

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

МЕХАНИЗМ СИМПАТИЧЕСКОГО ТОРМОЖЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЦА

Смирнов В.М.

Российский государственный медицинский университет, Москва.

Более полувека тому назад было обнаружено, что раздражение симпатического нерва может вызывать не только ускорение, но и торможение сердечной деятельности. Однако механизм осуществления тормозного феномена до последних лет был изучен недостаточно, существовавшие гипотезы аргументированы не убедительно. Лишь одна гипотеза имела солидное экспериментальное подкрепление, согласно которой тормозной эффект является следствием возбуждения внутрисердечных холинергических нейронов, синаптически связанных с преганглионарными симпатическими волокнами. В действительности же и эта гипотеза не подтвердилась. Во-первых, оказалось, что тормозной феномен встречается не у всех видов животных. Во-вторых, в случае его возникновения, он осуществляется с помощью парасимпатических волокон блуждающего нерва, анастомозирующих с веточками звездчатого ганглия. Симпатическая нервная система при своем возбуждении оказывает только стимулирующее влияние на деятельность сердца с помощью бета-адренорецепторов. Альфа-адренорецепторы при этом в реакцию не вовлекаются — по крайней мере, в деятельности сердца это не проявляется. В обзоре также показано, что мнение ряда исследователей о наличии тонуса симпатической нервной системы (уменьшение которого могло бы привести к урежению сердечбиений) также не подтвердилось. Сложившееся ранее представление о роли симпатической нервной системы в регуляции деятельности сердца остается в силе. Частота сердечбиений в покое определяется степенью выраженности тонуса блуждающего нерва и гуморальными веществами, циркулирующими в крови. Симпатическая нервная система активирует деятельность сердца при эмоциональном и физическом напряжениях.

1. Краткая история вопроса

Во второй половине прошлого века было выявлено, что раздражение симпатического нерва ведет к увеличению частоты [31] и силы [7] сердечных сокращений. Впоследствии это подтвердилось и в условиях стабилизации ритма сердца, притока крови к нему, а также — стабилизации среднего давления в аорте [36]. Представление о наличии нервных волокон, отдельно оказывающих положительное ино- либо хронотропное влияние на работу сердца, считается общеприня-

тым [20], хотя весьма вероятно, что это различие связано не с их особыми свойствами, а со свойствами иннервируемых ими эффекторов — разных элементов проводящей системы и рабочего миокарда [46].

Так, в опытах на собаках обнаружено, что раздражение правого симпатического нерва ведет к большому учащению сердечбиений, чем раздражение левого нерва [36], в то время как раздражение левого сердечного нерва может увеличивать силу сокращений левого желудочка без существенного изменения частоты сердечбиений [36, 46]. Несколько отличается также и степень выраженности положительного хронотропного влияния симпатического нерва у разных видов животных: у собак и кошек, например, оно больше, чем у кроликов и крыс [20]. Медиатором симпатической нервной системы является норадреналин (в небольшом количестве в симпатических окончаниях выделяется также адреналин и дофамин). Возбуждающее (деполяризирующее) действие норадреналина в сердце реализуется посредством его взаимодействия с бета-рецепторами клеточной мембраны, повышением ее проницаемости для ионов натрия и уменьшением проницаемости для ионов калия. Это ведет к увеличению скорости диастолической деполяризации, к более быстрому достижению ее критического уровня и, естественно, — к более быстрому возникновению потенциала действия, в результате чего и увеличивается частота возбуждений синоатриального узла [23].

При возбуждении симпатическо-адреналовой системы выделяется также и адреналин из хромоаффинных клеток, причем в значительных количествах — его содержание в крови составляет $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл [5]. Хромоаффинные клетки образуются из эмбриональной ткани, которая дает также начало ганглионарным симпатическим нейронам вегетативной нервной системы. По существу, это — ганглионарные симпатические нейроны, иннервируемые преганглионарными симпатическими волокнами. Отличие заключается лишь в том, что хромоаффинные клетки мозгового слоя надпочечников, как и другие хромоаффинные клетки различных органов, не имеют, в обычном понимании, аксонов (постганглионарных нервных волокон), их короткие отростки не образуют синапсов с другими клетками. Второе отличие хромоаффинных клеток от ганглионарных симпатических нейронов заключается в том, что они продуцируют, главным образом, адреналин, на долю норадреналина приходится всего лишь около 20%.

Медиатором симпатических нейронов почти исключительно является норадреналин [6, 23].

Различие в действиях адреналина и норадреналина связано с тем, что они возбуждают, преимущественно, различные рецепторы. Адреналин связывается с альфа- и бета-адренорецепторами (последнее преобладает). Поскольку в сердце находятся бета-адренорецепторы, то их возбуждение посредством мембранного Gs-белка активирует аденилатциклазу, расположенную с внутренней стороны мембраны. Аденилатциклаза обеспечивает образование из АТФ цАМФ, последний активирует протеинкиназу, расщепляющую АТФ с освобождением большого количества энергии, активирует гликолиз, липолиз и другие процессы. Кроме того, больше освобождается ионов кальция из саркоплазматического ретикулума. Накопление ионов кальция в мышечных волокнах не только усиливает их сокращение за счет увеличения числа взаимодействующих мостиков миозина с нитями актина, но и ускоряет синтез АТФ одновременно с ее использованием [6, 23, 38]. Роль альфа-адренорецепторов в сердце дискутируется. Таким образом, и адреналин, и норадреналин свое стимулирующее влияние на сердце оказывают, в основном, через бета-адренорецепторы.

Однако при длительном (усиленном) воздействии катехоламинов (30 минут и более) чувствительность к ним снижается (десенситизация) вследствие уменьшения числа адренорецепторов сердца, цАМФ зависимого фосфорилирования и, возможно, из-за других процессов, а при уменьшении интенсивности воздействия медиатора число адренорецепторов увеличивается [45]. Увеличивается также число адренорецепторов под влиянием гормонов щитовидной железы [58].

Симпатическая нервная система при своем возбуждении увеличивает не только пейсмекерную активность, но и скорость проведения возбуждения в различных отделах сердца (в предсердиях, атриовентрикулярном узле, в волокнах Пуркинье), улучшает сократительную способность миокарда, уменьшает рефрактерный период, что способствует синхронизации сокращений отдельных мышечных волокон и увеличению силы сокращений желудочков [4]. Однако, в спокойном состоянии организма симпатический нерв оказывает, по-видимому, слабое влияние на деятельность сердца, так как его тонус, согласно данным различных исследователей [3, 9, 56], незначителен или даже совсем не выражен.

По мнению Г. П. Конради [3], в условиях покоя тонус симпатической иннервации сердца на частоту сердечбиений существенного влияния не оказывает. Но имеются и противоположные данные, свидетельствующие о наличии тонуса симпатикуса.

Таким образом, стимулирующее влияние симпатического нерва на деятельность сердца изучено достаточно хорошо, и в настоящее время уточняются лишь

механизмы отдельных звеньев в цепи взаимодействия нервных окончаний и эффекторных клеток. В частности, выявляются все новые и новые факты, свидетельствующие о том, что важную роль в реализации влияний симпатического и парасимпатического нервов на сердце играет оксид азота [30, 39].

В тридцатых годах истекшего столетия и позже появились работы, свидетельствующие о том, что раздражение симпатического нерва может вызвать не только ускорение, но и урежение сердечных сокращений. Наибольшую известность получили работы, опубликованные в середине пятидесятих годов [53]. Однако механизм осуществления тормозного влияния симпатического нерва на деятельность сердца до последних лет был изучен недостаточно; экспериментальных работ, посвященных этой проблеме, в последующие годы было мало. Но, несмотря на это, гипотез о механизме торможения деятельности сердца, возникающего при раздражении симпатического нерва, имеется достаточно много, и, как бывает в подобных случаях, ни одна из них не является общепризнанной. Целью настоящего обзора является анализ гипотез о механизме торможения деятельности сердца, возникающего при раздражении симпатического нерва, независимо от того, в какие годы сформулирована эта гипотеза. Поэтому и цитируемая литература относится не к последним десяти годам, а ко всему периоду формирования и развития той или иной гипотезы, включая, естественно, и результаты исследований последних лет.

Поскольку имеются данные, опровергающие сложившиеся представления о тонусе симпатического нерва, небольшая часть обзора посвящена и этой проблеме. Эти проблемы — симпатическое торможение сердечной деятельности и тонус симпатической нервной системы — близки между собой. Раздражение симпатического нерва может вызвать урежение сокращений сердца, таким же эффектом должно сопровождаться и уменьшение возбуждающего тонуса симпатической нервной системы, если он выражен. Однако рассмотрению данных литературы о тонусе симпатического нерва посвящено в обзоре всего лишь несколько страниц, главное же внимание уделено обсуждению гипотез и экспериментальных данных о, так называемом, симпатическом торможении работы сердца.

2. Возможная роль катехоламинов и ацетилхолина в возникновении торможения деятельности сердца

Угнетающее влияние симпатических нервов на работу сердца, по мнению некоторых авторов, осуществляется с помощью внутрисердечных адренергических нейронов, выполняющих тормозную функцию. Однако, каким образом это осуществляется, авторы не объясняют (катехоламины, как известно, действуя на бета-адренорецепторы, стимулируют деятельность

сердца). Кроме того, наличие самих адренергических нейронов в сердце различных видов животных является спорным. Согласно данным ряда морфологов [2, 5] адренергические нейроны в сердце различных видов животных имеются. Однако вторая группа исследователей [52] не выявила адренергических нейронов (терминальных клеток) в сердце многих животных: обезьян, кошек, кроликов, морских свинок, крыс и мышей. В настоящее время убедительно доказано наличие хромаффинных клеток (МИФ-клеток) в сердце различных видов животных [19, 44]. Причем, на МИФ-клетках обнаружены синапсы, образованные, по-видимому, преганглионарными нервными волокнами [1]. Но и МИФ-клетки содержат катехоламины, которые, как известно, не тормозят, а стимулируют деятельность сердца.

Что касается роли альфа-адренорецепторов сердца и их подтипов, то мнения различных авторов по этому вопросу неоднозначны [57, 59], и даже сам факт наличия альфа-адренорецепторов в сердце отдельных видов животных оспаривается. Так, в сердце лягушки, по данным одних авторов, содержатся только бета-адренорецепторы, по данным других [48] — и альфа-адренорецепторы, что доказывается увеличением силы сердечных сокращений действием адреналина и устранением этого эффекта дигидроэрготамином. Но это означает, что альфа-адренорецепторы оказывают не тормозящее, а стимулирующее влияние на сердце.

Наличие альфа-адренорецепторов в сердце животных, посредством которых осуществляется положительный инотропный эффект под влиянием катехоламинов, подтверждают и другие экспериментаторы [51]. Считают, что при помощи альфа-адренорецепторов реализуется положительный инотропный эффект папиллярной мышцы кошки [49]. Полагают также, что катехоламины в малых дозах оказывают положительное инотропное влияние на папиллярную мышцу кролика через альфа-адренорецепторы, в высоких — через бета-адренорецепторы [34].

Однако в опытах было также обнаружено, что малые дозы катехоламинов (адреналина 10^{-10} г/мл и норадреналина 10^{-9} г/мл) вызывают торможение спонтанной активности волокон Пуркинье сердца собаки. Тормозный эффект устраняется фентоламином, что, как полагают, доказывает альфа-адренергическое его происхождение [47]. Отрицательные инотропные ответы сердца зарегистрированы в опытах на мышцах при действии фенилэфрина. Часть животных была десимпатизирована химическим путем, часть — интактной симпатической нервной системой. Десимпатизацию мышцей осуществляли с помощью последовательного введения 6-гидроксидопамина в течение 14 дней после их рождения [54].

По-видимому, эффект действия агонистов адренорецепторов зависит от преимущественной активации

того или иного подтипа этих рецепторов. В опытах на крысах автор регистрировал ударный объем сердца в условиях целого организма, а также развиваемое изолированной мышцей предсердия напряжение и скорость его нарастания. Получены результаты, свидетельствующие о том, что адреналин и мезатон усиливают сократительную деятельность миокарда посредством активации $\alpha 1$ -адренорецепторов [21].

Следует заметить, что исследования, выполненные с экзогенным введением катехоламинов, оправданы, но полученные результаты не могут играть главенствующего значения в решении обсуждаемого вопроса, поскольку концентрация медиатора и точки его действия могут быть несопоставимы с теми, которые имеют место при раздражении нерва.

О механизме торможения деятельности сердца, возникающего при раздражении симпатического нерва, имеются и другие предположения, причем и они обосновываются экспериментальными данными, хотя, с нашей точки зрения, и неубедительно. Известна, например, работа японских исследователей, в которой показано, что слабое раздражение (10–20 мА) симпатического нерва крысы между звездчатым ганглием и сердцем тормозит его деятельность, раздражение средней интенсивности (30–40 мА) изменения работы сердца не вызывает, более сильное раздражение (50–70 мА) ведет к обычному симпатическому эффекту — ускорению сердечных сокращений [41]. Авторы полагают, что нервные волокна, тормозящие сокращения сердца, являются холинергическими. Однако, никаких доказательств в пользу подобного заключения в их статье не приводится — лишь констатируется наличие самого факта торможения деятельности сердца симпатическим нервом. Не исключено, что в экспериментах тормозной эффект являлся следствием возбуждения холинергических волокон блуждающего нерва [41]. Подобное заключение подтверждается морфологическими исследованиями, согласно которым адренергические и холинергические волокна идут в одном и том же нервном пучке [35].

Таким образом, приведенные опыты являются не совсем чистыми в методическом отношении [41]. Естественно, раздражение симпатического нерва, содержащего и парасимпатические волокна, может оказывать двоякое влияние на сердце — и тормозящее, и стимулирующее, в зависимости от состояния возбудимости различных нервных волокон и силы их раздражения, а особенно хорошо будет проявляться тормозный эффект в случае фармакологической блокады симпатических нервных элементов.

Согласно одной из гипотез, торможение деятельности сердца, возникающее при раздражении симпатического нерва, может осуществляться с помощью ацетилхолина, содержащегося в симпатических окончаниях и выделяемого ими при своем возбуждении.

Согласно этой гипотезе, в функции каждого адренергического синапса имеется холинергическое звено: приход нервного импульса первоначально освобождает из симпатического нервного окончания ацетилхолин, а последний, повышая проницаемость мембран пресинаптических образований, способствует выходу норадреналина [27, 28]. Несколько позже автор, уточняя свою гипотезу, отмечал, что часть симпатических постганглионарных нервных волокон является холинергическими [25, 26]. В том случае, если выделяемый ими ацетилхолин аккумулируется в достаточном количестве, то симпатический нерв может вызвать холинергический эффект.

Эта гипотеза обосновывается, в частности, тем, что раздражение постганглионарных симпатических нервов на фоне действия резерпина вызывает холинергический эффект, снимаемый атропином. Подобный результат продемонстрирован на изолированном предсердии, на сосудах уха кролика, конечности собаки, при эрекции волосков шерсти, при сокращении селезенки и мигательной перепонки [27, 28].

По мнению П. П. Денисенко [2], эта гипотеза разработана весьма обстоятельно и подкреплена вескими доказательствами. В адренергических нервных окончаниях, кроме катехоламинов, имеются ацетилхолин и холинэстераза. При адекватном подведении к адренергическому синапсу никотина и ацетилхолина наблюдались симпатические эффекты и выделение катехоламинов. В больших дозах ацетилхолин и никотин блокируют проведение в адренергических синапсах так же, как и в холинергических. Некоторые холинолитики (мекамиламин, тетраэтиламмоний и др.) блокируют адренергическую передачу, равно как известные пресинаптические адреноблокаторы (бретилиум, гуанетидин и др.), тормозящие освобождение катехоламинов в адренергических синапсах, блокируют передачу импульсов и в холинергических синапсах. Известный блокатор синтеза ацетилхолина, гемихолиний, нарушает проведение импульсов не только в холинергических, но и в некоторых адренергических синапсах. Несмотря на то, что вышеприведенная гипотеза достаточно хорошо обоснована, она может иметь и иное толкование, заключает автор [2].

Наиболее уязвимым звеном в цепи доказательств обсуждаемой гипотезы [27, 28], с нашей точки зрения, является то, что в опытах раздражался смешанный нерв, содержащий не только симпатические, но и парасимпатические нервные волокна. Естественно, раздражение такого нерва может вызвать двоякий эффект, а если смешанный нерв, содержащий симпатические и парасимпатические волокна, раздражать на фоне блокады адренергических механизмов, то, естественно, будет возникать эффект от возбуждения только парасимпатических нервных элементов. Поэтому

однозначного вывода на основании результатов подобных опытов сделать не представляется возможным.

Таким образом, мы считаем, что данная гипотеза [25, 26], как и все другие, рассмотренные выше, не имеет убедительного экспериментального подкрепления. На основании критического анализа условий физиологического эксперимента, а также привлечения результатов исследований морфологов, приходим к заключению, что все эти гипотезы [25-28, 41] должны быть исключены, поскольку приведенные факты, на основании которых они были сформулированы, имеют двоякое толкование. Наиболее убедительно, с нашей точки зрения, аргументирована гипотеза, согласно которой торможение деятельности сердца, возникающее при раздражении симпатического нерва, является следствием возбуждения внутрисердечных холинергических нейронов, синаптически связанных с преганглионарными симпатическими нервными волокнами.

3. Активируются ли внутрисердечные нейроны преганглионарными симпатическими волокнами ?

По мнению некоторых исследователей [53], торможение работы сердца, возникающее при раздражении симпатического нерва, является следствием возбуждения внутрисердечных холинергических нейронов, синаптически связанных с преганглионарными симпатическими волокнами. При раздражении передних корешков спинного мозга и веточек звездчатого ганглия, иннервирующих сердце, были обнаружены не только ускоряющие, но и замедляющие реакции сердца кошек. Как те, так и другие не исчезали при обработке звездчатого узла никотином, в то время как введение в сердце гексаметония блокировало оба эффекта. Тормозный эффект блокировался также атропином и усиливался эзерином. Полученные результаты, как полагают эти экспериментаторы [53], свидетельствуют о том, что преганглионарные симпатические нервные волокна могут образовывать асинаптические контакты с двумя видами внутрисердечных эфферентных нейронов: адрен- и холинергическими. Активация адренергических нейронов вызывает, естественно, усиление работы сердца, возбуждение холинергических нейронов сопровождается тормозным эффектом. Эти данные были подтверждены и в более поздних работах [40, 43].

Однако нам представляется, что для доказательства столь важной гипотезы недостаточно опытов, выполненных на одном виде животных, необходимо было продолжить изучение, так называемого, симпатического торможения деятельности сердца на животных других видов, что и было выполнено нами. На первом этапе эксперименты поставили на кроликах и собаках. Для получения симпатического торможения работы сердца правый звездчатый ганглий у собак препарировали при вскрытой грудной клетке в условиях искус-

ственного дыхания; у кроликов ганглий удавалось отпрепарировать без вскрытия грудной клетки — искусственное дыхание, естественно, не применялось.

В первой серии, в острых опытах на 27 собаках, предприняли попытку выявить торможение работы сердца путем раздражения звездчатого ганглия или отдельных его веточек (чаще — сердечного нерва) [9, 10, 18]. С целью увеличения выявляемости тормозного феномена варьировали в широком диапазоне и параметры раздражения, и наркоз (тиопентал натрия, гексенал, уретан, морфин, нембутал), и фармакологические препараты, выключающие симпатическую нервную систему (индерал, обзидан, рауседил, орнид — в различных сочетаниях и дозировках). В каждом опыте наносили многократное раздражение как на фоне интактной, так и на фоне выключенной фармакологическими препаратами симпатической нервной системы. Поскольку преганглионарные симпатические нервные волокна, согласно холинергической гипотезе [40, 43, 53], образуют синапсы и с холин-, и с адренергическими внутрисердечными нейронами, то, естественно, блокада адренергических нейронов и постганглионарных симпатических волокон звездчатого ганглия, который мы раздражали, должны были способствовать выявлению тормозного эффекта.

Однако, несмотря на предпринятые усилия, только у трех собак из 27 (11%) нам удалось выявить урежение сердечных сокращений при раздражении звездчатого ганглия. У 2-х из них тормозный феномен (11% и 21% от исходной частоты сердечных сокращений) появлялся до введения фармакологических препаратов при очень сильном раздражении (30 и 60 В, 20 Гц, 1 мс) и не повторился после изменения положения электродов при последующих раздражениях. В третьем же случае торможение было выявлено только на фоне выключения симпатической нервной системы орнидом и было слабо выраженным (рис. 1 Б) и неустойчивым при повторных раздражениях (рис. 1 В). Возбудимость блуждающего нерва сохранялась хорошей (рис. 1 Г).

Во всех остальных 24 опытах при раздражении правого звездчатого ганглия у интактных животных (рис. 1 А) мы наблюдали обычное ускорение со 184 ± 12 до 261 ± 13 уд/мин, 42%, $p < 0,001$ и усиление на $31 \pm 2\%$ сердечных сокращений (по показателю $\Delta p/\Delta t_{\max}$, $p < 0,001$), а также повышение артериального давления со 103 ± 8 до 127 ± 8 мм рт.ст. (23 %, $p < 0,001$). Такое же раздражение звездчатого ганглия на фоне фармакологического выключения симпатической нервной системы изменением работы сердца не сопровождалось. Отсутствие положительного хроно-инотропного эффекта являлось закономерным, а отсутствие тормозного феномена было неожиданным, так как некоторые другие экспериментаторы в подобных условиях опыта наблюдали торможение работы сердца у кошек [53].

Дальнейшие исследования проводили на кроликах

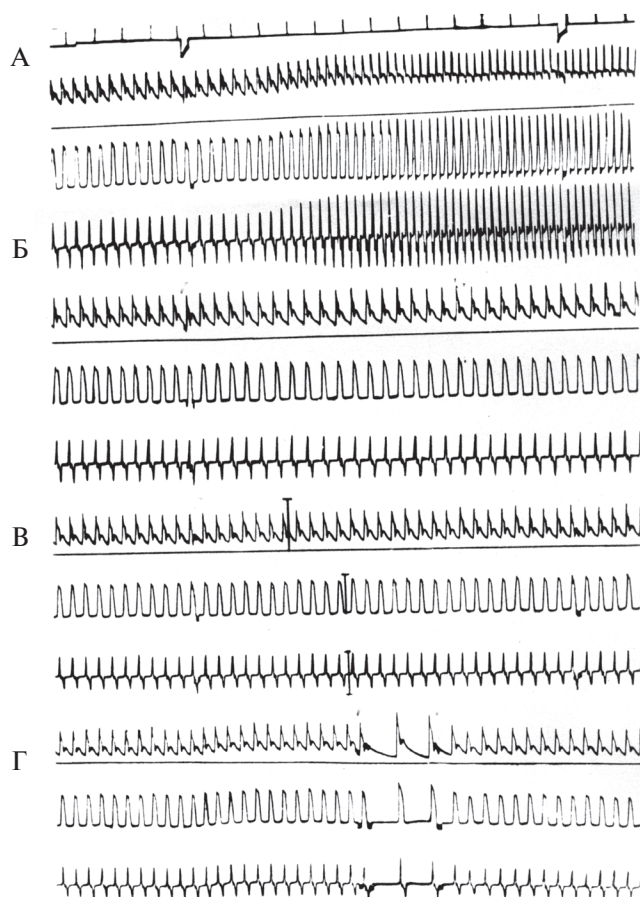


Рис. 1. Изменение работы сердца у собаки в различных условиях. А, Б, В — раздражение правого звездчатого ганглия: А — до инъекции орнида, учащение и усиление, Б — на фоне действия орнида, слабое торможение, В — торможение не повторилось. Г — раздражение правого блуждающего нерва, также на фоне действия орнида, обычный тормозный эффект. На каждом фрагменте (А, Б, В, Г) сверху вниз: артериальное давление в общей сонной артерии (шкала 25-125 мм рт.ст.), давление в левом желудочке сердца (шкала 0-100 мм рт.ст.) и его первая производная $\Delta p/\Delta t$ (шкала 4000 мм/с). Отметка времени вверху 1 с, отметка раздражения — штрих на каждом фрагменте.

[8, 18]. У этих животных звездчатый ганглий удавалось отпрепарировать, не вскрывая грудную клетку, что значительно упрощало подготовительную часть опыта и являлось более физиологичным (животное находилось на естественном дыхании, полностью исключалась геморагия, подсыхание органов грудной клетки, не падало так резко кровяное давление, как у животных при вскрытой грудной клетке).

Однако результаты и второй серии экспериментов, выполненной на 35 кроликах, практически совпали с предыдущими, что также было неожиданным фактом [8, 18]. Хотя в каждом опыте применялось многократное раздражение звездчатого ганглия различной интенсивности как на фоне фармакологического выключения симпатической нервной системы, так и у инта-

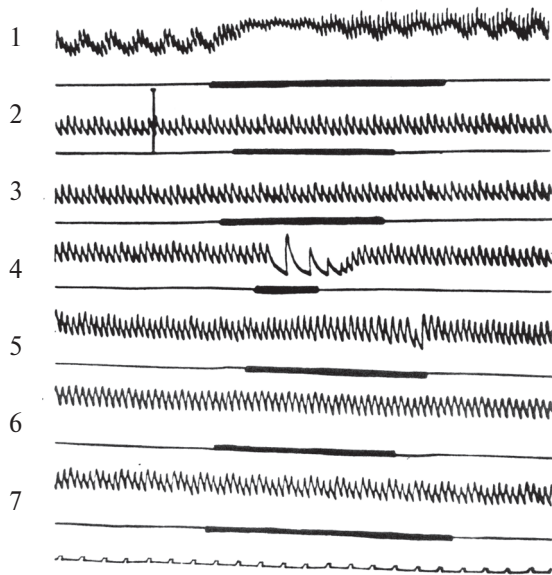


Рис. 2. Изменение частоты сердечных сокращений у морской свинки с предварительно (за 3 недели) перерезанным правым блуждающим нервом. 1,2 — раздражение правого звездчатого ганглия: 1 — до инъекции пропранолола, ускорение сердечных сокращений и повышение артериального давления, 2 — на фоне действия пропранолола, деятельность сердца без изменений. 3,4 — раздражение блуждающего нерва: 3 — правого, дегенерированного, деятельность сердца не изменяется, 4 — левого, интактного, обычное торможение. 5,6 — раздражение левого звездчатого ганглия: 5 — слабое торможение, 6 — торможение выключено атропином. 7 — раздражение левого блуждающего нерва — торможение также выключено. На каждом фрагменте (1-7) артериальное давление и нулевая линия с отметкой раздражения — более жирная часть линии. Отметка времени 1 с.

ктных животных, только лишь у 5 из них (14% — в 2-х случаях до введения орнида, в 3-х — на фоне действия орнида) удалось выявить тормозный эффект. Орнид, как известно, блокирует выброс катехоламинов симпатическими нервами при их возбуждении. У всех остальных 30 кроликов раздражение правого звездчатого ганглия вызывало учащение (с 270 ± 10 до 309 ± 11 уд/мин, 14%, $p < 0,001$) и усиление (по показателю $\Delta p/\Delta t_{max}$ на $17 \pm 1\%$, $p < 0,001$) сердечных сокращений. Артериальное давление возрастало незначительно — с 91 ± 3 до 98 ± 9 мм рт.ст.; 8%, $p > 0,2$.

В процессе проведения исследований обнаружили, что в случае расположения блуждающего нерва в 2-3 мм от звездчатого ганглия, раздражение последнего на фоне действия пропранолола или орнида всегда сопровождалось отрицательным хронотропным эффектом [18]. Если же блуждающий нерв находился в 6-9 мм от раздражающих электродов, работа сердца не изменялась. Подобные ситуации могли создавать в каждом опыте неограниченное число раз. Так, в одном из них раздражение правого звездчатого ганглия у инта-

ктного животного вызывало обычный положительный хроно- (с 225 до 257 уд/мин, 13,6%) и инотропный эффект ($\Delta p/\Delta t$: 4100-5200 мм/с, 26%). Такое же раздражение звездчатого ганглия на фоне действия орнида изменением работы сердца не сопровождалось, в то время как повторное раздражение (блуждающий нерв находился в 2-3 мм от электродов) вызывало значительное урежение сердечных сокращений (со 186 до 129 уд/мин., 30,6%). Эти факты свидетельствуют о том, что тормозный феномен по своему происхождению является вагусным, что подтверждается также исключением его с помощью атропина. На основании этих результатов мы предположили, что редко встречающееся торможение частоты сердечных сокращений при раздражении звездчатого ганглия у кроликов также является результатом возбуждения парасимпатических волокон блуждающего нерва, веточки которого анастомозируют с веточками звездчатого симпатического ганглия [18].

Для исследования механизмов осуществления тормозного феномена, выявляющегося в редких случаях, независимо от расположения блуждающего нерва относительно электродов, с помощью которых раздражали звездчатый ганглий, поставили опыты в хронических условиях с предварительной перерезкой и дегенерацией правого блуждающего нерва на 44 кроликах, правостороннюю ваготомию которым проводили за 2-4 недели до основной части эксперимента. Методической особенностью этих опытов являлось то, что вместо давления в левом желудочке сердца и его первой производной регистрировали импеданс передней стенки левого желудочка, что являлось критерием амплитуды сокращений и расслаблений левого желудочка и косвенным показателем силы его сокращений. Подсчитывали в этих опытах и частоту сердцебиений. Раздражение правого звездчатого ганглия у этих кроликов до введения фармакологических препаратов вызывало такой же, как и в острых опытах, положительный хронотропный эффект и увеличение изменений импеданса с $7,5 \pm 0,51$ до $11,4 \pm 0,82$ Ом (52%, $p < 0,001$), а такое же раздражение на фоне действия пропранолола и контрольное раздражение правого дегенерированного блуждающего нерва изменением работы сердца не сопровождалось ни в одном из 44 опытов, что свидетельствует о вагусном происхождении изучаемого феномена [18].

Таким образом, у собак и кроликов торможение деятельности сердца звездчатым ганглием встречается редко (у 11% и 14% особей, соответственно) и является следствием возбуждения парасимпатических волокон вагуса, анастомозирующих с веточками звездчатого ганглия или распространением петель раздражающего тока на блуждающий нерв. Это значит, что и холинергическая гипотеза о, так называемом, симпатическом торможении деятельности сердца в опытах на

собаках и кроликах не подтвердилась. Поскольку результаты наших опытов находились в явном противоречии с наблюдениями других исследователей [26, 28, 53], возникла необходимость продолжить изучение спорного вопроса на других видах животных.

Эти опыты, как и на кроликах, выполнены в острых (37 кошек и 28 морских свинок) и в хронических условиях эксперимента (12 кошек и 15 морских свинок) с предварительной перерезкой и дегенерацией правого блуждающего нерва (нерв перерезали за 2-4 недели до основной части эксперимента). В острых опытах в грудной полости препарировали, как правило, один правый звездчатый ганглий, в хронических — оба: и правый, и левый, при вскрытой грудной клетке и искусственном дыхании в обоих случаях. Исследования начали на морских свинках [17].

В первой, контрольной, серии острых опытов автор убедился в том, что раздражение звездчатого ганглия интактных морских свинок вызывает обычное ускорение сердечных сокращений с 222 ± 6 до 280 ± 11 уд/мин (26%, $p < 0,001$) и повышение артериального давления с 57 ± 4 до 82 ± 6 мм рт.ст. (43%, $p < 0,001$). Стимуляция же звездчатого ганглия на фоне фармакологического выключения симпатической нервной системы у 9-ти из 10-ти животных вызывала урежение сердцебиений со 160 ± 5 до 125 ± 4 уд/мин (22 %, $p < 0,001$), сопровождавшееся некоторым повышением систолического артериального давления с 51 ± 4 до 55 ± 6 мм рт.ст. (3%, $p > 0,1$) за счет эффекта Старлинга.

Во второй серии экспериментов на 9-ти животных выяснили, что торможение сердечной деятельности, развивающееся при раздражении звездчатого ганглия у морских свинок на фоне пропранолола, выключается ганглиоблокаторами. Полученные факты свидетельствуют о том, что это торможение осуществляется, действительно, преганглионарными волокнами звездчатого ганглия, синаптически связанными с внутрисердечными тормозными нейронами, которые могли быть либо холинергическими, либо какой-то иной природы.

Основываясь на этом предположении, поставили третью серию экспериментов на 10 морских свинках [16, 17]. В опытах выявили, что раздражение звездчатого ганглия на фоне действия пропранолола, как и следовало ожидать, вызывало торможение работы сердца, которое (рис. 3.5.), было не ярко выражено и выключалось атропином (рис.3.6.) — блокатором М-холинорецепторов, что подтвердило предположение о холинергической природе нейронов, тормозящих работу сердца при раздражении звездчатого ганглия. Однако, в отличие от других авторов [40, 43, 53], основываясь на результатах собственных опытов, выполненных на кроликах и собаках, мы полагали, что, так называемый, симпатический тормозный эффект осуществляется не с помощью преганглионарных симпатических,

а с помощью преганглионарных парасимпатических волокон блуждающего нерва, анастомозирующих с веточками звездчатого ганглия.

С целью выяснения происхождения преганглионарных тормозных нервных волокон звездчатого ганглия (симпатические или парасимпатические) поставили хроническую серию экспериментов на 15 морских свинках с предварительной перерезкой и дегенерацией правого блуждающего нерва [16, 17]. Закономерный исход всех опытов данной серии иллюстрируется несколькими фрагментами кимограммы одного из них (рис.2), где показано, что раздражение правого звездчатого ганглия, то есть, на стороне, где блуждающий нерв дегенерирован, до введения фармакологических препаратов (рис.2.1) у хронических животных вызывало обычный эффект ускорения. Такое же раздражение на фоне действия аденоблокаторов изменением работы сердца не сопровождалось (рис.2.2).

Причем, стимулирующий эффект был выключен пропранололом, а тормозный не выявлялся из-за того, что блуждающий нерв к моменту постановки основной части опыта был дегенерирован. Поэтому, естественно, что контрольное раздражение правого блуждающего нерва также не вызывало торможения сердечной деятельности (рис.2.3). В то время как раздражение левого блуждающего нерва, который перерезали только в момент постановки основной части опыта и сохраняли его в хорошем функциональном состоянии, оказывало обычное-тормозное влияние на работу сердца (рис.2.4). Весьма важным в этих опытах является тот факт, что раздражение левого звездчатого ганглия (рис.2.5) на фоне действия аденоблокаторов приводило к торможению сердцебиений, которое выключалось и ганглиоблокаторами, и атропином (рис.2.6); естественно, что выключался при этом и тормозный эффект левого блуждающего нерва (рис.2.7).

Таким образом, согласно нашим данным [9, 16, 17], торможение работы сердца, возникающее у морских свинок при раздражении звездчатого ганглия, является результатом возбуждения преганглионарных парасимпатических волокон блуждающего нерва, анастомозирующих с веточками звездчатого ганглия. В сердце, как известно, парасимпатические волокна образуют синаптические контакты с холинергическими нейронами. По-видимому, и в опытах на кошках тормозное влияние звездчатого ганглия на деятельность сердца осуществлялось с помощью парасимпатических веточек блуждающего нерва, анастомозирующих с веточками звездчатого ганглия [40, 43, 53].

С целью решения спорного вопроса о механизмах изучаемого явления, дальнейшие исследования проводили на кошках, еще и потому, что не исключалась возможность наличия разных механизмов осуществления тормозного эффекта у различных видов животных. Однако, результаты этих опытов практически

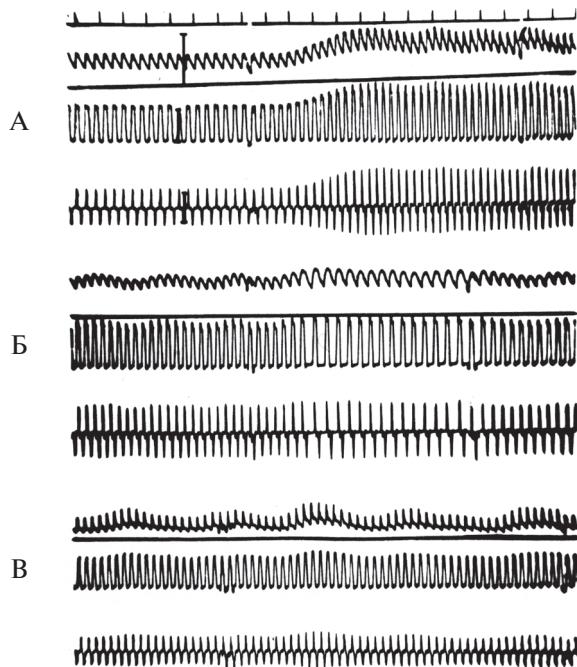


Рис. 3. Изменение деятельности сердца кошки при раздражении правого звездчатого ганглия в различных условиях. А — до инъекции орни-8, усиление и учащение, Б — на фоне действия орни-8, торможение, В — торможение выключено димеколином. На каждом фрагменте (А,Б,В) сверху вниз: артериальное давление в общей сонной артерии (шкала 50-150 мм рт.ст.), давление в левом желудочке сердца (шкала 0-100 мм рт.ст.) и его первая производная $\Delta p/\Delta t$ (шкала 4000 мм/с). Отметка времени вверху для всех фрагментов 1 с, отметка раздражения — штрих на каждом фрагменте.

совпали с предыдущими, поэтому приводим лишь их цифровые данные и иллюстрации.

В первой серии острых опытов (15 кошек) убедились в том, что, действительно, раздражение правого звездчатого ганглия в условиях фармакологического выключения симпатической нервной системы, но при интактной парасимпатической нервной системе, как правило, вызывает торможение сердечной деятельности (рис. 3 Б) [10, 12]. Наиболее четко оно было выражено при стимуляции сердечной веточки, которую чаще всего и раздражали в последующих экспериментах (в острых опытах — правого ганглия, в хронических — обоих).

Вторая серия острых опытов (11 кошек) поставлена с ганглиоблокаторами, третья (также 11 кошек) — с атропином, четвертая — хроническая (6 опытов с атропином, 6 опытов с ганглиоблокаторами) — в условиях дегенерации правого блуждающего нерва. Во всех сериях опытов раздражение звездчатого ганглия (в острых — правого, в хронических — левого) средней интенсивности (10 В) до введения фармакологических препаратов вызывало ускорение (с 177 ± 9 до 218 ± 11 уд/мин., 23%, $p < 0,001$) и усиление (на $38 \pm 3\%$, $p < 0,001$ по показателю $\Delta p/\Delta t$) сердечных сокращений и повы-

шение артериального давления со 129 ± 8 до 159 ± 8 мм рт.ст. (23%, $p < 0,001$, рис. 3 А), в то время как более сильные раздражения (20-30 В) в половине опытов приводили к тормозному эффекту [15].

При стимуляции же звездчатого ганглия (в острых — правого, в хронических — левого) в условиях фармакологического выключения симпатической нервной системы тормозный феномен выявлялся значительно чаще: у 46 животных из 49 наблюдалось урежение сердцебиений со 146 ± 7 до 108 ± 6 уд/мин (26%, $p < 0,001$), артериальное давление и сила сердечных сокращений практически не изменялись (рис. 3 Б). Торможение, как и в опытах на морских свинках, выключалось ганглиоблокаторами (рис. 3 В) и атропином или метацином. Торможение отсутствовало у хронических кошек при раздражении правого звездчатого ганглия, то есть на стороне дегенерированного вагуса. В то время, как стимуляция левого звездчатого ганглия на фоне действия орни-8 или пропранолола у этих же хронических кошек, где блуждающий нерв хотя и перерезался во время острой части опыта, но находился в хорошем функциональном состоянии, сопровождалось угнетением сердечной деятельности, которое, естественно, выключалось и ганглиоблокаторами, и атропином.

Таким образом, большое число острых и хронических опытов, большое число изученных реакций сердца, применение различных фармакологических препаратов, а также однозначность полученных результатов позволили нам сделать убедительный вывод о механизмах осуществления торможения деятельности сердца, возникающего при раздражении симпатического нерва: тормозный эффект является результатом возбуждения парасимпатических волокон блуждающего нерва, анастомозирующих с веточками звездчатого ганглия [10-12, 15-18]. В сердце же, как известно, парасимпатические волокна образуют синаптические контакты с холинергическими нейронами. Возбуждение же симпатических преганглионарных и постганглионарных нервных волокон оказывает только стимулирующее влияние на сердце. Симпатический нерв мог бы оказывать двойное влияние на сердце (замедляющее и ускоряющее) только при наличии его тонуса. Однако, согласно сложившимся представлениям, тонус симпатического нерва практически не выражен. Хотя имеются и противоположные данные, свидетельствующие о том, что тонус симпатического нерва выражен достаточно хорошо. Поэтому следующий раздел нашего обзора посвящен именно этому вопросу.

4. Тонус симпатических нервов и торможение деятельности сердца

Наличие или отсутствие тонуса нерва играет исключительно важную роль в осуществлении приспособ-

бительных регуляторных реакций — в случае наличия тонуса, один и тот же нерв может оказывать двоякое (угнетающее и стимулирующее) влияние на орган. В частности, при увеличении тонуса симпатического нерва наблюдалось бы учащение, а при понижении тонуса нерва — урежение частоты сердечных сокращений. Однако наличие и степень выраженности тонуса симпатической нервной системы для сердца дискутируется [24].

Большинство исследователей считает, что в отличие от ярко выраженного тонуса вагуса, тонус симпатикуса выражен слабо или совсем не наблюдается [3]. Это подтверждается, в частности, результатами опытов, в которых обнаружено, что выключение симпатической нервной системы резерпином или пропранололом [32] уменьшает степень выраженности атропиновой и ваготомической тахикардии у собак и кошек лишь незначительно. Выключение симпатической нервной системы пропранололом у интактных собак и людей либо не изменяло частоту сердечных сокращений [42], либо снижало ее также незначительно [33].

Однако имеется и противоположное мнение — тонус симпатической нервной системы выражен достаточно хорошо. Это заключение также базируется на экспериментальных данных. В частности, сообщается [22], что подавление активности симпатической нервной системы у собак уменьшает частоту сердечных сокращений с 100 до 60 уд/мин, то есть на 40%. Это постоянное влияние симпатического нерва называется его тонусом, отмечают авторы. Но в состоянии покоя тонус блуждающего нерва преобладает над тонусом симпатического нерва, поскольку ритм полностью денервированного сердца (собственный ритм) существенно выше, чем интактного [22]. Близкие к этим результаты получены и другими исследователями также в опытах на собаках, частота сердечбиений у которых после инъекции пропранолола — блокатора бета-адренорецепторов, — уменьшалась на 25% [55].

О наличии тонуса симпатической нервной системы свидетельствуют и эксперименты, выполненные в условиях наркоза при температуре 20-25°C на серебристом каресе, частота сердечбиений у которого после блокады бета-адренорецепторов пропранололом (1 мг/кг) уменьшилась на 22% [29]. У этих животных обнаружена с помощью флюоресцентного метода адренергическая иннервация в стенках всех камер сердца [29]. По мнению некоторых авторов, наибольшим симпатическим тонусом обладают кролики, крысы, куры.

О наличии тонуса симпатических нервов свидетельствуют и некоторые наблюдения на людях. Так, например, блокада правого звездчатого узла у 17 обследованных лиц вызывала уменьшение частоты сердечных сокращений, в среднем, с 80 до 69 в минуту, левого — не вызывала столь выраженной брадикардии [50].

Таким образом, противоречивость цитированных

данных побудила нас продолжить эти исследования с целью уточнения степени выраженности тонуса симпатических нервов и их роли в регуляции деятельности сердца. При постановке собственных опытов мы уделяли особое внимание условиям выполнения конкретного эксперимента (острые или хронические опыты, дозировки фармакологических препаратов, эмоциональное напряжение подопытного животного и т.п.), поскольку ранее, при изучении механизмов вагусного ускорения сердцебиений, мы обнаружили у различных исследователей ряд методических недостатков, устранение которых помогло решить проблему с вагусным ускорением сердечных сокращений.

В первой серии собственных экспериментов, посвященных изучению тонуса симпатикуса, на 46 животных разных видов (голуби, крысы, морские свинки, собаки) определяли оптимальные дозы фармакологических агентов, надежно выключающих симпатическую и парасимпатическую нервную систему. Только в этом случае можно сделать убедительные выводы о степени выраженности тонуса того или иного отдела вегетативной нервной системы. Звездчатый ганглий или его сердечные веточки раздражали в грудной клетке до и после инъекции орнида — 5-30 мг/кг и индерала — 0,5-3,0 мг/кг. Подбирали дозу препарата, при которой раздражение нерва не ведет к изменению деятельности сердца. Блуждающий нерв раздражали в области шеи [14].

Чтобы судить о тонусе симпатического нерва, парасимпатический должен быть надежно заблокирован.

В опытах установили, что орнид надежно блокирует симпатическую нервную систему только в дозах 20-30 мг/кг, а индерал — 1-3 мг/кг. Причем, у морских свинок симпатический нерв надежно блокируется индералом при внутривенном его введении в количестве 1 мг/кг, а у голубей близкий к этому блокирующий эффект достигается дозой 2-3 мг/кг, но при внутримышечном введении [14]. Если доза препарата окажется недостаточной, то вывод, сделанный на основании полученных в эксперименте результатов, будет ошибочным.

Парасимпатический тормозный эффект раздражения блуждающего нерва у голубей выключается метацином-блокатором М-холинорецепторов, вводимом в дозе 3 мг/кг внутримышечно, а у собак — 0,5 мг/кг при внутривенном или подкожном (в холку) введении. Однако тормозный эффект естественной импульсации полностью устраняется у голубей внутримышечной инъекцией метацина 2 мг/кг, о чем свидетельствует увеличение частоты сердечных сокращений с 188 ± 13 до 376 ± 19 (100%, $p < 0,001$) с возрастанием вводимой дозы метацина только в диапазоне от 0,03 до 2 мг/кг, а дальнейшее увеличение дозы вводимого метацина до 3 мг/кг не вызывает дополнительного учащения сердцебиений (49 животных). Показатели частоты сердцебиений снимали

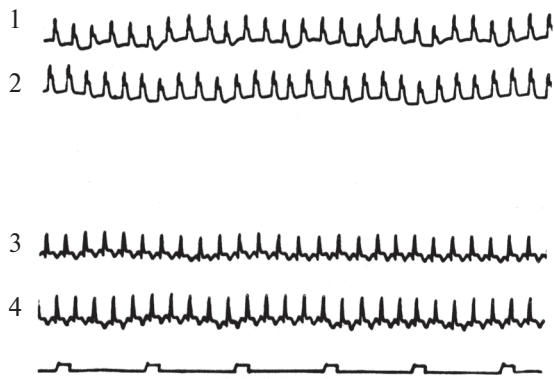


Рис. 4. Частота сердечных сокращений у крысы (1, 2) и морской свинки (3, 4) в условиях хирургической стадии уретанового наркоза: 1, 3 — до инъекции орнида, 2, 4 — на фоне действия орнида (без изменений). Везде запись ЭКГ, отметка времени 1 с.

через 10-15 минут после инъекции индерала или метацина и через 20-30 минут после введения орнида — время, достаточное для блокады симпатической и парасимпатической нервной системы указанными фармакологическими препаратами, о чем судили по отсутствию изменений частоты сердечных сокращений при раздражении нерва в эти сроки и позже [14]. Только после определения оптимальных доз препаратов, блокирующих симпатическую и парасимпатическую нервную системы, и определения времени их действия, приступили непосредственно к исследованию тонуса симпатической нервной системы.

С этой целью в экспериментах на 16-ти белых беспородных крысах и 10-ти морских свинок в условиях уретанового наркоза (1,5-2,0 г/кг, внутривенно) без хирургических вмешательств выявили, что блокада симпатической нервной системы орнидом (30 мг/кг, внутривенно) не изменяла частоту сердечных сокращений у морских свинок (рис. 4.3, 4.4) — до инъекции орнида она составляла 315 ± 7 уд/мин, на фоне действия орнида — 317 ± 8 уд/мин, $p > 0,5$ и несколько увеличивала частоту сердечных сокращений у крыс (рис. 4.1 и 4.2): с 309 ± 16 до 327 ± 17 уд/мин (6%, $p > 0,5$), но это различие недостоверно, причина его обсуждается ниже [14]. При наличии тонуса симпатической нервной системы блокада этого нерва, естественно, должна была бы уменьшить частоту сердечных сокращений, а не увеличить.

Это нашло свое объяснение в 22 опытах с раздражением блуждающего нерва у крыс, морских свинок и голубей, в которых обнаружили, что у голубей орнид также надежно выключает блуждающий нерв, как и симпатический. Поэтому у голубей после введения орнида возникает учащение сердечных сокращений. А у крыс и морских свинок тормозное влияние, по крайней мере, при раздражении блуждающего нерва, не ослабевало после введения орнида. Однако при естест-

венной импульсации не исключено, что орнид незначительно ослабляет тормозное влияние блуждающего нерва на деятельность сердца и у крыс, что и могло привести к незначительному учащению сердцебиений вследствие частичного уменьшения тормозного тонуса вагуса [13, 14].

Считают, что крысы относятся к группе животных (кролики, крысы, куры), обладающей наибольшим симпатическим тонусом. Однако, в наших опытах выключение симпатической нервной системы при интактных блуждающих нервах не уменьшило частоту сердцебиений, что свидетельствует об отсутствии тонуса симпатической нервной системы у крыс. Поскольку интактная парасимпатическая нервная система могла повлиять на результат опытов, следующую серию экспериментов поставили на 8-ми крысах после предварительной перерезки обоих блуждающих нервов, то есть в условиях, когда частота сердечных сокращений у подопытных животных после инъекции орнида могла изменяться только за счет выключения симпатической нервной системы [14]. В опытах выявили, что ваготомия, сама по себе, увеличивала частоту сердцебиений с 338 ± 19 до 469 ± 11 уд/мин (39 %, $p < 0,001$), что свидетельствует о выраженном тормозном тонусе блуждающего нерва у крыс. Последующее надежное выключение симпатической нервной системы орнидом (30 мг/кг) уменьшало частоту сердечных сокращений у ваготомизированных крыс всего лишь с 469 ± 11 до 449 ± 19 уд/мин (5%, $p > 0,1$), что также свидетельствует об отсутствии тонуса симпатической нервной системы у крыс (рис. 5.3, 5.4, 5.5).

Поскольку известно, что наркоз может существенно изменить тонус ЦНС и, естественно, вегетативной нервной системы, для уточнения степени выраженности тонуса симпатического нерва дальнейшие исследования выполняли в хронических условиях без каких-либо хирургических вмешательств и без наркоза (регистрировали только ЭКГ). Подопытным животным делали инъекции только фармакологических препаратов, выключающих симпатический или парасимпатический отдел вегетативной нервной системы. В этих экспериментах животные находились в естественной позе в спокойном состоянии в условиях, исключающих их движения: собака — в станке в лямках, голубь — в «гнезде» из ваты, не туго забинтованный поперек тела. Регистрацию ЭКГ проводили, когда животное в опыте находилось абсолютно спокойным, а ритм сердца устойчивым (подробнее методику см. [13]). Только в подобных условиях можно получить надежные результаты о наличии или отсутствии тонуса вегетативных нервов. В каждом эксперименте контрольную регистрацию ЭКГ осуществляли многократно в течение 20-40 минут до установления стабильного фона частоты сердечных сокращений на возможно низком уровне, после чего вводили фармакологические препараты.

В опытах выявили [21], что инъекция пропранолола (2-3 мг/кг) 11-ти голубям уменьшала частоту сердечных сокращений у них с 143 ± 8 до 134 ± 10 уд/мин (6%, $p > 0,2$). Инъекция орнида 11-ти собакам уменьшала частоту сердцебиений у них с 95 ± 4 до 90 ± 5 уд/мин (5%, $p > 0,2$).

Для получения более надежных результатов последнюю серию экспериментов выполнили на 7-ми голубях и 9-ти собаках в условиях предварительной блокады парасимпатической нервной системы с помощью метацина. В экспериментах обнаружили, что инъекция метацина, сама по себе, весьма сильно увеличивала частоту сердечных сокращений и у голубей — с 147 ± 9 до 389 ± 33 уд/мин (165%, $p < 0,001$, рис. 5.2), и у собак — с 89 ± 6 до 248 ± 11 уд/мин (179%, $p < 0,001$, рис. 5.5), что свидетельствует о ярко выраженном тоне блуждающего нерва у этих животных. Последующая блокада симпатической нервной системы индералом на фоне действия метацина у голубей уменьшила частоту сердечных сокращений всего лишь с 389 ± 33 до 366 ± 34 уд/мин (6%, $p > 0,2$, рис. 5.3), а у собак орнидом — с 248 ± 11 до 236 ± 14 уд/мин (5%, $p > 0,1$, рис. 5.6). Результаты этих опытов, во-первых, подтверждают наличие ярко выраженного тона блуждающего нерва и у голубей, и у собак, а во-вторых, свидетельствуют о том, что тонус симпатической нервной системы у этих животных практически не выражен [14]. В действительности же уменьшение частоты сердечных сокращений вследствие выключения симпатической нервной системы у собак и голубей совсем не наблюдалось. Дело в том, что в специальных опытах на 8-ми голубях и 9-ти собаках мы обнаружили, что частота сердечных сокращений после инъекции им атропина в интервале 15-25 мин уменьшается сама по себе и без выключения симпатической нервной системы. Так, в интервале 15-25 мин у голубей она снижалась на 17 сокращений за минуту, а у собак — на 6; в интервале 10-15 минут после инъекции подопытным животным атропина частота сердечных сокращений более стабильна, а в последующем она постепенно уменьшается.

Значительное (на 20-40%) уменьшение частоты сердечных сокращений у собак и рыб, наблюдавшееся в опытах других исследователей [22, 29], согласно нашим данным, является следствием не выключения симпатической нервной системы, а результатом влияния условий эксперимента и, в частности, действия наркоза, оперативных вмешательств, возможной гипотермии. Если симпатическая нервная система блокировалась после перерезки блуждающих нервов или их блокады атропином, вызывающих тахикардию, то надо учитывать, что эта тахикардия с течением времени уменьшается и сама по себе, без введения симпатолитиков.

Таким образом, в покое тонус симпатических нервов для сердца не выражен.

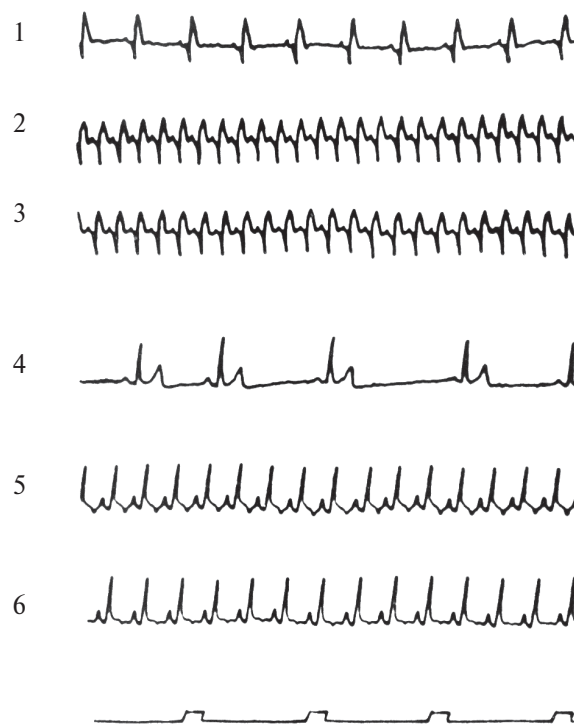


Рис. 5. Изменение частоты сердечных сокращений у бодрствующих голубя (1,2,3) и собаки (4,5,6) без наркоза, находящихся в спокойном состоянии. 1,4 — фон, 2,5 — после инъекции метацина — ярко выраженное учащение сердечных сокращений, 3 — после инъекции индерала (без изменений), 6 — после инъекции орнида (незначительное урежение), везде запись ЭКГ, отметка времени 1 с.

Симпатическая нервная система (вследствие отсутствия тона для сердца) в покое не оказывает влияния на частоту и силу сердечных сокращений. Сложившееся ранее представление о роли симпатической нервной системы в регуляции деятельности сердца остается в силе. В спокойном состоянии организма частота и сила сердечных сокращений определяется степенью выраженности тона блуждающего нерва и гуморальными агентами. Однако при физическом и эмоциональном напряжении работа сердца увеличивается, вследствие уменьшения тормозного тона блуждающего нерва, возбуждения симпатической нервной системы и выброса в кровь дополнительного количества биологически активных веществ и, в первую очередь, — катехоламинов.

Таким образом, в обзоре проанализированы не только материалы о «симпатическом» торможении деятельности сердца (раскрыт механизм феномена, который активно изучался на протяжении полувека), но проанализированы новые факты о роли α -адренорецепторов и тона симпатикуса в регуляции работы сердца, что обеспечило более надежный вывод о механизме, так называемого, симпатического торможения работы сердца.

Литература

1. Бабминдра В.П. Нейрогенная организация вегетативных ганглиев. - В кн.: Физиология вегетативной нервной системы (руководство по физиологии)//Л.: 1981, с.35-65.
2. Денисенко П.П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах// М.: Медицина, 1980, - 292 с., ил.
3. Конради Г.П. Значение эфферентной иннервации сердца. - В кн.: Физиология кровообращения. Физиология сердца// Л.: Наука, 1980, с.400-411.
4. Мейер С. Влияние катехоламинов на метаболизм сердечной мышцы. В кн.: Метаболизм миокарда//М., 1975, с.268-286.
5. Мячина Л.Я. Адренергические и холинергические структуры сердца. - В сб.: «Закономерности морфогенеза скелетной и сердечной мускулатуры»//Куйбышев, 1980, с.118-123.
6. Ноздрачев А.Д. Общий курс физиологии человека и животных// М.: «Высшая школа», 1991, т. 2, 528 с., ил.
7. Павлов И.П. Центробежные нервы сердца (1883). - Полное собрание соч. М.-Л., т.1, 1951, с.87-217, 419-457.
8. Смирнов В.М. Механизм торможения работы сердца симпатическим нервом. - В кн.: Центральная регуляция кровообращения IV Всес.симп / Киев, 1981, с.114-115.
9. Смирнов В.М. Механизмы двоякого влияния симпатического и парасимпатического нервов на функции внутренних органов //Автореферат, Минск, 1984, 38 с.
10. Смирнов В.М. Механизм тормозного влияния звездчатого ганглия на деятельность сердца// Бюлл. эксп. биол. и мед., 1985, т. XCIX, N 4, с.390-392.
11. Смирнов В.М. Торможение деятельности сердца звездчатым ганглием//Кардиология, 1985, т.25, N 8, с. 69-72.
12. Смирнов В.М. Механизм торможения деятельности сердца звездчатым ганглием у кошек и морских свинок// Физиол. журн. СССР, 1986, т.72, N 1, с.104-108.
13. Смирнов В.М. Парасимпатическое происхождение атропиновой и метопрололовой тахикардии // Кардиология, 1991, т.31, N1, с.5-8.
14. Смирнов В.М. Исследование тонуса симпатической нервной системы // Бюлл.эксп.биол. и мед., 1993, N 5, с.451-453.
15. Смирнов В.М., Поляков С.Э. Существует ли симпатическое торможение работы сердца у кошек. - В кн.: Регуляция деятельности сердца и коронарного кровообращения// Тр.П МОЛГМИ, т. 83, сер.: физиол. М., в.2, 1977, с.130-136.
16. Смирнов В.М., Пригарина А.Э. Торможение сердечной деятельности у некоторых видов животных при раздражении симпатического нерва. - В кн.: Проблемы сравнительной электрокардиологии/ Всес. симп. Сыктывкар, 1979, с.187.
17. Смирнов В.М., Пригарина А.Э. Анализ механизмов торможения работы сердца симпатическим нервом. - В кн.: Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины // Тр. П МОЛГМИ, т. CXXIX, сер.: биолог., в. 3, М., 1979, с.131-132.
18. Смирнов В.М., Лычкова А.Э., Лычков А.А. Исследование регуляции сердечной деятельности звездчатым ганглием у собак и кроликов// Физиол.журн.СССР, 1983, т.69, N 11, с. 1509-1511.
19. Сосунов А.А., Афонская Н.И., Острогорский Ю.М., Смирнова С.Ю. Гистохимическое исследование адренергической иннервации сердца при экспериментальном инфаркте миокарда, леченном внутривенным введением нитроглицерина// Кардиология, 1982, т.22, N 3, с.109-113.
20. Фролькис В.В. Эффекты раздражения сердечных нервов. - В кн.: Физиология кровообращения. Физиология сердца// Л., 1980, с.350-363.
21. Чинкин А.С. Соотношения адреналин: норадреналин и альфа-: бета - адренорецепторы в миокарде и адренергические хроно- и инотропные реакции при экстремальных состояниях и адаптации// Успехи физиологических наук, 1992, т. 23, № 3, с. 97 - 103.
22. Шмидт Р. и Тевс Г. Физиология человека, М.: Мир, 1976, т.2, 641с., ил.
23. Эккерт Р., Рэнделл Д., Огастин Дж. - Физиология животных, т.1 //М.: «Мир», 1991, 285 с.; ил.
24. Battarbee Harold D., Zavec James H., Betzing Kenneth W. Vagal and sympathetic components of the heart rate reflex in chronic portal vein stenosis// Amer. J. Physiol., 1995, - 296, № 6, Pt 1, p. 892-901.
25. Burn J. N. The release of norepinephrine from the sympathetic postganglionic fiber//Bull. Johns Hopkins Hospital., 1963, v.112, N 4, p. 167-182.
26. Burn J. N. The function of acetylcholine released from sympathetic fibres// Clin. Exp. Pharmacol., 1977, v.4, N 1, p.59-100.
27. Burn J. N., Rand M. J. Sympathetic postganglionic mechanism. - Nature, (London), 1959, v.184, N 4681, p. 163-165.
28. Burn J. N., Rand M. J. A new interpretation of the adrenergic nerve fiber // Advances Pharmacol., 1962, v. 1, p.1-30.
29. Cameron John S. Autonomic nervous tone and regulation of heart rate in the goldfish. Carasius auratus// Comp.Biochem. and physiol., 1979, v.63, N 2, p. 341-349.
30. Conlon Kelly, Collins Tanya, Kidd Cecil. Modulation of vagal actions on heart rate produced by inhibition of nitric oxide synthase in the anaesthetized ferret//Exp. Physiol., 1996, - 81, № 3, p. 547-550.
31. Cyon E.F., Ludwig C. 1866. Die Reflexe eines der sensiblen Nerven des Herzens auf die motorischen Nerven der Blutgefäße. Leipzig.
32. Donald., Samueloff S., Ferguson D. Mechanism of tachycardia caused by atropin in conscious dogs//Am. J. Physiol., 1967, v.312, N 4, p.901-910.
33. Ekblom B., Kilbom A., Soltisac J. Physical training, bradycardia and autonomic nervous system// Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1973, v.32, N 3, p. 215-256.
34. Endoh M., Schumann H.-J., Krappitz N., Hillen B. Alpha-adrenoceptors mediating positive inotropic effects on the ventricular myocardium: some aspects of structure-activity relationship of sympathomimetic amines// Jap. J. Pharmacol., 1976, v.26, N 2, p.179-190.
35. Furness J.B., Iwayama T. The arrangement and identification of axons innervating the vas deferens of the guinea-pig// J. Anat., 1972, v.113, N 2, p.179-196.
36. Furnival C., Linden R.Y., Snow H.M. Chronotropic and inotropic effects on the dog heart of stimulating the efferent cardiac sympathetic nerves// J. Physiol., 1973, v.230, N 1, p.137-159.
37. Goldstone B.M., Windham C.H. Cardiac adaptation to exercise// Pflug. Arch., 1967, Bd. 295, N 1, p.15-29.
38. Hirst G.D.S., Bramich N.J., Cousins H.M., Edwards F.R. Sympathetic neuro-effector transmission to pacemaker cells of the toad heart: Abstr. Symp. Physiol. Soc. «Diversity and Plast. Autonom. Func», Leeds, 1996 // J. Physiol. Proc., 1996, - 497, p. 29-39.
39. Hogan N.A., Casadei B., Paterson D.J. The nitric oxide donor molsidomine can increase heart rate independent of changes in arterial blood pressure in anaesthetized rabbits: Pap. Sci. Meet. Physiol. Soc., London, 6-8., 1997// J. Physiol. Proc., 1997, - 505, p. 19.
40. Juhas-Nagy A., Szentivanyi M. Separation of cardioaccelerator and coronary vasomotor fibres in the dog // Amer.J.Physiol., 1961, v.200, N 1, p.125-129.
41. Kato G., Ito S., Sakakibara R. Fibre analysis of the cardiac sympathetic nerve // Jap.J.Physiol., 1958, b, v.8, N 1, p.76-82.
42. Keroes J., Ecker R., Rappoport E. Ventricular function over the exercising dog// Circul. Res., 1969, v.25, N 5, p.557-567.
43. Kiss E., Szentivanyi M. Über der segmentalen Ursprung der durch das Ganglion stellatum verlaufenden proganglionaren sympathischen Fasern// Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 1957, v.11, F.3-4, S.339-345.
44. Mentel J., Kapeller K., Polongi S. Observation of small intenseli. Fluorescent cells in the inferior ganglion of cats with an interrupted adrenal blood supply// Folia morho; (CSSR), 1981, 29, 2, p.134-135.
45. Minneman K.P. Adrenergic receptor molecules Neurotransmitter Receptors // Pt 2. L.: Chapman and Hall, 1981, p.185-268.
46. Norris J.E., Wurster R.D. Inotropic responses of the canine heart during stimulation of cervical and thoracic anterior roots//Fed. Proc., 1974, v.33, N 3, part 1, p. 444.
47. Posner P., Larrar E.L., Rambert C.R. Inhibitory effects of catecholamines in canine cardiac Purkinje fibres// Amer. J. Physiol.,

- 1976, v.231, N 5, part 1, p.1415-1420.
48. Pradhan S. The adrenergic receptors in the cardiovascular system of the frog// Indian J.Med.Scl., 1971, v.25, N 3, p. 170-174.
49. Rabinowitz B., Chuk L., Kligerman M., et al. Positiv inotropic effects of methoxamine: evidence for alpha-adrenergic receptors in ventricular miocardium // Amer. J. Physiol., 1975, v.229, N 3, p. 582-585.
50. Rogers M.C., Batti G., McPeck B. et al. Lateralization of sympathetic control of the human sinus node: ECG changes of stellate ganglion block // Anesthesiology, 1978, v.48. N 2, p. 139-141.
51. Schumann H.-J. Alpha-adrenoceptors on the mammalian heart // Jap. J. Pharmacol., 1978, v.28, Suppl., p.4P-5P.
52. Sporrang B., Ehinger B., Falk B., Persson N. Distribution and interrelation of adrenergic and cholineesterase - containing nervo-terminals within different parts of the heart // Proc. 10th Int.Congr.Apat and 8th Ann.Meet.Jap.Assoc.Anat. Tokio, 1975, p. 41.
53. Szentivanyi M., Kiss E. Uber die preganglionare sympathische Innervation des Herzens// Acta. Physiol. Scl., 1956, v.10, N 2-4, S. 337-347.
54. Tanaka Hikaru, Matsuda Tomoyuki, Adachi Mika, Shigenobu koki. Effect of sympathectomy on inotropic responsiveness to -adrenoreceptor stimulation in developing mouse myocardia// Can. J. Physiol. and Pharmacol., 1995, -73, № 9, p. 1285-1288.
55. Urtuhaler F., Millar F., Burgess M., James M. Comparative dependence on adrenergic neural tone by automaticity in the sinus node// Pharm.Exp.Therap., 1973, v.187, N 2, p. 269-279.
56. Vatner S.F., Higgins C.B., Braunwald E. Sympathetic and parasympathetic components of reflex tachycardis induced by hypotension in conschious dogs with and without heart failwe// Cardia. vasc. Res., 1974, v. 8, N 2, p. 153-161.
57. Waxman Menashe B., Asta John A., Cameron Douglas A. Paradoxical bradycardia (vasodepression reaction) induced by inferior vena cava occlusion: The role - and -adrenergic receptors and their interaction//Can. J. Physiol. and Pharmacol., 1994, - 72, № 11, p. 1277-1287.
58. Whitsett J.A., Pollinger J., Matz S. Beta adrenergic receptors and catecholamine sensitive adenylate cyclase in developing rat ventricular myocardium effects of thyroid status//Pediatr.Res., 1982, v.16, p.463-469.
59. Williamson Anthony P., Seifen Ernst, Lindemann Jon P., Kennedy Richard H. α_1 -Adrenergic receptor mediated positive chronotropic effect in right atria isolated from rats// Can. J. Physiol. and Pharmacol., 1994, - 72, № 12, p. 1574-1579.

Поступила 19/12-2003