирках можливо в лізосомах і це перший крок його метаболічної деградації.

Усі компоненти РАС виділяються в сечу хоча і в малих концентраціях. Печінка, як вважають, відіграє велику роль в інактивації реніна (30). При цьому метаболічна деградація у ній більша ніж у нирках. Це було показано на кривих руйнування реніна міченого йодом (J^{125} -ренін) у нормі і гепатектомованих тварин.

Аспекти фільтрації реніна у нирках поки що маловідомі і за останніми даними взаємопротилежні. Фільтрація підвищується введенням хлорида ртуті, але не змінюється фurosемідом. Тому вважають, що профільований ренін майже повністю реабсорбується в проксимальних

канальцях. Це підтверджують і клінічні дослідження нормальних суб'єктів та пацієнтів з хворобами нирок (106). У здорових суб'єктів сечова секреція реніна широко варіює, але не змінюється на протязі місяців, не залежить від очищення від креатиніна, протеїнурії або рівня реніна у плазмі (106). Надмірне виділення реніна зустрічається лише у випадку з дисфункцією проксимальних канальців і корелює з виділенням низькомолекулярних білків, які фільтруються і реабсорбуються канальцями (106). Виділення реніна йде паралельно його активності у плазмі. Це було показано на собаках. Причому кореляція спостерігається і у людей з хворобами нирок та підвищенням АТ (110).

Нирки не тільки джерело реніна, але і тканинна мішень для AngII. Стрес, типовий стрес і сауна, прямий повітряний потік в лице, розумова арифметика, агресія ведуть до підвищення рівня реніна в плазмі. Занурення у воду веде до зменшення реніна і Ас. Це обумовлено підвищенням АНФ. Ренін корелює з рівнем гемоглобіна, лейкоцитозом, фактором VIII, холестерином (112).

На рівень реніна в плазмі впливають і інші захворювання. Наприклад, при цукровому діабеті його продукція часто порушена. Це обумовлено тим, що катепсин В (ниркова протеаза), що переводить проренін у ренін при інкубації з глюкозою у високій концентрації інактивується (174).

Гіперглікемія і супутні порушення кислотно-лужного стану модулюють концентрації реніна, натрію, калію, активність метаболізму та підвищення АТ.

Інсулін може гальмувати секрецію реніна з ізольованих перфурованих нирок, але фізіологічні і патофізіологічні механізми цих процесів незрозумілі (41).

Механізми активації або гальмування звільнення реніна з ЮГА такі:

1. Активуються інтратренальні рецептори, включаються барорецептори (з відповіддю на розтягнення стінки аферентної артеріоли і тому чутливої до змін об'єму плазми чи ренальної гемодинаміки) щільної плями, яка чутлива до концентрації хлориду натрію доставленого до дистального нефрона. Ці механізми можуть залежати від синтезу та звільнення простагландіна. Вони діють локально при аутокринній стимуляції ЮГА.

2. Симпатичні механізми, де β -АР активуються як результат стимуляції ренальних симпатичних нервів або циркулюючими кате-

холамінами, мають прямий стимулюючий ефект на юкстагломерулярне ренінове звільнення.

3. Гуморальні фактори включають ті, які можуть стимулювати (простацикліни, катехоламіни) або гальмувати (AngII, Ac, K⁺, АНФ) ренінове звільнення.

4. Внутрішньоклітинні вторинні месенджер-механізми в юкстагломерулярних клітинах з цАМФ стимуляцією активують ренінове звільнення, кальцій — навпаки гальмує ренінове звільнення.

Ці механізми взаємозалежні. Тому препарати впливу на РАС можуть мати пряму і непряму дію.

Стимуляція СНС веде до звільнення реніна. Агоністи і антагоністи α - та β -АР пов'язані з системною і реноваскулярною гемодинамікою. Вони відповідно можуть діяти незалежно на звільнення реніна та активацію ренальних барорецепторів. Крім того вони також змінюють натрієву доставку до щільної плями чи вторинну симпатичну активацію.

АНГІОТЕНЗИНОГЕН

Ангіотензиноген — це плазменний глікопротеїн, який синтезується і звільняється печінкою. Його молекулярна маса рівняється 55000-60000 D. Синтезується він і у багатьох інших тканинах (38). Є він і у цереброспінальній рідині.

N-кінцева частина ангіотензиногена — це ангіотензиноген тетрадекапептид. Каскад його перетворення поданий на схемі 2.

Схема 2.

Ангіотензиноген (α_2 -глобулін крові, продукується печінкою та синтезується локально. Поза останньою як частина локальної тканиної РАС)	⇒ ↑ ренін	Агі (декапептид, біогенна активність невідома)	⇒ ↑ АПФ	АгіІ (октапептид) утворюється в результаті відщеплення 2-х С-кінцевих амінокислот, біологічно активний	⇒ ↑ Ангіотензини	АгіІІ (гідроліз N-кінцевої аспартил-кислоти, частково активний - це гептапептид)
---	-----------------	--	---------------	--	------------------------	--

АНГИОТЕНЗИН II

Ангіотензин II - це октапептид, який утворюється з AngI (декапептида) під впливом АПФ (134). Він володіє тривалою і сильною судинно-звужуючою дією, викликає скорочення кардіоміоцитів і гладенько-м'язових клітин. Циркулюючи з кров'ю потрапляє в клубочкову зону надниркових залоз і спричиняє активацію синтезу і виділення Ас.

У останнє десятиліття компоненти РАС були виявлені в стінці артерій і вен, культурі судинних гладеньком'язових клітин. Тому васкулярний тонус може змінюватись під впливом локальної генерації AngII хоча це і блокується в певній мірі пропранололом. Локальна продукція AngII може викликати аутокринні та паракринні ефекти, які можуть бути регуляторами незалежно від циркуляторних систем. Таким чином, фактично була відкрита локальна РАС. Свої РАС, надалі були встановлено, існують майже в усіх органах і тканинах.

AngII зв'язується з рецепторами в наномолярних концентраціях і циркулює в крові в пікомолярних концентраціях.

AngII легко гідролізується різними пептидазами, які мають різні місця дії і тому ефект їх кумулятивний. Сюди відносять амінопептидазу А (153), яка перетворює AngII в AngIII. Пролінпептидаза діє і на AngI і форми Ang (I-VII) гептапептида, які можуть мати біологічні ефекти в організмі (99). Існують і інші шляхи гідролізу під впливом цих пептидаз (86).

До найбільш відомих ефектів AngII відносять: підтримання клубочкової фільтрації в умовах зниження АТ, затримка натрію і води в організмі, гіпертрофія і гіперплазія клітин різних тканин та збільшення кількості фібробластів з наступною активацією синтезу волокнистих і проміжних компонентів сполучної тканини (4,5,68), посилення скорочення кардіоміоцитів і гладеньком'язових клітин судин (вазоконстрикція), прямий або непрямий вплив на метаболізм (2,3,33). Він також сприяє зростанню відповіді клубочкової зони наднирників, збільшуючи число AngII рецепторів, та причина гіперплазії і гіпертрофії надниркової зони клітин.

Однак, найбільш добре на сучасному етапі вивчені впливи РАС на ССС. За зворотним зв'язком AngII гальмує біосинтез реніна. У проксимальних канальцях AngII діє прямо на епітелій і стимулює

(пепсином і катепсинами D та B (118). Швидкість протікання реакції залежить від концентрації протеолітичного ферменту, температури і рН.

Таким чином перетворенню прореніна в активний ренін сприяє ряд чинників, у тому числі і рН. Вони сприяють доступу ферментів до зв'язків прореніна.

Екстраренальна продукція прореніна веде до суворої гіпертензії (121) та ураження мікроциркуляторного русла, особливо при цукровому діабеті (63,173).

Багато ферментів можуть активувати проренін у тканинах, ендотелії судин, кров'яних клітинах (54,118,154).

Ізоренін в мозку має неспецифічну реніноподібну дію катепсина D (47).

Ауторадіографічно на мишах і щурах показано, що накопичення реніна спостерігається більше у кірковій речовині нирок. При цьому реабсорбований у проксимальних канальцях ренін метаболізується лізосомами.

Цистеїн-протеаза конвертує неактивний ренін з молекулярною масою 47 кД в активний з молекулярною масою в 44 кД при оптимумі рН - 6,0. Цей фермент відсутній у плазмі людини, але є в хоріоні.

Рівень прореніна перевищує рівень активного реніна в 5-10 разів. Причому є два аспекти метаболізму прореніна. Перша концепція включає перетворення прореніна в активний ренін з генерацією ангіотензинових пептидів. Друга — незалежне перетворення в активний ренін. Обидва механізми можливі *in vivo*. Як вже говорилося вище, перетворення прореніна в активний ренін можливо також різними протеазами — це трипсином, калікреїном, термолізином, α -хімотрипсином і пепсином (120). При цьому циркулюючий проренін може бути в кількох формах попередників активного реніна. Перетворення прореніна в ренін в нирках можливо в лізосомах і це перший крок його метаболічної деградації.

Усі компоненти РАС виділяються в сечу хоча і в малих концентраціях. Печінка, як вважають, відіграє велику роль в інактивації реніна (30). При цьому метаболічна деградація у ній більша ніж у нирках. Це було показано на кривих руйнування реніна міченого йодом (J^{125} -ренін) у нормі і гепатектомованих тварин.

Аспекти фільтрації реніна у нирках поки що маловідомі і за останніми даними взаємопротилежні. Фільтрація підвищується введенням хлориду ртуті, але не змінюється фуросемідом. Тому вважають, що профільований ренін майже повністю реабсорбується в проксимальних

Перетворення $AngI$ в $AngII$ здійснює не тільки плазменний АПФ, але і АПФ зв'язаний з поверхнею ендотеліальних клітин (30,87,131). Це означає, що усі плазменні $AngI$ конвертуються в $AngII$ (30,87,125). Секвестрація $AngI$ і $AngII$ на судинній стінці модифікується концентрацією ангіотензиногена в плазмі.

Тканинні $AngI$ і $AngII$ можуть звільнитись не тільки у тканини, але і прямо у кровотік (8,34).

АПФ, як фермент, також діє, відносно неспецифічно, на ряд інших пептидних субстанцій доданих до $AngI$ (схема 3) - це брадикінін, енкефалін, нейротензин, субстанція P, лютеїнізуючий гормон (56). Важливу роль АПФ відіграє в легеневій інактивації вазодилаторного пептида брадикініна, який має велике значення у розвитку гіпертензивних станів. У легенях АПФ розміщений в кавеолах на внутрішній поверхні легеневого ендотелію (126).

Як вказувалось вище, компоненти РАС присутні в стінці артерій і вен, культурі судинних гладеньком'язових клітин. Відповідно АПФ має широке розповсюдження (144) і екстрагований та ідентифікований з мозку, серця, артерій, нирок, наднирників, тощо. Він відіграє важливу роль у локальному формуванні аутокринної та паракринної РАС.

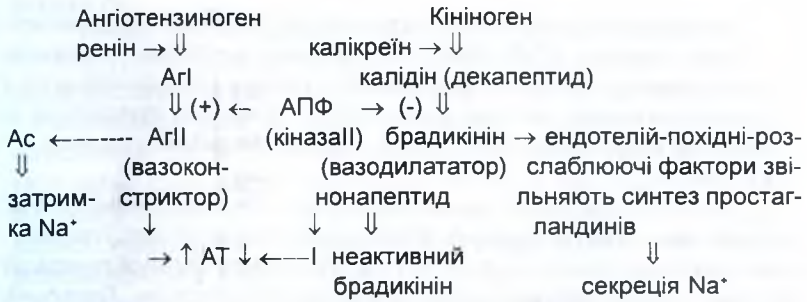
Активність АПФ зростає в аорті, мезентеріальній і ниркових артеріях при реноваскулярній гіпертензії. При цьому його активність визначається функціями цих артерій, АТ, вмістом крові, периферичним опором, співвідношеннями вказаних факторів.

Кіназа II (в плазмі і нирках) інактивує брадикінін, звільняючи деякі C-кінцеві дипептиди (176). Швидка інактивація брадикініна в місцевому кровообігу обумовлена карбоксипептидазою N (127). Інактивуються брадикінін і $AngI$ під впливом різних ферментів (65).

Ця гіпотеза вважає, що активація перетворення попередника пресорного агента ($AngII$) і інактивація гіпотензивного чинника (брадикініна) здійснюється одним ферментом (82).

Як вже вказувалось вище, більшість АПФ міститься на поверхні ендотеліальних клітин. АПФ зв'язується з плазматичною мембраною ендотеліальних клітин і являється екзоензимом, тобто гідролізує циркулюючі пептиди. До останніх відносять $AngI$ та брадикінін.

Схема 3.



Хоча в деяких досліджах гальмування АПФ попереджує інактивацію субстанції Р, і субстанція Р гальмує гідроліз інших речовин АПФ, але вони не є властиві речовині Р для субстрата АПФ.

Глутаміл- і аргініламінопептидази контролюють дію Аг I, Аг II і Аг III циркулюючої РАС. Певну роль у цих процесах також відіграють інші ензими - це амінопептидаза А (ангіотензіназа А - точно глутаміламінопептидаза) - металопротеїназа вміщуюча цинк і яка легко гальмується хелатними агентами (наприклад ЕДТА) (97) та глутаміламілаза яка *in vivo* є початковим кроком, що починає деградацію Аг II (137). Остання знайдена в ендотелії, нирках, печінці, мозку, наднирниках, еритроцитах, плазмі.

АНГІОТЕНЗИН II

Ангіотензин II - це октапептид, який утворюється з Ang I (декапептида) під впливом АПФ (134). Він володіє тривалою і сильною судинно-звужуючою дією, викликає скорочення кардіоміоцитів і гладенько-м'язових клітин. Циркуюючи з кров'ю потрапляє в клубочкову зону надниркових залоз і спричиняє активацію синтезу і виділення Ас.

У останнє десятиліття компоненти PAC були виявлені в стінці артерій і вен, культурі судинних гладеньком'язових клітин. Тому васкулярний тонус може змінюватись під впливом локальної генерації Ang II хоча це і блокується в певній мірі пропранололом. Локальна продукція Ang II може викликати аутокринні та паракринні ефекти, які можуть бути регуляторами незалежно від циркуляторних систем. Таким чином, фактично була відкрита локальна PAC. Своєї PAC, надалі були встановлено, існують майже в усіх органах і тканинах.

Ang II зв'язується з рецепторами в наномолярних концентраціях і циркулює в крові в пікомолярних концентраціях.

Ang II легко гідролізується різними пептидазами, які мають різні місця дії і тому ефект їх кумулятивний. Сюди відносять амінопептидазу А (153), яка перетворює Ang II в Ang III. Пролінпептидаза діє і на Ang I форми Ang (I-VII) гептапептида, які можуть мати біологічні ефекти в організмі (99). Існують і інші шляхи гідролізу під впливом цих пептидаз (86).

До найбільш відомих ефектів Ang II відносять: підтримання клубочкової фільтрації в умовах зниження АТ, затримка натрію і води в організмі, гіпертрофія і гіперплазія клітин різних тканин та збільшення кількості фібробластів з наступною активацією синтезу волокнистих і проміжних компонентів сполучної тканини (4,5,68), посилення скорочення кардіоміоцитів і гладеньком'язових клітин судин (вазоконстрикція), прямий або непрямий вплив на метаболізм (2,3,33). Він також сприяє зростанню відповіді клубочкової зони наднирників, збільшуючи число Ang II рецепторів, та причина гіперплазії і гіпертрофії надниркової зони клітин.

Однак, найбільш добре на сучасному етапі вивчені впливи PAC на ССС. За зворотним зв'язком Ang II гальмує біосинтез реніна. У проксимальних каналцях Ang II діє прямо на епітелій і стимулює

реабсорбцію натрію і води. У дистальних частинах нефрона стимулює впливи Ас.

In vivo AngII швидко руйнується. Період його напівруйнування 10-20 с. Деградацію здебільшого, на 60-80%, викликають наведені вище ангіотензінази. Хоча їх специфічна роль ще не в'ячена. Ангіотензінази для активації потребують 2-х валентних катіонів, наприклад Ca^{2+} . Гальмуються вони хелатуючими агентами, включаючи ЕДТА. Плазменні ферменти мають специфічність. До них відносять - трипсин, химотрипсин, пепсин, лейцинамінопептидази і карбоксипептидази. Усі вони здатні деградувати AngII і широко розповсюджені в тканинах хоча їх доступ до AngII in vivo не визначений.

Ангіотензінази - це амінопептидази, які гідролізують N-кінцеві зв'язки AngII. Усередині пептида він руйнується ендопептидазами. Є кінцеві зв'язки, які гідролізуються карбоксипептидазами. Ці гідролітичні ферменти ідентифіковані в плазмі, еритроцитах, екстрактах легень, нирок, печінки, матки, кишки, селезінки, мозку, скелетного і серцевого м'язів (143). Хоча ангіотензінази присутні в крові та in vitro більш повільний і менш суттєвий в порівнянні з швидким його катаболізмом у тканинах (15). Механізми доступу ангіотензіназ до циркулюючого пептидного субстрата невідомі. Вважають, що епітеліальні клітини в деяких органах містять гідролітичні ферменти, що забезпечує успіх доступу до пептида, наприклад зв'язаного з рецепторами на поверхні клітин (115).

Плазменний AngII впливає подібно з центральним адренергічним механізмом. Центральний пресорний ефект AngII пригнічується α -блокадою або резерпіном. Підвищення кров'яного тиску потенціюється зростанням симпатичного тону (178). Зменшення парасимпатичної активності також пов'язано з механізмом дії ангіотензинового пептида на центральну нервову систему.

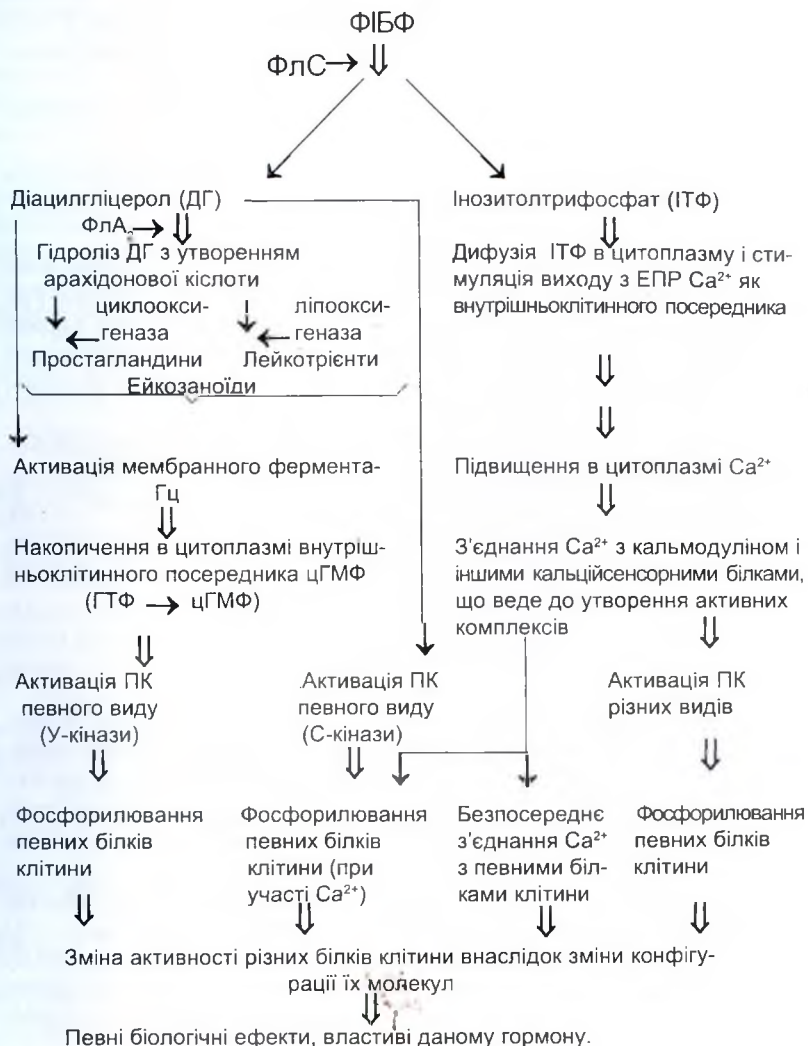
Стимуляція виділення (збільшення) Ас ангіотензином (AngII) залежить від наявності екстрацелюлярного кальцію та впливу агоністів і антагоністів кальцієвих каналів. AngII стимулює кальцієвий вихід з саркоплазматичного ретикулума з швидким підвищенням внутрішньоклітинного кальцію внаслідок рефлекторної мобілізації кальцію з інтра- та екстрацелюлярних джерел. AngII-індуковане підвищення внутрішньоклітинного кальцію послідовно підвищує руйнування

поліфосфоінозитида з мобілізацією вторинних месенджерів - діацилгліцерола, кальцію, інозитол 1,4,5-трифосфата. Сигнальна трансдукція білка пов'язана з $ArII$ рецепторним включенням найменше двох G-протеїнів (G_q і G_p) спряжених з фосфоліпазою C. G_q функціонально спряжений з гальмуванням Ац в багатьох тканинах - печінці, нирках, наднирниках, тощо. Так само у гладеньких м'язах ФЛС гідролізує фосфатидилінозитол 4,5 біфосфат з утворенням інозитолтрифосфата та діацилгліцерола. Вони, як вже говорилось вище, являються вторинними месенджерами (24). IT_3 звільняє кальцій з агоністчутливого пула, який зв'язаний з ендоплазматичним ретикуломом. Супутнім продуктом гідролізу субстрата (ФІБФ) є діацилгліцерол. Він потенційний активатор ПК С. Остання модулює активність кальцієвих каналів. $ArII$ також викликає вхід кальцію ззовні через активацію потенціал-чутливих кальцієвих каналів (42), та активацію натрій-кальцієвого обмінника (80). Тобто $ArII$ являється агоністом стимуляції гідролізу ФІБФ. Останній — джерелом ідентифікованих кількох інозитолфосфатів з потенційною роллю клітинної регуляції (схема 4).

У цьому випадку гормон взаємодіє з відповідними мембранними рецепторами клітини. Це активує мембранну фосфоліпазу С. Остання викликає гідроліз мембранного фосфоліпіда - поліфосфоінозитида з утворенням двох внутрішньоклітинних посередників з активацією каскаду реакцій, поданого на схемі 4.

Блокатор ліпооксигенази — кверцетин (карвітин), циклооксигенази індометацин. Блокування одного з шляхів значно модулює функції організму.

ArI і $ArII$ виділені у хворих після нефректомії (171). Крім того було обчислено, що циркулюючий $ArII$ не відповідає концентрації попередників у плазмі. ArI і $ArII$ також екстрагували з мозку щурів з клітин нейробластоми, мозкової спинномозкової рідини собак; екстрагували з надниркових залоз Wistar-Kyoto і спонтанно-гіпертензивних щурів та ідентифіковані у всіх відділах серця. Це також підтверджує наявність локальних PAC. Наприклад за допомогою детальних аналізів було виділено $ArII$ з серцевих міоцитів (105).



Судини також синтезують і звільняють AngII, який виконує пара-, ауто- та інтракринний впливи на їх функції. Однак залишається неясним співвідношення синтезованого місцево і при циркуляції частин (171).

Компоненти PAC присутні в крові, серці, наднирниках і мозку (51).

Однак розрізнити де судинний, нирковий або локально синтезований AngII залишається важко (50, 159).

Ангіотензин має ендо-, теле-, пара-, ауто- та інтракринну дію, проявляючи біохімічні ефекти на серцево-судинний гомеостаз, на нейротрансмітери мозку, регулює ріст клітин.

AngII викликає підвищення реабсорбції натрію в проксимальних канальцях, вазоконстрикцію еферентних артеріол, збільшення об'єму плазми, можливе падіння ниркового кровотоку і плазматому, сприяє підтриманню гломерулярної фільтрації. У серці AngII на кардіоміоцити впливає так, що викликає зростання їх числа, гіпертрофію, підвищення кількості клітинних білків (особливо скоротливих).

Очищений AngII активується хлоридами або іншими моновалентними аніонами, але гальмується ЕДТА та ціанідами (156). AngII екстрагується нирками до 90% при його одноразовому проходженні. Однак нейтральні металоендопептидази також здатні його гідролізувати. Причому ендопептидази — в проксимальних канальцях, рідинні амінопептидази — у васкулярній стінці інтравенозного русла.

АНГІОТЕНЗИН III

AngIII утворюється з AngII після відщеплення N-аспартиламіннокислоти амінопептидазою А. Це біологічно активний метаболіт ангіотензину II. Однак він більш слабкий чинник ніж AngII. Його активність складає приблизно 30% активності останнього (91). При цьому AngII форми гептапептида - це Ag 2-7 і усі вони позначаються AngIII. Усі вони менш активні за своєю дією як AngII.

AngIII *in vivo* гідролізується швидше як AngII. При цьому у процесах гідролізу обох приймають участь багато ферментів.

Аргініламінопептидаза (ангіотензіназа В або амінопептидаза В) - ензим, який віддає перевагу коротким пептидам з основними залишками біля амінокінця. Цей фермент знайдений у високих концентраціях у цитозолі печінки.

Лейцинамінопептидаза і аланінамінопептидаза можуть атакувати ангіотензин, але менш активно як вище описані. Вони знайдені в цитозолі і клітинних мембранах.

Дипептидилпептидаза I (катепсин C) гідролізує дипептиди від кінцевих амінів поліпептидів. Це цистеїнпротеїназа, яка гальмується тіоловими реагентами. Вона знайдена в лізосомах паренхіматозних органів таких як печінка та селезінка.

Дипептидиламінопептидаза III — цитозольний фермент знайдений у мозку. Діє на ArgI і ArgIII (61). У мозку є ще дипептидиламінопептидаза без назви з високою спорідненістю до ArgIII. Останні 2 ферменти гідролізують також енкефаліни і ендорфіни.

Ангіотензини також чутливі до гідролізу такими ендопептидазами як трипсин та хімотрипсин.

Сюди також відносять нейтральні ендопептидази (енкефалінази). При їх гідролізі ArgI утворюються 2 тетрапептиди. Вони також являються цинк вміщуючими металопептидазами, які гальмуються тіоловими сполуками. Знайдені в нирках, мозку, кишечнику.

Карбоксипептидаза (постпролінгідролізуючий ензим) - це ангіотензіназа C. Його дія на ArgII викликає утворення ArgIII (гептапептида) — фізіологічно неактивного агента. Однак вважають, що він зв'язуючись з специфічними рецепторами впливає на функції центральної нервової системи (61). Тому карбоксипептидази, схожа амінопептидаза A, можуть значно "трансформувати фермент" змінюючи активність ангіотензіна всередині менших пептидів з різним спектром дії.

Пролінкарбоксипептидаза знайдена в нирках, мозку, кровоносних судинах. Це серинпротеаза яка гальмується органічними фосфатами та проліновими аналогами.

Інша пролінкарбоксипептидаза названа карбоксипептидазою P і знайдена в кишечнику. Вона здійснює гідроліз зв'язків після проліна.

Тирозинкіназа фосфорилює фенольний кисень тирозина в деяких рецепторах і клітинних білках.

In vivo ангіотензин також легко фосфорилюється деякими кіназами - це наприклад інсулін рецептор-зв'язаною кіназою (175).

Однак атака усіх перелічених вище ензимів на метаболізм ангіотензіна контролюється обмеженим доступом до пептида. Гастроінтестинальні ензими роблять ненормальною зустріч вазоактивних пептидів у кровоплинні. При цьому і лізосоми містять

багато ферментів здатних викликати деградацію ангіотензіна. Деградація вільного ангіотензіна в кровоплинні зрівноважена з такою зв'язаного з рецепторами. Активність ензимів, що викликають деградацію ангіотензіна, також регулюється ендогенними інгібіторами, серед яких є пептиди, що є альтернативними субстратами. Наприклад: малі фрагменти ангіотензіна активуються інгібіторами AngII деградації. AngIII і енкефалін можуть конкурувати один з одним за місця зв'язування каталізу амінопептиду (61). При цьому протеолітичні ферменти також обмежують тривалість життя таких пептидів як атріонатрійуретичний фактор і енкефаліни. Інгібітори цих ферментів можуть потенціювати ефекти ендогенних діуретиків або аналгетиків.

Гальмування протеолітичних ферментів впливає на блокування (руйнування) тканин, метастазів, деградацію "бажаних" гормонів та очевидно продовжує дію ангіотензину. Звідси витікає, що підвищення кров'яного тиску — це небажаний ефект нових ферментативних інгібіторів. Наприклад гальмування нейтральної ендопептидази значно потенціює гіпотензивний ефект ендогенного атріонатрійуретичного фактора і в той же час потенціює гіпертензивний ефект інфузії AngII. Тому очікуваний гіпотензивний ефект може бути відсутній. Таким чином їх ефекти залежать від концентрації AngII. Усе це віщує комплекс терапевтичних ускладнень для нових інгібіторів ферментів.

АНГІОТЕНЗИНОВІ РЕЦЕПТОРИ

Основний діючий компонент PAC - це AngII. Його вплив на клітинні мішені проявляється через ATP_1 і ATP_2 - рецептори (40). При цьому взаємодія з рецепторами активує мембранну фосфоліпазу C. Остання гідролізує мембранні фосфоліпіди з утворенням 2-х внутрішньоклітинних посередників - діацилгліцерола і інозитолтрифосфата. Надалі запускається каскад внутрішньоклітинних реакцій з досягненням відповідних біологічних реакцій даної клітини (дивись вище). У стінці міокарда спостерігається гіпертрофія м'язових клітин. Гіпертрофія веде до зростання механічного тону, збільшення відповіді на кардіоактивні речовини, не дивлячись на нормальну концентрацію їх в крові. Це погіршує ефекти медикаментозних засобів при корекції порушень скоротливої функції міокарда.

Зростання маси міокарда при хронічній гіпертрофії веде до збільшення розміру клітин (гіпертрофія) або підвищення кількості клітин (гіперплазія) та зростання клітинної маси (поліплоїдія). Але останнє не зрозуміло і обумовлено зростанням синтезуючої здатності. Спочатку це позитивний ефект, який пов'язаний з зростанням опірності міокарда підвищеному тиску, але це ж вимагає додаткових затрат енергії, якої часто вже бракує.

Клітинний ріст включає каскад процесів. Аутокринно-паракринно ростові фактори характеризують 3 послідовні клітинні події: гіпертрофія, синтез і ділення. Ці зміни в екстрацелюлярному матриксі підвищують кількість колагену, еластину та глікозаміногліканів.

AngII рецептори поділяються на ATP_1 і ATP_2 субтипи в різних тканинах (6,40).

AngII рецептори клітинної активації включають гуанілнуклеотидну регуляцію (G-білок), мембранні ензими і іонні канали. Рецептори знайдені в гладеньких м'язах судин, кори наднирників, нирках, серці, мозку, печінці, матці, тощо. Рецептори знайдені не тільки в тканинних мішенях, де AngII має добре відомі фізіологічні ефекти, але і в багатьох органах (мозок, сечівники) де вони викликають скоротливі ефекти, але не контролюються циркулюючим агентом. Це пов'язано з локальною регуляцією. При цьому може спостерігатись і трофічний вплив AngII.

Специфічність AngII рецепторів до лігандів визначається біохімічними факторами, включаючи гуанілнуклеотиди (71) і концентрацію іонів натрію в розчині, що впливає на спряження рецепторів до G-білка в плазматичній мембрані.

Концентрація AngII рецепторів змінюється, що грає важливу роль у регуляції клітинної відповіді на стимуляцію AngII. Чутливість рецепторів змінюється під впливом змін натрієвого поглинання, збільшення надниркової відповіді, збільшення судинного скорочення на протязі натрієвого обмеження і ефектів навантаження натрієм. Ці зміни супроводжуються зміною числа рецепторів у відповідних тканинах. Інші (пострецепторні) зміни також модулюють надниркову і судинну відповідь до AngII при низьких і високих ступенях поглинання натрію та змінюють чутливість клітин-мішеней до гормонів. AngII рецептори можуть значно змінюватись в кількості під впливом стимуляції AngII, змін натрієвого поглинання (10). Зміни можуть попереджуватись лікуванням каптоприлом (9). Вони вказують, що зміни в циркуляції AngII напружують регуляторну дію на вираження AngII рецепторів. (104).

Натрієве обмеження і навантаження супроводжується суттєвим зменшенням і збільшенням відповідно м'язових $AngII$ -рецепторів (180).

$AngII$ тип 1 рецептори спряжені з G-протеїном. Їх активація спряжена з внутрішньоклітинним кальцієм і рівнем інозитол-1,4,5-трифосфатом. Механізми функціонування або спряження $AngII$ тип 2 рецепторів невідомі (85,117,122,146).

ATP_1 -рецептори інактивуються дітіотреїтолом і чутливі до непептидного антагоніста лозартана (похідного імідазола) з потенційними гальмівними ефектами на $AngII$ залежну вазоконстрикцію з гіпертензією в тваринних моделях (164). ATP_1 -рецептори модулюють усі зараз відомі біохімічні і фізіологічні дії $AngII$.

ATP_2 -рецептори нечутливі до лозартана і дітіотреїтола, але гальмуються пептидними похідними за кодовими назвами PD123177 та CGP421124. Вони є в надлишку в мозковій і кірковій речовині наднирників, матці, мозку (16).

Спорідненість до рецепторів компонентів PAC знаходиться у такій послідовності: $AngII > AngIII > AngI$.

Після того, як було доведено неоднорідність $AngII$ рецепторів (ATP), виявлено нерівномірність їх розподілу у різних органах і тканинах. У людини знайдено тільки два типи ATP , тоді як у щурів перший тип ATP (ATP_1) поділяється ще на два підтипи: ATP_{1A} та ATP_{1B} (6).

У нирках дорослої людини домінують ATP_1 , які розташовані у ниркових судинах (як кортикальних так і медулярних), мезангіальних клітинах, у каналцях (особливо у проксимальних) клітинах інтерстицію медулярного шару. Другий тип $AngII$ рецепторів (ATP_2) представлений у значно меншій щільності, особливо у кортикальних артеріях (6). Викликають інтерес експериментальні дані, що у плодів щура переважно виявляється тип ATP_2 , який після народження змінюється на ATP_1 (6). У процесі розвитку організму локалізація матричної РНК ATP_1 у нирках змінюється від широкого розповсюдження у кортикальному шарі до специфічних місць у гломерулах, артеріях та *vasa recta*. Це свідчить про регуляцію експресії гену ATP_1 у тканинах з розвитком та зростанням організму, що стверджує роль ATP у рості та розвитку нефрону (6). У подальшому онтогенезі також не виключена зміна кількості ATP_1 .

Виявлено, що у нирках, на відміну від усього організму, має місце унікальна трансдукція сигналу від ATP : вплив $AngII$ на гломерулярну функцію та транспортні властивості проксимальних

канальців реалізується через різні вторинні месенджери (6). Ац є важливим медіатором $AgII$ -індукованих ефектів на проксимальний канальцевий транспорт і частково на клубочкову мезангіальну вазореактивність (6). Зменшення продукції циклічного АМФ збільшує транспорт рідини та електролітів. Аденілатциклаза виступає унікальним медіатором для нирок та ще декількох тканин (мозковий шар надниркових залоз, печінка, задня доля гіпофіза, яєчки). Розглядається можливість активуючого впливу $AgII$ на кальцієві канали епітелію проксимальних канальців (6). У інших тканинних мішенях, в тому числі і в гломерулярному апараті, таким медіатором виступає фосфоінозитид-специфічна ФлС (6,22,24), активація якої призводить до збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію і, таким чином, до контрактури мезангіальних клітин, зменшенню проникливості та площини для фільтрації (6). Дослідженнями також показано зв'язування у нирках АТР епітеліальних клітин з FlA_2 з наступним впливом на метаболізм арахідонової кислоти (6).

АНТАГОНІСТИ АПФ ТА АНГІОТЕНЗИНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ

Розвиток уявлень про РАС спонукав до пошуку фармакологічних препаратів, активних щодо неї. Перспективними в цьому плані являються інгібітори РАС. Застосування їх почалося 70 років тому. Однак найбільшого поширення вони набули на протязі останніх 2-х десятиліть. Виділяють інгібітори АПФ та антагоністи ангіотензинових рецепторів.

Впливи інгібіторів АПФ і антагоністів $AngI$ рецепторів схожі (66). Типовими препаратами є - саралазин антагоніст $AngII$ рецепторів та еналаприл - інгібітор АПФ (12). Інгібітори АПФ викликають падіння опору судин в нормальних пацієнтів, з есенціальною гіпертензією або реноваскулярною гіпертензією та цукровим діабетом з наступним зменшенням переднавантаження на міокард. Вони також зменшують клубочкову фільтрацію при реноваскулярній гіпертензії.

Антагоністи $AngII$ у свою чергу поділяють на 3 типи. Перші 2 базуються на структурній основі з ангіотензином. Так перший тип (найбільш відомий саралазин) - повний антагоніст і характеризується повільною дисоціацією (кінетикою). Недоліком саралазина є тільки його парентеральне застосування.

Другий тип антагоністів є зворотний і демонструє повну кінетику (109). Їх структура визначає ступінь агоністичної активності, яку використовують як антигіпертензивні агенти.

Третій тип - це непептидні сполуки. Ці агенти ефективні агоністи рецепторів до $AngII$. До них відносять похідне імідазолу — лозартан.

Інгібітори $AngII$ ведуть до зменшення $AngII$ з зростанням циркулюючого реніна і $AngI$ (79). Подібно діє саралазин (138). При цьому при тривалій терапії підвищення $AngI$ є меншим як реніна, що можливо обумовлено рефлекторним падінням в плазмі ангіотензиногена (142). Антагоністи реніна викликають зменшення $AngI$ і $AngII$ з супутнім збільшенням в циркуляції активного і неактивного реніна (76). Лозартан орально активний і тому важливий в клінічній практиці. Він використовується в лікуванні серцевої недостатності, певних форм гіпертензії і навіть при різних її експериментальних моделях. Виживання пацієнтів у цьому випадку значно більше як нелікованих.

Застосування блокатору АТР — лозартану в клінічних умовах супроводжувалося натрійурезом, транзиторним калійурезом та антипротеїнуричним ефектом навіть у хворих з ренальною дисфункцією. Саралазин веде до зменшення АТ, який підвищений внаслідок зростання звільнення вазопресина та гальмує ефекти $AngII$. Останнє полегшує звільнення вазопресину та зменшує рефлекторне підвищення концентрації адренкортикотропного гормону і ЧСС.

Крім того існуючі інгібітори АПФ поділяють на препарати 1-го і 2-го покоління. Антагоністи АТР-рецепторів ще виділяють як препарати 3-го покоління.

Препарати першого покоління (каптоприл) - короткої дії. Вони потребують 3-4 разового прийому на протязі доби і це створює певні незручності для пацієнтів. При цьому каптоприл був першим клінічно прийнятним препаратом. Його ефект ґрунтується на дії пептидів з отрути Південно-Американської шахтної гадюки. Каптоприл з них є найбільш активним, але його абсорбція з ШКТ невисока і зменшується з прийомом їжі.

Раннє введення каптоприла блокує проміжні протеази РАС і очевидно блокує РАС незалежно від концентрації реніна (55).

ФАРМАКОКІНЕТИКА

На всмоктування впливає склад їжі. Після всмоктування найбільша їх трансформація відбувається в печінці. Однак в тканинах є ентерози, які здатні деестерифікувати їх. Сам тканинний перерозподіл їх залежить від ліпофільності. Багато інгібіторів АПФ зв'язується з білками плазми.

Лізиноприл не піддається метаболізму в організмі і екскретується інтактним. Каптоприл трансформується. Його сульфгідрильна група зв'язується з цистеїном та може перетворюватись у неактивні компоненти.

Більшість інгібіторів АПФ екскретується нирками в результаті клубочкової фільтрації, канальцевої секреції. Інгібітори АПФ зменшують кров'яний тиск та загальний периферичний опір, мало або не впливають на серцевий викид і ЧСС (70); вони також зменшують центральний венозний кровотік, викликають регресію судинної і серцевої гіпертрофії; а також зменшують кількість Ang II, підвищують концентрацію реніна, припиняють деградацію реніна, коректують гіпокаліємію у пацієнтів з есенціальною гіпертензією, але мало впливають на концентрацію ліпідів та підвищують чутливість до інсуліна.

До 2-го покоління (препарати тивалої дії) відносять еналаприл. На відміну від каптоприла його одноразовий прийом забезпечує достатньо ефективну концентрацію препарату в крові на протязі доби.

Існують і інші класифікації інгібіторів АПФ (46,69,124,167). Так на основі хімічної структури і зв'язування Zn ензима виділяють сульфгідрил — (каптоприл), фосфор- або фосфеніл-(фозиноприл) і карбоксилвміщуючі групи (еналаприл).

За активністю виділяють первинно - (каптоприл, лізиноприл) і вторинно-активні (еналаприл, квінеприл) препарати. Первинно-активні починають діяти зразу після потрапляння в організм, вторинно-активні - лише після того як пройдуть метаболічну конверсію з утворенням активних форм у печінці. За величиною спорідненості і ступенем тканинної пенетрації препарати 2-го покоління більш споріднені до АПФ і у них більша здатність до тканинної пенетрації як короткодійчих.

Найчастіше інгібітори АПФ використовують як препарати антигіпертензивної дії. Одночасно вони викликають і регресію судинної стінки та маси міокарда за рахунок зменшення об'єму клітин та колагенових волокон (111,113). При цьому аналіз впливу усіх подібних фармакологічних препаратів на регресію міоцитів і колагенових волокон показав, що він зменшується в такій послідовності: блокатори РАС, антагоністи іонів кальцію, β -блокатори, діуретики (29,103). Таким чином найбільш перспективними в цьому плані являються інгібітори АПФ (2,3,4,5,128,158,169). Необхідно вказати, що експериментальними і клінічними даними показано, що регресія маси лівого шлуночка спостерігається навіть у відсутності гіпотензивного ефекту препаратів (25) та без змін систолическої функції (7). Вважають, що це гуморальний ефект інгібіторів на гуморальний вплив AngII, але не на ефект навантаження.

Інгібітори АПФ більш ефективно зменшують гіпертрофію як неспецифічні вазодилататори і β -блокатори не дивлячись на схожість ефектів (145). При цьому вони діють більш тривало, наприклад як гідролазин.

Зростання синтезу протеїна, зростання кількості і розмірів клітин під впливом AngII прямо втягує в гіпертрофію ріст м'язових клітин *in vivo* і *in vitro*. Зростає і проліферація (130). Інгібітори АПФ, навпаки, викликають антипроліферативні ефекти. У той же час це не характерно для верапаміла.

Окремі дані свідчать про наявність у інгібіторів АПФ прямого інотропного впливу на серцевий м'яз. Так інгібітор АПФ фозіноприл в дозі 0,1-1 мМ викликав збільшення амплітуди і швидкості скорочення ізольованих кардіоміоцитів щура і людини, які були за величиною зрівняні з такими при дії кальцію, ізопреналіну, адреналіну, норадреналіну (132). Це підтверджують і клінічні дані, що твердять про покращення загального стану і фізичної витривалості хворих з серцевою недостатністю при триразовому прийомі каптоприлу або еналаприлу (98,172). Однак у наших дослідженнях на ізольованих препаратах з умовно-здорового та гіпертрофованого серця людини ми не знайшли прямого інотропного впливу каптоприлу (3). У той же час нами показаний позитивний ефект каптоприлу на енергетичний метаболізм (64).

Інгібітори АПФ відновлюють "оглушений" міокард, що пов'язано з їх антиоксидантними властивостями (152). Однак не усі дослідники

підтримують цю думку (102). Деякі автори навіть не знайшли блокуючого впливу каптоприлу на перехід $AngI$ в $AngII$ (98). Тим не менше більшість усіх досліджень свідчать про позитивні ефекти цих препаратів. З цим узгоджуються і дані про збільшення АНФ при пригніченні синтезу $AngII$, що нормалізує водно-сольовий обмін організму при серцевій недостатності або гіпертензії за рахунок гальмування реабсорбції іонів натрію в епітелії канальців нирок і паралельно води (77, 166) з зменшенням об'єм циркулюючої крові.

Введення інгібіторів АПФ викликає такі ефекти: зменшення концентрації $AngII$ в плазмі крові і тканинах з зростанням концентрації реніну, зменшення рівня As та антидіуретичного гормону в плазмі крові, з зменшенням об'єму циркулюючої крові, зменшення гідролізу брадикініну з зростанням його концентрації у плазмі і відповідними судинними ефектами (брадикінін полегшує синтез ендотелій-розслаблюючого фактору), посилення синтезу простагландинів в плазмі з зростанням їх концентрації, зменшення звільнення норадреналіну з нервових закінчень $AngII$. Прямий інотропний ефект $AngII$ на гладенькі м'язи зменшується ендотелійрозслаблюючим фактором.

Відмінності в хімічній структурі (наявність різних груп) в різних інгібіторів АПФ обумовлює різні фармакологічні їх властивості і клінічні ефекти (11, 17, 25). На фармакокінетику також впливають первинна або вторинна активність, оральна або тканинна (парентеральна) біоактивність, здатність до розчинності в ліпідах, спорідненість до АПФ, швидкість метаболізму в органах (розпад в печінці, виділення нирками).

Тканинна біоактивність інгібіторів АПФ залежить від їх концентрації в плазмі крові, розчинності в ліпідах, тканинної пенетрації, активності транспортних систем, гемато-тканинного бар'єру та тканинної естеразної активності.

Таблиця 1 (7) враховує усі ці особливості. Так абсорбція каптоприлу з ШКТ при оральному прийомі досягає 70%. У випадку прийому їжі вона зменшується до 30% (1). Абсорбція і перехід в активні форми еналаприлу незалежить від наявності їжі в шлунково-кишковому тракті (66). Спорідненість до тканинного АПФ метаболітів інгібіторів АПФ розміщена в такій послідовності: квінаприлат > перин-

Таблиця 1

Показник	Каптоприл	Еналаприл	Лізиноприл	Квіналаприл
Оральна абсорбція, %	60-75	60-70	25	60
Біоактивність%	62	40	25	30
Зв'язування з білками, %	25-30	50	—	97
Метаболізм	Нирковий	Нирковий	Нирковий	Нирковий
Екскреція з сечею в незміненому вигляді, %	40-50	61	97	61
Активні метаболіти	+	+	—	+
Період напіввиведення, г.	1,7	11	12,6	1

Друкується з дозволу С.М.Скупого.

доприлат>лізиноприлат>фозіприлат. При цьому сила дії визначається ліпофільністю, здатністю до пенетрації через мембрани, спорідненістю до АПФ (46).

У великих дозах окремі інгібітори АПФ проникають через гематоенцефалічний бар'єр (46). Наприклад — периндоприл (107).

Так як на цей час найкраще вивчено дію інгібіторів АПФ на ССС, то їх ефекти частіше оцінюють через їх гемодинаміку (фармакодинаміку).

ЛІТЕРАТУРА

1. Глезер Г.А., Шварц Г.Я. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии и недостаточности кровообращения // Кардиолог.—1991.-№3. —С.105-110.

2. Плиска О.І. Капотен в комбінації з дігоксином та сечогінними відновлює чутливість міокарда людини до катехоламінів при серцевій недостатності // IV з'їзд кардіологів України. Тези доповідей. Дніпропетровськ, 15-17 вересня.—Київ, 1993.—С.74.

3. Плиска О.І. Медикаментозна корекція порушень функціонального стану міокарда людини при розвитку його недостатності // Укр. кардіол. журн.— 1995.—№3.—С.66-71.
4. Плиска А.И., Грабовой А.Н. Некоторые морфологические показатели состояния миокарда человека при сердечной недостаточности и ее медикаментозной коррекции // Актуальные проблемы медицины и биологии.Т.2.Киев. Ин-т кибернетики им. акад. В.М. Глушкова АН Украины. —1993.—С.79-90.
5. Плиска А.И., Грабовой А.Н. Морфофункциональная характеристика миокарда человека в условиях сердечной недостаточности и фармакологической коррекции // Физиол. журнал. — 1994. —№2. — С.61-68.
6. Сіренко Ю.М. Ангіотензинова система та нирки: погляд крізь призму артеріальної гіпертензії // Укр. кард. ж. —1996. -№3.—С.6-61.
7. Скупой С.М., Малышко Л.Н. Современные представления о применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в кардиологии // Укр.кард.ж. —1994. -№5-6. —С.105-110.
8. Admiral P.J.J., Derkx F.H.M., Danser A.H.J. et al. Metabolism and production of angiotensin I different vascular beds in subjects with hypertension // Hypertension. —1990.—15. — P.44-55.
9. Aguilera G., Schirr A., Baukal A., Catt K.J. Angiotensin II receptors: Properties and regulation in adrenal glomerulosa cells // Circ.Res. — 1980. —46. —(suppl.1). —P.118-127.
10. Aguilera G., Catt K.J. Regulation of vascular angiotensin II receptors in the rat during altered sodium intake // Circ. Res.1981.—40. — P.751-758.
11. Ambrosioni E., Borghy C., Magnani B. Early treatment of acute myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibition // Amer. J. Cardiol.-1991.-68.-№14.—P.101-110.
12. Anderson W.P., Woods R.L. Intrarenal effects of angiotensin II in renal artery stenosis // Kidney Internat.—1987.—31.—(Suppl.20).—S157.
13. Anshwell G., Harford J. Carbohydrate specific receptors of the liver // Annual Rev. of biochem.—1982.—51.—P.531-554.
14. Atlas S.A., Christofalo P., Hesson T. et al. Immunological evidence that inactive renin is prorenin // Biochem.and Biophys.Res. Communications.—1985.—132.—P.1038-1048.

15. Bakhle Y.S., Reynard A.M., Vane J.R. Metabolism of the angiotensins in isolated perfused tissue // *Nature*.—1969.—222.—P.956-959.
16. Balla T., Baukal A.J., Catt K.J. Angiotensin II receptor subtypes and biological responses on the adrenal cortex and medulla // *Mol. Pharm.*—1991.—40.—P.401-406.
17. Banas J.S. Effects of inhibitors of angiotensin-converting enzyme on regional haemodynamics // *Amer.J. Cardiol.*—1992.—69.—№10.—P.440-445.
18. Barrett J.D., Sambhi M.P. Pulmonary activation and degradation of angiotensin I: A dual enzyme system // *Research Communications in Chemical pathology and pharmacology*.—1971.—2.—P.128-145.
19. Bean B.L., Brown J.J., Casals-Stenzel J. et al. Relation of arterial pressure and plasma angiotensin II concentration: A change produced by prolonged and infusion of angiotensin II in the conscious dog // *Circ.Res.*—1979.—44.—P.452-458.
22. Berlet H.H. Uptake and phosphorylation of (114c)creatine by mouse cardiac muscle in vivo // "Recent advances in studies on cardiac structure and metabolism", *Biochemistry and infarction*. Ed. by P.Harris, R.J. Bing and A.Fleckenstein, University Park Press, Baltimore.—1976.—7.—P.183-192.
24. Berridge M.J., Irvine R.F. Inositol phosphates and cell signalling // *Nature*.—1989.—341.—P.197-205.
25. Bielen E.C., Fagard R.H., Lijnen P.S. et al. Comparison of the effects of isradipine and lisinopril on left ventricular structure and function in essential hypertension // *Amer.J. Cardiol.*—1992.—69.—P.1200-1206.
27. Bouhnik J., Fehrentz J.A., Galen F.X. et al. Immunologic identification of both plasma and human inactive renin as prorenin // *J. of Clin. Endocr. and Metabolism*.—1985.—60.—P.399-401.
28. Braun-Menendez E., Fasciolo J.C., Leloir L.F., Munoz J.N. The substance causing renal hypertension // *J. of Physiol.*—1940.—98.—P.283-298.
29. Braunwald E. Heart disease: A text book cardiovascular medicine // Philadelphia, W.B. Saunders Co.—1980.—453 p.
30. Britton S.L., Thomas G., Daniel C., Ronau T.F. Kinase II-dependent formation of angiotensins II and III in the hepatic circulation // *Am. J. of Physiol.*—1982.—245.—P.849-854.
31. Brown J.J., Leckie B.J., Lever A.F. et al. The renin-angiotensin system and the regulation of the circulation // In Robertson J.I.S. ed. *Handbook of hypertension*.—1983.—P.278-323.

32. Brunning P., Riordan J.F. The functional role of zinc in angiotensin converting enzyme: Implications for the enzyme mechanism // *J. of Inorganic Biochemistry*.—1985.—24.—P.183-198.
33. Campbell-Boswell M., Robertson A.L. Effects of angiotensin II and vasopressin on human smooth muscle cells in vitro // *Exp. Mol. Pathol.* —1981.— 35.—P.265-276.
34. Campbell D.J. Circulating and tissue angiotensin systems // *J. of Clin. Invest.*—1987.—79.—P.1-6.
38. Cassis L.A., Saye J., Peach M.J. Location and regulation of rat angiotensinogen messenger RNA // *Hypert.*—1988.—11.—P.591-596.
39. Cheung H.S., Wang F.L., Ondetti M.A., Cushman D.W. Binding of peptides substrates and inhibitors of angiotensin converting enzyme // *J. of Biol. Chemistry*.—1980.—255.—P.401-407.
40. Chiu A.T., Herblin W.F., McCall D.E. et al. Identification of angiotensin II receptor subtypes // *Biochem. and biophys. Res. Communications*. —1989.—165 —P.196-203.
41. Cohen A.J., Laurens P., Fray J.C.S. Suppression of renin secretion by insulin: Dependence on extracellular calcium // *Am. J. of Physiol.*—1984.— 21.—P.531-534.
42. Cohen C.J., McCarthy R.T., Barret P.Q., Rasmussen H. Ca^{2+} channels in adrenal glomerulosa: K^+ and angiotensin II increase T-type Ca^{2+} channel current // *Proceedings of the National Acad. Sciences of the USA*. —1988.—85.—P.2412-2416.
43. Cooper R.M., Murray G.E., Osmond D.H. Trypsin-induced activation of renin precursor in plasma of normal and anephric man // *Circ. Res.* —1977.—40.—P.171-179.
44. Cushman D.W., Cheung H.S. Spectrophotometric and properties of the angiotensin-converting enzyme of rabbit lung // *J. Of Biol. Chemistry*.—1971.—20.—P.1637-1648.
45. Das M., Soffer R.L., Pulmonary angiotensin-converting enzyme // *J. of Biol. Chemistry*.—1975.—250.—P.6762-6768.
46. Dash D.T. Comparative Properties of angiotensin converting enzyme inhibitors: Relations with inhibition of tissue angiotensin-converting enzyme and potential clinic implications // *Amer. J. Cardiol.*—1992.—62. -№10.—P.26-32.
47. Day R.P., Reid I.A. Renin activity in dog brain: Enzymological similar to cathepsin D // *Edocrin.*—1976.—99.—P.93-100.

48. Derkx F.H.M., Bouma B.N., Tan-Tjong H.L., Schakekamp M.A.D.H. Activators of inactive renin ("prorenin") in human plasma: Their connection with kinin formation, coagulation and fibrinolysis // *Clin. Science.*—1979.—57.—(suppl. 5).—P.89-92.
49. Derkx R.H.M., Tan-Tjong H.L., Wenting G.J. et al. Asynchronous changes in prorenin and renin secretion after captopril in patients with renal artery stenosis // *Hypert.*—1983.—5.—P.244-256.
50. Dzau V.J. Significance of vascular renin angiotensin pathways // *Hypert.*—1986.—8.—P.553-559.
51. Dzau V.J. Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology // *Am. J. of Cardiol.*—1987.—P.59-65.
52. Dzau V.J. Multiple pathways of angiotensin production in the blood vessel wall: Evidence, possibilities and hypotheses // *J. of Hypert.*—1989.—7.—P.922-936.
53. Dzau V.J., Gonzales D., Kaempfer C. et al. Human neutrophils release serine proteases capable of activating prorenin // *Circ.Res.*1987.—60.—P.595-601.
54. Dzau V.J., Burt D.W., Pratt R.E. Molecular biology of the renin-angiotensin system // *Am. J. of Physiol.*—1988.—255.—P.563-573.
55. Edwards C.R.W., Padfield P.L. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: Past, present, and bright future // *Lancet.*—1985.—P.30-34.
56. Erdos E.G. Angiotensin converting enzyme // *Circ.Res.*—1975.—36.—P.270-255.
57. Erdos E.G. Angiotensin I Converting enzym and the changes our concepts through the years // *Hypert.*—1990.—16.—P.363-370.
59. Erdos E.G., Sloane E.M. An enzyme in human blood plasma that inactivates bradykinin and kallidins // *Biochem. Pharm.*—1962.—11.—P.39-43.
60. Erdos E.G., Gafford J.T. Human converting enzyme // *Clin. And Exper. Hypert. Part A, Theory and Practice.*—1983.—A5.—P.1251-1261.
61. Ferrario C.M., Barnes K.L., Block C.H. et al. Pathway of angiotensin formation and function in the brain // *Hypert.*—1990.—15.—(suppl. I).—P.113-119.
62. Fiselier T., Waterloos M.A., Monnens L. et al. Renin disappearance rate in puppies // *Hormone Research.*—1984.—20.—P.197-201.
63. Franken A.A.M., Derkx F.H.M., Man's in't Veld A.J. et al. High plasma prorenin indidiabetes mellitus and its correlation with some

- complications // *J. of Clin. Endocr. and Met.*—1990.—323.—P.1008-1015.
64. Frantsuzova S., Pliska A., Arshinnikova L. Capoten in combination with digoxin and diuretics normalises function and energy metabolism of failing heart // VI World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics.—Argentina. Buenos-Aeros. August 4-9, —1996.—P.327.
65. Freer R.J., Stewart J.M. In vivo pulmonary metabolism of bradykinin, angiotensin I and 5-hydroxytryptamine in the rat // *Arch. Intern.de Pharmacodynamic et the therapie.*—1975.—217.—P.97-109.
66. Frishman W.H. Comparative pharmacokinetic and clinical profiles of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists in systemic hypertension // *Amer.J.Card.*—1992.—69.-№10.—P.17-25.
68. Ganten D., Schelling P., Flugel R.M., Ganten U. Effect of angiotensin and an angiotensin antagonist on isorenin and cell growth in 3TB mouse cells // *Int. Res. Commun. Med.Sci.*—1975.—3.—P.327-333.
69. Giles T.D. Benefits of prolonged angiotensin-converting enzyme inhibition on congestive heart failure // *Cardiol.*—1991.—79.—(Suppl. 1).—P.16-21.
70. Giudicelli J.F., Richer C., Richard C., Thuillez C. Angiotensin converting enzyme inhibition. Systemic and regional haemodynamics in rats and humans // *Am.J.Hypert.*—1991.—4.—(Supl.).—P.258S-262S.
71. Glossman H., Baukal A., Catt K.H. Angiotensin II receptors in bovine adrenal cortex. Modification of angiotensin II binding by guanyl nucleotides // *J. of Biol. Chemistry.*—1974.—49.—P.664-666.
72. Goldblatt H. Studies on experimental hypertension, V. The pathogenesis of experimental hypertension due to renal ischemia // *Annals of Internal Medicine.*—1947.
73. Goldblatt H. The renal origin of hypertension // *Physiol.Rev.*—1947.—27.—P.120-165.
74. Goldblatt H., Lynch J., Hanzal R.F., Summerville W.W. Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia // *J. of Exper. Medic.*—1934.—59.—P.347-380.
75. Gordon A.S., Cooper G.W., Zanjani E.S. The kidney and erythropoiesis // *Seminars in Hematology.*—1967.—4.—P.337-358.
76. Haber C., Renin inhibitors // *New Engl.J. of Med.*—1984.—311.—P.1631-1633.
77. Hammond H.K., White F.C., Brunnton L.L., Longhurst J.C. Association of decreased myocardial β -receptors and chronotropic response

to isoproterenol and exercise in pigs following chronic dynamic exercise // *Circ. Res.*—1987.—60.-№5.—P.720-726.

78. Heinrichson R.L., Poorman R.A. The biochemistry and molecular biology of recombinant human renin and prorenin // In: Laragh J.H., Brenner B.M., eds. *Hypert.: Pathophysiol. and Management*. New York: Raven Press.—1990.—P.1179-1196.

79. Hodsman G.P., Brown J.J., Cumming A.M.M. et al. Enalapril in treatment of hypertension with renal artery stenosis: Change in blood pressure, renin, angiotensin I and II, renal function, and body composition // *Am.J.of Med.*—1984.—77(2A).—P.52-60.

80. Hunyady L., Kayser S., Cragoe E.J. et al. Na^+/H^+ - and $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -exchange in glomerulosa cells: Possible role in the control of aldosterone secretion // *Am. J. of Physiol.*—1983.—254.—P.C744-C759.

81. Inagami T., Okamoto H., Ohtsuki K. et al. Human plasma inactive renin: Purification and activation by proteases // *J. of Clin. Endocrinol. and Metabolism.*—1982.—55 —P.619-627.

82. Iqic R., Erdos E.G., Yeh H.S.J. et al. Angiotensin I converting enzyme of the lung // *Circ. Res.*—1972.—31.—(Suppl. II).—P. II-51-II-61.

84. Inagami T., Okamoto H., Ohtsuki K. et al. Human plasma inactive renin: Purification and activation proteases // *J. of Clin. Endocr. and Metab.*—1982.—55.—P.619-627.

85. Jackson R.R., Blair L.A.C., Marshall J. et al. The mass oncogene encodes an angiotensin receptor // *Nature.*—1987.—335.—P.437-440.

86. Jacobsen J., Poulsen K., Hundling A. Alternative routes for angiotensin-I conversion: Kinetics of the renin-angiotensin system in mouse plasma // *Eur. J. of Clin. Investig* —1988.-18.-P.178-183.

87. Jacobsen J., Poulsen K. In vivo generation and elimination of angiotensin in the rat // *Clin. and Exper. Pharm. and Physiol.*—1990.—17.—P.445-451.

88. Johnson C.I. Kallikrein system and blood pressure homeostasis // In: Kincaid-Smith P.S., Whitworth J.A., eds. *Hypertension: Mechanisms and management*. New York: ADIS Health Science Press.—1982. P.52-60.

90. Khairallah P.A., Bumpus F.M., Page I.H., Smeby R.R. Angiotensinase with a high degree of specificity in plasma and red cells // *Science* —1963.—40 —P.672-674.

91. Khosla M.C., Smeby R.R., Bumpus F.M. Structure-activity relationship in angiotensin II analogies // In: Page I.M., Bumpus F.M., eds. *Handbook of exper. pharm.* Berlin: Springer-Verlag.—1974.—P.126-161.

93. Kim S.H., Hirose S., Miyazaki K. Identification of plasma inactive renin as prorenin with a sire-directed antibody //Biochem. and Biophys. Res. Communications.—1985.—126.—P.641-645.
94. Kim S., Iwao H., Nakamura N. et al. Fate of circulating renin in conscious rats //Am. J. of Physiol.—1987.—252.—P.E 136-146.
95. Kohlstaedt K.G., Helmer O.M., Page I.H. Activation renin by blood colloids //Proceedeng of the Society for Experimental Biol. and Medicine.—1938.—39.—P.214-215.
96. Kokubu T.,Hiwada K. Isolation of inactive renin from human plasma and its activation by proteolytic enzymes //Clin. and Exper. Hypert. Part A,Theory and Practice.—1982.—A4.—(11 & 12).—P.2159-2167.
97. Kugler P. Aminopeptidase A is angiotensinase A: II Biochemical studies on aminopeptidase A and M in rat kidney homogenate// Histochemistry.—1982.—74.—P.247-261.
98. Langer G.A., Frank J.S., Brady A.J.The myocardium // Internat.Rev. Physiol.—1976.—2.—P.191-237.
99. Lawrence A.C.,Evin G.,Campbell D.J. An alternative strategy for the radioimmunoassay of angiotensin peptides using amino-terminal-directed antiserum: Measurement eight angiotensin peptides in human plasma // J. of Hypertension.—1990.—8.—P.715-724.
100. Leckie B.J.,McConnel A.,Grant J. et al. An active renin in human plasma // Circ.Res.—40.—(Suppl. I).—P.46-51.
101. Leckie B.J.Inactive renin: An attempt at a perspective// Clin.Science.—1981.—60.—P.119-130.
102. Leyton R.A.,Sonnenblick E.H.Ultrastructure of the failing heart//Am.J.Mol.Sci.—1969.—258.—P.304-327.
103. Licbeu G. Therapic der dilatation kardiomyopathie mit digitalis diuretics und vasodilatatoren //Hers.—1977.—10.—S.136-142.
104. Lin S.Y.,Goodfriend T.L. Angiotensin receptors //Am.J. of Physiol.—1970.—218.—P.1319-1328.
105. Lindpaintner K.,Wilhelm M.J.,Jin M. Et al. Issue renin-angiotensin systems:Focus on the heart //J. of Hypert.—1987.—5.—(Suppl.2).—P.833-838.
106. Lumbers E.R., Skinner S.L. Observation on the origin of renin in human urine //Circ. Res.—1969.—24.—P.689-697.
107. Macfadyen R.S., Lees K.R., Reid J.L. Perindopril: A review of its pharmacokinetics and clinical pharmacology //Drug.—1990.—1.—(suppl.1).—P.49-63.

109. Matsoukas J.M., Gohgari M.H., Scanlon M.N. et al. Synthesis and biological activities at analogues of angiotensins II and III containing Omethyltyrosine and D Tryptophan // *J. of Med. Chemistry*.—1985.—28.—P.780-783.
110. Matsunaga M., Hara A. Active and inactive renins in human urine // *Clin. and Exper. Hypert. Part A, Therapy and Practice*.—1982. —A4.—P.2351-2360.
111. McHaffic D., Furcell H., Mitchell-Heggs F., Gus A. The clinical value of digoxin in patients with heart failure and sinus rhythm // *Quat. J. Med.*—1978.—47.—P.401-419.
112. Meade T.W., Imeson J.D., Gordon D., Peart W.S. The epidemiology of plasma renin // *Clin. Science*.—1983.—64.—P.273-280.
113. Meessen H. Ultrastructure of the myocardium: its significance in myocardial disease // *Am. J. Cardiol.*—1968.—22.—P.319-327.
114. Mendelsohn F.A.O., Jhonson C.I., Doyle A.E. et al. Renin, angiotensin II and adrenal corticosteroid relationships during sodium deprivation and angiotensin infusion in normotensive and hypertensive man // *Circ. Res.*—1972.—31.—P.728-739.
115. Miller M.J.S., Scroop G.C. Disappearance of angiotensin II and noradrenaline from the renal and femoral circulation of the dog // *Clin. Science*.—1980.—58.—P.29-35.
117. Monnot C., Weber V., Stinnakre J. et al. Cloning and functional characterisation of a novel mas-related gene, modulating intracellular angiotensin actions // *Molecular Endocrin.*—1991.—5.—P.1477-1487.
118. Morris B.J. Activation of human inactive ('pro-')renin by cathepsin D and pepsin // *J. of Endocr. and Metab.*—1978.—46.—P.153-157.
119. Morris B.J. Editorial review - new possibilities for intracellular renin and inactive renin now that the structure of the human renin gene has been elucidate // *Clin. Science*.—1986.—71.—P.345-355.
120. Morris B.J., Lumbers E.R. The activation of renin in human amniotic fluid by proteolytic enzymes // *Biochem. et Biophys. Acta*.—1972.—289.—P.385-391.
121. Mullins J.J., Peters J., Ganten D. Fulminant Hypertension in transgenic rats harbouring the mouse Ren-2 gene // *Nature*.—1990.—344.—P.541—544.
122. Murphy T.J., Alexander R.W., Greendling K.K. et al. Isolation of a cDNA encoding the type vascular type-1 angiotensin I receptor // *Nature*.—1991.—351.—P.233-236.

124. Murray N.H. Duration of angiotensin-converting enzyme inhibition. Implications for tolerability. 24-hour ACE inhibition // *Cardiol.*—1991.—79.— (Suppl. 1).—P.22-29.
125. Ng K.K., Vane J.R. Conversion of angiotensin I to angiotensin II // *Nature.*—1967.—216.—P.79—P.762-766.
126. Ng K.K.F., Vane J.R. Fate of angiotensin converting enzyme in the lung // *Nature.*—1970.—225.—P.1142-1144.
127. Ng K.K.F., Vane J.R. Fate of angiotensin I in the circulation // *Brit. J. of Pharm.*—218.—P.144-150.
128. Naylor W.G., Seabragomes R. Effect of methylprednisolone sodium succinate on hypoxic heart muscle // *Cardiovasc. Res.*—1976.—10.—P.349-358.
129. Nielsen A.N., Poulsen K. Quantitative activation and determination of inactive renin by high performance liquid chromatography // *J. of Hypert.*—1987.—5.—P.25-29.
130. Nishikura K., Murray J.M., Antigen RNA of protooncogene c-fos blocks renewed growth of quiescent 3T3 cells // *J. Mol. and Cell Biol.*—1989.—7.—P.639-649.
131. Oparil S., Sanders C.A., Haber E. In vivo and in vitro conversion of angiotensin I to angiotensin II in dog blood // *Circ Res.*—1970.—26.—P.591-599.
132. Opie L.H. Metabolism of the heart in health and disease. Part II // *Amer. Heart J.*—1969.—77.—P.100-122.
133. Osmond D.H., Lo E.K., Loh A.Y. et al. Kallikrein and plasmin as activators of inactive renin // *Lancet.*—1978.—2.—P. 1375-1376.
134. Page I.H., Helmer O.M. A crystalline pressor substance (angiotensin) resulting from the action between renin and renin-activator // *J. of Experim. Med.*—1940.—71.—P.29-42.
135. Page I.H., McSwain B., Knapp G.M., Andrus W.D. The origin of renin-activator // *Am. J. of Physiol.* 1941.—35.—P.214-222.
137. Peach M.J. Renin-angiotensin system: Biochemistry and mechanisms of action // *Physiol. Rev.*—1977.—57.—P.313-370.
138. Pettinger W.A., Mitchell H.C. Angiotensin antagonists as diagnostic and pharmacological tools // *Progress in Biochemical Pharm.*—1976.—12.—P. 203-213.
139. Poulsen K., Lykkegard S., Nielsen A.N., Lund T. Renin is synthesised as a 50,000 dalton single-chain polypeptide in cell-free translation system // *FEBS Letters.*—1979.—98.—P.135-138.

140. Poulsen K., Nielsen H.A., Jacobsen J. Binding of renin and angiotensinogen to macromolecules in plasma studies by sedimentation equilibrium centrifugation // *Biocimica et Biophysica Acta*.—1987.—923.—P.310-314.
141. Pratt R.F., Carleton J.W., Richie J.P. et al. Human renin biosynthesis and secretion in normal and ischemic kidneys // *Proceeding of the Natio. Acad. of Sci. of the USA*.—1987.—84.—P.7883-7840.
142. Ramussen S.,Nielsen M.D.,Giese J. Captopril combined with thiazide lowers renin substrate concentration: Implication for methodology in renin assays//*Clin.Science*.—1981.—60.— P.591-593.
143. Ryan J.W. The fate of angiotensin II. In: Page I.H.,Bumpus F.M.,edc.//*Angiotesin Handbook of experimental pharmac*.Berlin: Springer-Verlag.—1974.—P.81-110.
144. Sakaguchi K.,Chai S.Y.,Jackson B. et al. Inhibition of tissue angiotensin converting enzyme. Quntification by autoradiography// *Hypert*.—1988.—11.—P.230-238.
145. Sano T., Tarazi R.C. Differential structural responses of small resistance vessels to antihypertensive therapy // *Circul*.—1987.—80. — P.618-626.
146. Sasaki K.,Yamano Y., Burdgan S. et al. Cloning and expression of acomplementary DNA encoding a bovine adrenal angiotensin II type-1 receptor // *Nature*.—1991.—351.—P.230233.
147. Schalekamp M.A.D.H., Derkx F.H.M. Plasma kallikrein and plasmin as activators of prorenin: Links between the renin-angiotensin system and other proteolytic systems in plasma // *Clin. Science*.—1981.—61.—P.15-21.
149. Sealey J.E., White R.P., Larage J.H.,Rubin A.L. Plasma prorenin and renin in anephric patients // *Circ.Res*.—1977.—41.— (Suppl.II).— P.17-21.
150. Sealey J.E.,AtlassS.A.,Laragh J.H. Linking kallikrein and renin systems via activation of inactive renin. New data and a hypothesis // *Amer.J. of .Medic*.—1980.—65.—P.994-1000.
151. Sen S.,Smeby R.R.,Bumpus F.M. Isolation of a phospholipid renin inhibitor from kidney // *Biochemistry*.—1967.—6.—P.1572-1579.
152. Seraydarian M.W., Harary I., Sato E. d. In vitro studies of beating heart cells in culture.XI. The ATP lewel and contraction of the heart cells // *Biochem.Biophys.Acta*.— 1968.—162.—P.233-238.

153. Sessler F.M., Jacquez J.A., Malvin R.L. Different production and decay rates of six renin forms isolated from rat plasma // *Amer. J. of Physiol.*—1986.—250.—N 11.—P.551-557.
154. Shinagawa T., Do Y.S., Baxter J.D. et al. Identification of an enzyme in human kidney that correctly processes prorenin // *Proceeding of a Nation. Acad. of Sciences of the USA.*—1990.—87.—P.1927-1931.
155. Skeggs L.T., March W.H., Kahn J.R., Shumway N.P. The existence of two forms of hypertension // *J. of Exper. Medic.*—1954.—99.—P.275-282.
156. Skeggs L.T., Shumway N.P. Preparation and function of the hypertension-converting enzyme // *J. of Exper. Medic.*—1956.—103.—P.295-299.
157. Smeby R.R., Sen S., Bumpus F.M. A naturally occurring renin inhibitor // *Circ. Res.*—1967.—21 and 21.—(suppl.2).—P.129-134.
158. Spieckermann P.G. Relation between ultrastructuræ lesions and changes in the content of energo-rich phosphates in the ischemic myocardium // *Cardiology.*—1971/72.—56.—P.369-370.
159. Swales J.D., Arterial wall or plasma renin in hypertension // *Clin. Science.*—1979.—56.—P.293-298.
160. Takada Y., Maruta H., Wagner B. et al. Activation of human prorenin by neutrophil elastase // *J. of Clin. Endocrinol. and metabolism.*—1987.—65.—P.1225-1230.
161. Taugner R., Buhle C.P., Nobeling R., Kirschke H. Coexistence of renin and cathepsin B in epithelioid cell secretory granules // *Hystochemistry.*—1985.—83.—P.103-108.
162. Taylor G.M., Carmichael D.J.S., Peart W.S. Active and inactive renin in anephric man: A comparison of molecular weight studies with normal human plasma and the effect of a specific monoclonal antibody // *J. of Hypertension.*—1986.—4.—P.703-712.
163. Tigestedt R., Bergman P.G. Niere and Kreislauf // *Scandinaviscbes Archiv fur Physiologie.*—1898.—8.—P.223-271.
164. Timmermans PBMWM, Wong P.C., Chiu A.T., Herblin W.F. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists // *Trends in Pharm. Sciences.*—1991.—12.—P.55-61.
165. Travis J., Salvensen G.S. Human plasma proteinase inhibitors // *Annual Review of Biochemistry.*—1983.—52.—P.655-709.
166. Unverferth D.V., Magorian R.D., Levis R.P., Leier C.V. Long-term benefit of dobutamine in patient with congestive cardiomyopathy // *Amer. Heart J.*—1980.—100.—P.622-630.

167. Vertes V., Haynic R. Comparative pharmacokinetics of captopril, enalapril, and quinopril // *Amer. J. Cardiol.*—1992.—69.-№10. —P.8-10.
169. Waagetein F., Hjalmarsson A., Swedberg K., Wellentin I. Beta-blockere in dilated cardiomyopathies : they work // *Eur. Heart J.*—1983 .— 4.— Suppl. —P. 173-178.
170. Wang P.H., Do Y.S., Macaulay L. et al. Identification of renal cathepsin-B as a human prorenin-processing enzyme // *J. of Biol. Chemistry.*—1991.—266.—P.12633-12680.
171. Weinberger M.H., Wade M.B., Aoi W. et al. An extrarenal source of «renin-like» activity in anephric man // *Circ. Res.*—1977.—40.—(Suppl. 1). —P.1-4.
172. Widimsky J. Недостаточность сердца и диагностика начинающей стадии недостаточности сердца // *Cor et vasa.*— 1975. —17.-№4.—P.289-312.
173. Wilson D.M., Luetscher J.H. Plasma prorenin activity and complications in children with insulin-dependent diabetes // *New England J. of Medicine.*—1990.—323.—P.1101-1106.
174. Wilson D.M., Luetcher J.A. Plasma prorenin activity and complications in children with insuline-dependent diabetes mellitus // *New Engl. J. of Med.*—1990.—323.—P.1101-1106.
175. Wong T.W., Goldberg A.R. In vitro phosphorylation of angiotensin analogies by tyrosyl protein kinase // *J. of Biol. Chemistry.* — 1988.—258.—P.1022-1025.
176. Yang H.Y.T., Erdos E.G. Second kinase in human blood plasma // *Nature.*—1967.—215.—P.1402-1403.
177. Yokasawa N., Takahashi N., Inagami T., Page D.L. Isolation of completely inactive plasma prorenin and its activation by kallikreins // *Biochimica et Biphysica Acta.*—1979.—569.—P.211-219.
178. Yu R., Dickinson C.J., Neurogenic effects of angiotensin // *Lancet.*—1965.—P.1276-1277.

III. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ НЕДОСТАТНОСТІ МІОКАРДА ТА МОЖЛИВОСТІ ЇЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

ОСНОВНІ ТЕОРІЇ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Безперечно, основою серцевої недостатності являється пригнічення скоротливості міокарда і нездатність підтримати серцевий викид відповідно потребам органів і тканин (59), які набувають клінічного значення в умовах зниження компенсаторних можливостей серця в результаті порушення інтра- і екстракардіальних регуляторних механізмів.

Однак, питання про те, що являється основною причиною змін скоротливої функції міокарда при розвитку його недостатності залишається в теперішній час відкритим. Це можуть бути певні поломки в скоротливому апараті кардіоміоцитів, вичерпання енергетичних ресурсів, які забезпечують підтримання електрофізіологічних властивостей серцевого м'яза, процесів його скорочення і розслаблення, або ж електромеханічна дисоціація, яка перешкоджає реалізації електричних процесів на мембрані кардіоміоцитів в їх скоротливій активності. Але якими б різноманітними не були механізми розвитку серцевої недостатності, її реальною основою залишається або недостатність міокарда, тобто порушення тих кардинальних принципів функціонування окремих кардіоміоцитів, або це порушення основ їх організації в єдину складну систему якою являється серце.

Це і визначає доцільність виділення двох основних патогенетичних форм серцевої недостатності: одну, основу на недостатності міокарда, другу - виникаючу навіть при незмінній скоротливості серцевого м'яза, але при порушенні екстра- та інтракардіальних нейрогуморальних механізмів.

У свою чергу існуючі на сьогоднішній день теорії виникнення міокардіальної недостатності зводяться до:

1. Зв'язаних з порушеннями електричних властивостей мембрани кардіоміоцитів (103).
2. Обумовлених порушеннями процесів синтезу та утилізації макроергічних фосфатів (131).
3. Зв'язаних з порушеннями процесів електромеханічного спряження (82).

Як вже вказувалось в окрему групу теорій виділили зниження скоротливості міокарда, пов'язані з порушеннями регуляції його роботи (61). Коротко розглянемо кожну з них.

Виникнення серцевої недостатності, зв'язаної з змінами електричних властивостей мембрани кардіоцитів, базується на даних, які свідчать, що її розвитку завжди передують розвиток гіпертрофії міокарда як компенсаторної реакції. Однак, з часом гіпертрофія втрачає пристосовне значення внаслідок виникнення патологічних змін в серці на клітинному, тканинному і органному рівнях (99).

Так, експериментами показано, що всяке навантаження на робочий міокард приводить до збільшення поперечного зрізу, довжини, кількості колагенових і еластичних волокон, збільшення об'єму і відношення маси серця до маси тіла, змін в кардіоцитах (3,24,77). Надмірне збільшення клітин призводить до таких негативних явищ, як зменшення кількості іонних каналів на одиницю поверхні кардіоцита, порушення роботи іонних насосів мембрани та саркоплазматичного ретикулула. Наслідком цього являється зміна градієнту концентрації іонів між внутрішньо- і зовнішньоклітинним просторами (73). Відмічене зменшення відношення поверхні до об'єму супроводжується порушенням входу і виходу іонів кальцію (32), що поглиблює вказані зміни.

Все це призводить до змін електричних параметрів кардіоцитів: потенціалу спокою, потенціалу дії (37).

У наших дослідженнях було встановлено, що розвиток серцевої недостатності супроводжувався погіршенням роботи кальцієвих насосів мембрани і саркоплазматичного ретикулула та натрій-кальцієвого обмінника мембрани (25,129).

Протилежні дані свідчать, що при гіпертрофії міокарда кількість кальцієвих каналів зростає пропорційно її ступеню за рахунок їх синтезу (149), сприяючи нормалізації і якісного складу клітини.

Таким чином, однотайності в цьому питанні нема. У багатьох випадках, на різних тваринах і з різними моделями серцевої недостатності та гіпертрофії міокарда були отримані протилежні дані.

Так, наряду з значним подовженням потенціалу дії міокарда щурів (32,60), інші дослідники не знайшли змін параметрів збудження в серцевому м'язі кролика при його гіпертрофії внаслідок коарктації аорти або легеневої артерії (106). Так само часткова гостра оклюзія

легеневої артерії на протязі 3 годин не впливала на форму потенціалу дії в правому шлуночку кішки (35). У той же час міокард спонтанно гіпертензивних щурів характеризувався значним подовженням збудження у порівнянні з таким в контролі (90). Не було значних розбіжностей в вольтамперних характеристиках міоцитів людини в нормі і з термінальною серцевою недостатністю, потенціал же залежна інактивация L-типу каналів у них була схожа з нормальними кардіоміоцитами морських свинок (55). Також не було знайдено значних змін в електрофізіологічних параметрах собачих сердець в нормі і при тривалому навантаженні їх об'ємом (62) та сердець людини з гіпертензією (50, 22). Інші відмітили різноманітні зміни: від зменшення тільки потенціалу плато (51) до гетерогенних аномалій електричної активності: вкорочення ПД, низький ПС, зміна форми переднього фронту ПД (151).

Деякі автори не знайшли відмінностей в електричних властивостях міокарда при низьких частотах стимуляції і відмітили такі при високих (52, 151). Значні відмінності в електрофізіологічних властивостях міокарда пов'язані, як рахують Kaufmann з співавторами (105), з тим, що на тривалість ПД впливають умови розвитку скорочення. Вони відмітили, що при ізотонічному скороченні папілярного м'яза кішки ПД подовжується, при ізометричному - вкорочується. Тому екстраполяція результатів, отриманих на препаратах ізольованого міокарда, на поведінку міокардіальних волокон *in situ* в гіпертрофованому міокарді не зовсім правомірна, особливо враховуючи зміни сполучної тканини, яка складає скелет органу, в умовах перевантаження тиском або дилатації пошкоджених шлуночків (9). Тим не менше ці дані мають відношення до фізіологічної функції міокарда.

Крім того, довжина різних пучків м'язових волокон може мінятися не тільки під час фазного скорочення, але і при навантаженні об'ємом (123). Напруження всередині стінок, а значить і розміщення в їх волокон, безумовно, являються важливими детермінантами ступеня гіпертрофії (47) і в свою чергу, ступеня подовження ПД. Інші автори вважають, що розбіжності в отриманих результатах можуть бути зв'язані з тим, що в експериментах використовувались різні види тварин, в яких по різному викликали гіпертрофію міокарда, використовувались різні методики досліджень (багатоклітинні препарати (62) і ізольовані кардіоміоцити (55)).

Так, деякі експериментатори знайшли, що кінетика активації та інактивації кальцієвих каналів ізольованих клітин значно швидша як в багатоклітинних препаратах (94). Вже даний факт може значно відобразитись на електричних властивостях серцевих препаратів. Частина досліджень свідчить, що можуть мінятися тільки окремі характеристики іонних струмів. Так, гіпертрофія не впливає на щільність струму, але швидкість його інактивації сповільнює. Кінетика ж затриманого випрямленого калієвого струму, навпаки, прискорена, що повинно приводити до зменшення амплітуди вихідного калієвого струму і подовження тривалості потенціалу дії. У той же час, значна гіпертрофія супроводжувалась зменшенням кальцієвого струму (95). У наших експериментах на ізольованих трабекулярних м'язах правого вушка, які працювали в звичайних умовах, та в умовах перевантаження серця об'ємом з недостатністю та без такої було виявлено тенденцію до збільшення параметрів ПД (його амплітуди та тривалості) при перевантаженні міокарда без клінічної післяопераційної серцевої недостатності і тенденцію до зменшення - у випадку наявності післяопераційної серцевої недостатності (22).

Таким чином, крім вже перелічених недоліків всіх описаних вище досліджень (міжвидові відмінності, різноманітні моделі, різні умови проведення експериментів) всі вони страждають ще відсутністю динаміки, ступеня гіпертрофії та стадії розвитку серцевої недостатності. Усе це разом і дає таку різноманітну картину отриманих електрофізіологічних даних.

Теорії розвитку серцевої недостатності, пов'язані з виникненням електромеханічної дисоціації також виходять з положень, що в основі зміни процесів скорочення міокарда лежить надмірна його гіпертрофія з погіршенням можливості передачі зовнішнього сигналу (потенціалу дії) на внутрішньоклітинні структури і в частковості, на скоротливі білки. Як відомо, ковзання останніх починається при підвищенні внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію з 10^{-7} Моль/л до 10^{-5} Моль/л (34).

Підвищення концентрації іонів кальцію всередині кардіоміоцитів досягається внаслідок двох причин:

- 1) потенціал дії, поширюючись по мембрані і поперечних трубочках передається на саркоплазматичний ретикулум і, таким чином, стимулює кальцієвий запл останнього (89,135),

2) для потенціалу дії теплокровних характерна фаза плато, в яку відбувається вхід зовнішнього кальцію в клітину (136).

Величина цього струму залежить від зовнішньоклітинної концентрації іонів (152) і впливає на електромеханічне спряження збудження і скорочення, так як видалення цих іонів з середовища або гальмування блокаторами повільних кальцієвих каналів супроводжувалось повною блокадою скорочення на фоні суттєво незмінної швидкої частини ПД (109) і зникненням фази плато (34). І хоча цього кальцію для активації тропоніну недостатньо (75), він служить додатковим тригером звільнення кальцію з саркоплазматичного ретикулуму. Крім того, він приймає участь в наступному скороченні (91). У наш час вважається доказаним, що підвищення концентрації даних іонів проходить, перш за все, за рахунок кальцієвого залпу СР (4). Частина ж кальцію поступає в результаті обміну зовнішньоклітинного кальцію на внутрішньоклітинний натрій під час деполяризації мембрани (91).

Збільшення об'єму кардіоміоцитів призводить до порушення процесів передачі електричного сигналу на саркоплазматичний ретикулум внаслідок зростання відстаней і зростання енергетичних затрат на подолання зрішого електричного опору між мембраною та внутрішньоклітинними структурами. Крім того, збільшення внутрішньоклітинного об'єму (143) призводить до того, що кальцій, який ввійшов в фазу плато, і кальцій, викинутий клітинними структурами, не призведе до потрібного підвищення концентрації. Наслідком цього буде погіршення скоротливості міокарда. У своїх дослідженнях ми також знайшли збільшення внутрішньоклітинного об'єму (24).

Порушення скоротливості міокарда може бути наслідком погіршення роботи кальцієвого насосу СР (25,82,130), що приведе до накопичення іонів кальцію в фазу діастолі в цитоплазмі з наступним зростанням мінімального діастолічного напруження (23). Останнє буде супроводжуватись зменшенням величини напруження, яке може розвинути міокард. Такі дані були отримані в експериментах на гіпертрофованому міокарді щурів та людей (82).

Крім того у своїх дослідженнях, при розвитку недостатності міокарда, ми знайшли зміну хроноіотропної залежності постекстра-систолічних скорочень з позитивної на негативну (130).

У той же час дані, отримані на щурячому міокарді, не показали змін щільності β -адренорецепторів наряду з встановленим зростанням густини кальцієвих каналів і високоафінних ділянок зв'яз-

зування убаіну і незмінної активності кальцієвої АТФ-ази саркоплазматичного ретикулу (117).

Як відомо, частина іонів натрію, які ввійшли в фазу швидкої деполаризації клітинної мембрани і накопичились в примембранному шарі (7), може виштовхуватись назовні за допомогою $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -обміну (155). Однак, значна гіпертрофія порушує процеси постачання кисню, приводить до закислення внутрішньоклітинного середовища, що гальмує вказаний вихід натрію (155), і це, в свою чергу, стимулює кальцій-натрієвий обмінник (157). Наслідком цього буде накопичення кальцію в цитоплазмі, порушення процесів розслаблення кардіоміоцитів (10).

Залишається відкритим і питання зменшення відношення показника поверхні до об'єму, що повинно значно погіршувати процеси електромеханічного спряження. Але багато дослідників відмічають паралельне збільшення внутрішньоклітинних структур і концентрування їх біля сарколеми (115), підвищення ступеня везикуляції сарколеми (24, 113), розростання і розширення T-систем (120, 158). Таким чином, це сприяє збільшенню поверхні клітин і нормалізації вказаного індексу. Все це направлено на підтримання гомеостазу кардіоміоцитів, нормалізації кальцієвого потоку в клітину при збудженні.

Загальний висновок, який можна зробити, свідчить, що з розвитком серцевої недостатності в міокарді спостерігаються як патологічні зміни так і компенсаторні. Імовірно з часом патологічні зміни починають переважати. Однак, як це відбувається, з чим це пов'язано залишається мало вивченим. Таким чином, така різноманітність отриманих даних пов'язана з міжвидовими відмінностями, різноманітними моделями серцевої недостатності та відсутністю вивчення змін електромеханічного спряження в динаміці.

Найбільш вивченою і поширеною являється друга група теорій виникнення міокардіальної недостатності, обумовлено порушеннями синтезу та утилізації макроергічних фосфатів (43).

Як відомо, міокард є органом, процеси енергетичного забезпечення якого на 90% покриваються за рахунок окислювального фосфорилування, тобто являється строго аеробним (111), і таким чином, вони спряжені з високою швидкістю поглинання кисню (107). Якщо зростання навантаження або механічної функції відбувається в умовах нормального кровопостачання серця киснем, то це практично не впливає на рівень в ньому макроергічних сполук внаслідок ефективного

зворотного зв'язку між процесами використання та вироблення енергії (91).

Утворена в процесах окислювального фосфорилювання енергія витрачається на:

- 1) м'язове скорочення та розслаблення;
- 2) роботу іонних насосів клітинної мембрани і підтримання, таким чином, градієнта концентрацій іонів;
- 3) роботу кальцієвих насосів СР та мембрани;
- 4) підтримання цілісності та оновлення клітинних структур за рахунок біосинтетичних процесів.

Більше 70 процентів цієї енергії витрачається на м'язове скорочення (126). Короткочасне значне навантаження супроводжується підвищенням швидкості поглинання кисню на фоні, як вже говорилося вище, майже незмінного вмісту макроергічних фосфатів (162).

Однак, процеси біо- і енергосинтезу тісно пов'язані між собою. Це підтверджують дані, які свідчать, що перев'язування аорти на протязі 2-4 днів супроводжувалося майже 50% збільшенням білків в міокарді (15). Крім того, добавлення в середовище креатину прискорювало в моношаровій культурі м'язової тканини синтез міозину (97). Тому, вважають, що збільшення продукції креатина, яке завжди спостерігається при інтенсивній діяльності, не тільки активує окислювальне фосфорилювання але і являється стимулом для утворення гуанозинтрифосфата (ГТФ), необхідного для ініціації синтезу білка (141).

Важливу роль в нормальному функціонуванні клітини грає цілісність її мембранних структур. Це особливо важливо для запобігання можливості "витікання" внутрішньоклітинних (внутрішньомітохондріальних, лізосомальних) ферментів через пошкоджені мембрани (124). Порушення цілісності мембран може бути наслідком активації перекисного окислення ліпідів. Останнє було відмічено як у тварин з експериментальними моделями серцевої недостатності так і у хворих з наявністю хронічної серцевої недостатності з нормальними і звуженими коронарними артеріями (119).

Довгий час домінувала думка, що процеси утворення і перенесення енергії пов'язані між собою через аденілові нуклеотиди АТФ і АДФ (162). Однак, наступними дослідженнями було показано, що при ішемії міокарда спостерігається зниження кількості АТФ всього на 15-20%. У той же час, падіння вмісту креатинфосфата корелювало з

зменшенням скоротливості міокарда (125). Таким чином, лише невелика кількість АТФ може бути безпосередньо використана в енергетичних реакціях скоротливих клітин. Тому була висунута гіпотеза, що транспортною одиницею макроергічного фосфатного зв'язку являється креатинфосфат (125). Це підтверджувалось значно меншою (в два рази) молекулярною масою креатинфосфата та його властивістю легше віддавати фосфатну групу, оскільки енергія гідролізу цієї сполуки майже в 1,5 рази вище, як в АТФ(12). Такі ж суттєві відмінності між основним акцептором фосфату в клітині - креатином, з одного боку, і АДФ - з іншого: молекула креатину в три рази менша, ніж молекула АДФ і, таким чином, креатин в більшій мірі відповідає потребам тих сполук, функцією яких являється передача енергії, або хімічного сигналу (40).

У інших дослідженнях було показано, що роль креатину заключається не тільки в транспорті макроергічного фосфатного зв'язку, але і в регуляції інтенсивності окислювального фосфорилування (57). Так, в концентраціях 10мМ він стимулює, а в - 100 мМ - гальмує окислювальне фосфорилування (29).

Це було підтверджено і наступними дослідженнями в яких було показано, що креатинкіназна система регулює рівень не тільки окислювального фосфорилування, але і гліколіз (12).

Вирішальна роль креатина і креатинфосфата в скороченні була показана на серці жаби, коли падіння рівнів КФ і креатина до 30%, на фоні майже незмінного вмісту АТФ, супроводжувалось зниженням сили скорочень в 3 рази (29). Однак, в експериментах на ізольованих серцях щурів було показано, що як блокада фосфокреатинового (гальмування транспорту фосфокреатина йодацетатом), так і аденілатного (зменшення вмісту аденілнуклеотидів при обробці 2-дезоксиглюкозою) шляхів енергопостачання супроводжувалось виникненням недостатньої скоротливої функції серця, разом з неповним розслабленням і зниженням розтягання міокарда, що являється критичним для виконання насосної функції. Разом з тим, гальмування фосфокреатинового шляху супроводжувалось більш глибоким порушенням насосної функції серця, що дозволяло вважати креатинфосфокіназну систему, як більш необхідну для здійснення повного розслаблення міофібрил, їх адекватного розтягання під час діастоли і для підтримання високої працездатності серця (11). Це може свідчити, що серцева недостатність обумовлена не стільки поломкою утворення АТФ.

як порушенням процесів доставки енергії до місць її утилізації. Це підтверджується результатами досліджень з блокадою креатинфосфокінази 1-фтор-2,4-динітробензолом (140), що супроводжувалось пригніченням скорочень серця. Останні, в цьому випадку припинялись при незмінній кількості креатинфосфата, зниження ж АТФ досягало 15-20% (84).

У своїх дослідженнях на біоптатах серця людини яке працювало в різних гемодинамічних режимах ми показали, що початкове підвищення скоротливої функції міокарда забезпечується підвищенням утилізації макроергічних фосфатів. Однак прогресування серцевої недостатності обумовлено поломкою в фосфокреатинівому шляху енергозабезпечення (23,43).

Відомо, що міокард нездатний накопичувати великі запаси енергії. Тому значне зменшення площі поверхні по відношенню до об'єму кардіоміоцитів, як вже вказувалось, може супроводжуватись порушеннями градієнтів концентрації іонів та інших сполук, збільшенням шляху дифузії. Наслідком цього буде порушення процесів доставки кисню, що в свою чергу зменшить вироблення АТФ з наступним погіршенням функціонального стану кардіоміоцитів. Також буде спостерігатись пригнічення $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФ-ази}$ (53); знизиться властивість СР, мітохондрій і сарколеми поглинати і зв'язувати кальцій (36). Це в свою чергу призведе до накопичення останнього в міоплазмі, пошкодження мембранної структури клітини і порушення проникливості сарколеми, зниження градієнтів натрію і калію (9). Останнє знайшло підтвердження в клінічних дослідженнях хворих з серцевою недостатністю (27). Процес поглибиться ще тим, що підвищення концентрації Ca^{2+} приведе до активації міофібрилярної АТФ-ази і посиленого гідролізу АТФ (76).

Крім того, надмірне зростання внутрішньоклітинної концентрації кальцію буде активувати фосфоліпази і ліпази, перекисне окислення ліпідів та викликати детергентну дію лізофосфоліпідів і надлишку жирних кислот (18). Усе це замкне "хибне коло". Стан креатинкіназних систем клітини зміститься в сторону зростання використання КФ для ресинтезу АТФ, що в кінці кінців приведе до падіння вмісту макроергічних фосфатів нижче критичного рівня, порушення процесів розслаблення міофібрил (30).

Таким чином, вважають автори, будь які порушення міокардіальної функції - це наслідок змін нормального протікання координованих біохімічних процесів (2). Однак залишається незрозумілим, як

міокард спортсменів при значній гіпертрофії тривалий час підтримує високі потреби цього органу в енергетичних субстратах та високу скоротливу здатність.

У той же час часто, наприклад, при ішемії серця, скоротливість серця падає ще до того, як вдається знайти більшу частину біохімічних змін (33). Погіршення процесів утилізації енергії не може не відобразитись на скоротливій активності серця, так-як пропонується її утилізація особливо в кінці систоли (68).

Показано, що підвищення активності міокарда щурів внаслідок стенозу аорти або гіпертензії спочатку викликає зростання виконуваної роботи, пізніше - пониження розтягання, внаслідок пригнічення енергетичного метаболізму (99) ще збільшує роботу серця по переборенню підвищеного внутрішнього опору і, в кінці кінців, виконувана робота зменшується. Крім того, в ізольованих кардіоміоцитах щурів (143) та біоптатах правого вушка серця людини з серцевою недостатністю спостерігалось зменшення активності креатинкінази (23), а у хворих дилатаційною кардіоміопатією зменшувалось відношення КФ/АТФ (88). Таким чином, порушення в фосфокреатинному шляху енергопостачання являється ведучим патогенетичним фактором сповільнення розслаблення і погіршення наповнення шлуночків, що має велику схожість з міокардом шлуночків хворих з наявністю застійної серцевої недостатності (11).

Однак на основі такої різноманітності отриманих даних, роль та причини біохімічних змін при розвитку серцевої недостатності залишаються не зовсім ясними, не дивлячись на значний обсяг виконаних досліджень (56).

Про складність розвитку серцевої недостатності свідчать дані, що між енергетичним обміном і електромеханічним спряженням існує тісний зв'язок. Це було доказано в дослідях з фіксацією потенціалу спокою, коли в умовах тривалої перфузії і зниження скоротливої здатності серцевого м'яза введення креатину або КФ в перфузат сприяло підвищенню рівня плато і тривалості ПД (29). Тобто креатинкіназна система приймає участь в регуляції поступлення в клітину кальцію. Крім того, дефіцит макроергічних фосфорних сполук супроводжується посиленням виходом іонів калію внаслідок підвищеної проникливості клітинної мембрани, порушення роботи натрій-кальцієвого насосу (26). Це приводить до накопичення калію в зовнішньоклітинному просторі (63) і частковій деполаризації сарколеми

(10). Внаслідок цього зміниться величина мембранного потенціалу клітини, що в свою чергу призведе до зменшення швидкості швидкої деполаризації, висоти і тривалості ПД, і в кінці кінців, до порушень скоротливості міофібрил (26). Значні зміни нікотинамідних ферментів, убіхінону, КФ, цитохромної системи, аденілових нуклеотидів в міокарді щурів при експериментальній серцевій недостатності були відмічені і в недавніх дослідженнях (20). Ці ж автори виявили порушення в складі електролітів K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} ; обміні вуглеводів, жирів. У той же час відсутність змін в електричних властивостях кардіоміоцитів людини з термінальною серцевою недостатністю ставить по крайній мірі запитання: ще які умови впливають на цей зв'язок?

Аналіз літератури був би неповний без розгляду механізмів регуляції скоротливої функції серця. Однак, і по цьому питанню отримані дані значно варіюють. Так, деякі автори вважають, що більш високою чутливістю до катехоламінів володіє міокард хворих з серцевою недостатністю на ранніх стадіях її розвитку (13,42). Причини підвищення такої чутливості залишаються неясними. Інші - знайшли, що з розвитком серцевої недостатності вказана чутливість зменшується (42,61), що обумовлено зменшенням кількості β -адренорецепторів (148). При цьому дослідження людського міокарда, міокарда лабораторного щура і тхора показали, що десинтезація рецепторів не обумовлена порушеннями аденілатциклази, а виникає на рівні Gs білка (124). У той же час, іншими дослідниками в лівому передсерді і лівому шлуночку серця людини з недостатністю були отримані прямо протилежні дані: кількість G-білка була незмінною, а активність аденілатциклази знижувалась (81). Однак існують і експериментальні дані не тільки про десинтезацію β -адренорецепторів, але і про їх суттєве зниження (41). Крім того, деякі дослідники, які вивчали стан гіпертрофованого міокарда щура з інфарктом міокарда знайшли значне підвищення кількості α -адренорецепторів без значних змін β -адренорецепторів (98). Порушення скорочення серця може бути наслідком змін в процесах охоплення збудженням маси всього скоротливого міокарда. Як було показано, збудження в цілому органі поширюється від внутрішніх шарів, тобто ендокарда, до зовнішніх - епікарда (102). У зв'язку з цим, як вважають і доводять математично автори, значне потовщення стінки робочого міокарда, при його гіпертрофії може сповільнити вказаний процес і, таким чином, порушити синхронізацію скорочення всього м'яза, а значить і зменшити силу скорочень стінки шлуночка.

Значна гіпертрофія супроводжується збільшенням ширини міжклітинних дисків, зміною їх структури (113). І хоча ясності в цьому питанні немає, не виключені значні електричні зміни у вигляді погіршення проведення збудження між робочими кардіоміоцитами (49), що в свою чергу буде порушувати синхронне скорочення робочого міокарда.

Широкі дослідження механізмів виникнення та розвитку пригнічення скоротливої функції серця так і залишили відкритим питання: являється вона наслідком міокардіальної недостатності, або результатом порушень регуляції скоротливості серцевого м'яза при розвитку його гіпертрофії. Так, наряду з тим, що частина експериментаторів знайшла зменшення як силових, так і швидкісних показників скорочення гіпертрофованого міокарда (67), інші відмітили, що наряду з зменшенням вказаних параметрів подовжується час досягнення піку вкорочення і наростає пасивна жорсткість гіпертрофованого правого шлуночка у кішок з окклюзією легеневої артерії (161). Треті ж знайшли, що гіпертрофія правого шлуночка у кролика, викликана звуженням легеневої артерії, супроводжується зменшенням швидкості скорочення без зміни його амплітуди, при збільшенні часу до піку вкорочення (87), що може бути пояснено як збільшення активного часу вкорочення міоцитів, тривалості серцевого циклу (49). Цьому буде сприяти подовження плато ПД (49).

Але більшість з цих даних була отримана на тваринах, серцева недостатність у яких викликаласть надклапанним звуженням аорти в 4-6 разів, або підвищенням артеріального тиску (спонтанна гіпертензія, ниркова гіпертензія).

У всіх випадках розвивається компенсаторна гіперфункція серця. З часом вона співпадає з гіпертрофією, а потім може співпадати і з недостатністю міокарда.

Незважаючи на значний проміжок часу, який вивчається дана проблема, найбільш прийнятливою схемою розвитку серцевої недостатності являється така, викладена в працях Ф.З. Меєрсона (16). Він розрізняв три стадії її розвитку: перша аварійна - стадія компенсаторної гіперфункції серця розвивається безпосередньо після виникнення вади і характеризується збільшенням інтенсивності функціонування структур міокарда, активацією зовнішніх нейрогуморальних (17) і внутрішньоклітинних (1) механізмів. У цей час гіпертрофія ще відсутня, але спостерігається активація енергоутворення і синтезу білка (15, 31). Значно зростає споживання кисню на одиницю маси міокарда.

Однак зростання утворення АТФ недостатньо в зв'язку з посиленою функцією і збільшеним синтезом білка. Тому спостерігається також посилення анаеробного ресинтезу АТФ за рахунок розпаду глікогену і креатинфосфата. Вміст останніх в міокарді різко знижується. Маса міокарда зростає і відповідно до цього інтенсивність функціонування структур повертається до норми. Інколи на цій стадії спостерігається гостра серцева недостатність: падіння силових і швидкісних показників скорочення, розвиток набряків, асцит. Автор вважає, що і при повільному розвитку, це вади серця, зміни в міокарді будуть розвиватись аналогічно до гострої серцевої недостатності.

Друга стадія - завершення гіпертрофії і відносно стійкої гіперфункції характеризується нормальною інтенсивністю функціонування структур міокарда, відповідно нормальним рівнем енергоутворення і синтезу білків в серці. Споживання кисню на одиницю маси міокарда нормальне, але в цілому серцевим м'язом збільшено відповідно збільшення маси м'яза. Рівень креатинфосфата і глікогену відновлюється до попереднього рівня. Таким чином, гіперфункція органа в цілому не супроводжується гіперфункцією його м'язової тканини, так як маса м'язової тканини різко збільшена, і інтенсивність функціонування її структур близька до норми. Це сприяє відносно стійкій гіперфункції, але разом з тим не попереджує порушень обміну, структури і регуляції серця, які повільно розвиваються на даній стадії серцевої недостатності. Найбільш ранніми порушеннями являється глибоке падіння концентрації в міокарді основного симпатичного медіатора - норадреналіну, збільшення концентрації небілкового азоту і молочної кислоти, помірний вогнищевий кардіосклероз і зменшення максимальної сили скорочення на одиницю маси, падіння швидкісних показників скорочення. У цей період дефект скоротливої функції може бути виявленим лише при додаткових навантаженнях, пошкодженнях і порушенні регуляції серця.

Третя стадія прогресуючого кардіосклерозу і поступового виснаження характеризується зниженням інтенсивності синтезу нуклеїнових кислот і білків в гіпертрофованому міокарді, внаслідок чого порушується оновлення скоротливих і енергоутворюючих структур. Спостерігається падіння АТФ-азної активності міофібрил, проходить деструкція і зменшення маси мітохондрій, зниження креатинфосфату і АТФ. Структурно це проявляється вакуолізацією і жировою дистрофією цитоплазми кардіоміоцитів, розпадом частини м'язових волокон і поступовою

атрофією інших, прогресуванням кардіосклерозу, ще більшою гіпертрофією уцілілих волокон (24). Вичерпуються і регуляторні механізми: концентрація норадреналіну в міокарді невпинно падає, явища склерозу визначаються і в інтрамуральних нервових вузлах.

Крім загальноновизнаної у всьому світі теорії розвитку серцевої недостатності по Ф.З. Меєрсону (16) існує інша, розроблена Wikman-Coffelt з співавторами (159). Вона розглядає тільки 2 стадії її розвитку: фізіологічну (1 стадія) і патологічну (2 стадія).

Прийняті теорії розвитку серцевої недостатності в основному розроблені на експериментальних моделях у тварин, що обмежує їх застосування для людини. Крім того, всі фактори розвитку серцевої недостатності вони поділяють на компенсаторні та патологічні. У той же час, як показують останні дослідження, більшість з них можуть змінити своє призначення в залежності від стадії розвитку процесу. Тому міокардіальна недостатність далеко не зразу відображається на гемодинамічній продуктивності серця.

Однак усі компенсаторні механізми носять двоїстий характер, так як їх адаптаційна направленість поєднується з прискороною реалізацією резервних функціональних можливостей ураженого міокарда. Характерно, що негативний ефект гіпертрофії на молекулярному рівні і на рівні цілісного серця проявляється вже з самого початку процесу, а не тільки як наслідок дистрофічних явищ в серці і розвитку кардіосклерозу. До негативних сторін гіпертрофії міокарда відноситься перш за все зменшення розтягання лівого шлуночка, яке виникає в результаті потовщення його стінок і приводить до суттєвого порушення кардіогемодинаміки. Так, в умовах гіпертрофії підвищення жорсткості міокарда різко порушує його діастолічну функцію, зменшує швидкість наповнення порожнин серця. Тому при нормальній величині кінцево-діастолічного тиску розтягнення волокон і, відповідно, довжина саркомерів будуть меншими, як в негіпертрофованому міокарді, що зменшить ударну роботу серця і навіть значне посилення систоли передсердь не зможе викликати збільшення кінцево-діастолічної довжини волокон до оптимального рівня. У термінальній стадії серцевої недостатності в умовах дилатації серця гіпертрофія міокарда супроводжується не тільки збільшенням товщини волокон і їх довжини, за рахунок зростання числа саркомерів, але і їх довжини за рахунок перерозтягнення. У результаті саркомери перерозтягуються і скорочуються в режимі нисхідного коліна патологічної функціональної кривої Франка-Старлінга.

ГІПЕРТРОФІЯ МІОКАРДА, ЙОГО НЕДОСТАТНІСТЬ ТА РОЛЬ РЕНІН-АНГОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ В ЦИХ ПРОЦЕСАХ

У останні роки показано, що одним з механізмів розвитку гіпертрофії, яка починається в умовах функціонального перевантаження міокарда, являється активація власної РАС серця (149). Встановлено, що стінки судин, кардіоміоцити містять весь спектр ферментів, необхідних для синтезу ангіотензину II, а в умовах культури тканин показано, що кардіоміоцити, ендотеліоцити, гладенькі м'язові клітини здатні синтезувати ренін і ангіотензинперетворюючий фермент. Тому їх тканинна активність вища, ніж активність в плазмі крові. У теперішній час ще немає чітких даних про те, що ж являється активатором цієї системи, хоча встановлена чітка кореляція між вмістом реніну в стінці аорти і рівнем артеріального тиску. Про важливу роль перевантаження серця в активації РАС свідчить і той факт, що хронічне підвищення тиску в правому передсерді супроводжувалось зростанням активності реніну плазми крові, підвищення вмісту ангіотензину II і атріонатрій-уретичного пептиду та аргінін-вазопресина з адреналіном в плазмі крові (142). Наявність самостійної РАС було показано як в гомогенізатах сердець щурів (73), так і окремих кардіоміоцитів, виділених з культури (137). Крім того, ангіотензин I перетворювався в анпотензин II в ізольованих серцях. При цьому добавлення блокаторів ангіотензинперетворюючого ферменту попереджувало ці перетворення (78). Наявність вказаної системи показана як в міоцитах передсердь так і шлуночків (71). Інші автори показали, що кардіоміоцити з культури містять місця для зв'язування з ангіотензином II (137). Таким чином, ці дані свідчать про наявність окремої внутрішньо-міокардіальної ренін-ангіотензинової системи. Наступними дослідженнями було встановлено, що стимуляція міокардіальної РАС спостерігається у випадку зменшення кількості іонів натрію (71) або - активації β -адренорецепторів (72). При цьому знайдено суттєву кореляцію між рівнями в плазмі реніну та норепінефрину. Концентрація останнього зменшувалась блокадою АПФ. Утворення в таких або інших випадках міокардіального ангіотензину II супроводжується ростом кардіоміоцитів, проліферацією судинних міоцитів і, в особливості, ендотелію, мітозом фібробластів (83). При цьому активуються процеси синтезу білка, зростає маса клітин, спостерігається гіпертрофія і можливо гіперплазія судинних міоцитів (150, 153). Як пока-

зують експериментальні дослідження, існування власної PAC спостерігається в багатьох органах і тканинах (153). Відомості про роль останньої можуть значно змінити наші уявлення про фізіологічні і патофізіологічні аспекти багатьох захворювань різних органів і систем.

Активация PAC при серцевій недостатності супроводжується зростання рівня еритропоетину, прямою або непрямою стимуляцією серцевих аритмій. Інгібітори PAC зменшують ці впливи. Підвищення вмісту ангіотензину II в міокарді в умовах хронічного його перевантаження має певне компенсаторне значення. Він має самостійну позитивну кардіоінотропну дію, а також стимулює виділення норадреналіну з симпатичних терміналей в серці (72), супроводжуючись в кінці кінців посиленням серцевих скорочень. Однак, наряду з підвищенням напруження штучно стимульованих, ізольованих ділянок міокарда людини (93), він значно знижував тиск, що розвивав міокард серця щурів, зменшував споживання кисню і коронарний кровоток, відношення КФ/креатин. Вказані серця мали знижену чутливість до зовнішньоклітинного кальцію (160).

Як вже вказувалось ангіотензин II володіє могутньою мітогенною дією, стимулюючи проліферацію кардіоміоцитів, гладеньких м'язів судин і фібробластів. Останні збільшуються в кількості і синтезують волокнисті і проміжні компоненти сполучної тканини, особливо колагену (83). У результаті збільшення маси серця може проходити з різним питомим значенням як гіпертрофії міокарда, так і розвитком сполучної тканини. Особливо важливо, що склероз розвивається не у віддалені періоди процесу, а з самого початку.

У експериментальних дослідженнях показано, що тривале введення ангіотензину II в підпорогових дозах, які не викликали підвищення артеріального тиску, супроводжувалось розвитком гіпертрофії серця з явними ознаками кардіосклерозу (83).

У патофізіологічних роботах було детально вивчено вплив збільшення навантажувального режиму на масу серця і особливості зміни структури міокарда. У одному випадку, перевантаження серця поєднувалось з ішемією нирки та зростанням активності реніну крові, в другому - воно відтворювалось без порушень ниркового кровообігу. Виявилось, що, не дивлячись на однакове зростання артеріального тиску гіпертрофія з очевидними ознаками кардіосклерозу була значно більш виражена при супутній активації PAC. Усунення перевантаження серця в дослідженнях з незмінною активністю реніна швидко супроводжувалось регресією гіпертрофії, тоді як нормалізація тиску в умовах

гіперренінової форми гіпертензії практично не відображалась на масі серця. У цих умовах для усунення її надлишку було потрібно, наряду з нормалізацією навантажувального режиму, застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (71), або усунути причину активації РАС (121).

Це підтверджують дані, що повільний розвиток хронічної серцевої недостатності у щурів з допомогою нав'язаної тахікардії спричиняє до зменшення хвилинного об'єму серця на фоні збільшення серцево-легеневого об'єму. Все це супроводжується зростанням РНК в 2 рази. Остання кодує ангіотензиноген в міокарді, а також активність ферментної системи, метаболізуючої ангіотензин. Кількість загальної РНК в розрахунку на сиру масу серця при цьому не змінювалась (77). Запуск ренін-ангіотензинової системи сприяє розвитку гіпертрофії міокарда, розвитку в ньому сполучної тканини (71,153).

Розвиток в серцевому м'язі і в стінках коронарних артерій при перевантаженні серця, наряду з гіпертрофією м'язових елементів і сполучної тканини має подвійне значення, і його неможливо трактувати лише як негативний фактор. Дякуючи цьому проходить адаптаційне підвищення жорсткості судинної стінки і значно послаблюється пошкоджуючий вплив на неї підвищеного тиску крові. Зростання жорсткості стінки шлуночка попереджує його перерозтягнення і перехід скорочення в режим нисхідного коліна паталогічної функціональної кривої. Однак, у той же час, зменшує еластичність серцевого м'яза і збільшує роботу серця по переборенню підвищеного внутрішнього опору.

Суттєва компенсаторна роль в умовах прогресування міокардіальної недостатності належить активації зовнішніх регуляторних впливів: ефективних, але короточасних - нейрогенних і більш стабільних - гуморальних. Так, активація симпатичної нервової системи значно покращує силові і швидкісні показники міокарда, але це поєднується з зростанням частоти скорочень серця і різким збільшенням його енергопотреб. Крім того, цей ефект має транзиторий характер, так як він супроводжується швидким зниженням вмісту норадреналіну в нервових закінченнях (13,17), яке в недостатньому серці досягає тільки 10% від норми. При усуненні перевантаження серця спостерігається швидке відновлення вмісту в ньому норадреналіну.

Паралельно цьому знижується і чутливість до норадреналіна кардіоміоцитів в результаті зменшення кількості β -адренорецепторів в сарколемі (148).

Більш стійкий ефект характерний для гуморальних регуляторних впливів: в крові значно зростає рівень гормонів, які викликають централізацію кровообігу в результаті підвищення тону артеріальних судин, а також посилюючих скорочення серця і зменшуючих виведення рідини з організму. У результаті збільшується об'єм циркулюючої крові і венозне вороття. Однак і цим механізмам властиві ті ж негативні сторони, що і іншим компенсаторним факторам: сприяючи підтриманню центральної гемодинаміки, вони обов'язково супроводжуються підвищенням перед- і постваантаження, збільшують енергопотреби міокарда і порушують баланс між його кисневими потребами і забезпеченням. У результаті ці компенсаторні механізми також включаються в "хибне коло", спричинюючи прогресування міокардіальної недостатності.

Все приведене вище дозволяє зробити висновок, що компенсаторні механізми, які активуються при недостатності міокарда, не усувають і не ослабляють її, а лише попереджують розвиток серцевої недостатності. Однак цей процес спарений з реалізацією резервних можливостей серцевого м'язу, і чим більше активовані компенсаторні механізми, тим швидше прогресує міокардіальна недостатність і розвиваються явища декомпенсації. Цей процес ускладнюється ще і відсутністю чіткої залежності між вираженістю недостатності міокарда і ступенем активації компенсаторних процесів; останні часто виявляються надмірними і самі починають грати роль патогенетичних факторів.

Так, надмірна активація загальної і кардіальної РАС, зростання рівня в крові адреналіна, вазопресина та інших гуморальних регуляторних факторів приводять до поступового вичерпання властивостей нирок, судинного епітелію, міокардіальних секреторних клітин до продукції депресорних агентів типу простагландинів, передсердного натрійуретичного фактора. Результатом цього являється зростання артеріального тиску, гіперволемія, збільшення частоти серцевих скорочень, що само по собі може викликати гемодинамічне перевантаження серця, стимулюючи розвиток гіпертрофії і склерозу (46,71,153). Тому усунення надлишкової активації компенсаторних механізмів в умовах міокардіальної недостатності дає більш виражений терапевтичний ефект, як прямі інотропні впливи на серцевий м'яз, скоротливий апарат якого і без цього знаходиться в стані крайнього напруження.

Важливу роль у розвитку серцевої недостатності РАС підтверджує підвищення концентрації циркулюючого реніну у цих випадках та більш важке протікання захворювання у відсутності лікування інгібіторами АПФ.

У зв'язку з цим, однією з найбільш загальних вимог до фармако-терапії серцевої недостатності являється поєднання кардіотропного ефекту препаратів з їх властивістю викликати гемодинамічне розвантаження серця.

ПАТОЛОГІЧНА АНАТОМІЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Погіршення накачувальної функції серця можливо у зв'язку з ураженням міокарда, недостатнім його кровопостачанням, зміною хімічних та реологічних властивостей крові та порушеннями механізмів регуляції. Усе це супроводжується розвитком серцевої недостатності. Безпосередніми причинами її розвитку являються вади серця, ішемічна хвороба серця, ревматизм, гіпертонічна хвороба, первинні (діопатичні) кардіоміопатії, тощо. У кожному випадку розвиток СН буде супроводжуватись своїми особливостями, але також будуть загальні принципи та фази її розвитку. Так розрізняють гостру та хронічну форми СН. Перша розвивається на протязі від кількох хвилин (гострий інфаркт міокарда) до кількох тижнів, друга - на протязі від кількох місяців до кількох десятиліть. Розвиток СН супроводжується не тільки змінами в самому міокарді (передусім у його скоротливому апараті), ендокарді, нервовому апараті, коронарних судинах: але і в інших органах і тканинах організму.

Розвиток СН, на ранніх стадіях її розвитку та у залежності від основної причини її розвитку, частіше охоплює праві або ліві відділи серця. Однак з часом у процес втягується увесь міокард. Так при гемодинамічних перевантаженнях лівої половини серця зміни в даній структурі будуть прямим відображенням цих процесів. Так спочатку на збільшення опору випливання або на збільшення кінцево-діастолічного об'єму за законом Франка-Старлінга зростає сила скорочень міокарда, а з часом розвинеться його тоногенна гіпертрофія. Тривале перевантаження міокарда надалі викличе вичерпання його компенсаторних можливостей, що викличе падіння ударного об'єму. Це буде свідчити про виникнення серцевої недостатності, так як падає ХОК та фракція викиду. Надалі зменшення скоротливої функції міокарда призведе до дилатації лівого шлуночка (6, 102).

Прогресування порушень насосної функції серця супроводжуватиметься ще більшим зниженням серцевого викиду (133). У свою чергу збільшення кінцево-систоличного об'єму лівого шлуночка супроводжуватиметься підвищенням його тиску наповнення, що потягне за собою застій крові в малому колі кровообігу і розвиток пасивної легеневої гіпертензії (70, 134). У майбутньому як, правило, зростає кінцево-діастолічний тиск в правому шлуночку, правому передсерді і навіть у системних венах (138). Таким чином, довготривале існування перевантаження функції лівого шлуночка веде спочатку до тоногенної гіпертрофії, яка змінюється потім дилатаційною. Це в свою чергу веде до порушень функціонування не тільки лівих але і правих відділів серця. Крім того, в експериментах на щурах показано, що коарктація аорти на протязі 65 днів веде до значних змін норадреналіна в міокарді лівого шлуночка. Не дивлячись на такий короткий строк, паралельні зміни відбувались і в м'язах правого шлуночка і правого передсердя (16). Подібні дані були отримані і в клінічних умовах. Так, тривале існування недостатності, стенозу мітрального клапана, або їх комбінація супроводжувалось підвищенням тиску в правому передсерді, з часом його гіпертрофією (48). У той же час, радіоізотопними дослідженнями було показано, що довготривале динамічне тренування супроводжується зниженням більш як в два рази β -адренорецепторів в правому передсерді при відсутності подібних змін в лівому шлуночку (86). Однак, існують і зворотні зв'язки впливу. Так, первинна гіпертрофія правого шлуночка, викликана піобаричною гіпоксією, уже через три дні викликала підвищення кількості атріального натрійуретичного пептида в правих відділах серця і через чотирнадцять - в лівих. Кількість атріонатрійуретичного пептида корелювала з ступенем гіпертрофії. Кількість гранул, вміщуючих атріонатрійуретичний пептид в правому шлуночку, була меншою ніж в передсердних кардіоміоцитах. Таким чином, зміни стану правого вухка в певній мірі відображають і стан лівої половини серця, особливо на пізніх стадіях порушень.

Як і усякий патологічний процес розвиток СН також характеризується послідовністю подій. Так початковий їх характер завжди обумовлений причиною їх розвитку (інфаркт міокарда, міокардит, тощо). Це дистрофічно-деструктивні зміни. Відповідно - це фаза деструкції. У випадку запальних процесів у міокарді (міокардит) спостерігаються запально-інфільтративні зміни, дистрофія та лізис кардіоміоцитів; інфільтрація стромы міокарда нейтрофілами, лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами, васкулітами, змішаними змінами.

Надалі у міокарді розвиваються компенсаторні зміни, як збоку функції (збільшення ЧССС для підтримання необхідного ХОК) так і збоку самого міокарда (гіпертрофія кардіоміоцитів, гіперплазія строми з розвитком тоногенної гіпертрофії). При цьому збільшується як діаметр так і довжина кардіоміоцитів (24). Це компенсаторно-приспосувальна фаза.

З часом навіть стабілізація причин розвитку СН (основного захворювання), внаслідок вичерпання компенсаторних можливостей міокарда, не попереджує розвиток наступної фази декомпенсації.

Розвиток СН супроводжується порушеннями крово- та лімфообігу як загального так і місцевого характеру. При цьому при лівошлуночковій СН у малому колі кровообігу буде спостерігатись збільшення кількості крові з зростанням навантаження на праві відділи серця, що також буде викликати затримку крові в певних органах (наприклад в печінці); у великому колі кровообігу навпаки буде недостатнє кровопостачання органів. І це передусім самого міокарда з ще більшим погіршенням його скоротливості. "Хибне коло" замкнулося. Приклад позитивного зворотного зв'язку.

Як нестаток кровопостачання органу, так і венозне перенаповнення призводить до порушень їх функціонування, хоча і за різними механізмами. Так погіршення скоротливості міокарда і падіння УО, в першу чергу, призведе до зменшення кровопостачання самого серцевого м'язу, що викличе розвиток його гіпертрофії (направленої на відновлення УО), але це в свою чергу супроводжуватиметься зростанням жорсткості міокарда, зростанням його енергопотреб та наростання його ішемії і ще більшим падінням його скоротливої функції, наростанням дистрофічних і навіть некробіотичних змін.

Затримка крові в органах (венозне повнокрів'я) спочатку буде компенсуватись відтоком крові через добре розвинуті венозні анастомози. Однак з часом нагромадження і перенаповнення органу кров'ю викличе здавлення його паренхіми та порушеннями його функції, виходом рідкої частини крові у міжклітинний простір (набрякання органів) і розвиток атрофії та склерозу строми за рахунок новоутворення колагенових та еластичних волокон.

Затримка крові у венозному руслі - причина погіршення відтоку лімфи у венозну систему і накопичення її у стромі органів. Це поглиблює наведені вище порушення та прискорює процеси протікання СН.

Розвиток кардіосклерозу у залежності від причин розвитку СН може йти як обмежено (осередковано) так і дифузно.

МОЖЛИВОСТІ СУЧАСНОЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ВИНИКАЮЧИХ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІОКАРДА ПРИ РОЗВИТКУ ЙОГО НЕДОСТАТНОСТІ

У лікуванні серцевої недостатності апробовано багато способів. Так, враховуючи значне збільшення кардіоміоцитів для зменшення внутрішньоклітинного і внутрішньосудинного об'єму рідини обмежували прийом води, призначали діуретики (127). Для попередження значних втрат електrolітів і падіння ударного об'єму серця віддавали перевагу калійзберігаючим препаратам (38).

Тим не менше, можливість вказаних вище ускладнень, обмежує широке використання цих препаратів (127). Однак вони не усувають порушень серцевої функції і тому залишаються тільки як препарати допоміжної дії. Крім того вони можуть зменшувати наповнення шлуночків з наступним падінням серцевого викиду. Про їх вплив на стан компонентів РАС дослідники ще не прийшли до однозначної відповіді, хоча вважають, що падіння серцевого викиду може супроводжуватись активацією симпатичної нервової системи та РАС з наступними зменшеннями рівнів калію, магнію і схильністю до аритмій.

Наступна, широко поширена група лікарських засобів в лікуванні серцевої недостатності представлена препаратами, які викликають позитивний інотропний ефект на міокард. Тут одну з основних ролей, до цих пір, зберігають серцеві глікозиди (65). Вказані клінічні спостереження підтверджені і експериментальними даними на щурах та кроликах (39). У той же час, багато даних свідчить про недостатню ефективність цих препаратів, особливо на останніх стадіях розвитку серцевої недостатності (101). Крім того, невелика широта терапевтичної дії, близькість терапевтичної концентрації до токсичної обмежує можливість цих препаратів (111). Крім того, існують дані, що ні кальцій, ні дігосин самостійно не впливають на скоротливість ізольованих структур міокарда людини в нормі. Самостійне застосування дігосину недостатньо коригувало виникаючі порушення. Повне відновлення порушеної його функції спостерігалось лише у випадку їх комбінованого застосування (104). І хоча механізм підвищення скоротливої функції міокарда глікозидами, як вважають, пов'язаний з

блокадою натрій-калієвого насоса і, таким чином, збільшенням входу кальцію по натрій-кальцієвому обміну (8), дані останніх досліджень свідчать про вплив строфантину К на метаболізм серця (21). Так препарат в терапевтичних дозах нормалізував рівень убіхінону в серці щурів з недостатністю (20). Крім того, розвиток рефрактерності до глікозидів деякі автори зв'язують з появою гіпоксії міокарда, порушеннями електролітного обміну та порушенням синтезу енергетичних субстратів (19). Як глікозиди (80) так і сечогінні (58) сприяють зменшенню маси міокарда. Але вплив цей незначний. У той же час вважають, що глікозиди зменшують концентрацію реніна в крові тільки на протязі короткого періоду і не ефективні у випадках лікування хронічної серцевої недостатності.

У своїх дослідженнях ми показали, що комбінація серцевих глікозидів з сечогінними несуттєво покращує відновлення функціонального стану міокарда з недостатністю вже у стані спокою (23).

Більш сильною кардіотонічною дією володіють β -адреностимулятори, які приводять до збільшення серцевого викиду і зниження кінцеводіастолічного тиску (146). Широке вживання цих препаратів лімітовано їх побічними ефектами у вигляді тахікардії, різних аритмій (110). На початку минулого десятиліття розроблялись нові селективні β -агоністи - преналтерол, альбутерол (74), а також несимпатоміметичні кардіотонічні (інгібітори фосфодіестерази) засоби - амрінон і мілрінон (44). Але в широку клінічну практику вони так і не увійшли внаслідок відсутності чеканого ефекту. Крім того як перші так і другі значно підвищують концентрацію реніну, ангіотензину II та альдостерону в плазмі крові.

Широке використання в лікуванні серцевої недостатності займають периферичні вазодилататори. Вони зменшують перед- і постнавантаження на міокард (145). Але, наряду з позитивними ефектами (14), з літератури добре відомі і негативні наслідки прийому цих засобів: тахіфілаксія, відсутність суттєвого позитивного впливу препаратів на протікання хронічної серцевої недостатності, затримка рідини (14). Їх вплив на стан РАС, особливо нітропрепаратів, залишається неясним, хоча вважають, що вони можуть стимулювати подальшу активацію РАС та симпатичної нервової.

Окремими авторами було показано позитивний вплив тривалого прийому селективних β -адреноблокаторів на клінічне протікання (45) і ехокардіографічні показники кардіогемодинаміки в невеликих групах

хворих (156) з серцевою недостатністю. Однак, в результаті повторних більш широких досліджень не було виявлено позитивного впливу цих препаратів на показники гемодинаміки і фізичну працездатність (96); в той же час спостерігався розвиток кардіогенного шоку при одноразовому прийомі мінімальної дози (10 мг) пропранолола (92). І хоча вони зменшують рівень секретованого нирками реніну, при серцевій недостатності, широкого застосування вони не знайшли.

Активацію PAC також викликає введення інгібіторів α -адренорецепторів та блокувальників кальцієвих каналів.

Вважають, що інтратенальні рецептори, щільна пляма, симпатична іннервація юкстагломерулярного апарату важливі регулятори ренальної продукції реніну при серцевій недостатності. Свій вклад у цей процес вносять ниркові простагландини і аденозин, плазменні концентрації натрію та калію, циркулюючі ангіотензин II, вазопресин АНФ та ендотелін. І накінець підвищення реніну можливе з позаниркових джерел.

Враховуючи можливість пошкодження серця продуктами перекисного окислення ліпідів, важливу роль можуть відіграти антиоксиданти, але до цих пір їх використання було обмежено випадками розвитку гострої ішемії міокарда (5).

На сьогоднішній день доказано, що порушення структурної цілісності клітин спостерігається після падіння КФ і АТФ нижче критичного рівня (28). Тому як в клінічних умовах (128) так і в експериментах (69) було показано ефективний вплив КФ. Але на скоротливу функцію він незначний, що не попереджувало серцевої недостатності.

Як вже було показано вище, значна гіпертрофія міокарда супроводжується розвитком сполучної тканини (64), що значно погіршує скоротливу здатність серця, поглиблює вже існуючі порушення роботи серця (100), відмічається кореляція шлуночкових екстрасистол з ступенем гіпертрофії лівого шлуночка (116). Тому було проведено аналіз різних видів лікування серцевої недостатності, гіпертонічної хвороби в залежності від стану регресії гіпертрофії міокарда. Виявилось, що зменшення маси серця супроводжувалось зниженням ускладнень і смертності пацієнтів, покращенням їх об'єктивного і суб'єктивного стану (80,113). Дослідження показали, що зменшення маси міокарда супроводжується також регресією волокон колагену (113). При цьому аналіз впливу фармакологічних препаратів на регресію маси міокарда і колагенових волокон показав, що він зменшується в такій послідов-

ності: блокатори ангіотензин-перетворюючого ферменту, антагоністи іонів кальцію, β -блокатори, діуретики (58). У зв'язку з дією β -блокаторів на регрес сполучної тканини існує і протилежна думка: вони підвищують густину колагену в ендокардіальних шарах (66). Таким чином, найбільш перспективними препаратами в цьому плані являються блокатори ангіотензинперет-ворюючого ферменту (139).

Також було показано, що якщо заблокувати дію ангіотензинперет-ворюючого ферменту, то спостерігається зворотній розвиток гіпертрофії міокарда, покращення його функціональних властивостей. Крім вказаного впливу блокаторів ангіотензинперетворюючого ферменту відомий їх значний вазодилататорний ефект, який супроводжується зниженням тиску в легневих капілярах, зниженням системного артеріального тиску. На фоні вказаних ефектів серцевий індекс зростає (112).

Блокатори АПФ гальмують прямі пошкодуючі ефекти активації РАС на гемодинаміку - це погіршення розслаблення, активацію процесів гіпертрофії та прямий токсичний ефект. Однак інгібітори АПФ можуть викликати зменшення клубочкової фільтрації, підвищення в крові сечовини і креатиніну. Однак у випадку суворої гіпонатріємії і ренальній недостатності з погіршенням серцевої функції вони покращують ренальну функцію.

Крім того, деякі дані свідчать, що сприятливе протікання серцевої недостатності при лікуванні її блокаторами ангіотензин-перетворюючого ферменту пов'язане з позитивним інотропним ефектом останніх. Так інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту фозіноприл в дозі 0,1-1 мМ викликав збільшення амплітуди і швидкості скорочення ізольованих кардіоміоцитів щура і людини, які по величині були зрівняні з такими при дії Ca^{2+} , ізопреналіну, адреналіну інорадреналіну (122). Це підтверджують і клінічні дані, що твердять про покращення загального стану і фізичної витривалості хворих з серцевою недостатністю при тривалому трьохкратному прийомі каптоприлу або еналаприлу (54). Однак у своїх дослідженнях на біоптатах серця людини ми не знайшли прямого позитивного впливу капотену на ізольовані трабекулярні м'язи які працювали в різних гемодинамічних режимах (звичайному, при гіперфункції без недостатності і при гіперфункції разом з такою) (23). Останні дані свідчать, що існують й інші позитивні впливи препаратів вказаної групи. Внутрішньовенне введення супроводжується зменшенням АТ, секреції Ас, затримкою натрію у тварин з серцевою недостатністю. Вони також зменшують системний периферичний тиск та

наповнення лівого шлуночка, що супроводжується підвищення серцевого викиду у пацієнтів з серцевою недостатністю. Більш того вони зменшують тонус кардіальної симпатичної нервової системи. Крім того вони можуть попереджувати зменшення кількості β -адренорецепторів та зниження їх чутливості. Вони також попереджують зростання розмірів лівого шлуночка та погіршення лівошлуночкової функції. Це також буде покращувати міокардіальну функцію! Так, встановлено, що ангіотензин II зменшує вміст атріального натрійуретичного пептиду в культурі передсердних кардіоміоцитів щурів (85) з наступною затримкою води і збільшенням навантаження об'ємом на міокард.

Зменшення вмісту атріального натрійуретичного пептиду також спостерігалось в ізольованих серцях спонтанно гіпертензивних щурів по відношенню до таких нормотензивних (154). Атріонатрійуретичний фактор, як відомо, пригнічує електрогенну реабсорбцію іонів натрію в каналцевому епітелії нирок (147).

Зменшення синтезу ангіотензину може, таким чином, розірвати вказане замкнуте кільце (114). Таким чином, ефекти блокаторів АПФ різноманітні. Крім того, блокатори АПФ сприяли відновленню "оглушеного" міокарда, що як вважають пов'язано з антиоксидантними властивостями препаратів (67). Однак, здатність блокувати перетворення ангіотензиногену в ангіотензин II суперечлива, так як деякі автори не знайшли блокуючого впливу каптоприлу (107). Так само не вирішено питання можливості знешкоджувати переокисні радикали блокаторами ангіотензинперетворюючого ферменту (208).

У своїх дослідженнях ми також показали, що комбінація капотену з дігосином та сечогінними найбільш повно відновлює реактивність ураженого міокарда до позитивних кардіоіотропних агентів та найбільш повно нормалізує його енергетичний обмін (23). Крім того спостерігається зменшення параметрів кардіоміоцитів та часткова регресія сполучної тканини, що покращує еластичні властивості міокарда та його скоротливі властивості (23,24).

Тривале лікування пацієнтів інгібіторами АПФ в мультицентрових обстеженнях показало зменшення прогресування серцевої недостатності та зменшення смертності в групі у порівняння з такою, пацієнти якої отримували плацебо.

У останній час рекомендується комбінувати інгібітори РАС з сечогінними та серцевими глікозидами. Це покращує ефекти препаратів та зменшує застосовані дози.

Хірургічна корекція серцевої недостатності заслуговує на окрему роботу і детальніше висвітлена у відповідних джерелах.

Таким чином, механізми розвитку та методи фармакологічної корекції серцевої недостатності залишаються мало розробленими і в значній мірі суперечливими. Особливо мало вивчено роль ренін-ангіотензинової системи серця в процесах розвитку його недостатності.

Дані літератури дозволяють зробити висновок, що проблема відновлення скоротливої здатності функціонально неповноцінного міокарда ще далека від свого вирішення. Для цього необхідне детальне вивчення функціонального стану міокарда на різних стадіях серцевої недостатності в залежності від його електричних властивостей, енергетичного метаболізму та особливостей структури. Це дозволить оцінити патогенетичну роль всіх факторів і можливість їх корекції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Амосов Н.М., Бендет Я.А. Терапевтические аспекты кардиохирургии // Киев, "Здоровье". — 1990. — 288с.
2. Васильцев Я.С., Самцова Т.М., Максимов И.В. Величина очага некроза и изменения легочной гемодинамики у больных инфарктом миокарда // Новые направления в кардиологии, инфаркт миокарда, недостаточность кровообращения. Новокузнецк. — 1987. — С.24-26.
3. Гнатюк М.С. Морфометрическое исследование кардиомиоцитов при гиперфункции сердца // Цитология. — 1991. — 33.-N 7. — С.51-60.
4. Горбачев В.В., Изаков В.Я. Сопоставление инотропных реакций предсердий и желудочков крысы при действии ионов кальция, натрия и калия // Физиол. журн. СССР. — 1980. — 66.-N 8. — С. 1236-1242.
5. Губский Ю.И., Корницкая А.И., Поберезкина Н.Б. и др. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система при патологии мембран миокарда и печени // V Всесоюзный биохим. съезд. М. — 1986. — 3—С.397.
6. Затушевский И.Ф., Сандигурский М.И., Тестемичану А.Н. Новые подходы к оценке функционального состояния миокарда при дилатационной кардиомиопатии // IV Всесоюзный съезд кардиологов Тез. докл. М. — 1986. — С. 126.
7. Изаков В.Я. Об эффekte последействия в клетках миокарда / Материалы VI Уральской конференции физиологов, фармакологов и биохимиков в г. Тюмени. Свердловск. — 1969. — С. 58-60.

8. Изаков В.Я., Мархасин В.С., Цывьян П.Б. Инотропное действие сердечных гликозидов в свете современной концепции электро-механического сопряжения в миокарде // Успехи физиол.наук. —1979.—10.-N2.—С. 73-96.

9. Капелько В.И. Влияние гипоксемии и ишемии на ионный транспорт и сократительную функцию сердечной мышцы // Бюлл.ВКНЦ АМН СССР.—1981.—4.-N1.—С.103-158.

10. Капелько В.И. Роль процесса расслабления в нарушении сократительной функции при различной патологии сердца//Бюлл. ВКНЦ АМН СССР.—1982.—5.-N1.—С. 99-107.

11. Капелько В.И., Новикова Н.А., Куприянов В.В., Сакс В.А. Роль креатинфосфокиназы в энергообеспечении насосной функции сердца // Физиол.журн. —1991.—37.-N6.—С.3-6.

12. Ленинджер А. Основы биохимии. Пер.с англ. М. Мир. —1985.—1-3—1056 с.

13. Манухин Б.Н. Физиология адренорецепторов //Изд. "Наука", Москва. —1986.—236с.

14. Мареев В.Ю., Казей Д.В., Агеев Ф.Т. и др. Влияние периферических вазодилататоров на нарушения ритма сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. —1992. —XXII.-N 4.—С.30-35.

15. Мартин А.Ф., Редди М.К., Зак Р. и др. Метаболизм белков при гипертрофии сердечной мышцы//Метаболизм миокарда: М. Медицина. —1975.—С.67-90.

16. Меерсон Ф.З. Гиперфункция. Гипертрофия. Недостаточность сердца // Изд. "Медицина" (СССР), Москва-1968 Изд. "Народ и здоровье" (ГДР), Берлин. —1968.—368 с.

17. Меерсон Ф.З. Адаптация, деадаптация и недостаточность сердца // М. Медицина. —1978.—344 с.

18. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца // Москва, "Медицина". —1984.—272с.

19. Межебовский Р.Г., Кузнецова О.Д., Колосова Г.С. и др. Некоторые вопросы клиники и патогенеза рефрактерных форм сердечной недостаточности // Тр.Оренбургского мед.инст. том 28. Сб. работ госпитальной терапевт.клиники. Оренбург. —1973.—Вып.5.—С.56.

20. Мельник И.Ю., Кузьменко И.В. Уровень убихинона в миокарде крыс при сердечной недостаточности и на фоне применения строфантина // Доклады АН УССР. — 1991. —N2. —С.136-138.

21. Павлова И.П. Изменение содержания циклонуклеотидов в патогенезе метаболических нарушений и их коррекции дигоксином при дефекте межжелудочковой перегородки // Автореф. диссер. на соиск. учен. степени к.б.н. —Томск. —1989.

22. Плиска О.І. Скоротливі і електричні властивості серця людини // Докл. АН України. —1995.—N1.—С.119-121.

23. Плиска О.І. Медикаментозна корекція порушень функціонального стану міокарда людини при розвитку його недостатності // Укр. кардіол. журн. 1995. —N3.—С.66-71.

24. Плиска А.И., Грабовой А.Н. Морфофункциональная характеристика миокарда человека в условиях сердечной недостаточности и фармакологической коррекции // Физиол. журнал. —1994.—N2.—С.61-68.

25. Плиска О.І., Шепелев С.Є, Груша М.М., Гнатенко В.М. Роль саркоплазматичного ретикулума у формуванні хроноінотропної залежності та постекстрасистолических скорочень ізольованих структур міокарда людини // Фізіол.ж.—1998.—№3.—С. 112.

26. Райскина М.Е. Биохимия нервной регуляции сердца: М. Медгиз. —1962.—319с.

27. Рачинский И.Д. Роль систем нейрогуморальной регуляции в развитии нарушений электролитного профиля при хронической недостаточности кровообращения // Кардиология. —1991.—XXI.—№11.— С.40-42.

28. Сакс В.А. Структура мембран сердца: связь с метаболическим состоянием клеток // Бюлл. ВКНЦ АМН СССР. —1984.—VII.—№ 1. —С.93-99.

29. Сакс В.А., Розенштраух Л.В., Шаров В.Г. и др. Роль креатинфосфокиназных реакций в энергетическом метаболизме сердечных клеток // Метаболизм миокарда: М. Медицина. —1979.—С.215-241.

30. Сакс В.А., Кац В.М., Феттер Р. и др. Влияние ионов кальция на креатинкиназные системы клеток миокарда // Биохимия. —1979.—44.—79.—С.1600-1613.

31. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций // Москва, "Медицина". —1987.—448с.

32. Сауля А.И., Меерсон Ф.З. Постстрессорные нарушения функции миокарда // Кишинев, "Штиинца". —1990.—162с.

33. Собель Б.Е. Характерные биохимические особенности ишемизированного миокарда // *Метаболизм миокарда: М. Медицина.* — 1975. — С.352-372.
34. Сперелакис Н. Физиология и патофизиология сердца. / Москва. "Медицина". — 1990. — 1. — 624 с.
35. Сперелакис Н. Физиология и патофизиология сердца. / 1990. — Москва. "Медицина". — 2. — 624 с.
36. Фролькис Р.А., Мхитарян Л.С. АТФ-азная активность и связывание кальция саркоплазматическим ретикулулом миокарда при коронарной недостаточности // *Вопр. мед. химии.* — 1983. — N3. — С.38-42.
37. Цывьян П.Б., Мархасин В.С. Электрическая и механическая активность миокарда человека при врожденных и приобретенных пороках сердца // *Физиол. журн.* — 1981. — 37. — N2. — С.271-273.
38. Чарчоглян Р.А. Лечение застойной кардиомиопатии // *Тер. Архив.* — 1978. — N1. — С.71-74.
39. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Братусь В.В., Мудрая И.С. Инотропный эффект строфантина в сочетании с кальцием на сердечную мышцу // *Бюл. эксп. биол. и мед.* — 1985. — 99. — N3. — С.320-323.
40. Четверикова Е.Ф. Креатинкиназная система и энергетический обмен мышц // *Журнал общей биологии.* — 1981. — XII. — N4. — С.586-595.
41. Чинкин А.С. Соотношения адреналин: норадреналин и альфа-, бета-адренорецепторов в миокарде при экстремальных воздействиях // *Успехи физиол. наук.* — 1992. — 23. — N3. — С.97-106.
42. Шевчук В.Г., Плиски А.И., Плиски В.И. Чувствительность миокарда человека к инотропным агентам на различных стадиях сердечной недостаточности // *Актуальные проблемы медицины и биологии. Киев. Ин-т кибернетики им. В.М. Глушкова АН Украины.* — 1992. — С.278-285.
43. Шевчук В.Г., Французова С.Б., Горчакова Н.Д., О.И. Плиски, Бабак В.В., Аршинникова Л.Л., Лазоришинець В.В., Якимович В.Б. Скоротлива активність і енергетичний обмін в міокарді людини в нормі і на різних стадіях розвитку серцевої недостатності // *Фізіол. ж.* — 1993 — 39. -N5—6.—С.18-23.
44. Alousi A.A., Johnson D.C. Pharmacology of bipyridines: amrinone and mildronone // *Circulation.* — 1986. — 73. — P.20-24.
45. Anderson K.B., Lutz J.R., Bertholomow W.A. A randomised trial of low-dose beta-blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy // *Amer. J. Cardiol.* — 1985. — 55. — P.471-475.

46. Anton J.M., Peter P.G., Yigal M.P. et al. Angiotensin—(1-7) is a modulator of the human renin-angiotensin system // *Hypertension*. —1999.—34.—P.296-301.

47. Anversa P., Loud A.V., Giacomelli F., Wiener J. Absolute morphometric study of myocardial hypertrophy in experimental tension. II. Ultrastructure of myocytes and interstitium // *Lab. Invest.* —1978.—38.— P.597-609.

48. Arndt H., Bletz C., Katus H.A. et al. Calcium sensitivity and unloaded shortening velocity of hypertrophied and non-hypertrophied skinned human atrial fibers // *Plugers Arch.* —1989.—415.-N2.—P.209-213.

49. Aronson R.S. Characteristics of action potentials of hypertrophied myocardium from rats with renal hypertension // *Circ.Res.* —1980.—47.—P.443.

50. Bacharova L., Melatova J., Sedlakova K. Specific potential does not correlate with left ventricular performance in hypertensive patients // *J.Electrocardiol.* —1993.—26.-N2.—P.170.

51. Bassett A.L., Gelband H. Chronic partial occlusion of the pulmonary artery in cats: change in ventricular action potential configuration during early hypertrophy // *Circ.Res.* —1973.—32.—P.15-26.

52. Bassett A.L., Gelband H. Electrical and mechanical properties of cardiac muscle during chronic right ventricular pressure overload // In: *Myocardial biology. Recent advances in studies on cardiac structure and metabolism.*—Ed.N.S. Dhalla. Baltimore:University Park Press.—1973.—P.3-20.

53. Bers D.M., Shattock M. J. Cellular calcium extrusion associated with contraction may underlie the negative force-frequency relationship in isolated rat ventricular muscle//*J.Physiol.* —1988.—407.-N 2.—P. 132.

54. Bertram P.A. Angiotensin-converting inhibitors in patients with congestive heart failure: A class effect? // *Amer. J. Cardiol.*—1991.—68.—N1. —P. 106-108.

55. Beuckelmann D.J., Nabauer M., Erdmann E. Characteristics of calcium-current in isolated human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure // *J. Mol. Cell Cardiol.* —1991.—23.—P.929-937.

56. Bing R.J. The biochemical basis of myocardial failure // *Hosp.Pract.* —1983.—18.—P.93.

57. Bittl J.A., Weisfeldt M.L., Jacobus W.E. Creatine kinase of heart mitochondria. The progressive loss of enzyme activity during in vivo ischemia and its correlation to depressed myocardial function // *J. Biol. Chem.* —1985.—260.-N1 —P.208-214.
58. Bjorn D., Kjell P., Lennart H. Regression of left ventricular hypertrophy - a meta-analysis // *Clin. and Exp. Hypertens.*—1992.—14.—N1-2.—P.173-180.
59. Braunwald E. Heart disease: A text book cardiovascular medicine // Philadelphia, W.B. Saunders Co. —1980. —P.453.
60. Bril A., Forest M.C., Gout B. Ischemia and reperfusion - induced arrhythmias in rabbits with chronic heart failure // *Amer. J. Physiol.* —1991.—261.—P.347-365.
61. Bristow M.R., Ginsbury R., Minobe W. et al. Decreased catecholamine sensitivity and β -adrenergic receptor density in failing human hearts // *New Engl. J. Med.* —1992. —307. —P.205-211.
62. Calkins H., Maughan W.L., Kass D.A. et al. Electrophysiological effect of volume load in isolated canine hearts // *Amer. J. Physiol.* —1989.—256. -N6. —Pt.2. — P.H1697-H1706.
63. Carmeliet E. Cardiac transmembrane potential and metabolism // *Circul. Res.* —1978. —42. —P.577-587.
64. Chapman D., Weber K.T., Eghbali M. Regulation of fibrillar collagen types I and III and basement membrane type IV collagen gene expression in pressure overload rat myocardium // *Circ. Res.* —1990. —67. -N4. —P.787 -795.
65. Chatterjee K. Digitalis versus newer inotropic agents: which to use // *Drug. Ther.* —1982. —12. —P.83-89.
66. Contard I., Rappaport L., Samuel J.L., Swynghedauw. Regression d'une hypertrophie ventriculaire gauche d'origine hypertensive. Données experimentales // *Arch. malad. coeur et vaiss.* —1990. —83. —Num. spec. N4.—P.27-30.
67. Cooper G.IV, Satavan M.Jr., Harrison C.E., Coleman H.N.III. Mechanisms for the abnormal energetics of the pressure induced hypertrophy of the cat myocardium // *Circ. Res.*—1973.—33. —P. 213- 223.
68. Cooper G. Load and length regulation of cardiac energetics // *Annu. Rev. Physiol.* 1990. —52. —P.505-522.
69. Down W.H., Chasseaud L.F., Ballard S.A. The effect of intravenously administered phosphocreatine on ATP and phosphocrea-

tine concentrations in the cardiac muscle of the rat // *Arzneimittel. Forsch.* —1983. —33. -N4. —P.552-554.

70. Dye C.L., Rosenese P.D., Daly W.J., Benke R.A. Primary myocardial: Part II: Hemodynamic alterations // *Ann. Intern. Med.* —1963. —58. —P.442-453.

71. Dzau V.J. Cardiac renin-angiotensin system. Molecular and functional aspects // *Amer. J. Med.* —1988. —84. —Suppl. 3A. —P.22-27.

72. Dzau V.J., Ellison K.E., Ouellette A.J. Expression and regulation of renin in the mouse heart // *Clin. Res.* —1985. —33. —Abstr. —P. 181A.

73. Dzau V.J., Brody T., Ellison K.E. et al. Tissue-specific regulation of renin expression in the mouse // *Hypertension.* —1987. —9. —Suppl.III. —P.III-36 - III-41.

74. Erbel R., Meyer J., Lamberts H., Hemodynamic effects of prenalterol in patients with ischemic heart disease and congestive cardiomyopathy // *Circulation.* —1982. —66. —P. 361-369.

75. Fabiato A., Fabiato F. Calcium release from the sarcoplasmic reticulum // *Circulation Res.* —1977. —40. —P. 119-129.

76. Flechenstein A. Adalat, a powerful Ca-antagonistic drug // 2-nd Internationaler adalatsymposium / Eds. W.Lochner, W.Braasch, G.Kroneberg. —Berlin-Heidelberg-New York, Spring. —Verl. —1975. —P.56-65.

77. Finckh M., Hellmann W., Ganten D. et al. Enhanced cardiac angiotensinogen gene expression and angiotensin converting enzyme activity in tachypacing-induced heart failure in rats // *Basic Res. Cardiol.* —1991. —86. -N4. —P.303-316.

78. Fisher N.D.L., Allan D., Kefor I. et al. Responses to converting enzyme and renin inhibition: role of angiotensin II in humans // *Hypertension.* —1994. —23. -N1. —P.44-51.

79. S. Frantsuzova, A. Pliska, L. Arshinnikova. The violation of myocardial function is conditioned by the energy transport inhibition // *J. Fur. Kardiologia.* —1997. —N2. P.115-116.

80. Frohlich E.D. Is reversal of left ventricular hypertrophy in hypertension beneficial? // *Hypertension.* —1991. —18. -N3, Suppl. —P.133-138.

81. Fu L.X., Waagstein F., Hoebeke J. et al. Alteration of beta-adrenergic signal transduction system in failing human hearts // *Eur. Heart J.* —1991. —12. —Abstr. Suppl. —P.215.

82. Furukawa N., Bassett A.L., Furukawa T. et al. Hypertrophy alters effect of ins (1,4,5) P3 on Ca²⁺ release in skinned rat heart muscle // *Amer. J. Physiol.* —1991. —260. -N5. —P.H1612-H1618.

83. Ganten D., Schelling P., Flugel R.M., Ganten U. Effect of angiotensin and an angiotensin antagonist on iso-renin and cell growth in 3TB mouse cells // *Int. Res. Commun. Med. Sci.* —1975. —3. —P. 327-333.
84. Gerken G., Schlette U. Metabolite status of the heart in acute insufficiency due to 1, fluoro-2,4-dinitrobenzene // *Experimentia.* —1968. —24. —P.17-19,
85. Ghiani P., Uva B., Mandich A. et al. Angiotensin II as factor affecting the release of atrial natriuretic peptide // *Acta embryol. et morphol. exp.* —1990. —11. -N3. —P.203.
86. Hammond H.K., White F.C., Brunnton L.L., Longhurst J.C. Association of decreased myocardial β -receptors and chronotropic response to isoproterenol and exercise in pigs following chronic dynamic exercise // *Circ. Res.* —1987 —60. -N5. —P.720-726.
87. Hamrell B.B., Alpert N.R. The mechanical characteristics of hypertrophied rabbit cardiac muscle in the absence of congestive heart failure: the contractile and series elastic elements // *Circ. Res.* —1977. —40. —P.20-25.
88. Hardy C.J., Weiss R.G., Bottomley P.A., Gersteiblith G. Altered myocardial high-energy phosphate metabolites in patients with dilated cardiomyopathy // *Amer. Heart. J.* —1991. —122. -N3. —Pt.1. —P.795-801.
89. Hasselbach W. Relaxing factor and the relaxation of the muscle // *Progr. Biophys. and Mol. Biol.* —1964. —14. —P.167- 222.
90. Hayashi H., Shbata S. Electrical properties of cardiac cell membrane of spontaneously hypertensive rat // *Eur. J. Pharmacol.* —1974. —27. —P.355-359.
91. Heineman F.W., Balaban R.S. Control of mitochondrial respiration in the heart in vivo // *Annu. Rev. Physiol.* —1990. —52. —P.523-542.
92. Hoffbrand B.I. Beta-adrenergic blockade in congestive cardiomyopathy // *Lancet.* —1980. —1. —P.1031-1034.
93. Holubarsch Ch., Schmidt-Schweda S., Knorr A. et al. Positive inotropic effects of angiotensin II in human atrial muscle preparations under physiological conditions // *Eur. Heart. J.* —1991. —12. —Abstr. Suppl. —P.53.
94. Houser R.S. Calcium metabolism and kinetics // *Biol. Isol. adult cardiac myocytes: Proc. Inc. Heart, Lung and Blood Inst. sponsored*

Workshop Pacific. Prove. Sept. 22-29. —1987. New York etc. —1989. —1.—P. 322-327.

95. Houser S., Kleimen K., Nuss H. Calcium and potassium currents in hypertrophied feline myocytes // *J. Mol. and Cell Cardiol.* —1989. —21. —Suppl. -N3. —P.112.

96. Ikrem J.W., Pitzpatrick D. Double-blind trial of chronic oral beta-blockade in congestive cardiomyopathy // *Lancet.*—1981. -2. —P.490-493.

97. Ingwall J.S., Weiner C.D., Morales M.F. et al. Specificity of creatine in the control of muscle protein synthesis // *J. cell. Biol.*-62.—P. 145-151.

98. Itaya T., Hashimoto H., Saton R. et al. Increases in alpha- not beta-adrenoceptors in hypertrophied non-infarcted cardiac muscles from rats with chronic myocardial infarction // *Jap. J. Pharmacol.* —1990. —53.-N4.—P.515-518.

99. J̇acob R., Brandle M., Dierberger B., Rupp H. Functional consequence of cardiac hypertrophy and dilatation // *Basic. Res. Cardiol.* —1991. — 86., Suppl. -N1. —P.113-130.

100. Jalil J.E., Doering C.W., Janicki J.S. et al. Fibrillar collagen and myocardial stiffness in the intact hypertrophied rat left ventricle // *Circul. Res.* —1989. —64. -N6.—P.1041-1051.

101. Johnston G.D., McDevitt D.G. Is maintenance digoxin necessary in patients with sinus rhythm? // *Lencet.* —1979. —1.—P. 567-570.

102. Johnson R.A., Palecios X. Dilated cardiomyopathies of the adult//*N. Engl. J. Mod.* —1982.—307. —P.1051-1058.

103. Katz A.M., Messineo F.C., Farmington M.D., Conn. Myocardial membrane function and drug action in heart failure // *Amer. Heart J.* —1981. —102. -N3. —Part. 1.—P.491-500.

104. Kako B.K., Bing R.J. Contractility of actomyosin bands prepared from normal and failing human hearts // *J. Clin. Invest.*— 1958. —37. -N3. —P.465-470.

105. Kaufman R.L., Homburger H., Wirth H. Disorder in excitation-contraction coupling of cardiac muscle from cats with experimentally produced right ventricular hypertrophy // *Circ. Res.*—1971.—28.—P.346-357.

106. Konishi T. Electrophysiological study on the hypertrophied cardiac muscle experimentally produced in the rabbit // *Jpn. Circ. J.* —1965.—29. —P.491-503.

107. Kuel A.G., Cole A.J. Relationship between aerobic and anaerobic metabolism in the rat heart // *Metabolism.*—1965.—65.—P.121-129.

108. Kukreja R.C., Kontes H.A., Hess M.L. Captopril and enalaprilat do not scavenge the superoxide anion // *Amer. j. Cardiol.* —1989. —65.-N19. —P.241-281.
109. Langer G.A., Frank J.S., Brady A.J. The myocardium // *Internat. Rev. Physiol.* —1976. —9. —P.191-237.
110. Leier C.V., Helcan P.I., Huss P., et al. Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patient with cardiomyopathic heart failure // *Circulation.* —1978. —58. —P.466-475.
111. Lensi S., Cucurullo F. Salient metabolic features in the myocardial cell // *Pharmacol. Res. Commun.* —1981. —13. -N3. — P.251-263.
112. Le Pailleur C., Metzger J. Ph. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et insuffisance cardiaque // *Concours med.* —1991. —113. -N34. — P.3054-3056.
113. Leyton R.A., Sonnenblick E.H. Ultrastructure of the failing heart // *Am. J. Mol. Sci.* —1969. —258. —P.304-327.
114. Lim P.O., MacFadyen R.J., Struthers A.D. Is there a role for renin profiling in selecting chronic heart failure patients for ACE inhibitor treatment? // *Heart.* —2000. —83. -N3. —P.257-261.
115. Lin H.L., Katele K.V., Grimm A.F. Functional morphology of the pressure- and the volume-hypertrophied rat heart // *Circ. Res.* —1977. —41. —P.830-836.
116. Maqueda G., Lopez S.J., Lopez M. S.E. Arrhythmias left ventricular hypertrophy and hypertension // *Eur. Heart J.* —1991. —12. —Abstr. Suppl. —P.259.
117. Mausier P., Chevalier B., Mayoux E. et al. Membrane proteins of the myocytes in cardiac overload // *Acta cardiol.* —1991. —46. -N3. —P.299-307.
118. McHaffic D., Furcell H., Mitchell-Heggs F., Gus A. The clinical value of digoxin in patients with heart failure and sinus rhythm // *Quat. J. Med.* —1978. —47. —P.401-419.
119. McMurray J., Chopra M., Smith W.E., Dargie H.J. Increased free radical activity in chronic heart failure: evidence for trans-myocardial oxidative stress // *Abst. 13th. Congr. Eur. Soc. Cardiol., 18-22 Aug. Eur. Heart. J.* —1991. —12. —Abstr. Suppl. —P.2.
120. Meessen H. Ultrastructure of myocardium // *Circul.* —1968. —22. — P.319-327.

121. Missouri C.F., Belli A.-M., MacGregor G.A. "Apparent" heart failure: a syndrome caused by renal artery stenoses // *Heart*. —2000. —83.-N2. —P.152-155.
122. Monte F., Harding S.E., Bennett G., O'Gara P. Inotropic effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on human and guinea pig isolated cardiac myocytes // *Eur. Heart.J.*—1991. —12. —Abstr. Suppl.—P.289.
123. Morady F., Laks M.M., Parmley W.W. Comparison of sarcomere length from normal and hypertrophied inner and middle canine right ventricle// *Am. J.Physiol.*—1973.—225.—P.1257-1259.
124. Nayler W.G., Seabragomes R. Effect of methylprednisolone sodium succinate on hypoxic heart muscle//*Cardiovasc.Res.*—1976. —10.—P.349-358.
125. Neely J.R., Rovetto M.I., Whitnier I.T., Morgan H.E. Effects of ischemia on function and metabolism of the isolated working rat heart // *Amer.J. Physiol.*—1973.—225.—P.651-658.
126. Opie L.H. Substrate utilizations and glycolysis in the heart // *Cardiology.*—1971/72.—56.—P.2-21.
127. Pierpont G.L., Cohn J.N., Franciose J.A. Congestive cardiomyopathy: pathophysiology and response to therapy// *Arch. Intern. Med.* —1978.—138.—P.1847-1850.
128. Pinelli G., Di Pasquale G., Alberici S. et al. Indicazioni in cardiologia all'impiego della tosto creatina // *Clin.Therap.*— 1982.—100.-N 3.—P. 261-279.
129. Pliska A.I., Shavaran S.S. Violation of function of sarcoplasmic reticulum is accompanied with myocardium insufficiency // *First Feps Congress. Sept. 9-12.1995.Maastricht. The Netherland. Federation European Physiological Societies.* // *Eur. J. of Physiol.*—1995.—Suppl.-v.430.-N 4.—P.21.
130. Pliska A., Bratus V. Rate-force dependence, rest-potential and sarcoplasmic reticulum function // *XXXIII Intern.Congress of Physiological. Sciences. St.Peterburg, Russia, June 30 - July 5, 1997.* Abstr number: P034.03; Abstr ser.no: 338.
131. Plonsey R., Oosterom A. Implications of macroscopic source strength on cardiac cellular activation models // *J.Electrocardiol.* —1991. —24.-N 2.—P. 99-112.
132. Przyklenk K., Kloner R.A. Angiotensin converting enzyme inhibitors improve contractile function of stunned myocardium by different mechanisms of action// *Amer. Heart J.*—1991.—121.-N 5.—P.1319-1330.

133. Regits V., Olsen E.G.J., Rudolph W. Histologisch nachweisbare myokarditis bei patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer function // Herz.—1985.—B.10.—S.27-35.
134. Regits V., Rudolph W. Dilatative kardiomyopathie: charakterisierung durch klinische und hamodynamischebefunde // Herz.—1985.—B.10.—S.125-133.
135. Reuter H. Divalent cations as charge carriers in excitable membranes // Progr.Biophys.and Mol.Biol.—1973.—26.—P.3-43.
136. Reuter H. Exchange of calcium ions in the mammalian myocardium // Circulation Res.—1974.—34.—P.599-605.
137. Rogers T.B., Gaa S.H., Allen I.S. Identification and characterization of functional angiotensin II receptors on cultured heart myocytes // J.Pharmacol. Exp.Ther.—1986.—236.—P.438-444.
138. Sacres A., Batzenschlager A., Bellocq J.P., Feviler J.P. L"exploration hemodynamique des cardiomyopathies congestives // Inform. Cardiol.—1985.—9.—S.43-45.
139. Shon H.K., Schroter G., Blomen H., Scoming A. Beneficial effects of single doz of quinapril on left ventricular performance in chronic mitral regurgitation // Amer.J.of Cardiol.—1994.—75.-N11.—P.785-791.
140. Seraydarian M.W., Sato E.D., Harary I. In vitro studies of beting heart cells in culture.XIII. The effect of 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene / / Arch. Biochem. Biophys.—1970—138.—P.233-238.
141. Seraydarian M.W., Artaza L. Regulation of energy metabolism by creatine in cardiac and sceletal muscle cells in culture // J.Mol. Cell. Cardiol.—1976.—8.—P.669-678.
142. Shin Y., Lohmeir T.E., Hester R.L. Normal and circulatory responses to chronically controlled increments in right atrial pressure // Amer.J. Physiol.—1991.—262.-N 5,2.—P.R1176-R1187.
143. Smith S.H., Kramer M.F., Reis I. et al. Use of isolated adult cardiac myocyte technique to calculate per cell activity of creatine kinase in normal and hypertrophied myocardium // Circ.Res.—1989.—65.-N3. —P.890-895.
144. Smith J.A., Shah A.M., Lewis M.J. Factors released from endocardium of the ferret and pig modulate myocardium contraction // J. Physiol.—1991.—439.—P.1-14.
145. Smucker M.L., Sanford C.F., Lipscomb K.M. Effects of hydro-lasine on pressure-volume and stress-volume relations in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy // Amer. J. Cardiol.—1985.—56.—P.690-695.

146. Spodick D.h. Effective management of congestive cardiomyopathy: Relation to ventricular structure and function // *Arch. Intern. Med.*—1982.—142.—P.689-692.

147. Stanton B.A. Molecular mechanisms of ANP inhibition of renal sodium transport // *Can. J. Physiol. and Pharmacol.*—1991.—69.—N10.—P.1546-1552.

148. Stiles G.L. Adrenergic receptor responsiveness and congestive heart failure // *Amer. J. Cardiol.*—1991.—67.—N12.—P.13-17.

149. Swynghedauw B. The hypertrophic myocyte membrane // *J. Mol. Cell Cardiol.*—1989.—21.—N3, Suppl. 1—P.26.

150. Taqlant E.A., Diz D.I., Ferrario C.M. Antiproliferative actions of angiotensin-(1-7) in vascular smooth muscle // *Hypertension.*—1999.—34.—P.950-957.

151. Ten E.R.E., Bassett A.L., Robertson L.L. Possible electrophysiological basis for decreased contractility associated with myocardial hypertrophy in cat: a voltage clamp approach // In: *Perspectives in cardiovascular research: Myocardial hypertrophy and failure* // Ed. N. Alpert. New York: Raven Press.—1983.—7.—P.245-259.

152. Trautwein W. Membrane currents in cardiac muscle fibers // *Physiol. rev.*—1973.—53.—P.795-835.

153. Unger T., Gohile P. Tissue renin-angiotensin systems in heart and vasculature: possible involvement in the cardiovascular actions of converting enzyme inhibitors // *Amer. J. Cardiol.*—1990.—65.—N19.—P.31-101.

154. Uusimaa P.A., Peuhkurinen K.J., Hassinen I.E. Ischemia stimulates the release of atrial natriuretic peptide from rat cardiac ventricular myocardium in vitro // *Life Sci.*—1992.—50.—N 5.—P. 365-373.

155. Vaughan-Jones R.D., Wu M. Extracellular H^+ -inactivation of Na^+ - H^+ -exchange in the sheep cardiac purkinje fibre // *J. Physiol.*—1990.—428.—P.441-466.

156. Waagetein F., Hjalmarsson A., Swedberg K., Wellentin I. Beta-blockers in dilated cardiomyopathies: they work // *Eur. Heart J.*—1983.—4.—Suppl.—P.173-178.

157. Watanabe H., Ishide N., Takishima T. Twitch contractions low Na^+ -induced $[Ca^{2+}]_i$ overload in rat ventricular muscle // *Amer. J. Physiol.*—1987.—253.—N 4, Pt. 2.—P.H737-H744.

158. Wendt-Gallitelli M.F., Jacob R. Time course of electron microscopic alterations in the hypertrophied myocardium of Golblatt rats // *Basic Res. Cardiol.*—1977.—72.—P.209-213.

159. Wikman-Coffelt J., Parmley W.W., Mason D.J. The cardiac hypertrophy process: analyses of factors determining pathological vs physiological development // *Circ.Res.*—1979.—45.—P.697-707.

160. Wikman-Coffelt J., Wu S.T., Parmley W.W., Mason D.T. Angiotensin II and phorbol esters depress cardiac performance and decrease diastolic and systolic Ca^{2+} in isolated perfused rat hearts // *Amer. Heart.J.* 1991.—122.-N 3, Pt.1.—P.786-794.

161. Williams J.F.Jr., Potter R.D. Passive stiffness of pressure induced hypertrophied cat myocardium // *Circ.Res.*—1981.—49.—P.211-215.

162. Williamson J.R., Ford C., Kobayashi K. et al. Coordination of citric acid cycle activity with electron transport flux // *Circul.Res.*—1976.—38.—Suppl.1.—P.39-48.

ДЛЯ НОТАТОК

Наукове видання

Плиска О. І., Лазоришинець В. В.,
Книшов Г. В.

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Під редагуванням авторів

Набір і коректура:	О. Сичугов
Верстка:	Ю. Волков
Дизайн:	А. Цибенко

Видавництво «Муар» 42014,
м. Київ -14, вул. Струтинського, 6

Підписано до друку: 4.12.2000.
Формат 60x84/16. Папір офс. №1.
Гарнітура Helvetica. Офс. друк.
Ум.друк.арк. 6,53. Обл.-вид.арк. 9,02.
Тираж 300 прим. Зам. 120.

Надруковано у фірмі «Оріон».
07300. м. Вишгород Київської обл.,
вул. Межигірського Спаса, 6.
Тел.: (246) 59-929, 59-804.

