

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**ИССЛЕДОВАНИЯ В ХРОНИЧЕСКИХ ЭКСПЕРИМЕНТАХ РОЛИ ТОНУСА СИМПАТИЧЕСКОГО НЕРВА В РЕГУЛЯЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЦА****Смирнов В. М.**

Кафедра физиологии Российского государственного медицинского университета, Москва.

В последние годы появились экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что симпатический нерв оказывает постоянное (тоническое) стимулирующее влияние на деятельность сердца, что противоречит сложившимся (классическим) представлениям о регуляции деятельности сердца симпатическим нервом. Однако полученные нами экспериментальные данные в условиях хронического эксперимента с блокадой симпатической и парасимпатической нервной системы фармакологическими препаратами, напротив, подтверждают классические представления об отсутствии тонического влияния симпатического нерва на сердце. Снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в опытах других исследователей, согласно нашим данным, является результатом действия условий эксперимента (вид и глубина наркоза, возможная гипотермия, длительность эксперимента, вид фармакологических препаратов). ЧСС, в отличие от тонуса кровеносных сосудов, определяется в покое степенью выраженности тонуса блуждающего нерва и гуморальными веществами, циркулирующими в крови. Классические представления об отсутствии тонуса симпатических нервов для сердца остаются в силе.

Ключевые слова: сердце, симпатический нерв и его тонус, регуляция.

Изменение тонуса вегетативных нервов, в случае его наличия, сопровождается двояким эффектом в деятельности регулируемого органа: угнетением или усилением его функции. В частности, при увеличении тонуса симпатического нерва наблюдалось бы учащение, а при понижении его тонуса - урежение ЧСС. Однако, наличие тонуса симпатического нерва для сердца признается не всеми авторами [5]. Большинство исследователей считает, что, в отличие от ярко выраженного тонуса вагуса, тонус симпатикуса для сердца выражен слабо или совсем не наблюдается [1, 2]. Это подтверждается, в частности, результатами опытов, в которых обнаружено, что выключение симпатической нервной системы резерпином или пропранололом [7, 9] 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 ЧСС [11], либо снижало ее также незначительно [8].

Имеется и противоположное мнение - тонус симпатического нерва для сердца выражен достаточно хорошо. В частности, о наличии тонуса симпатической нервной системы свидетельствуют эксперименты, выполненные в условиях наркоза при температуре 20-25°C на серебристом каресе, ЧСС у которого после блокады бета-адренорецепторов пропранололом (1 мг/кг) уменьшилась на 22% [6]. У этих животных обнаружена с помощью флуоресцентного метода адренергическая иннервация в стенках всех камер сердца [6]. По мнению некоторых авторов [10], наиболее ярко выражен тонус симпатического нерва у кроликов, крыс и кур. Более убедительные экспериментальные данные получили другие исследователи [4]: они наблюдали при подавлении активности симпатической нервной системы у собак уменьшение ЧСС 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 [4]. Близкие к этим результаты получены и другими исследователями, также в опытах на собаках, ЧСС у которых после инъекции пропранолола - блокатора бета-адренорецепторов, уменьшалась на 25 % [12].

Таким образом, противоречивость цитированных данных побудила нас продолжить эти исследования с целью уточнения степени выраженности тонуса симпатического нерва и его роли в регуляции деятельности сердца.

Материалы и методы

Поскольку известно, что наркоз может существенно изменить тонус ЦНС и, естественно, вегетативной нервной системы, для уточнения степени выраженности тонуса симпатического нерва исследования выполнялись 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 экспериментах животные находились в естественной позе в спокойном состоянии в условиях, исключающих их движения [7].

Опыты выполнены на 82-х голубях и 38-ми собаках. Фармакологические препараты вводили голубям внутримышечно, собакам - подкожно (в холку). Парасимпатическую нервную систему выключали атропином или метацином (2-3 мг/кг), симпатическую - пропранололом (1-3 мг/кг) или орнидом (20-30 мг/кг). Эти дозы фармакологических препаратов, как показали наши исследования, надежно блокируют симпатическую и парасимпатическую нервную систему.

Голубей фиксировали бинтованием поперек тела так, что крылья и лапки были не туго прижаты к телу, а голо-

ва, шея и хвост оставались свободными. Забинтованного голубя помещали в естественной позе в небольшое выкопанное из ваты углубление в виде гнезда. Голубь был отгорожен от экспериментатора небольшим экраном. Собака фиксировалась лямками и стояла в станке рядом с экспериментатором.

Протяжку бумаги на регистраторе включали и выключали бесшумно с помощью прижимных роликов лентопротяжного механизма, мотор которого работал непрерывно во время всего опыта. Возникающий при этом постоянный небольшой фоновый шум уменьшал помехи других слабых звуковых сигналов, проникающих в лабораторию.

В каждом опыте контрольную регистрацию ЭКГ осуществляли многократно в течение 20-40 минут, до установления стабильной ЧСС на возможно низком уровне, когда животное находилось в опыте спокойным. Спустя 10-15 минут от начала регистрации низкой устойчивой ЧСС, вводили фармакологические препараты, выключающие симпатический или парасимпатический отдел вегетативной нервной системы. Особенностью хронических экспериментов, выполненных без наркоза и оперативных вмешательств, являлось также и то, что, наряду с атропином, для выключения блуждающего нерва применяли метацин, который, как известно, является более сильным блокатором М-холинорецепторов и не проникает через гематоэнцефалический барьер, что исключало центральное действие препарата, в отличие от атропина.

Контрольную серию опытов выполняли в условиях хирургической стадии уретанового наркоза (1,5-2 г/кг, внутривенно).

В контрольных опытах в условиях хирургической стадии уретанового наркоза, искусственной вентиляции легких препаровали симпатические нервы в грудной полости. Грудную полость вскрывали посредством продольного разреза грудины на фоне искусственного дыхания. На шее препарировали и на уровне гортани перерезали оба блуждающих нерва. В грудной полости препарировали правый звездчатый ганглий. Для доступа к ганглию в опытах на крысах и морских свинках перевязывали и пересекали плечеголовную артерию и головную полую вену. Находили звездчатый ганглий, который расположен у основания 1-2 ребра и препаровали его веточки. Ускорители сердца у птиц формируются из первого грудного симпатического ганглия и проходят отдельными веточками к сердцу, где и образуют с волокнами блуждающего нерва сплетения. При препаровке ускорительных нервов у голубей, мы рассекали кожу (предварительно выщипав перья) вокруг боковых и нижнего краев правой лопатки, тупым путем расслаивали мышцы, соединяющие лопатку с ребрами; лопатку с помощью лигатуры, прикрепленной к нижнему краю, отводили на 40-60° относительно оси туловища, иссекали третье ребро. Искомый нерв, как правило, обнаруживали под вторым ребром. Препаровку и перерезку блуждающих нервов у подопытных жи-

вотных производили на шее. При этом мышечная ткань не повреждалась.

Результаты и обсуждение

В первой контрольной (острой) серии собственных экспериментов, посвященных изучению тонуса симпатического нерва, на 10-ти голубях и 9-ти собаках определяли оптимальные дозы фармакологических препаратов, 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.

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 - 2-3 мг/кг. Если доза препарата окажется недостаточной, то вывод, сделанный на основании полученных в эксперименте результатов, будет ошибочным.

Парасимпатический тормозной эффект раздражения блуждающего нерва у голубей выключается метацином-блокатором М-холинорецепторов, вводимым в дозе 3 мг/кг внутримышечно, а у собак - 0,5 мг/кг при внутривентральном или подкожном (в холку) введении. Однако тормозной эффект естественной импульсации полностью устраняется у голубей внутримышечной инъекцией метацина 2 мг/кг, о чем свидетельствует увеличение частоты сердечных сокращений с 88 ± 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. Показатели частоты сердцебиений снимали 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. Только после определения оптимальных доз препаратов, блокирующих симпатическую и парасимпатическую нервную систему и определения времени их действия, приступили непосредственно к исследованию тонуса симпатической нервной системы.

В хронических опытах (без наркоза и без хирургических вмешательств) выявили, что внутримышечная инъекция пропранолола (2-3 мг/кг) 11-ти голубям уменьшала ЧСС у них с 143 ± 8 до 134 ± 10 в мин (6%, $p > 0,2$, рис. 1.2). Подкожная (в холку) инъекция орнида 11-ти собакам уменьшала ЧСС у них с 95 ± 4 до 90 ± 5 в мин (5%, $p > 0,2$, рис. 1.5), что свидетельствует об отсутствии тонуса симпатического нерва для сердца у этих видов животных. Блокада же парасимпатической нервной системы атропином или метацином (результаты опытов были одинаковы) сопровож-

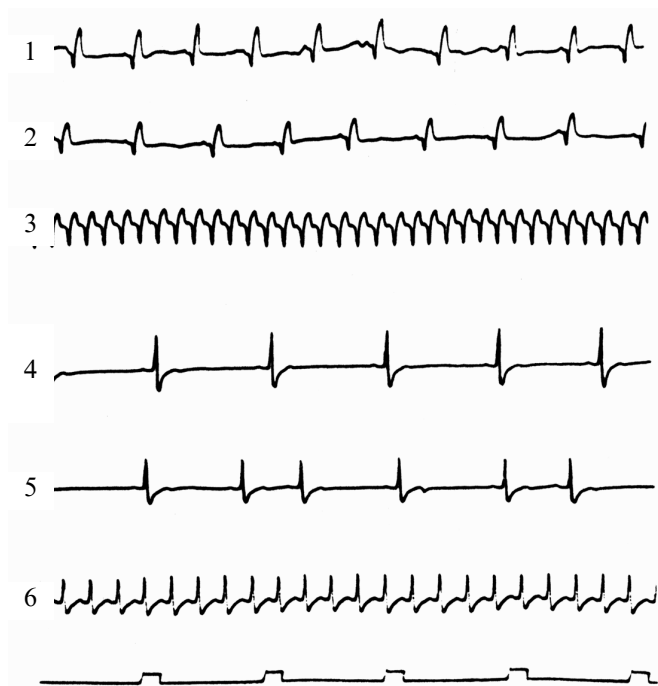


Рис. 1. Регистрация ЭКГ у голубя (1-3) и собаки (4-6) без наркоза и без хирургических вмешательств. 1,4 - частота сердечных сокращений (ЧСС) до инъекции фармакологических препаратов; 2,5 - ЧСС в условиях блокады симпатической нервной системы, практически без изменений; 3,6 - ЧСС на фоне действия метацина, тахикардия. Отметка времени 1 с внизу, для всех фрагментов.

далась резким увеличением ЧСС и у голубей (с 134 ± 10 до 314 ± 27 в минуту, на 134%, $p < 0,001$, рис. 1.3), и у собак (90 ± 5 до 258 ± 8 в минуту, на 187%, $p < 0,001$, рис. 1.6). Увеличение ЧСС у подопытных животных после блокады блуждающих нервов в условиях фармакологической десимпатизации животных подтверждает наличие у них ярко выраженного тонуса блуждающего нерва.

Для получения более надежных результатов следующую 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 ЧСС и у голубей - с 147 ± 9 до 389 ± 33 в мин (165%, $p < 0,001$, рис. 2.2), и у собак - с 89 ± 6 до 248 ± 11 в мин (179%, $p < 0,001$, рис. 2.5), что также свидетельствует о ярковыраженном тонусе блуждающего нерва у голубей и собак. Последующая блокада симпатической нервной системы индералом на фоне действия метацина у этих же голубей уменьшила ЧСС всего лишь с 389 ± 33 до 366 ± 34 в мин (6%, $p > 0,2$, рис. 2.3), а у собак орнидом - с 248 ± 11 до 236 ± 14 в мин (5%, $p > 0,1$, рис. 2.6). Результаты этих опытов, во-первых, подтверждают наличие ярко выраженного тонуса блуждающего нерва и у голубей, и у собак, а во-вторых, свидетельствуют о том, что тонус симпатической нервной

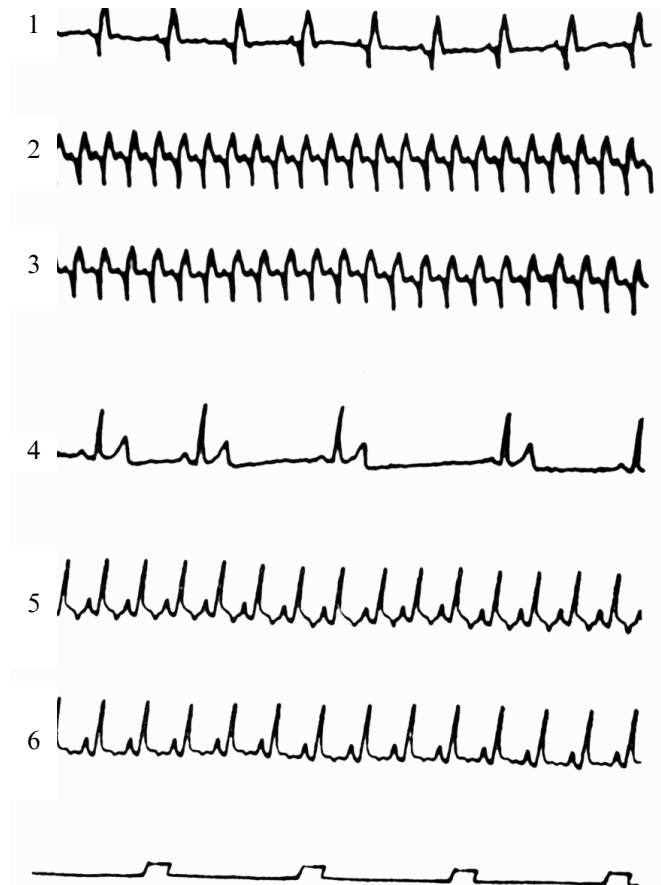


Рис. 2. Регистрация ЭКГ у голубя (1-3) и собаки (4-6) без наркоза и без хирургических вмешательств. 1,4 - частота сердечных сокращений (ЧСС) до инъекции фармакологических препаратов; 2,5 - ЧСС в условиях блокады парасимпатической нервной системы метацином - ярко выраженная тахикардия; 3,6 - ЧСС в условиях блокады симпатической нервной системы, практически без изменений. Отметка времени 1 с внизу, для всех фрагментов.

системы у этих животных для сердца практически не выражен. В действительности же уменьшение ЧСС вследствие выключения симпатической нервной системы у собак и голубей совсем не наблюдалось.

В специальной серии опытов на 8-ми голубях и 9-ти собаках мы обнаружили, что ЧСС после инъекции им атропина в интервале 15-25 мин уменьшается сама по себе, 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 ЧСС более стабильна.

Значительное (на 20-40%) уменьшение ЧСС у собак и рыб, наблюдавшееся в опытах других исследователей [4, 6, 10], является, согласно нашим данным, следствием не выключения симпатической нервной системы, а результатом влияния условий эксперимента и, в частности, действия наркоза, оперативных вмешательств, возможной гипотермии. Так, например, ранее мы обнаружили [3], что в

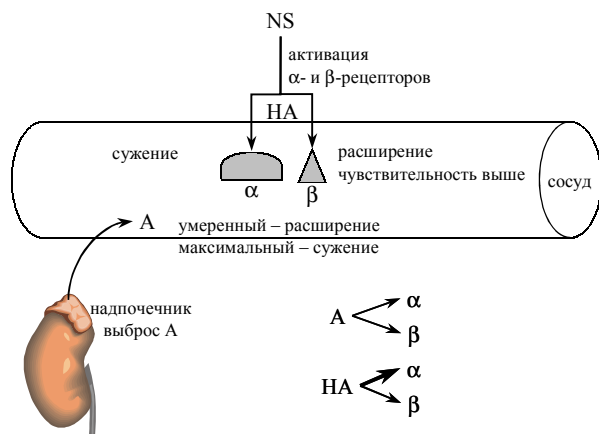


Рис. 3. Адreнергическая регуляция тонуса кровеносных сосудов. СН - симпатический нерв, α- и β-адренорецепторы, А - адреналин, НА - норадреналин, — > активация, => более сильная активация адренорецепторов. α-рецепторы изображены более крупно, т.к. их концентрация в сосудах больше, нежели β-рецепторов, поэтому при одновременной активации α- и β-рецепторов сосуды суживаются.

хирургической стадии гексеналового и нембуталового наркоза блокируются не только болевые ощущения и реакции организма на оперативные вмешательства, но устраняется также и тонус блуждающего нерва. Ваготомия или атропинизация подопытных животных не сопровождается тахикардией. В то же время, подобные вмешательства у этих же видов животных в условиях уретанового наркоза вызывают сильнейшую тахикардию у голубей и собак и, в меньшей степени, у крыс [3]. Если симпатическая нервная система блокировалась после перерезки блуждающих нервов или их блокады атропином, вызывающих тахикардию, то надо учитывать, что эта тахикардия, как показали результаты четвертой серии наших исследований, с течением времени уменьшается и сама по себе, без введения симпатолитиков.

Таким образом, в покое, согласно результатам наших исследований, тонус симпатических нервов для сердца не выражен; у блуждающего нерва тонус выражен весьма ярко у собак и голубей, в меньшей степени - у крыс.

Поскольку в опытах использовались животные разных видов (голуби, собаки), считаем, что не выражен тонус симпатического нерва для сердца и у человека. Известно, что тонус блуждающего нерва хорошо выражен у тех животных, которые много бегают (собаки) или летают (птицы) и совсем не выражен у таких малоподвижных лабораторных животных, как кролик и морская свинка. Поэтому постановка опытов при изучении тонуса симпатического нерва для сердца с учетом подвижности животных разных видов делает наш вывод более надежным. Наше заключение согласуется с ранее сложившимися представлениями и вошедшими в учебники и руководства [1, 2, 4].

Необходимо, однако, отметить, что тонус симпатичес-

ких нервов для сосудов выражен хорошо, поэтому блокада α-адренорецепторов ведет к расширению кровеносных сосудов и снижению артериального давления. Возбуждение же симпатической нервной системы (например при эмоциях) ведет к повышению артериального давления, как вследствие увеличения частоты и силы сердечных сокращений, в основном за счет активации β-адренорецепторов (роль α-адренорецепторов дискутируется), так и за счет сужения сосудов. При этом активируются α- и β-адренорецепторы сосудов [4]. Известно, что активация α-адренорецепторов ведет к сокращению гладких мышц сосудистой системы и сужению их просвета; активация β-адренорецепторов сопровождается противоположным эффектом - расширением кровеносных сосудов. Так как в сосудах концентрация α-адренорецепторов больше концентрации β-рецепторов, то преобладающим эффектом является вазоконстрикция (рис. 3).

Следует также заметить, что в мелких сосудах сердца преобладают не α-, а β-адренорецепторы [4], поэтому при возбуждении симпатoadреналиновой системы мелкие сосуды сердца расширяются, более крупные суживаются, т.к. в них, как и в сосудах всех других органов организма, преобладают α-адренорецепторы. Кровоснабжение сердца при этом может не измениться. Защитным механизмом для сердца и других органов при эмоциях, как мы полагаем, является выброс адреналина надпочечниками. Дело в том, что адреналин активирует и α-, и β-рецепторы, но поскольку чувствительность β-рецепторов выше чувствительности α-рецепторов, то при физиологическом увеличении концентрации адреналина в крови кровеносные сосуды всего организма и сердца расширяются. Это наблюдается, например, при эмоциях. Подтверждением подобного заключения, с нашей точки зрения, является покраснение лица, ощущение тепла вследствие расширения сосудов кожи.

При очень сильных эмоциях, когда в кровь выбрасывается значительно больше адреналина, активируются не только β-, но и α-рецепторы, поэтому сосуды всего организма суживаются. Индикатором этого состояния является побледнение лица, ощущение холода вследствие сужения сосудов кожи. Мелкие же сосуды сердца и в этом случае расширяются, хотя кровоснабжение сердца при этом может не измениться или даже ухудшиться вследствие сужения более крупных коронарных сосудов, т.к. в них преобладают α-рецепторы. Но в любом случае преобладание β-рецепторов в мелких сосудах сердца является защитным для сердца фактором!

Что касается частоты и силы сердечных сокращений, то возбуждение симпатoadреналиновой системы их увеличивает, однако в покое симпатическая нервная система (вследствие отсутствия тонуса для сердца) не оказывает на них влияния. Сложившиеся ранее представления о роли симпатической нервной системы в регуляции деятельности сердца остаются в силе. В спокойном состоянии организма частота и сила сердечных сокращений определяются степенью выраженности тонуса блуждающего нерва и гуморальными веществами, циркулирующими в

крови. При физическом и эмоциональном напряжениях работа сердца увеличивается, вследствие уменьшения тормозного тонуса блуждающего нерва, возбуждения сим-

патоадреналовой системы и выброса в кровь дополнительного количества биологически активных веществ, в первую очередь - катехоламинов.

Литература

1. Конради Г.П. Значение эфферентной иннервации сердца. - В кн.: Физиология кровообращения. Физиология сердца. / Л.: Наука, 1980, с.400-411
2. Косицкий Г.И. Физиология человека, / М.: Медицина, 1985, 559 с., ил.
3. Смирнов В. М. Симпатическая нервная система не участвует в развитии ваготомической тахикардии. // Бюлл.эксп.биол. и мед., 1995, СХХ(8): 125-128.
4. Шмидт Р. и Тевс Г. Физиология человека, / М.: Мир, 1996, т.2, 331-641с., ил.
5. Battarbee Harold D., Zavecz 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): 892-901.
6. Cameron John S. Autonomic nervous tone and regulation of heart rate in the goldfish. *Carasius auratus*. // Comp.Biochem. and phisiol. 1979; 63(2): 341-349.
7. Donald., Samueloff S., Ferguson D. Mechanism of tachicardia caused by atropin in conscious dogs. // Am.J.Physiol. 1967; 312(4):901-910.
8. Ekblom B., Kilbom A., Soltisac J. Physial training, bradycardia and autonomic nervous system. // Scand. J.Clin. a.Lab. Invest. 1973; 32(3): 215-256.
9. Goldstone B.M., Windhame C.H. Cardiac adaptation to exercise.// Pflyg.Arch. 1967; 295(1): 15-29.
10. Kadazewski W., Widsicomble J.C. The effects of vagotomy, vagal colling and afferent vagal stimulation on breathing and lung mechanism of rabbits. // J.Physiol. 1969; 201(2): 259-270.
11. Keroes J., Ecke R., Rappoport E. Ventricular function ourver in the exercising dog. // Circul.Res. 1969; 25(5): 557-567.
12. Urtuhaler F., Millar F., Burgess M., James M. Comparative dependence on adrenergic neural tone by automaticity in the sinus node. // Pharm.Exp.Therap. 1973; 187(2): 269-279.

Abstract

Experimental data that have appeared lately are the evidence of the fact that sympathetic nerve exerts constant (tonic) stimulating influence on heart activity, what contradicts to formed (classical) conception on regulation of heart activity by a sympathetic nerve. However experimental data us have worked under conditions of chronical experiment with blockade of sympathetic and parasympathetic nerve system by pharmaceutical medications, on the contrary, confirm classical ideas of the absence of sympathetic nerve's tonic influence on heart. According to our data, decrease of frequency of heart contractions in other specialists' experiments is a result of effects of experiment's conditions (narcosis' kind and depth, possible hypothermia, experiment's duration, sort of pharmaceutical medications). Frequency of heart contractions, as distinct hau the of blood vessels, is assessed in rest by a level of expression of wandering n.vagus tone and humoral substances circulating in blood. Classical concepts of absence of tone of sympathetic nerves for heart remain in effect.

Keywords: heart, sympathetic nerve and its tone, regulation

Поступила 20/06-2000

* * *