

Wpływ neuropeptydu Y na regulację czynności układu krążenia

The influence of neuropeptide Y on the cardiovascular regulation

Ryszard Swoboda, Jerzy Jochem

STRESZCZENIE

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

W niniejszej pracy przedstawiono wpływ neuropeptydu Y (NPY), peptydu zbudowanego z 36 aminokwasów, należącego do rodziny polipeptydów trzustkowych, na ośrodkową oraz obwodową regulację układu krążenia. NPY jest obecny w wielu obszarach ośrodkowego układu nerwowego, takich jak jądra łukowate, przykomorowe podwzgórze, jądro pasma samotnego (NTS) czy też przednia brzuszno-boczna część rdzenia przedłużonego (RVLM). Ponadto jest on uwalniany z pozazwojowych neuronów układu współczulnego oraz z płytek krwi. NPY działa zarówno w ośrodkowym, jak i obwodowym układzie nerwowym jako neuromodulator uwalniany łącznie z klasycznymi neurotransmiterami. Wpływa ona na funkcje ośrodka sercowo-naczynioruchowego w sposób bezpośredni, działając na RVLM oraz neurony podwzgórze, jak również pośrednio, poprzez wpływ na czułość odruchu z baroreceptorów tętniczych na poziomie NTS. Co ciekawe, aktywacja różnych typów receptorów NPY w ośrodkowym układzie nerwowym może powodować różne, a nawet przeciwstawne efekty w regulacji czynności układu krążenia. W stanie zaburzonej homeostazy krążeniowej, np. podczas wstrząsu krwotocznego, dochodzi do wzrostu syntezy i uwalniania NPY, który prawdopodobnie aktywuje mechanizmy kompensacyjne prowadzące do utrzymania niezbędnych do przeżycia wartości ciśnienia krwi. Przedstawiona analiza wskazuje na konieczność prowadzenia dalszych badań nad rolą NPY w stanie hiper- i hipotensji.

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

Dr hab. n. med. Jerzy Jochem
prof. nadzw. SUM

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Piekarska 18
41-902 Bytom
tel./fax +48 32 397 65 45
e-mail: jjochem@poczta.onet.pl

SŁOWA KLUCZOWE

neuropeptyd Y, podwzgórze, układ krążenia, hipotensja

ABSTRACT

In this review we present influences of the neuropeptide Y (NPY), a 36-amino acid peptide which belongs to the pancreatic polypeptide

family, on the central and peripheral cardiovascular regulation. NPY has been detected in many central nervous system areas, including arcuate and paraventricular nuclei of the hypothalamus, nucleus of the solitary tract (NTS) and rostral ventral-lateral medulla (RVLM). Moreover, it is released from postganglionic neurons of the sympathetic nervous system and platelets. Both at the central and peripheral level, NPY acts as a peptide neuromodulator secreted together with classical neurotransmitters. It influences the cardiovascular center function acting directly on RVLM and hypothalamic neurons and indirectly – via regulation of the baroreceptor reflex sensitivity at NTS level. Interestingly, the activation of different types of NPY receptors in different central nervous system areas can cause various, even opposite, effects in the cardiovascular regulation. There is an increase in NPY synthesis and release in conditions of disturbed circulatory homeostasis, for instance in haemorrhagic shock. In critical haemorrhagic hypotension, NPY probably activates compensatory mechanisms leading to maintenance of blood pressure values necessary to survive. Thus, we conclude that further studies are needed to clarify NPY functions in conditions of hyper- and hypotension.

KEY WORDS

neuropeptide Y, hypothalamus, cardiovascular system, hypotension

WSTĘP

Neuropeptyd Y (NPY) jest 36-aminokwasowym peptydem wyizolowanym po raz pierwszy z mózgowia świni w 1982 r. [1]. Wraz z peptydem YY (PYY) oraz polipeptydem trzustkowym (PP) należy on do wspólnej rodziny tzw. endogennych peptydów trzustkowych. Prekursorem NPY jest cząsteczka prepro-NPY zbudowana z 98 aminokwasów, która następnie ulega potranslacyjnej modyfikacji do 69-aminokwasowego pro-NPY. Ostateczna forma NPY powstaje na skutek działania dwu enzymów konwertujących (ang. *prohormone convertases*, PC) – PC1/3 oraz PC2 [2]. U ludzi prepro-NPY kodowany jest przez gen zlokalizowany na chromosomie 7 [2].

Działanie NPY jest następstwem wiązania z odpowiednimi receptorami na komórkach docelowych i uruchamiania przemian postreceptorowych. Jak dotąd wykryto istnienie co najmniej 5 klas receptorów dla NPY oznaczanych jako Y1, Y2, Y4, Y5 i Y6 [3]. Wszystkie typy receptorów dla NPY należą do receptorów związanych z białkami G, a ich pobudzenie prowadzi do zmian wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP oraz jonów wapnia [3]. Aktywacja receptorów NPY może również skutkować zwiększeniem stężenia trifosfoinozytolu (IP₃) oraz aktywności fosfolipazy A₂ w cytoplazmie komórek docelowych [4].

NPY jest obecny w wielu tkankach i narządach, przede wszystkim w układzie pokarmowym,

moczowo-płciowym, występuje także w układzie krążenia. W obrębie tego ostatniego NPY obecny jest w komórkach śródbłonna naczyniowego, mięśni gładkich ścian naczyń krwionośnych oraz w komórkach układu immunologicznego [2]. Trombocyty stanowią również ważne źródło NPY obecnego w osoczu krwi [5].

Stosunkowo wysokie stężenia neuropeptydu Y stwierdzono w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym [6]. Największą gęstość perykarionów i włókien nerwowych zawierających NPY wykazano w podwzgórzu – w jądrze łukowatym oraz przykomorowym [7]. NPY należy uznać za typowy neuromodulator, ponieważ wytwarzany, magazynowany i uwalniany jest z neuronów adrenergicznych, noradrenergicznych i cholinergicznymi, wpływając na powstawanie potencjałów postsynaptycznych, a także regulując – na drodze hamowania presynaptycznego – wydzielanie podstawowych neuroprzekaźników [8].

Wiele neuronów wydzielających NPY występuje w jądrze pasma samotnego (NTS) oraz w przedniej brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego (RVLM) [9], a więc w obszarach, w których zlokalizowane są neurony tworzące ośrodek sercowo-naczynioruchowy, odpowiedzialny za podstawową i odruchową regulację czynności układu krążenia. Poza ośrodkowym układem nerwowym NPY wytwarzany i gromadzony jest wraz z noradrenaliną w neuronach pozazwojowych układu współczulnego [10].

Celem obecnej pracy jest przedstawienie wpływu NPY na układ krążenia, ze szczególnym uwzględnieniem regulacji ośrodkowej i obwodowej.

ZNACZENIE NEUROPEPTYDU Y W OŚRODKOWEJ REGULACJI UKŁADU KRĄŻENIA

Wyniki badań doświadczalnych wskazują, że działając w obrębie ośrodkowego układu ner-

wowego, NPY wykazuje wpływ na szereg jego czynności (tabela I).

Wpływ NPY na ośrodkową regulację układu krążenia jest bardzo zróżnicowany i zależy od gatunku/szczepu wykorzystywanych zwierząt doświadczalnych, stosowanego znieczulenia ogólnego, miejsca podawania peptydu i rodzaju pobudzanych receptorów (tabela II).

Tab. I. Znaczenie NPY w ośrodkowym układzie nerwowym niezwiązane z regulacją czynności układu krążenia.

Tab. I. The role of NPY in central nervous system not connected with the cardiovascular regulation.

Miejsce podawania NPY	Efekt działania	Piśmiennictwo
Komory boczne mózgu	Hamowanie reakcji seksualnych, nasilenie łaknienia i pragnienia, hamowanie aktywności motorycznej mięśni szkieletowych, synchronizacja zapisu EEG	[11] [12]
Komora trzecia	Obniżenie aktywności we włóknach współczulnych zaopatrujących nerki i tkankę tłuszczową brunatną, wzrost aktywności we włóknach przywspółczulnych nerwów błędnych zaopatrujących żołądek	[13]
Jądro przykomorowe podwzgórza	Hamowanie wydzielania soku żołądkowego	[14]
Jądro pasma samotnego, jądro nadwzrozkowe, przykomorowe i okołokomorowe podwzgórza	Nasilenie zużycia glukozy w ośrodkowym układzie nerwowym podczas hipotensji pokrwotocznej	[15]
Jądro pasma samotnego	Zmniejszenie objętości oddechowej i częstości oddechów	[16]
Przednia brzuszno-boczna część rdzenia przedłużonego	Zmniejszenie pobudzenia układu współczulnego wywołanego stymulacją nerwu piszczelowego (somatosympathetic reflex), wzrost aktywności we włóknach współczulnych zaopatrujących trzewia	[17]
Rdzeń kręgowy	Efekt antynocycyjnny	[18]

Tab. II. Wpływ NPY na ośrodkową regulację układu krążenia.

Tab. II. The influence of NPY on the central cardiovascular regulation.

Miejsce podawania NPY	Gatunek/szczep zwierząt	Efekt działania NPY	Piśmiennictwo
Komory boczne mózgu	Szczury szczepu Wistar w znieczuleniu ogólnym (ZO)	Spadek przepływu krwi w tętnicy biodrowej i w tętnicy kręzkowej górnej, wzrost przepływu krwi w tętnicy nerkowej	[19]
Komory boczne mózgu	Króliki bez ZO	Obniżenie ciśnienia tętniczego	[20]
Komora trzecia mózgu	Szczury szczepu Wistar w ZO	Obniżenie ciśnienia tętniczego, bradykardia	[13]
Komora trzecia mózgu	Szczury szczepu Sprague-Dawley w ZO	Wzrost ciśnienia tętniczego, tachykardia	[21]
Jądro tylne podwzgórza	Szczury szczepu Sprague-Dawley bez ZO	Wzrost ciśnienia tętniczego krwi	[22]
Substantia nigra	Szczury szczepu Wistar w ZO	Obniżenie ciśnienia tętniczego	[23]
Jądro pasma samotnego	Szczury szczepu Sprague-Dawley w ZO	Nasilenie efektu presyjnego wywołanego przez angiotensynę II	[24]
Jądro pasma samotnego	Szczury szczepu Sprague-Dawley w ZO	Efekt wazodepresyjny i bradykardia prowadzące do spadku ciśnienia tętniczego	[16]
Jądro pasma samotnego	Szczury szczepu Wistar-Kyoto oraz SHR w ZO	Hamowanie działania wazodepresyjnego nora-drenaliny	[25]
Jądro pasma samotnego	Szczury szczepu Sprague-Dawley w ZO	Hamowanie działania glutaminianu	[26]

Miejsce podawania NPY	Gatunek/szczep zwierząt	Efekty działania NPY	Piśmiennictwo
Przednia brzuszno-boczna część rdzenia, część dogłówna	Szczury szczepu Sprague-Dawley w ZO	Obniżenie ciśnienia tętniczego	[27]
Rdzeń kręgowy	Szczury szczepu Sprague-Dawley bez ZO	Wzrost ciśnienia tętniczego	[28]

Różnice w sile działania NPY obserwuje się u różnych gatunków i szczepów zwierząt doświadczalnych, np. peptyd podawany do jądra pasma samotnego (łac. *nucleus tractus solitarii*, NTS) działa wazodepresyjnie zarówno u szczurów szczepu Wistar-Kyoto, jak i u szczurów z samoistnym (uwarunkowanym genetycznie) nadciśnieniem tętniczym (SHR), przy czym działanie to jest bardziej nasilone w drugim przypadku [25]. Efekt ten może wynikać ze zwiększonego powinowactwa receptorów Y1 do endogennego ligandu u szczurów szczepu SHR [25]. Z kolei transgeniczne szczury ze zwiększoną ekspresją NPY charakteryzują się obniżonym ciśnieniem tętniczym, zmniejszonym wydzielaniem amin katecholowych oraz wydłużonym czasem przeżycia [29].

Szczególnie istotną funkcję w regulacji ciśnienia tętniczego odgrywa NTS zawierające pierwszą synapsę łuku odruchowego z baroreceptorów tętnicznych. Wykazano tam obecność licznych neuronów zawierających NPY i dużą gęstość jego receptorów [9, 16]. Do podstawowych struktur ośrodkowego układu nerwowego zaangażowanych w regulację układu krążenia, a w których również wykryto NPY, zaliczyć należy przednią brzuszno-boczną część rdzenia przedłużonego (ang. *rostral ventrolateral medulla*, RVLm), hipokamp oraz podwzgórze [9].

NPY podawany do RVLm powoduje wzrost aktywności zlokalizowanych tam neuronów, a jednocześnie hamuje czynność odruchową (odruch z baroreceptorów tętnicznych) na poziomie RVLm [17]. Te pozornie sprzeczne efekty można wytłumaczyć wpływem na różne rodzaje receptorów.

Badania doświadczalne wskazują, że u szczurów NPY podawany do obszaru CA3 hipokampa oraz do substancji czarnej wywołuje spadek średniego ciśnienia tętniczego i częstości skurczów serca (HR), natomiast działając w obrębie jąder szwu – wzrost ciśnienia tętniczego i HR [23].

NPY może nasilać bądź hamować odruch z baroreceptorów tętnicznych, w zależności od stymulacji różnych typów receptorów dla NPY w odmiennych częściach NTS [26, 30]. Pobu-

dzenie receptorów typu Y1 wywołuje spadek ciśnienia tętniczego, podczas gdy aktywacja receptorów Y2 – efekt presyjny [30]. W większości przeprowadzonych badań wykazano jednak, że egzogenne NPY, działając na poziomie NTS jako neuromodulator, tłumi odruch z baroreceptorów tętnicznych [31]. Stwierdzono, iż NPY podawany do tylnej części NTS wywołuje hamowanie odruchu z baroreceptorów tętnicznych, prawdopodobnie w następstwie hamowania wydzielania glutaminianu – podstawowego neuroprzekaźnika w pierwszej synapsie odruchu z baroreceptorów [26, 31]. Dochodzi ponadto do postsynaptycznych interakcji pomiędzy receptorami α_2 -adrenergicznymi oraz receptorami Y na poziomie białek G [32]. Efektem tych oddziaływań jest hamowanie, poprzez NPY, przekazu sygnału po pobudzeniu postsynaptycznych receptorów α_2 [25]. Wykazano, że deksametazon podawany do NTS hamuje efekt hipotensyjny NPY, co jest związane z bezpośrednim działaniem błonowym, tj. z wpływem na kanały powolnego odkomórkowego prądu jonów potasowych w neuronach NTS [33]. Z kolei po podaniu NPY do układu komorowego mózgu obserwowano różne, czasem całkowicie przeciwne efekty, co było związane z wykorzystaniem różnych gatunków i szczepów zwierząt doświadczalnych, a dodatkowo – znieczulenia ogólnego [13,19–21].

Wpływ NPY na regulację układu krążenia nie ogranicza się jedynie do mózgowia, ponieważ jak wskazują badania Mahindy i Taylora, NPY działając na poziomie rdzenia kręgowego hamuje odruchowe efekty krążeniowe wywołane działaniem silnych bodźców bólowych [28].

Badania z ostatnich lat wykazały istnienie współzależności w obrębie ośrodkowego układu nerwowego w zakresie regulacji czynności układu krążenia pomiędzy NPY a innymi neuroprzekaźnikami i neuromodulatorami, w tym układem histaminergicznym i układami peptydergicznymi. Wykazano mianowicie, że efekty obserwowane po podaniu NPY do komory trzeciej u szczurów, tj. hamowanie aktywności współczulnej w nerwach nerwowych oraz we włóknach unerwiających bru-

natną tkankę tłuszczową oraz wzrost aktywności przywspółczulnej we włóknach nerwów błędnych zaopatrujących żołądek – są hamowane przez tioperamid, który jest antagonistą receptorów histaminowych H_3 , a jednocześnie odwrotnym agonistą receptorów H_4 [13]. Z kolei badania Díaz-Cabiale i wsp. wskazują, że galanina podawana do zbiornika rdzeniowo-mózdkowego osłabia powinowactwo selektywnego agonisty do receptorów typu Y1, czego efektem jest hamowanie działania wazodepresyjnego oraz bradykardii, które są charakterystycznymi efektami pobudzenia receptorów Y1. Prowadzi to do nasilenia odpowiedzi układu sercowo-naczyniowego na działanie galaniny [34].

Ponadto wykazano, że leptyna zmniejsza uwalnianie NPY z neuronów podwzgórza i rdzenia przedłużonego [35]. Stwierdzono także zmniejszenie zawartości NPY w podwzgórzu na skutek stosowania diety wysokotłuszczowej, jak również ujemną korelację pomiędzy stężeniem leptyny w osoczu a zawartością NPY w podwzgórzu [36]. Badania Hoyda i wsp. wskazują, że również adiponektyna wpływa na aktywność i pobudliwość neuronów wydzielających NPY w obrębie NTS [37]. Podobne efekty w odniesieniu do receptorów Y1 i Y2 w NTS wykazuje angiotensyna II [38]. Według aktualnych hipotez NPY odgrywa rolę w uruchamianiu mechanizmów kompensacyjnych układu krążenia w następstwie wahań ciśnienia tętniczego krwi. Świadczyć o tym może fakt, iż spadek ciśnienia tętniczego prowadzi do pobudzenia neuronów zawierających NPY zlokalizowanych w tylnej 1/3 części NTS oraz tylnej brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego [39]. Stwierdzono również, że po zmniejszeniu o 15% całkowitej objętości krwi w następstwie krwotoku dochodzi do zwiększenia ekspresji mRNA dla NPY w obrębie RVLM [40].

Z drugiej strony wykazano, że w modelu doświadczalnego nadciśnienia tętniczego, wywołwanego przez zwężenie aorty w odcinku brzuszonym, dochodzi do wzrostu ekspresji mRNA dla receptora Y2 w NTS [30]. Przytoczone dane wskazują, że NPY może należeć do neuromodulatorów odpowiedzialnych za aktywację mechanizmów kompensacyjnych układu krążenia w stanie zaburzonej homeostazy. Podsumowując, należy stwierdzić, że NPY wpływa na ośrodkową regulację układu krążenia i to zarówno w stanie normotensji, jak i zaburzonej homeostazy krążeniowej.

ZNACZENIE NEUROPEPTYDU Y W OBWODOWEJ REGULACJI UKŁADU KRĄŻENIA

NPY jest uwalniany, wraz z noradrenaliną, z zakończeń neuronów pozazwojowych układu współczulnego [10]. Jego działanie polega z jednej strony na nasilaniu wpływu wydzielonej noradrenaliny na receptory w błonie postsynaptycznej, z drugiej zaś, na hamowaniu presynaptycznym wydzielania noradrenaliny w komórkach pozazwojowych na zasadzie hamowania presynaptycznego [6]. Część jelitowa (enteryczna) układu wegetatywnego jest również ważnym źródłem krążącego NPY [10]. Obwodowe działanie NPY na układ krążenia jest związane z jego bezpośrednim wpływem wazokonstrykcyjnym na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych [9]. Efekt ten jest niezależny od funkcji śródbłonka [41]. NPY nasila także naczyniowe efekty działania noradrenaliny, angiotensyny II i wazopresyny [41]. Wykazano również, że pobudzenie receptorów Y1 wywołuje bezpośrednie działanie wazokonstrykcyjne i nasilenie proliferacji miocytów mięśni gładkich ścian naczyń krwionośnych [2], natomiast receptory typu Y2 i Y5 uczestniczą w angiogenezie [42]. Z powodu dużej masy molowej oraz proteolitycznej dezaktywacji przez dipeptydylopeptydazę IV (DPPIV) w śródbłonku oraz przez aminopeptydazy w mięśniach gładkich naczyń [43], efekty działania neuropeptydu Y są jednak głównie związane z działaniem auto- lub parakrynym. Bezpośredni wpływ NPY na serce wyraża się zwiększeniem pojemności minutowej na skutek wzrostu powrotu żylnego [44], a w badaniach *in vitro* – efektem inotropowo ujemnym, na skutek presynaptycznego hamowania wydzielania noradrenaliny z zakończeń pozazwojowych układu współczulnego [45]. Bezpośredni wpływ NPY na układ krążenia zestawiono w tabeli III.

Podwyższone stężenie NPY w osoczu krwi wykazano w takich stanach, jak wysiłek fizyczny [46], ekspozycja na zimno [46], stres [47], a także u chorych z guzem chromochłonnym [48], podczas ostrych incydentów wieńcowych [2] oraz w końcowym okresie przewlekłej choroby nerek [49].

Badania doświadczalne wskazują, że w stanie zaburzenia homeostazy krążeniowej dochodzi nie tylko do wzrostu syntezy i wydzielania NPY w ośrodkowym, ale także i obwodowym układzie nerwowym. Wzrost stężenia NPY w osoczu obserwowany jest w modelach doświadczalnych wstrząsu krwotocznego, a także nad-

Tab. III. Wpływ NPY na obwodową regulację układu krążenia.
Tab. III. The influence of NPY on the peripheral cardiovascular regulation.

Miejsce działania	Gatunek/szczep zwierząt	Efekty	Literatura
Naczynia krwionośne	Szczury szczepu Wistar	Skurcz naczyń krwionośnych	[10]
Mięśnie gładkie naczyń	Szczury szczepu Wistar	Nasilenie proliferacji	[2]
Śródbłonek naczyń krwionośnych	Ludzkie komórki śródbłonka - <i>in vitro</i>	Nasilenie angiogenezy	[42]
Tętnice krezkowe	Szczury szczepu Sprague-Dawley	Nasilenie działania wazokonstrykcyjnego noradrenaliny	[41]
Serce	Szczury szczepu Wistar	Zwiększenie pojemności minutowej serca	[44]
Serce	Szczury szczepu Wistar, Świnki morskie	Zmniejszenie kurczliwości kardiomiocytów w następstwie hamowania wydzielania noradrenaliny i stymulacji receptorów β -adrenergicznych	[45]

ciśnienia tętniczego [6, 50]. Podczas wstrząsu krwotocznego zwiększeniu stężenia NPY w osoczu towarzyszy zmniejszenie jego zawartości w mięśniach szkieletowych, sercu oraz śledzionie [51]. Badania z zastosowaniem modelu wstrząsu krwotocznego u szczurów transgenicznym, u których występuje uwarunkowany genetycznie wzrost zawartości NPY w sercu, nerkach, płucach, śledzionie i osoczu, wykazały, że spadek ciśnienia tętniczego krwi i częstości skurczów serca wywołane krwotokiem są mniej nasilone niż w kontrolnej grupie zwierząt [41]. Może to wskazywać na istotną rolę NPY w utrzymywaniu homeostazy krążeniowej w stanie hipotensji.

Z kolei u szczurów z wrodzonym nadciśnieniem tętniczym (SHR) stwierdzono zwiększone stężenia NPY w krążeniu krezkowym [6]. Wykazano, że w modelu doświadczalnego

nadciśnienia tętniczego wywoływanego przez zwężenie aorty w odcinku brzuszny dochodzi do zwiększenia ekspresji mRNA dla receptora Y1 w neuronach zwoju skalistego i zmniejszenia ekspresji mRNA dla receptora Y2 w neuronach zwoju guzowatego, co również prawdopodobnie można uznać za mechanizm adaptacyjny do warunków zwiększonego ciśnienia tętniczego krwi [30].

Podsumowując, można stwierdzić, że NPY należy do peptydowych neuromodulatorów uczestniczących zarówno na drodze ośrodkowej, jak i obwodowej w regulacji układu krążenia. Dalszych badań wymagają poznanie pełnej roli NPY w warunkach zaburzonej homeostazy krążeniowej i wyjaśnienie, czy wzrost jego wydzielania prowadzi do aktywacji mechanizmów kompensacyjnych i jakie ma to wówczas znaczenie.

PIŚMIENNICTWO:

1. Tatemoto K., Carlquist M., Mutt V. Neuropeptide Y – a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature* 1982; 296: 659–660.
2. Zoccali C. Neuropeptide Y as a far-reaching neuromediator: from energy balance and cardiovascular regulation to central integration of weight and bone mass control mechanisms. Implications for human diseases. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2005; 14: 25–32.
3. Michel M.C., Beck-Sickinger A., Cox H. i wsp. XVI. International Union of Pharmacology recommendations for the nomenclature of neuropeptide Y, peptide YY, and pancreatic polypeptide receptors. *Pharmacol. Rev.* 1998; 50: 143–150.
4. Perney T.M., Miller R.J. Two different G-proteins mediate neuropeptide Y and bradykinin-stimulated phospholipid breakdown in cultured rat sensory neurons. *J. Biol. Chem.* 1989; 264: 7317–7327.
5. Myers A.K., Farhat M.Y., Vaz C.A. i wsp. Release of immunoreactive-neuropeptide by rat platelets. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988; 155: 118–122.
6. Morris M.J., Tortelli C.F., Hart D.P., Delbridge L.M. Vascular and brain neuropeptide Y in banded and spontaneously hypertensive rats. *Peptides* 2004; 25: 1313–1319.
7. Ciarleglio A.E., Beinfeld M.C., Westfall T.C. Pharmacological characterization of the release of neuropeptide Y-like immunoreactivity from the rat hypothalamus. *Neuropharmacology* 1993; 32: 819–825.
8. Maurelli M., Marchioni E., Tartara A. Involvement of catecholaminergic transmission in neurophysiological responses to centrally administered NPY. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 1993; 69: 187–193.
9. Dumont Y., Martel J.C., Fournier A. i wsp. Neuropeptide Y and neuropeptide Y receptor subtypes in brain and peripheral tissues. *Prog. Neurobiol.* 1992; 38: 125–167.
10. Potter E.K. Neuropeptide Y as an autonomic neurotransmitter. *Pharmacol. Ther.* 1988; 37: 251–273.
11. Clark J.T., Kalra P.S., Kalra S.P. Neuropeptide Y stimulates feeding but inhibits

- its sexual behavior in rats. *Endocrinology* 1985; 117: 2435–2442.
12. Fuxe K., Agnati L.F., Härfstrand A. i wsp. Central administration of neuropeptide Y induces hypotension bradypnea and EEG synchronization in the rat. *Acta Physiol. Scand.* 1983; 118: 189–192.
13. Tanida M., Shen J., Nagai K. Possible role of the histaminergic system in autonomic and cardiovascular responses to neuropeptide Y. *Neuropeptides* 2009; 43: 21–29.
14. Humphreys G.A., Davison J.S., Veale W.L. Hypothalamic neuropeptide Y inhibits gastric acid output in rat: role of the autonomic nervous system. *Am. J. Physiol.* 1992; 263: G726–G732.
15. Savaki H.E., Macpherson H., McCulloch J. Alterations in local cerebral glucose utilization during hemorrhagic hypotension in the rat. *Circ. Res.* 1982; 50: 633–644.
16. Barraco R.A., Ergene E., Dunbar J.C. i wsp. Cardiorespiratory response patterns elicited by microinjections of neuropeptide Y in the nucleus tractus solitarius. *Brain Res. Bull.* 1990; 24: 465–485.
17. Kashihara K., McMullan S., Lonergan T. i wsp. Neuropeptide Y in the rostral ventrolateral medulla blocks somatosympathetic reflexes in anesthetized rats. *Auton. Neurosci.* 2008; 142: 64–70.
18. Hua X.Y., Boublik J.H., Spicer M.A. i wsp. The antinociceptive effects of spinally administered neuropeptide Y in the rat: systematic studies on structure-activity relationship. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991; 258: 243–248.
19. Hu Y., Dunbar J.C. Intracerebroventricular administration of NPY increases sympathetic tone selectively in vascular beds. *Brain Res. Bull.* 1997; 44: 97–103.
20. Matsumura K., Tsuchihashi T., Abe I. Central cardiovascular action of neuropeptide Y in conscious rabbits. *Hypertension* 2000; 36: 1040–1044.
21. Vallejo M., Lightman S.L. Pressor effect of centrally administered neuropeptide Y in rats: role of sympathetic nervous system and vasopressin. *Life Sci.* 1986; 38: 1859–1866.
22. Martin J.R. Neuropeptide Y potentiates the pressor response evoked by carbachol administration into the posterior hypothalamic nucleus of conscious rat. *Brain Res.* 2002; 949: 79–87.
23. Yang S.N., Yang W., Tang Y.H., Wang S. Cardiovascular effects of intracerebral injection of neuropeptide Y in rats. *Zhongguo. Yao. Li. Xue. Bao.* 1992; 13: 116–118.
24. Aguirre J.A., Fuxe K., Hedlund P. i wsp. Neuropeptide Y/angiotensin II interactions in central cardiovascular regulation of the rat. *Brain Res.* 1991; 566: 61–69.
25. Yang S.N., Fior D.R., Hansson A.C. i wsp. Increased potency of neuropeptide Y to antagonize α_2 -adrenoceptor function in the nucleus tractus solitarius of the spontaneously hypertensive rat. *Neuroscience* 1997; 78: 803–813.
26. Grundemar L., Wahlestedt C., Reis D.J. Long-lasting inhibition of the cardiovascular responses to glutamate and the baroreceptor reflex elicited by neuropeptide Y injected into the nucleus tractus solitarius of the rat. *Neurosci. Lett.* 1991; 122: 135–139.
27. McAuley M.A., Macrae I.M., Reid J.L. The cardiovascular actions of clonidine and neuropeptide-Y in the ventrolateral medulla of the rat. *Br. J. Pharmacol.* 1989; 97: 1067–1074.
28. Mahinda T.B., Taylor B.K. Intrathecal neuropeptide Y inhibits behavioral and cardiovascular responses to noxious inflammatory stimuli in awake rats. *Physiol. Behav.* 2004; 80: 703–711.
29. Michalkiewicz M., Knestaut K.M., Bytchkova E.Y., Michalkiewicz T. Hypotension and reduced catecholamines in neuropeptide Y transgenic rats. *Hypertension* 2003; 41: 1056–1062.
30. Coelho E.F., Ferrari M.F., Maximino J.R., Fior-Chadi D.R. Change in the expression of NPY receptor subtypes Y1 and Y2 in central and peripheral neurons related to the control of blood pressure in rats following experimental hypertension. *Neuropeptides* 2004; 38: 77–82.
31. Shih C.D., Chan J.Y., Chan S.H. Tonic suppression of baroreceptor reflex response by endogenous neuropeptide Y at the nucleus tractus solitarius of the rat. *Neurosci Lett.* 1992; 148: 169–172.
32. Fuxe K., Härfstrand A., Agnati L.F. i wsp. Central catecholamine-neuropeptide Y interactions at the pre- and post-synaptic level in cardiovascular centers. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1987; 10: S1–S13.
33. Ouyang M., Wang S. Dexamethasone attenuates the depressor response induced by neuropeptide Y microinjected into the nucleus tractus solitarius in rats. *Br. J. Pharmacol.* 2000; 129: 865–870.
34. Díaz-Cabiale Z., Parrado C., Rivera A. i wsp. Galanin-neuropeptide Y (NPY) interactions in central cardiovascular control: involvement of the NPY Y receptor subtype. *Eur. J. Neurosci.* 2006; 24: 499–508.
35. Lee J., Morris M.J. Modulation of neuropeptide Y overflow by leptin in the rat hypothalamus, cerebral cortex and medulla. *Neuroreport.* 1998; 9: 1575–1580.
36. Velkoska E., Cole T.J., Morris M.J. Early dietary intervention: long-term effects on blood pressure, brain neuropeptide Y, and adiposity markers. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005; 288: E1236–E1243.
37. Hoyda T.D., Smith P.M., Ferguson A.V. Adiponectin acts in the nucleus of the solitary tract to decrease blood pressure by modulating the excitability of neuropeptide Y neurons. *Brain Res.* 2009; 1256: 76–84.
38. Díaz-Cabiale Z., Fuxe K., Coveñas R. i wsp. Angiotensin II modulates the cardiovascular responses to microinjection of NPY Y1 and NPY Y2 receptor agonists into the nucleus tractus solitarius of the rat. *Brain Res.* 2003; 983: 193–200.
39. McLean K.J., Jarrott B., Lawrence A.J. Hypotension activates neuropeptide Y-containing neurons in the rat medulla oblongata. *Neuroscience* 1999; 92: 1377–1387.
40. Li Q., Goodchild A.K., Pilowsky P.M. Effect of haemorrhage on the expression of neurotransmitter-related genes in rat ventrolateral medulla: a quantitative real-time RT-PCR study. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2003; 114: 46–54.
41. Michalkiewicz M., Michalkiewicz T., Kreulen D.L., McDougall S.J. Increased blood pressure responses in neuropeptide Y transgenic rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001; 281: R417–R426.
42. Zukowska-Grojec Z., Karwowska-Prokopczuk E., Rose W. i wsp. Neuropeptide Y: a novel angiogenic factor from the sympathetic nerves and endothelium. *Circ. Res.* 1998; 83: 187–195.
43. Mentlein R., Roos T. Proteases involved in the metabolism of angiotensin II, bradykinin, calcitonin gene-related peptide (CGRP), and neuropeptide Y by vascular smooth muscle cells. *Peptides* 1996; 17: 709–720.
44. MacLean M.R., Hiley C.R. Effect of neuropeptide Y on cardiac output, its distribution, regional blood flow and organ vascular resistances in the pithed rat. *Br. J. Pharmacol.* 1990; 99: 340–342.
45. Millar B.C., Weis T., Piper H.M. i wsp. Positive and negative contractile effects of neuropeptide Y on ventricular cardiomyocytes. *Am. J. Physiol.* 1991; 261: H1727–H1733.
46. Morris M.J., Russell A.E., Kapoor V. i wsp. Increases in plasma neuropeptide Y concentrations during sympathetic activation in man. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1986; 17: 143–149.
47. Zukowska-Grojec Z., Konarska M., McCarty R. Differential plasma catecholamine and neuropeptide Y responses to acute stress in rats. *Life Sci.* 1988; 42: 1615–1624.
48. Grouzmann E., Comoy E., Bohuon C. Plasma neuropeptide Y concentrations in patients with neuroendocrine tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 68: 8808–8813.
49. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G. i wsp. Prospective study of neuropeptide Y as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 2611–2617.
50. Qureshi N.U., Dayao E.K., Shirali S. i wsp. Endogenous neuropeptide Y mediates vasoconstriction during endotoxemic and hemorrhagic shock. *Regul. Pept.* 1998; 75–76: 215–220.
51. Rudehill A., Olcén M., Sollevi A. i wsp. Release of neuropeptide Y upon hemorrhagic hypovolaemia in relation to vasoconstrictor effects in the pig. *Acta Physiol. Scand.* 1987; 131: 517–523.