

Миронова Т.Ф.<sup>1</sup>, Миронов В.А.<sup>2</sup>, Обухова Т.Ю.<sup>1</sup>, Шмонина О.Г.<sup>1</sup>,  
Мордас Е.Ю.<sup>1</sup>, Кудрина К.С.<sup>1</sup>, Милованкина Н.О.<sup>1</sup>, Милащенко А.И.<sup>2</sup>

## Вегетативная регуляция сердечного ритма (обзор)

1 — ФБУН Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий Росздравнадзора, г. Екатеринбург, 2 — ФБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Mironova T.F., Mironov V.A., Obukhova T.Yu., Shmonina O.G., Mordas E.Yu., Kudrina K.S.,  
Milovankina N.O., Milashchenko A.I.

## Vegetative regulation of heart rhythm (review)

Воздействия, вызывающие напряжение функций в живом организме (эндо- и экзогенные стрессоры), адресованы прежде всего системе, обеспечивающей регуляцию соматических органов. Высшие корковые функции и анализаторы в этой регуляции если и участвуют, то опосредованно через интегральный лимбико-ретикулярный комплекс и без физиологической манифестации. Это создаёт впечатление об автономном, независимом её функционировании и послужило основанием для различий в терминологии в России (вегетативная нервная система (ВС) и за рубежом (автономная нервная система). Эта самостоятельность регуляции внутренних органов является великим подарком природы, который обеспечивает у человека осуществление и развитие мыслительных процессов мозга, освободив его от утилитарной необходимости произвольно изменять состояние соматических органов в ежесекундно меняющихся условиях жизни и деятельности. Именно кажущийся произвольный характер этой системы в гениальном наитии первого учёного J.Langley, создавшего первую в мире её физиологическую концепцию, обусловило название этой регуляторной системы за рубежом - автономная нервная система. В России более употребим термин – вегетативная нервная система, который был впервые применён французским анатомом M.Bichat в начале XIX века (1802 г.). Исследователь, разделив все функции живого организма на анимальные, свойственные только живым существам, обеспечивающие сенсомоторную деятельность, и на вегетативные, объединяющие животных с растениями, отнёс к последним питание, метаболизм, размножение, рост и другие. А чуть позднее J.Reil в 1807 г. на основе изучения анатомо-морфологических особенностей ряда образований головного и спинного мозга выделил «вегетативную нервную систему». Однако понадобилось еще более 80-ти лет исследований, прежде, чем физиологические и структурные особенности вегетативной системы определились, хотя и в черновом варианте. В 1889 г. английский нейрофизиолог J. Langley, опубликовал в небольшой монографии «Автономная нервная система» обоснование к выделению регуляторной системы внутренних органов, что и было весьма положительно оценено мировой ме-

дицинской общественностью, давно искавшей теоретический базис для объяснения ряда похожих между собой проявлений болезней, но этиологически и патогенетически различающихся. Основными положениями выдвинутой концепции были: разделение автономной системы на симпатический и парасимпатический отделы, функционирование этих отделов по «принципу весов», исключительная эфферентность её импульсации и якобы обособленность от коры больших полушарий и высших корковых функций. В последующие 100 лет изучения ВС постепенно накапливались данные клинических и экспериментальных наблюдений частично или полностью не укладывающиеся в основную концептуальную схему J.Langley. К таким исследованиям можно отнести труды Mc Lean о «Висцеральном мозге» (1957), Э. Гельгорна и Ф. Луфборроу «Эмоции и эмоциональные расстройства» (1966), И.И. Русецкого «Клиническая нейровегетология» (1950), С.Спрингерс и Г. Дейч «Левый мозг, правый мозг», W.Tiele “Psycho-vegetative Syndrome” (1966), W. Birkmayer “Das Vegetative Nerven-system” (1966) и, конечно, отечественных известных вегетологов Г.И.Маркелова (1948), А.М.Гринштейна (1946), Н.Н. Гращенкова (1964, 1969). Однако никто не сделал так много для клинической вегетологии, как А.М. Вейн (1974-2003) [19, 20, 21]. Именно трудами его и его учеников состоялся пересмотр концепции J. Langley и создана более современная теория физиологии вегетативной системы, основные положения которой изложены в книгах «Лимбико-ретикулярный комплекс и вегетативная регуляция» (1973), «Лекции по неврологии неспецифических систем мозга» (1974), «Вегетативно-сосудистая дистония» (1981), «Неврозы в эксперименте и клинике» (1981) и др. Разработаны клинико-экспериментальный метод оценки вегетативного статуса (1981, 2002) и «Классификация вегетативных нарушений» (1988).

Современными неврологами, жёстко отстаивающими главенствующую роль центральной нервной системы во всех соматических отправлениях, особенно настойчиво подвергалось критике утверждение в теории J.Langley автономного характера функционирования вегетативной системы. На основе этого противостояния было разрабо-

тано новое, результативное научное направление с идеей системной организации вегетативных образований с вертикальным принципом функционирования, выделением надсегментарных и сегментарно-периферических отделов вегетативной системы. Создано учение о неспецифических системах мозга, осуществляющих психо-эмоционально-сомато-вегетативную интеграцию деятельности всех внутренних органов. Между тем, если обратиться к первоисточнику теории J.Langley, то объявленная самостоятельность ВС выглядит более компромиссно. Дж. Лэнгли (1925) писал: «...Когда я хотел описать результаты этих исследований, то не нашел подходящего названия для той части нервной системы, с которой я имел дело. Все старые обозначения употреблялись в различные времена, в различных смыслах. Понять воззрения прежних авторов было бы еще труднее, если бы к старым названиям я присоединил новые понятия. Поэтому я назвал всю систему «автономная нервная система». Я имел, при этом, ввиду местную автономию. Слово «автономный», без сомнения, указывает на гораздо большую независимость от центральной нервной системы, чем это есть на самом деле, за исключением желудочно-кишечного канала, но я думаю, что для новых представлений в науке необходимо вводить и новые названия, хотя бы они и не представляли точного описания предмета». Дж.Лэнгли в своей монографии имел ввиду прежде всего периферические отделы вегетативной иннервации в органах и системах. Позднее более широкое толкование термина «автономный» зарубежными исследователями и неприятие из-за этого названия Биша (1802) – «вегетативная», вероятно, имеет отношение к истории развития вегетологии и, в какой-то мере, продиктовано желанием противостоять активному стремлению крайних «центристов» связать все вегетативные отправления прежде всего, а в некоторых случаях и единственно, с церебральными структурами. Несмотря на этот извиняющийся экскурс в историю становления вегетологии, современная клиническая вегетология вправе упрекнуть автора книги «Автономная нервная система» за посыл изучения ВС в адрес неврологов названием «нервная». Этот термин на долгие годы заблокировал участие терапевтов в изучении ВС. Вегетативной системе, между тем, принадлежит важнейшая роль в жизнедеятельности организма, опосредуемая через адекватные, соответствующие условиям жизни и поведенческим актам, изменения функций внутренних органов. Эти изменения в совокупности создают сдвиги в функциях внутренних органов и систем, в норме адекватно обеспечивающие комплексное реагирование на новые условия, сохраняя способность физической, умственной и эмоциональной деятельности, а при заболеваниях – искажение регуляторных процессов, являющиеся частью клинических проявлений болезни. Знаниями и опытом наблюдения их нарушений в наибольшей мере обладают интернисты - специалисты в области заболеваний внутренних органов. То есть, в вопросах клинической вегетологии строгой детерминированности в деятельности неврологов и терапевтов на самом деле нет. Поэтому совсем не случайно за последние 12 лет появился но-

вый раздел клинической медицины под названием нейрокардиология. Термин появился в октябре 1997 г., когда оргкомитет регулярного международного конгресса «Кардиостим» счёл возможным выделить в заседаниях конгресса отдельную секцию, посвящённую докладом нового научного направления – клинического анализа variability сердечного ритма, определяющего нарушения вегетативной регуляции в СУ при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Предложенное нами название «Нейрокардиология. Variability сердечного ритма» было принято и с тех пор названная секция является постоянной в структуре конгресса. Нейрокардиология, по нашему мнению, включает изучение, диагностику и лечение расстройств вегетативной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, а не только исследование волновой структуры сердечного ритма при его сократительной деятельности. И не только вегетативной, поскольку на синаптическом уровне формирования медленных потенциалов действия в пейсмекерных клетках синоатриального узла сердца (СУ) на результат сердечной автоматии (то есть, на ток ионов натрия через клеточную мембрану Р-клеток) влияет и внеклеточная гуморально-метаболическая среда, замедляющая или ускоряющая этот ток, вызывая гипополяризацию или гиперполяризацию, а также их итог- увеличение или снижение частоты сердечных сокращений, соответственно.

По Дж.Лэнгли все внутренние органы имеют двойную, симпато-парасимпатическую регуляцию. Эти два отдела ВС в норме обеспечивают быстрое и достаточное изменение функций внутренних органов. Их регуляторное воздействие действительно часто бывает противоположно направленным. При современном уровне знаний о вегетативной системе это не столь утилитарно. Однако, на периферии (!) принцип «весов» находит множество подтверждений. В упрощённом виде всё, что один отдел ВС возбуждает и повышает, другой затормаживает и снижает. Буквально ежесекундное изменение соотношений симпатического и парасимпатического отделов ВС является одним из частных выражений теории Э.Бауэра об «устойчивом неравновесии» (1935), колеблемости живых процессов, как кардинальном отличии живых систем от неживых, неодушевлённых предметов. Венгерский иммигрант в Советском Союзе, сочувствующий идеям построения нового справедливого социалистического строя, учёный – физиолог успел издать небольшую книжку «Теоретическая биология» в 1935 г, после чего был репрессирован, как враг народа, и погиб в Сталинских лагерях в 1938 г. Постоянно меняющееся соотношение симпатической и парасимпатической регуляции функций органов и систем внутренней среды является одним из частных выражений «устойчивого неравновесия», хотя Э. Бауэр не занимался ВС. Симпато-парасимпатическое соотношение, опосредуемое на периферии в изменениях функций внутренних органов, имеет амплитуду изменению здоровья живого организма. Есть основания считать, что пределы колебаний в симпато-парасимпатическом взаи-

модействии являются мерилем границ гомеостаза. На периферии эта двойная регуляция экстраполируется на структурно-функциональные особенности вегетативного представительства в органе. Потому участие учёных терапевтических специальностей в дальнейших разработках вопросов клинической вегетологии крайне желательно.

В изучении надсегментарных отделов ВС успехи неврологов существенно опережают пока ещё скромные достижения врачей -интернистов в клинической вегетологии. Между тем, без исследования вегетативной регуляции в каждом из внутренних органов этот раздел клинической медицины рискует остаться монопольной темой для неврологов без выхода на конкретные диагностические разработки для практики. Проблема сложна прежде всего из-за отсутствия методов и даже достаточной методологии. Оценивая уровень знаний о вегетативной регуляции внутренних органов можно представить, что для каждого органа или системы они могут оказаться весьма специализированными, поскольку интрамуральная морфология вегетативных образований, а также сложность их взаимодействия в каждом органе различаются. К примеру, вегетативное представительство в лёгких совершенно не сопоставимо с таковым в сердце, желудочно-кишечном тракте, мочевыделительной системе и т.п. (Гельгорн Э., 1948, цит. по А.М. Вейну) [21]. Особенности периферической вегетативной регуляции отдельных органов ещё не изучены, хотя уже совершенно очевидно, что они не унифицированы. В этом отношении кардиоваскулярная система находится в относительно лучшем положении. Её жизненная значимость заставила изучить многие аспекты физиологии и морфологии автономных особенностей сердца и сосудов, что в конечном итоге подготовило методологию для разработки клинического метода исследования периферической вегетативной регуляции пейсмекерной функции СУ, выполняющего в норме интегральную роль в сократительной деятельности сердца. Научная методология для оценки периферической вегетативной регуляции сердца создавалась физиологическими исследованиями большого числа авторов [7, 8, 9, 10, 13, 15, 16, 18, 21, 23, 24, 26, 29, 30, 32, 35, 36, 41, 44, 53, 70, 71, 76, 78, 79, 85, 91 и мн.др.]

Большинство внутренних органов, в том числе и сердце, на периферическом синаптическом уровне имеет двойную вегетативную, симпатическую и парасимпатическую, иннервацию. Оба отдела вегетативной системы различаются в анатомическом строении, функциональных эффектах и нейромедиаторах, освобождающихся из постганглионарных нервных окончаний.

Известно, что количество вегетативных нейронов в спинном мозге и в периферических вегетативных образованиях многократно больше числа нейронов головного мозга. То есть, периферическая вегетативная система - это очень представительное, масштабное морфологическое образование. Строение симпатических и парасимпатических нейронов одинаково. Возможно, что на этом сходство этих двух отделов ВНС заканчивается. Симпатические нейроны сегментарного отдела ВНС

расположены в ядрах ствола головного мозга и интермедиадлатеральных ядрах грудного отдела спинного мозга, а парасимпатические в стволе головного мозга (парные ядра X, IX и Якубовича-Эдингера-Вестфала) и в крестцовом отделе спинного мозга. Первые из них прерываются в расположенной паравертебрально симпатической цепочке ганглий, рядом со спинным мозгом, поэтому преганглионарные симпатические волокна могут быть короткими, хотя некоторые из них не прерываясь могут центростремительно проходить через несколько узлов. Преганглионарные же парасимпатические нервные стволы значительно длиннее симпатических. Они прерываются в сплетениях и ганглиях вблизи рабочего органа или в его тканях, интрамурально.

Единым медиатором всех преганглионарных окончаний, и симпатических, и парасимпатических, является ацетилхолин (АХ). Он действует местно и быстро разрушается холинэстеразами. Поэтому парасимпатическое действие более локально, ограничено главным образом рабочим внутренним органом. Сохраняя медиаторную общность в преганглионарных синапсах (ацетилхолинчувствительные Н- и М-холинорецепторы в обоих отделах ВС), на периферии симпатические и парасимпатические синапсы различаются в медиаторах, выделяющихся из их терминалей на эффекторах (например, на пейсмекерах СУ), и в функциях, с которыми они связаны.

В парасимпатическом отделе ВС основной биохимической медиаторной системой являются АХ и 3 фермента холинэстераз –ацетил-холинэстераза, бутирил-холинэстераза, бензоил-холинэстераза. АХ в виде трёх пулов находится в аксоплазме и пресинаптических везикулах терминалей. Из них активный пул АХ выделяется в синаптическую щель квантами, связывается с мускаринчувствительными рецепторами постсинаптической мембраны и через вторичных посредников формирует возбуждающие постсинаптические потенциалы, активизирующие калиевые каналы и выходящий калиевый ток в пейсмекерах СУ. Это опосредует гиперполяризацию в пейсмекерах, увеличение угла наклона и фазы деполяризации в медленных потенциалах автоматически возбудимых клетках, что, в конечном итоге, снижает частоту пейсмекерных импульсов и сокращений сердечной мышцы.

Медиатором симпатических волокон, выделяющимся в синапсах является норадреналин (НА). Эффекты симпатического раздражения более диффузны и генерализованы, чем у парасимпатического отдела ВС. Поэтому существует понятие «симпатического тонуза» - одновременное возникновение симпатических реакций в различных системах и органах. Определённые системы, при этом, сохраняют свой собственный уровень активности, благодаря чему осуществляются равномерный генерализованный супраспинальный контроль симпатических нейронов и региональной симпатической активности. Адренергические рецепторы более специализированы, чем парасимпатические, при этом выделяются  $\beta_1$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  – адренорецепторы с различными функциями.

По отношению к сердцу различия вегетативной ин-

нервации двух отделов ВС начинаются с экстракардиального уровня. Известно, что симпатические и парасимпатические структуры, содержащие вегетативные нейроны и волокна, располагаются в разных отделах центральной нервной системы (ЦНС). Ядра симпатической системы расположены в боковых рогах серого вещества спинного мозга от 1 грудного до 4-5 поясничных сегментов, то есть, они имеют торако-люмбальную локализацию. Периферические симпатические нейроны, связанные с иннервацией сердца, расположены в первых 6 грудных сегментах в интермедиальных отделах. А парасимпатические ядра имеют кранио-сакральную локализацию – они расположены в парных ядрах III, VII, IX и X черепно-мозговых нервов ствола головного мозга и в боковых рогах первых 3-х сегментов сакрального отдела спинного мозга. Направляющиеся центробежно к сердцу парасимпатические нервы имеют церебральное начало и спускаются вниз через большое окципитальное отверстие.

Эфферентные симпатические нейроны ВС располагаются за пределами ЦНС в вегетативных узлах – в превертебральной цепочке симпатических ганглий, отдаленно от иннервируемого органа, а для парасимпатического отдела ВС – в ганглиях и сплетениях вблизи иннервируемых органов. Поэтому симпатические преганглионарные нервные волокна короткие, а постганглионарные – длинные. В парасимпатическом отделе ВС наоборот – преганглионарные нервы длинные, а постганглионарные короткие. Сегментарность вегетативных эфферентных нервов выражена незначительно.

Длинные постганглионарные симпатические волокна либо через серые соединительные ветви включаются в соматические нервы, либо образуют самостоятельные симпатические нервы, по которым распространяется эфферентная импульсация к органам и тканям. Постганглионарные же короткие парасимпатические нервы ветвятся в тканях органа и образуют синаптические связи между собой.

Медиатором симпатического отдела ВС в периферическом синапсе является смесь из норадреналина (НА), адреналина и дофамина, главным образом первого из них. Он содержится в виде резервного и мобильного пулов в везикулах симпатических окончаний и в варикозах симпатических волокон вблизи иннервируемых тканей. В синаптическую щель при передаче возбуждения в виде квантов поступает мобильный НА, 50% его обратно захватывается пресинаптической мембраной, поступает вновь в везикулы или разрушается моноаминоксидазой (МАО). Количество выделяемых квантов прямо пропорционально числу поступивших в проводящую систему импульсов. Выделившийся в синаптическую щель НА связывается рецепторами постсинаптической мембраны с помощью фермента катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ),  $\beta$ -адренорецепторами и  $\alpha_2$ -адренорецепторами пресинаптической мембраны и частично всасывается в кровь. На постсинаптической мембране НА связывается с  $\alpha_1$ - и  $\beta$ -адренорецепторами, через вторичных посредников, при этом, формируются возбуждающие постсинаптические потенциалы, обеспечивающие автоматию и

возбудимость пейсмекерных клеток СУ.

Интерорецепторы ВС располагаются в тканях внутренних органов, относятся к чувствительным рецепторам и являются концевыми образованиями афферентных нервов с импульсацией, направленной центростремительно от периферии к церебральным вегетативным структурам. Образуя на вставочных нейронах множество синапсов, они обеспечивают этим множеством передачу информации к эфферентным нейронам ганглий, к церебральным вегетативным образованиям по восходящим путям, нейронам соматических нервов. Это обуславливает связь вегетативных рефлексов между собой, а также с рефлексами, иннервируемыми соматическими нервами, что и является морфологическим субстратом обеспечения соматических функций. В вегетативном ганглии количество нейронов значительно превышает число подходящих к нему волокон. Каждое из последних ветвится и образует синапсы на нескольких нейронах. Кроме того, на каждом нейроне оканчиваются разные волокна – симпатические и парасимпатические. Морфологически это обеспечивает реперкуссивность (от слова «отзвук») ВС, доказанную и продекларированную М.И. Аствацатуровым (1939).

Таким образом, по отношению к внутренним органам ВС является генерализованной системой иннервации с широким представительством во всех соматических органах и структурно-функциональными особенностями в каждом из них. Она прежде всего предназначена для регуляции функций внутренних органов, в норме оптимально и адекватно меняющихся в соответствии с поведенческими реакциями организма, и недостаточно, патологически искажённо, – при заболеваниях. Два отдела ВС на сегментарно-периферическом уровне структурно и функционально различаются, их эффекты часто противоположно направлены, но при этом сохраняется взаимосвязь тонуса обоих отделов, поддерживаемая рецепторным представительством на периферии и, вероятно, надсегментарными эфферентными тонизирующими влияниями со стороны эрго- и трофотропных систем головного мозга [44, 45].

Частота систолических сокращений сердца, потенцируемых возбуждением автоматических пейсмекерных клеток СУ, находится под влиянием тонуса двух отделов ВС, а также гуморально-метаболической среды, в которой это взаимодействие осуществляется. Холинергическое тоническое влияние является самым быстрым и кратким по времени, адренергическое реализуется в ритме ЧСС медленно и сохраняется более длительно в течение нескольких кардиоциклов. Центры головного и спинного мозга, от которых образуются направляющиеся к сердцу вегетативные нервы, находятся в состоянии постоянного тонического возбуждения и готовности к реакции, то есть – в состоянии центрального тонуса. Этот тонус модулируется притоком центростремительных импульсов от периферических механических, прессорных, температурных и хеморецепторов [45]. Принятие такого положения чрезвычайно важно, почти революционно. Ведущие в области ВС физиологи совсем недавно счи-

тали эту систему исключительно эфферентной, имеющей центробежную импульсацию от вегетативных структур церебрального уровня к периферическим образованиям. Переизданная в 1968 г. монография А.М. Гринштейна, Н.А. Поповой так и называлась «Эфферентная нервная система». Найдено, что центральный тонус структурно обеспечивается одиночным пучком в продолговатом мозге. Он заканчивается ядром одиночного пучка, который состоит из вторичных висцеросенсорных нейронов. Это ядро проецируется к ядрам блуждающего нерва, благодаря чему осуществляется его влияние на барорецепторы, а кроме того, оно связано с адренергическими структурами ствола головного мозга (через прессорный отдел сосудодвигательного центра) и симпатическими периферическими нейронами спинного мозга. В результате обеспечивается влияние одиночного ядра на вазомоторные реакции. Связи ядра одиночного пучка с межоточными структурами мозга в лимбико-ретикулярном комплексе, в частности, с гиппокамповой извилиной височной доли, с лобной и затылочной долями коры широки, разнообразны и взаимозависимы [21]. Следовательно, уровень активности одиночного ядра имеет отражение в корковых вегетативных центрах и периферических вегетативных нервах. Вероятно, это не единственное структурное образование, обеспечивающее центральный эфферентный тонус ВС.

В оценке периферических автономных влияний основное положение заключается в том, что большинство органов, в том числе и сердце, имеет двойную вегетативную регуляцию. И хотя «принцип весов», провозглашенный Дж.Лэнгли, в экспериментах не подтверждается и усиление функций одного отдела вызывает напряжение и другого отдела ВС, в сердце окончательный эффект действия этих двух отделов ВС часто оказывается результатом преобладания одного над другим. Известно, что повышение тонуса симпатической иннервации стимулирует работу сердца - возрастают частота сердечных сокращений (ЧСС), скорость проведения импульсов по специализированным тканям, и сократимость миокарда, то есть усиливаются хроно-тропная, дромотропная и инотропная функции сердца. Преобладание же тонуса блуждающего нерва вызывает снижение ЧСС и сократимости миокарда, замедляет атриовентрикулярную проводимость, вызывает противоположные эффекты этих наиболее изученных интегральных функций.

Преганглионарные волокна блуждающего нерва, участвующие в парасимпатической иннервации сердца, выходят из черепа через большое окципитальное отверстие. Они спускаются вниз в грудную клетку внутри общих каротидных оболочек, которые образуют фасциальное влагалище для парасимпатического нерва, общей сонной артерии и яремной вены. Они включаются в сердечное сплетение вблизи нижнешейного ганглия и образуют смешанные с симпатическими волокнами нервные пучки. В отличие от симпатической иннервации с экстракардиальным расположением синапсов пост- и пре-

ганглионарных волокон, синапсы парасимпатических нервов находятся в тканях сердца, в интрамуральных сплетениях, в расположенных там ганглиях преимущественно вблизи синоатриального и атриовентрикулярного узлов. До этого уровня симпатическая и парасимпатическая иннервации сердца морфологически дифференцированы, но вблизи сердца, где образуется сердечное сплетение, такое разграничение утрачивается. В тканях сердца распределение симпатических и парасимпатических нервов и рецепторов асимметрично и неравномерное. Установлено, к примеру, что парасимпатические волокна наиболее обильно иннервируют узловую ткань сердца, синоаурикулярный и предсердно-желудочковый узлы, предсердия и, возможно, проводящие пути в миокарде желудочков.

Доказано [44], что правый блуждающий нерв преимущественно влияет на ЧСС, а левый - на дромотропные эффекты. Волокна правого вагуса иннервируют, главным образом, СУ и правое предсердие, а левый парасимпатический нерв - преимущественно атриовентрикулярный узел. Парасимпатическая иннервация в миокарде желудочков сердца значительно менее обильна, чем симпатическая. Миокард желудочков сердца по сравнению с симпатическими рецепторами незначительно обеспечен вагусными терминалями. По данным экспериментальных исследований на животных СУ и АВС иннервируют отдельные эфферентные волокна блуждающего нерва. Так, у синусового узла преобладает правосторонняя иннервация правыми ветвями блуждающего и симпатического нервов. У предсердножелудочкового же узла, наоборот, преобладает левосторонняя иннервация левыми ветвями блуждающего и симпатического нервов. В предсердиях собак содержание норадреналина в 2-4 раза выше, чем в желудочках. В СУ содержание норадреналина (НА) равно концентрации НА в ткани правого предсердия, количества же ацетилхолина (АХ), ацетилхолинэстеразы и холинацетилтрансферазы (последний фермент обеспечивает синтез АХ) максимальны. В левом предсердии (ЛП) меньше АХ, чем в правом, а в желудочках его содержание в 2-3 раза ниже, чем в предсердиях.

В экспериментах С.М. Furnival et al. [64] на собаках стимуляция парасимпатических нервов вызывала незначительный эффект в желудочковом миокарде, и авторы это объяснили бедностью в них эфферентного парасимпатического представительства. Что же касается вегетативных асимметрий, то по данным M. Levy et al. [38, 39, 44] при одинаковой по интенсивности стимуляции правого и левого парасимпатических нервов в первом случае получен более выраженный, чем слева, отрицательный хромотропный ответ. При высокой же частоте левосторонней вагусной стимуляции R.L. Hamlin et al. [74], а также другие авторы [75, 77, 79] получили эффект полной атриовентрикулярной блокады. Левый парасимпатический нерв преимущественно иннервирует атриовентрикулярный узел. Синоатриальный же узел, являющийся предметом обсуждения в настоящей книге, с повышенной степенью профузии иннервируется парасимпатическими интрамуральными образования-

ми с правым ипсилатеральным преобладанием.

В формировании реакций на стимуляционные пробы ещё одна подробность парасимпатической стимуляции имеет место и отражение при высокоточной регистрации variability сердечного ритма. J.Spear et al., 1979, T.Jano et al.(1973), J.Jalife et al.(1979) [44] в экспериментах на животных при длительной парасимпатической стимуляции получили трехфазный ответ с максимальным замедлением ЧСС в первой фазе, небольшим положительным хронотропным эффектом и увеличением ЧСС во второй фазе и снова снижением ЧСС в третьей. Установлено, что результат вагусного влияния на пейсмекерную активность СУ зависит от момента диастолической деполяризации, в который поступил парасимпатический импульс. Взаимоотношения вагусной стимуляции и ЧСС складываются нелинейно, и результат не зависит от интенсивности парасимпатического воздействия. Высокочастотная стимуляция в 5 Гц и более способна вызвать максимальное замедление ЧСС [86]. Если исходная ЧСС 90 ударов в 1 минуту, то вагусный импульс удлиняет паузу на 333 мс, а ЧСС снижает на 30 ударов в 1 минуту. Если же исходная ЧСС 180 в 1 минуту, то на те же 30 ударов. Это подтверждает известный клиническим вегетологам “Закон исходного уровня” J.Wielder, (1957) [19, 20, 38] - закон соотношения тонического и фазического компонентов вегетативных реакций, показателей исходного фона и величины вызванных колебаний относительно этого фона. Чем выше исходный уровень, тем меньший возможен ответ на стимуляцию.

Симпатические периферические нейроны, начинающиеся в интермедиолатеральных столбах спинного мозга в пределах от первого до шестого грудных сегментов, образуют аксоны преганглионарных волокон, направляющиеся к сердцу [6, 38, 44, 82]. Выйдя в составе белых соединительных ветвей из спинного мозга, они направляются в узлы симпатического пограничного ствола. Большинство из них через вышерасположенные узлы поднимается к парному звездчатому ганглию, находящемуся у человека около вентральной части тел седьмого, восьмого шейных и первого грудного позвонков. Они проходят через звездчатый узел не прерываясь и продолжают в составе подключичного нерва до нижнешейного узла. В нём симпатические волокна образуют синапсы с постганглионарными симпатическими нейронами, аксоны которых образуют вместе с парасимпатическими нервами симпато-парасимпатические пучки, направляющиеся к сердцу [32, 35, 44]. Патологические процессы с заинтересованностью нижнешейных узлов вызывают, таким образом, смешанные эффекты в вегетативной иннервации сердца, тем более, что не только в составе, но и вблизи этих узлов проходят волокна блуждающего нерва.

Симпатическое постганглионарное представительство имеется во всех тканях сердца - в СУ и атриоventрикулярном узле, предсердиях, проводящих путях и миокарде желудочков сердца. Повышение симпатического тонуса в сердце повышает частоту ритма сердеч-

ных сокращений, силу сокращения, ускоряет проведение импульсов по специализированным волокнам и укорачивает время сокращения. Однако, также, как и в ситуации с вагусными рецепторами и окончаниями, расположение симпатических нервов и рецепторов в сердце неравномерно и асимметрично. Асимметрия тоже начинается с экстракардиального уровня. К примеру, известно, что стимуляция левого звездчатого узла вызывает повышение сократимости желудочков, систолического давления в левом желудочке, скорости изменения внутрижелудочкового давления, среднего артериального и пульсового давления, повышение коронарного кровотока, потребление кислорода миокардом, увеличение ударного и минутного объемов сердечного выброса [65, 66, 67, 69, 70, 71, 75]. Стимуляция же правого звездчатого узла, по-видимому, влияет на активность пейсмекерных клеток СУ, поскольку в этом случае положительный хронотропный результат выше, чем при левостороннем раздражении [44, 70]. С.М. Furnival et al., [64], изучив реакцию синусового ритма сердца (СР) на дозированную стимуляцию правого и левого подключичных симпатических нервов у наркотизированной собаки, обнаружили асимметрию сторон с преобладанием правосторонней стимуляции, а также нелинейность соотношения интенсивности стимула и величины ответа сердечного ритма на него. Установлена зависимость этой разницы от частоты стимуляции. При низкочастотных импульсах эти различия более выражены. Сопоставление же частоты стимуляции, максимального изменения левожелудочкового давления, постоянной величины и среднего аортального давления также обнаруживает различия хронотропных ответов справа и слева. Стимуляция правых симпатических нервов преимущественно повышает СР, а левых - сократительную способность миокарда.

Экспериментально доказано, что при воздействии медиаторов обоих отделов ВС и действия ряда ионов высокой концентрации происходит передвижение места доминантного водителя ритма в пределах самого синусового узла, что ряд авторов связывает именно с функциональной негомогенностью СУ и различной чувствительностью клеток к нейромедиаторам ВС. Эта гетерогенность играет, вероятно, важную роль в регуляции сердечной хронотропии. ВС контролирует автоматизм клеток СУ, изменяя трансмембранную кинетику ионов. Парасимпатический медиатор ацетилхолин, освобождаясь из нервных окончаний, увеличивает проницаемость для калия, что приводит к гиперполяризации клеток и угнетению автоматизма, кроме этого ацетилхолин подавляет медленно входящий ток  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$ , также угнетая автоматизм. Освобождение норадреналина напротив усиливает медленный входящий ток  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  и уменьшает проницаемость для калия и способствует увеличению автоматизма. Изменения трансмембранной кинетики ионов отражается на форме ПД в клетках синусового узла. Известно, что стимуляция вагуса или воздействие ацетилхолина снижает частоту синусового ритма и скорость внутриузлового проведения, а также увеличивает эффективный рефрактерный период в СУ.

Соответствующие изменения ПД включают повышение отрицательности максимального диастолического потенциала и уменьшение наклона фазы 4 диастолической деполяризации []. Некоторые авторы утверждают, что при парасимпатической стимуляции возрастает время синоатриального проведения [6, 26].

Симпатическая стимуляция или инфузия катехоламинов, наоборот, повышает частоту спонтанного возбуждения синусового узла, прежде всего благодаря ускорению 4 фазы диастолической деполяризации. Есть сведения, что при симпатической стимуляции время синоатриального проведения сокращается [44].

В СУ, АВ узле, и в пучках Гиса в изобилии представлены холинэргические и адренэргические нервные волокна. Наибольшая плотность нервных окончаний и рецепторов (в частности, мускариновых), а также максимальная концентрация высвобождаемого АХ отмечается в зоне N [6, 7, 86]. Зоной N именуется “зона доминирующего водителя ритма”, расположенная в центре СУ, где функционирует группа приблизительно из 5000 клеток с идентичной синхронной активностью и относительно высоким максимальным диастолическим потенциалом (-50 мВ). Как и в СУ, в АВ имеется односторонняя избирательная иннервация. Если в СУ правые блуждающий и симпатический нервы оказывают максимальное действие, то в АВ преобладает левосторонняя иннервация. Распределение нервных окончаний в СУ и АВ сложное, терминали постоянно перекрывают друг друга. Однако показано, что веточки ВС раздельно иннервируют определенные регионы проводящей системы сердца. Так, можно прервать вагусную или симпатическую иннервацию СУ без каких-либо изменений для АВ и наоборот. Вагусная денервация вызывает гиперчувствительность к АХ. Раздражение правого звездчатого узла приводит к синусной тахикардии, но слабо изменяет АВ проведение. Стимуляция левого звездчатого узла обычно вызывает смещение водителя ритма от синусового к эктопическому и явное укорочение времени проведения и рефрактерности АВ, но практически не влияет на частоту синусных импульсов. Возбуждение n.vagus справа замедляет частоту синусной импульсации, слева - удлиняет рефрактерность и время проведения по АВ. Однако эффекты со стороны вегетативной иннервации никак не сказываются на нормальном проведении по пучкам Гиса, но могут изменить аномальное проведение по АВ.

Внутри миокарда симпатические волокна идут вдоль коронарных артерий. Полагают, что афферентные и эфферентные симпатические волокна располагаются в поверхностных листках эпикарда, затем резко уходят в глубину и достигают эндокарда. Вагусные волокна располагаются интрамурально или субэндокардиально, поднимаясь к эпикарду в области АВ борозды [6, 44, 76, 79]. Блуждающий нерв модулирует симпатическую активность сердца в зонах выше и ниже АВС, влияя на количество высвобождаемого НА и подавляя индуцированное цАМФ фосфорилирование таких сердечных протеинов как фосфоламбан [82]. Нейропептиды обеих ветвей ВС также обладают модулирующей функцией. Так, нейро-

пептид Y, высвобождающийся из симпатических нервных окончаний, подавляет вагусные кардиальные эффекты [6, 86, 91]. Нельзя сказать, что сердце и сосуды полностью подчинены контролю ВС. Сердечно-сосудистая система наделена еще и саморегулирующими способностями. Так, вагусная реакция, запускаемая с рецепторов дуги аорты и каротидного синуса при повышении систолического АД, изменяет длину синусного цикла и может ускорить или замедлить частоту импульсов СУ. Подобном образом блуждающий нерв удлиняет время АВ проведения, но в этом случае его эффект будет модулироваться имеющимся симпатическим тонусом. Так как пик вагусных эффектов на синусный ритм и АВ проведение возникает в различное время, то короткий залп вагусных импульсов способен замедлять синусовый ритм без изменения АВ проведения и наоборот [44, 53, 82, 85, 86, 87].

Неравномерно расположенные интрамуральные рецепторы, опосредованно влияющие друг на друга и дифференцированно воспринимающие изменения многообразных функций кардиоваскулярной системы в зависимости от их характера и интенсивности, воздействуют на ритм сердечных сокращений, как окончательный интегральный результат. Это воздействие в некоторых случаях имеет двойственный характер. К примеру, барорецепторы, влияющие на СР через симпатический выброс, представляют собой двойную систему - барорецепторы в каротидном синусе ответственны за предупреждение падения артериального давления (АД), а барорецепторы в аортальной дуге поддерживают подъем АД [35, 70]. Эта двойная система участвует в обеспечении баланса АД и воздействует на СР разнонаправленно через реперкуссионные (отзвуковые) свойства автономной системы, ирритацию адренорецепторов артерии СУ, периваскулярные адренэргические рецепторы и симпатический тонус. То есть, как было уже описано, симпатические функции в сердце генерализованы и диффузны. Однако, противоположные изменения эфферентной симпатической и парасимпатической активности в соотношении с колебаниями артериального давления проявляются лишь в небольшом диапазоне отклонений от нормы [35, 79].

Другая двойная система - хеморецепторы каротидного и аортальных тел, активизируются в условиях патологии системы дыхания и снижения ее влияния на СР и вызывают отрицательный хронотропный эффект. Хеморецепторы же в ножках венозной артерии, кровоснабжающей левый желудочек, вероятно, ответственны за повышение СР в патологических условиях ишемии и острого инфаркта миокарда нижнебоковой локализации [35, 70].

Увеличение объема циркулирующей крови и, соответственно, венозного возврата, вызывает раздражение группы рецепторов у соединения полых и легочных вен с предсердием из-за растяжения последнего. Это сопровождается повышением СР и называется рефлексом Bainbridge.

Описанные лишь частично морфо-функциональные особенности вегетативной иннервации сердца весьма

сложны, а иногда и противоречивы в изложении разных авторов. И тем не менее, уже сейчас ясно, что они содержат в себе предпосылки перспективы в изучении вопросов нейрокардиологии, способной стать научным базисом для разработки новых методов с топической и функциональной диагностикой поражений сердца и сосудов. Более того, доскональное знание ВС, как регуляторной системы деятельности сердца и сосудов, должно обосновать разработку ранней диагностики заболеваний в кардиологии. Иного, более или менее реального пути в совершенствовании кардиологической клиники в настоящее время представить невозможно.

Периферическая автономная иннервация сердца утилитарно выглядит следующим образом. Сердце, как и другие соматические органы, для быстрого реагирования на меняющиеся условия жизнедеятельности организма обеспечено вегетативной иннервацией с взаимозависимыми отношениями ее сегментарно-периферических и церебральных уровней, вагусного и симпатического отделов на периферии, более или менее выраженным влиянием вегетативной регуляции каждого органа друг на друга с отражением в этом взаимодействии особенностей автономного представительства каждой системы. Существует еще и гуморально-метаболическое воздействие на соматические функции, но филогенетически более низкого уровня, медленно, неадекватно реагирующее и преобладающее у простейших организмов. Вегетативное обеспечение сократительной деятельности сердца прежде всего связано с периферической автономной регуляцией пейсмекерной активности СУ. В определенном смысле этот узел по отношению к главной физиологической роли сердца выполняет интегральную функцию. То есть, СУ в сердце – это сверхинтегральная структура, интегральная в интегральном. В условиях нормы и даже в большинстве видов патологических состояний СУ довольно долго остается главным пейсмекером. Для выполнения этой роли он способен воспринимать эфферентную информацию с интра- и экстракардиального уровней, в том числе с надсегментарных церебральных образований, участвующих в психо-сомато-вегетативном руководстве поведенческих актов всего организма.

Участие гемодинамики в обеспечении процессов приспособления организма к меняющимся условиям жизни осуществляется благодаря сложному комплексу, регулирующему сердечную деятельность. Эта регуляция осуществляется помимо экстракардиального уровня также и с уровня собственного регулирующего комплекса, заложенного в морфологических структурах этого органа [7, 8, 9, 35, 38].

А.Д.Ноздрачев (1981) [41] к внутрисердечным процессам относит внутриклеточную регуляцию, межклеточное взаимодействие и собственную внутрисердечную, названную им “метасимпатической”, нервную систему. К первым двум относятся способность кардиомиоцитов к цикличности внутриклеточного обмена, соответствующего ритму сократительной деятельности сердца, и особая функция некусов (вставочных дисков) мгновенно передавать возбуждение с клетки на клетку,

из-за чего пейсмекерные клетки и миокард реагируют на импульсы возбуждения как синцитий, все и сразу. К “метасимпатической” же системе автор относит самый периферический отдел вегетативной иннервации, интрамуральный, заложенный в тканях сердца и имеющий для самостоятельной рефлекторной деятельности сенсорное, ассоциативное, эфферентное и медиаторное звено.

В ганглиях толщи желудочков, предсердий и перегородки сердца находятся периферические вегетативные нейроны. Для “метасимпатической”, по А.Д.Ноздрачеву, системы сердца характерны следующие свойства. Прежде всего, принадлежность сердца к внутренним органам с собственной моторной активностью (изолированное работающее сердце в экспериментах это наглядно демонстрирует). Во-вторых, важным свойством сердца является его способность функционировать независимо от произвольной регуляции, то есть автономно. Это достаточно аргументированно оспаривается вегетологами-неврологами, изучившими и описавшими функции лимбико-ретикулярного комплекса с его руководством соматической сферой через посредство сегментарно-периферических отделов вегетативной системы [19, 20, 21]. Этот комплекс морфологически расположен в срединных отделах головного мозга с его вегетативными ядрами, ретикулярной формацией ствола и корковыми вегетативными образованиями (лимбус, гиппокампозная извилина височной доли коры), имеет широкие восходящие связи с корой, испытывает на себе нисходящее воздействие коры головного мозга, и руководит сегментарно-периферической вегетативной системой. Конечный результат этого влияния на уровне органа трансформируется с облигатным участием особенностей морфофункционального вегетативного представительства. По-видимому, именно это и имел в виду J. Langley. На наш взгляд, название “метасимпатическая” система не вполне удачное, поскольку и сам автор термина, описывая функциональный модуль собственной регуляторной системы сердца, включает в него и симпатические, и парасимпатические пре- и постганглионарные волокна. Если уж выделять периферические отделы вегетативной иннервации внутренних органов с морфофункциональными особенностями для каждого из них, то название “автономный” представляется более близким к тому понятию, которое связывал с этим термином Дж.Лэнгли (1925).

К сенсорным структурам периферической автономной системы сердца следует относить рецепторный аппарат тканей сердца – баро-, механо-, хемо- и терморецепторы, и др. Располагаясь интрамурально в тканях сердца, они постоянно воспринимают сигналы о состоянии органа и его работе и передают их в афферентном направлении. Нейроны имеют меж собою трансинаптическую передачу воспринимаемой информации по ассоциативным волокнам и одновременно влияют на эфферентную передачу ответных импульсов по типу аксон-рефлекса. Поскольку периферическая автономная иннервация сердца имеет собственную медиаторную систему, в которой участвуют более 20 веществ, обеспечивается это взаимодействие с помощью собственного ме-



диаторного аппарата, действующего в среде гуморальных флуктуаций, которые также влияют на скорость передачи и трансформацию импульсов.

Аксоны чувствительных интрамуральных нейронов в ганглиях сердца проходят в составе симпатических и парасимпатических нервов и центростремительно доносят чувствительные импульсы до надсегментарных отделов вегетативной системы. На вставочных и моторных нейронах автономной сети сердца оканчиваются пре-ганглионарные волокна блуждающего нерва и симпатических ветвей сердца. Эфферентная импульсация приносит к сердцу информацию с экстракардиального, в том числе церебрального вегетативного уровня. Однако, эмоциональные послы и эфферентное корковое влияние достигают сердце в трансформированном виде через посредство лимбико-ретикулярного комплекса и его нисходящие пути. Как это происходит, является пока «чёрным ящиком», известны лишь вход и выход, и то не вполне.

Были проанализированы в 1989 году показатели ВСП у больных с истеро-ипохондрическим и тревожно-депрессивным неврозами. Найдены достоверные доказательства влияния психо-эмоционального статуса на величину размаха колебаний показателей ВСП при возмущающих воздействиях. При одинаковых абсолютных исходных значениях показателей ВСП в обеих группах у пациентов с депрессией размах изменений оказался ниже, чем при истерии [38]. Влияние умственных и эмоциональных нагрузок на вегетативную регуляцию СР широко и успешно изучается в Миланском университете [35]. По-видимому, быстрое, опосредованное воздействие эмоций на СР должно иметь достаточную интенсивность или подготовленный патологический базис.

Таким образом, конечной функциональной и морфологической структурой для импульсов, приходящих из центральной нервной системы, и для импульсов, воспринимаемых собственным сенсорно-рецепторным аппаратом сердца является сеть периферических вегетативных нейронов сердца. Периферическая вегетативная система сердца регулирует ритм сердечных сокращений, скорость предсердно-желудочкового проведения, скорость диастолы, реполяризацию, и диастолическую деполаризацию автоматически возбудимых клеток синоаурикулярного узла и кардиомиоцитов. Она постоянно находится под влиянием экстракардиальных воздействий. Однако, многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения [57, 58, 59, 61, 70, 79] доказывают ее способность избирательно отфильтровывать и трансформировать приходящие и исходящие импульсы, в чем, прежде всего, и сказывается ее автономный характер, разумеется, относительно независимый.

В узловой ткани сердца наиболее плотно расположены пре- и постганглионарные синапсы блуждающего нерва [44, 74, 77]. Эта особенность неравномерного вегетативного представительства в сердце возможно и обуславливает преобладание парасимпатических эффектов в синусовом и предсердно-желудочковом узлах над

симпатическими [75, 76, 80, 81, 82, 90]. Обильное же расположение симпатических рецепторов в миокарде желудочков сердца, особенно в передней стенке левого из них, объясняет преобладание симпатического влияния над вагусным в миокарде желудочков [38, 44, 85, 87].

Конечным результатом взаимодействия нескольких факторов регуляции СУ является ритм сердечных сокращений. Степень активности этих влияний, в конечном итоге, связана с симпто-парасимпатическим воздействием на пейсмекерные клетки в физиологических условиях. Это взаимодействие эквивалентно алгебраической сумме их независимых эффектов. Высокая активность батрорецепторов, каротидных и коронарных хеморецепторов, а также реципрокное влияние на СР возбуждения рецепторной ткани легких при вдохе-выдохе, замедляют СР [3, 4, 5, 6, 7, 44]. Тонус парасимпатического отдела вегетативной системы в функции каждой из названных структур является базисом, ответственным за конечный результат реагирования. Другие рецепторные образования - предсердные рецепторы, аортальные хеморецепторы, мышечные рецепторы, изменения в малом круге кровообращения при раздражении легочной паренхимы и воздухоносных путей, а также, главное, повышение тонуса артерии, кровоснабжающей СУ, обеспечивают ускорение сердечного ритма [35, 40, 41, 42, 43, 44]. То есть в норме в сердце функционируют структуры с противоположно направленными эффектами. При патологических же процессах с вовлечением в патоморфологический субстрат интрамуральных вегетативных нервов, сплетений и рецепторов тканей сердца симпто-парасимпатические взаимоотношения изменяются с большим разнообразием клинических проявлений. Близкое расположение друг к другу постганглионарных симпатических и парасимпатических нервных окончаний, особенно в предсердиях, также является анатомической основой для сложного взаимодействия двух отделов вегетативной иннервации является [38, 39, 44, 87, 90]. Асимметрия интрамуральной локализации вегетативных образований в сердце также усложняет оценку периферического вегетативного состояния в сердце. Примеры уже были названы - преобладающая плотность парасимпатических синапсов в узловой ткани усиливающая вагусное преимущество над симпатическим. Преобладание симпатического влияния над вагусным в миокарде из-за обилия адренергических рецепторов в кардиомиоцитах левого желудочка [44, 90].

Наиважнейшей особенностью синапсов в СУ является их подчиненность «закону акцентированного антагонизма», эффекту взаимоусиливающего противодействия симпатических и парасимпатических реакций. В теориях сопряжения двух отделов ВС в регуляции СУ суть «акцентированного антагонизма» [76, 78, 79] состоит в том, что на пре- и постганглионарном уровнях ингибирующее действие парасимпатической активности прямо пропорционально уровню симпатической активности, и наоборот. То есть, оба отдела вегетативной системы в периферической регуляции СУ более тесно взаимосвязаны, нежели представляется, что противоречит «принципу

весов» концепции Дж. Лэнгли. Так, задерживающее действие вагуса в миокарде предсердий и желудочков повышалось при высокой активности симпатической иннервации в экспериментах [35, 61, 63]. При фармакологической блокаде симпатическое действие на СУ, свободное от влияния других регулирующих факторов, способно повысить синусовый ритм значительно выше уровня истинной активности автоматических клеток узла (110 в 1 минуту), у молодых лиц - до 200 сокращений в минуту [58, 59, 61].

«Закон акцентированного антагонизма» на пресинаптическом уровне обеспечивается расположением на симпатических (!) терминалях М-холинорецепторов, возбуждаемых АХ, выделяющимся в синаптическую щель из везикул парасимпатических нервов. Вместе с  $\alpha_2$ - и  $\beta$ -адренорецепторами пресинаптической мембраны они регулируют выделение НА. Биохимическая же обусловленность этого антагонизма состоит в более редких квантовых выделениях НА из окончаний симпатических волокон СУ под воздействием АХ и М-холинорецепторов. Последние реагируют на АХ из везикул рядом расположенных парасимпатических терминалей [44].

Акцентированный же антагонизм постсинаптического уровня связан с активностью циклических нуклеотидов в клетках-эффекторах и стимуляцией мускариновых рецепторов на постсинаптической мембране иннервируемых клеток при формировании клеточной реакции на раздражение  $\alpha$ -адренергических рецепторов. Акцентированное симпато-парасимпатическое взаимодействие в эффекторных клетках реализуется через систему вторичных посредников гуанилатциклазу, гуанозинмонофосфат и клеточный кальций. Это обеспечивает парасимпатическое участие в клеточной реакции на НА из окончаний симпатических волокон, с одной стороны, и на адреналин (А) из циркулирующей крови, с другой [41, 44]. То есть, речь идет о нормальном парадоксе симпатической реакции клеток на АХ. Основным смыслом закона акцентированного антагонизма обусловлен тем, что действие вагуса на снижение ритма сокращений проявляется только в условиях достаточной активности симпатического влияния. Угнетающее же парасимпатическое влияние на частоту импульсов пейсмекеров СУ состоит в противодействии высокому уровню симпатической активности. При этом, конечный результат ЧСС и скорости проведения не обусловлен простым сложением или вычитанием прямого угнетающего действия вагуса и возбуждающего - симпатикуса. В условиях повышенной активности мускариновых рецепторов возможна ослабленная хроно- и инотропная реакция на симпатическую стимуляцию, и в отсутствие симпатической активности незначительный отрицательный инотропный эффект от вагусной стимуляции [18, 36, 50, 51, 59, 60, 74, 77, 87].

Адренергические и холинергические волокна и рецепторы обильно иннервируют СУ, образуя интрамуральную вегетативную сеть с неравномерной плотностью расположения морфологических элементов в узловых тканях. В центре компактной зоны узла, являющейся глав-

ным пейсмекерным местом, наиболее густо расположены мускариновые рецепторы [44, 59]. Клетки этой зоны высоко чувствительны к АХ, который замедляет в них проводимость и время их рефрактерной невозбудимости. Медиатор НА воздействует на пейсмекерную активность СУ через укорочение рефрактерного периода в бледных пейсмекерных клетках и околоузловых вегетативных волокнах. Торможение выделения НА и положительного хронотропного результата под действием смещения во времени выброса АХ в синаптическую щель является также функциональным проявлением «Акцентированного антагонизма». Общий, при этом, физиологический результат - задерживающий парасимпатический эффект и урежение синусового ритма. То есть, регуляция деятельности СУ зависит от симпато-парасимпатического взаимодействия, что, к примеру, при постуральных рефlekсах является мерилем коронарного кровоснабжения [18, 27, 90]. Анализ такого соотношения является наиболее точной и тонкой характеристикой влияния вегетативной системы на СР. Сложное понимание такого симпато-парасимпатического сопряжения в СУ поддается тем не менее математической характеристике. Об этом позднее.

В предсердно-желудочковом же узле два вегетативных влияния более разграничены. Доказано, что изменение времени предсердно-желудочкового проведения в ответ на повышение активности того или другого отдела ВС зависит от его тонуса [44, 86, 87]. Регуляторное влияние обоих отделов ВС на предсердно-желудочковое проведение точно сбалансировано, поэтому полная вегетативная блокада на время предсердно-желудочкового проведения почти не влияет [44]. Поэтому в СУ действие симпатической и парасимпатической систем на пейсмекерную функцию взаимосвязано и не столь детерминировано, как в периферической вегетативной регуляции других структур и ниже расположенных отделов проводящей системы сердца. По сути всего обсуждения вегетативной физиологии сердца, в СУ нет однозначных симпатических или парасимпатических эффектов. В главном пейсмекере сердца, речь может идти лишь о преобладании одного влияния над другим, но действуют всегда оба. В последующем мы обсудим, как эта особенность сказывается на анализе симпато-парасимпатической периферической регуляции активности пейсмекеров СУ.

Таким образом, нормальный ритм сердечных сокращений, возникающий в результате автоматической возбудимости клеток СУ, то есть, синусовый ритм, является конечным результатом взаимодействия нескольких факторов, регуляция активности которых в физиологических условиях связана с симпато-парасимпатическим влиянием ВС. В норме преобладающим, обеспечивающим быстрое, достаточное и адекватное реагирование сердца на меняющиеся жизнедеятельности организма и условия, в которых она осуществляется.

Частота сердечных сокращений регулируется продолжительностью пауз между сокращениями сердца, которая, в свою очередь, связана с временным интервалом предсердно-желудочкового проведения. Замечено

в экспериментах и клинических наблюдениях, что удлинение RR-интервала вызывает укорочение предсердно-желудочкового проведения. То есть, соотношение величины паузы между сердечными сокращениями и продолжительности предсердно-желудочкового проведения (на ЭКГ этому соответствует PQ-интервал) обратно пропорциональное. В то же время существует прямое парасимпатическое действие на предсердно-желудочковое проведение, задерживающее его. В этом случае зависимость проведения по предсердиям от парасимпатического влияния прямо пропорциональная. В результате эти два эффекта в норме взаимно уничтожаются, время предсердно-желудочкового проведения не влияет на величину интервалов между сокращениями сердца. Вероятно, всё-таки до соблюдения определенных условий. Высказывается предположение о связи такого механизма с несовпадением относительного рефрактерного периода в предсердно-желудочковом узле с медленными потенциалами действия из СУ [44, 77, 87, 91].

Адекватность сердечного выброса является кардинальной физиологической функцией сердца [70]. Математически она характеризуется производной величиной от умножения ударного объема на ритм сердечных сокращений. Формула расчёта сердечного выброса ( $CB = ФВ \times ЧСС$ ) является аксиомой и известность любых двух из этих величин позволяет определить третью. В обозначении физиологической регуляции сердечного выброса эта адекватность, однако, может ввести в заблуждение. Поскольку ударный объем и сердечный ритм являются зависимыми друг от друга, изменения сердечного ритма обязательно вызывают реципрокные изменения и ударного объема. Результаты большого количества исследований на животных и людях свидетельствуют, что в покое изменения ритма в пределах 80-150 сокращений в минуту не влияют на сердечный выброс, потому что повышение ритма почти немедленно вызывает и соответствующее снижение ударного объема. Изменения ритма в диапазоне от 50 до 80 ударов в минуту незначительно влияют на сердечный выброс, ритм же ниже 50 в минуту вызывает фиксацию ударного объема и изменения СР, как результат пропорциональных нарушений кровотока. Показано, что изменения СР проявляются, главным образом, через изменения времени диастолической деполяризации и поэтому снижение или повышение СР изменяет время венозного наполнения и, следовательно, мало влияет на выброс. При нормальном уровне венозного наполнения диастолический объем является максимальным при СР-50 в минуту. Поэтому дальнейшее снижение СР должно бы вызвать снижение выброса. Однако, если венозное давление снижено, например, при ортостазе, или в результате потери объема крови, низкий ритм прекращает воздействие на выброс. Предупреждая брадикардию в течение ортостаза, он предупреждает синкопе.

В течение значительной физической нагрузки ситуация совершенно иная и частый ритм восполняет высокий уровень сердечного выброса. Значительная нагрузка сопровождается высокой симпатической активностью, это вызывает не только тахикардию, но и повышение

силы сердечного сокращения и, что важно, снижение продолжительности желудочковой систолы. Вследствие этого сокращается и время диастолической деполяризации. Уровень высокого венозного наполнения увеличивает его вклад в предсердную систолу, что сохраняет желудочковое диастолическое время. В результате в течение физической нагрузки желудочки сердца наполняются адекватно учащению ритма и таким образом достигается адекватность сердечного ритма [70, 73]. При многих патологических состояниях прежде других проявлений болезни срывается нормальное соотношение СР и ударного объема, нарушается адекватность сердечного выброса, что субъективно сказывается снижением толерантности по отношению к физической нагрузке. Из двух слагаемых сердечного выброса наиболее изменяема величина СР, поэтому его автономная регуляция часто является началом и фоном развития патологического процесса. Многовариантность дизрегуляций СУ опосредуема через разнообразие патологических процессов. Учёт же интрамуральной периферической вегетативной неравномерности и асимметрии в сердце возможно в будущем определит перспективы топической диагностики поражений сердца с помощью высокоразрешающего анализа дизрегуляции пейсмекерной функции синусового узла.

Сердце, таким образом, имеет двойную автономную регуляцию функций. Его иннервация представлена симпатическим и парасимпатическим отделами ВС, медиаторами которых, соответственно, являются норадреналин (НА) и ацетилхолин (АХ).

Сократительная деятельность сердца в норме подчинена активности пейсмекерных автоматически возбудимых клеток СУ. До некоторых пределов СУ функционально выполняет роль интегрального образования, принимающего с эфферентного экстракардиального уровня (в том числе от надсегментарных вегетативных структур), а также от собственных рецепторов сердца, широкую информацию о состоянии кардиоваскулярной системы и других органов, влияет на формирование реакций в ответ на действие эндо- и экзогенных стимулов. Синаптический уровень взаимодействия автономных нервных окончаний и пейсмекерных эффекторных клеток СУ является конечным адресом всей многоуровневой системы вегетативной регуляции сократительной деятельности сердца, а также и «пейсмекером первого порядка» в его проводящей системе. Эту ведущую роль он сохраняет при многих физиологических и патологических состояниях и утрачивает при тяжелых, преимущественно органических, заболеваниях сердца. В своей пейсмекерной активности СУ регулируется ВС, которая обеспечивает быстрое, достаточное и адекватное изменение сократительной деятельности сердца. При этом, ВС функционирует в меняющейся гуморально-метаболической среде и вместе с пейсмекерными клетками испытывают на себе её влияние. В норме парасимпатическое влияние в СУ преобладает над симпатическим. Взаимодействие двух отделов автономной системы в СУ подчинено «закону акцентированного антагонизма». Помимо

этих особенностей в СУ есть и другие, которые требуют обязательного учёта при оценке автономной регуляции пейсмекерной активности этой интегральной структуры в интегральном по отношению к соматической сфере органе. То есть, СУ сердца – это суперинтегральная структура, едва ли не самая важная для жизнеобеспечения, поскольку патологические изменения в его работе чреваты не только формированием кардиоаритмий, в том числе жизнеопасных, но и при ненормальной автономной регуляции трофическими расстройствами из-за нарушения адаптационно-трофической функции симпатического отдела ВС.

Участие вегетативной системы в заболевании обязательно, даже если это локальный процесс. Практически нет таких патологических форм, в развитии и течении которых не играла бы роль вегетативная система [10, 11, 12, 47, 55, 56, 62, 68, 81, 83, 88, 92]. В одних случаях она является существенным фактором патогенеза, в других – возникает вторично в ответ на повреждение любых систем и тканей организма. В ряде случаев вегетативные нарушения доминируют в клинических проявлениях заболевания, в других они скромно представлены в объективной картине болезни. Или, вернее, вопрос о вегетативном аккомпанементе болезни напрямую связан с апперцепцией врача в области клинической вегетологии. В медицинской литературе на эту тему за последние 30-40 лет представлено огромное количество доказательств облигатного участия ВС в процессах патогенеза и саногенеза кардиоваскулярных болезней [1, 2, 5, 6, 10, 22, 27, 28, 33, 40, 43, 65], особенно при столь жизнеопасной патологии, как инфаркт миокарда [46, 47, 48, 56, 58, 62, 66, 87, 92]. Поскольку СУ является сверхинтегральной структурой, воспринимающей эфферентную импульсацию и с экстракардиального уровня, то вегетативные дисрегуляции отражают участие сердца в некардиологической нозологии [50, 63, 65, 67, 68, 81, 83, 84 и мн. др.].

Еще одна особенность вегетативной патологии заключается в том, что в качестве самостоятельных заболеваний она выступает редко. Хотя в 1954 г. Н.К. Боголепов, опубликовав результаты эпидемиологических исследований, сообщил о 10% конституционально обусловленных вегетативных нарушениях, клинически проявляющихся уже в детском возрасте. Вегетативные нарушения чаще являются вторичными и полиэтиологичными. Они возникают всегда на фоне психо-эмоциональных, неврологических, соматических, дизгормональных и других расстройств, часто определяя выраженность и синдромальность болезни. Как правило, симптомы вегетативных нарушений составляют клиническую окраску патологического процесса. К примеру, температурные дисрегуляции, формирование зон Захарьина-Геда, болевых точек Бирбраира, нарушенное потоотделение, симптомы кардиоваскулярной дизадаптации и другие. Признаки первичной очаговости при современном развитии медицины иногда клинически менее актуальны, нежели вегетативная окраска болезни. W.Tiele в 1958 г [21, 90] доказана сопряжённость вегетативных нарушений и пси-

хо-эмоциональных сдвигов, из чего родился принятый в зарубежных клиниках «психо-вегетативный синдром». Его особенности обусловлены, с одной стороны, этиопатогенетически, а с другой являются совершенно неспецифическими, поскольку связаны с участием в каждом заболевании неспецифических систем мозга [19, 20, 21, 90].

Вегетативные симптомы правомочны и для сердечно-сосудистых заболеваний. Более того, в силу интегральности сердца по отношению ко всей соматической сфере, возникновение патологического очага где-либо, пусть даже и топически отдалённо от сердца, сказывается дисрегуляторными нарушениями в его деятельности. В тяжёлых случаях – клинически актуальным сердечно-сосудистым осложнением. Вопрос об их идентификации связан с чувствительностью применяемых диагностических методов. Эти дисрегуляции обязательно касаются СУ, поскольку он является главным водителем ритма не только потому, что он быстрее и сильнее латентных источников сердечной автоматии, но и потому, что он самый реактивный и адаптивный из пейсмекеров по отношению к различным воздействиям.

Симпато-парасимпатическое руководство адекватностью клеток Р в СУ в норме осуществляется в гуморальной – обменной среде, не допуская, однако преобладания последней. В жидких биосредах концентрации активных веществ, способные повлиять на ионные токи через клеточные мембраны, меняются с большим разнообразием, но медленно, не обеспечивая быструю и тем более адекватную реакцию пейсмекеров на эндо- и экзогенные стрессоры. Поэтому симпато-парасимпатическое преобладание над гуморально-метаболическим влиянием на автоматию в СУ является мерилем нормы и способности сердечного ритма быстро и адекватно реагировать на любые ежесекундно меняющиеся условия жизнедеятельности организма. ■

*Миронова Т.Ф., Миронов В.А., Обухова Т.Ю., Ишмолина О.Г, Мордас Е.Ю., Кудрина К.С, Милованкина Н.О., Милащенко А.И., ФБУН Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий Росздраванадзора, г. Екатеринбург, ФБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Автор, ответственный за переписку — Миронова Татьяна Феофановна, д.м.н., профессор ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, 8(909) 001 60 21*

## Литература:

1. Алмазов В.А., Лапин В.В., Егоров Д.Ф., Каляев С.И. Синдром слабости синусового узла // Труды Всесоюзного съезда кардиологов. М., 1979.-С.360-362.
2. Антонова Л.Т., Бородулина И.Г., Зотлер А.С., Мехтиева Т.М., Приленко Л.П., Усольцев А.Н. О функциональных болезнях сердца в подростковом возрасте // В кн. Актуальные вопросы кардиологии детей и подростков.- Москва.- 1977.- с.64-65.
3. Антюфьев В.Ф., Архипов М.В. Применение внутрисердечного электрофизиологического исследования и острых медикаментозных проб для дифференциальной диагностики и выбора лечения желудочковых аллоритмий (тезисы) // Тезисы докладов третьего всероссийского съезда кардиологов.- 1985.- с.8.
4. Антюфьев В.Ф. Синдром дисфункции синусового узла у юных спортсменов (тезисы) // Годичная конф. Ленинградского ГВФД.- Ленинград.- 1986.- с.45.
5. Антюфьев В.Ф., Казаков И.Г., Мякишева Э.И. Нарушения ритма в спорте (тезисы). // III Всероссийский съезд по спортивной медицине и лечебной физкультуре.- Свердловск.- 1986.- с. 55-56.
6. Антюфьев В.Ф., Миронова Т.Ф., Мионов В.А. / Дисфункция синоатриального узла сердца . – Челябинск : Рекпол, 2009. – 197 с.
7. Антюфьев В.Ф. Гемодинамика неритмично работающего сердца.- Екатеринбург.- 1995.- 328 с.
8. Баевский Р.М., Г.Г.Иванов. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения// Ультразвуковая функциональная диагностика 2001- № 3 - С.108-127.
9. Баевский Р.М. (ред.) Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации)// Вестник аритмологии. 2001- №24, - С.66-85.
10. Беленков Ю.Н. Роль нарушения систолы и диастолы в развитии сердечной недостаточности. // Тер. Архив. - 1995.- Т.68. - № 9. С.3-7.
11. Беленков Ю.Н, Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологическое исследование сердечной недостаточности: состояние вопроса. // Журнал Сердечная Недостаточность - 2002. Т. 3 - №2. - С.57-58
12. Бендит Д., Римоул С., Ассо А. и др. Электрокардиостимуляция при синдроме каротидного синуса и вазовагальных обмороках. Новые перспективы в электрокардиостимуляции. СПб.; Сильван 1995;31-45.
13. Богач Н.Т., Брискин В.Р. Предсердные ритмы, как проявление слабости синусового узла // Клин. Медицина.- 1980.- №6.- с.51.
14. Болл С.Д., Кемпбелл Р.В.Ф., Френсис Г.С. Международное руководство по сердечной недостаточности // М., 1998. С.96.
15. Братусь Т.Н., Килимник В.А., Снисаренко А.А., Чурина С.К., Янушкене Т.С. Изменения синусового ритма при вагусной и тотальной экстракардиальной денервации сердца // Физиол. Журнал СССР им. И.М. Сеченова.- 1986.- №2.- с.256-258.
16. Бредикис Ю.Ю., Букаускас Ф.Ф., Муцкус К.С. Автоматия синусового узла и синоатриальное проведение возбуждения в условиях гипоксии // Кардиология.- 1977.- №4.- с.106-111.
17. Бредикис Ю.Ю., Думчус А. Эндокардиальная электростимуляция сердца.- Вильнюс.- 1979.-163 с.
18. Ватанабе А., Линдемман Дж.,1990. Механизмы адренергической и холинергической регуляции сократимости миокарда / Физиология и патофизиология сердца. Сперелакис Н. (ред).М:Медицина.-С. 124-168.
19. Вейн А.М. Классификация вегетативных нарушений/ А.М Вейн //Журн. Невропатол. и психиатр.- 1988.-Т.88. Вып.10.- С.9-12
20. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и др. Заболевания вегетативной нервной системы // Под ред. А.М. Вейна.- М.: Медицина.- 1991.- 624 с.
21. Вейн А.М./ Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение./ МИА: Москва, 2003.- 749 с.
22. Галстян А.А., Галстян Ар.А. Электромеханическая активность сердца при активных и пассивных эктопических нарушениях ритма у детей // Педиатрия.- 1985.- №11.- с.10-14.
23. Гоффман Б., Крейнфилд П. Электрофизиология сердца: Пер. с англ.-М.:Медицина, 1962.-390с.
24. Гуков А.О., Жданов А.М. Неврокардиогенные (вазовагальные) синкопе, Русский медицинский журнал.- 1999.- Том 7.- № 6.- с.36-38.
25. Дембо А.Г., Земцовский Э.В. Исследование и оценка ритма сердца у молодых здоровых людей // Кардиология.- 1981.- №10.- с.51-55.
26. Доцицын В.Л., Грудцын Г.В. Гендлин Г.Е. Атрио-вентрикулярная диссоциация // Кардиология.- 1975.- №5.- с.122-128.
27. Жемайтите Д.И. Вегетативная регуляция и развитие осложнений ИБС. // Физиология человека. - 1989. - Т. 15, № 2. - С. 3 - 13.
28. Жук В.С., Болдуева С.А., Шабров А.В. Прогнозирование внезапной смерти с помощью вариабельности сердечного ритма в покое и при вегетативных пробах у больных инфарктом миокарда /Сборник тезисов российского национального Конгресса кардиологов «От исследований к клинической практике». С.Петербург, 8-11 октября 2002. – С.142.
29. Исаков И.И.,Кушаковский М.С., Журавлёва Н.Б. Клиническая электрокардиография (нарушения сердечного ритма и проводимости). - Л.: Медицина, 1984.-272с.
30. Кишилев Ш.М., Трансформация ритма и миграция источника ритма // Здоровоохранение.- 1966.- №2.- с.60-61.

31. Королёва М.А. Клинико-электрокардиографическая диагностика нарушений ритма при синдроме слабости синусового узла: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- М., 1983.-21с.
32. Лукошявичюте А.И., Рейнгардене Д.И. Предсердная диссоциация // Кардиология.- 1976.- №1.- с.68-72.
33. Люсов В.А. Инфаркт миокарда (вчера, сегодня, завтра): Актовая речь. / В.А. Люсов – М., 1999. - 96 с.
34. Мазур Н.А. Очерки клинической кардиологии. / М.: Медицинское информационное агентство, 1999. - С. 80-109.
35. Маллиани А. Физиологическая интерпретация вариабельности сердечного ритма.// Вестник аритмологии. 1998, 9. –С. 47-57
36. Матова Е.Е. Проводящая система сердца. Руководство по кардиологии. Под редакцией. Е.И.Чазова, т.1. – М.: Медицина, 1982, с.48-55
37. Миронова Т.Ф. Миронов В.А. Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца. Челябинск: Рекпол, 2008. -172 с.
38. Миронова Т.Ф., Миронов В.А. Клинический анализ волновой структуры синусового ритма сердца (введение в ритмокардиографию и атлас ритмокардиограмм)/ - Челябинск: Челябинский Дом печати, 1998.- 162 с
39. Миронова Т.Ф. Дизрегуляторные вегетативные расстройства кардиоваскулярной системы в клинике и патогенезе вибрационной болезни. Докт. дисс. 1990.- 438 с.
40. Недоступ А.В., Маевская И.В., Стигар О.И. Сыркисова Н.Д. Спонтанное восстановление ритма у больных с постоянной формой мерцательной аритмии // Кардиология.- 1991.- №3.- с. 46-48.
41. Ноздрачев А.Д. Анатомическая структура вегетативной нервной системы / в кн.: Физиология вегетативной нервной системы. - Л: Наука, 1981. - С. 5 - 34.
42. Сидоренко Б.А, Преображенский Д.В. “Спящий миокард” и “оглушенный миокард” как особые формы дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 1997. - №2. – С.98-101.
43. Сидоренко Б.А. Преображенский Д.В. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. / - М.: Пресид-Альянс, 2002.-300 с
44. Сперелакис Н. Физиология и патофизиология сердца: Пер. с англ./ Под ред. Н.Сперелакиса: В 2 т.-М.: Медицина, 1988, 624 с.
45. Хаспекова Н. Б. Регуляция вариабельности ритма сердца у здоровых и больных с психогенной и органической патологией мозга/ Дисс. . д.м.н. - М.: ИВНД и НФ РАН.- 1996. – 256 с
46. Явлов И.С, Деев А.Д., Травина Е.Е., Грацианский Н.А. Прогностическое значение средней частоты сердечных сокращений и вариабельности ритма сердца, оцененных за короткое время в стандартных условиях в ранние сроки инфаркта миокарда. // Кардиология.-1999. № 6.- С.6 - 14.
47. Acute Myocardial Infarction. In: *Harrisons Principles of Internal Medicine*, edu.15. Ed. by E. Braunwald, A.S.Fanci, D.L.Kasper, et al. N.Y.: McGraw-Hill.– 2001. – P.1386-1399.
48. Adams J, Julian P, Hubbard M, Hartman J, Baugh S, Segrest W, Russell J, McDonnell J, and Wheelan K. A randomized controlled trial of a controlled breathing protocol on heart rate variability following myocardial infarction or coronary artery bypass graft surgery. / *Clin Rehabil.* 2009 Sep;23(9):782-9. Epub 2009 Jun 8.
49. Alboni P., Malcarne C., Pedrone P. et al. Electrophysiology of normal sinus node with and without autonomic blockade//*Circulation*.-1982.- Vol.65.-JNo6.-P.1236-1242.50208. Alboni P., Menozzi C., Brignole M. et al. An abnormal neural reflex plays a role in causing syncope in sinus bradycardia// *J.Am. Coll.Cardiol*.-1993.-Vol.22.-P.1130-1134.
51. Alboni P., Shantha N., Filippi L. et al. Clinical effects of digoxin on sinus node and atrioventricular node function after autonomic blockade// *Am.Heart J*.-1984.- Vol.108.-P.1255-1261.
52. Antoni H., Jacob R., Kaufmann R. Mechanischme Reaktionen des Frosch and Saugetiermyokards bei varanderung der Aktionspotential-Dauer durchconstante Gleichstromimpulse. *Pflugers Arch.* 1969; 306: 33-57
53. Anumonwo J.M.B., Jalife J.: Cellular and subcellular mechanisms of pacemaker activity initiation and synchronization in the heart. In Zipes D.P. and Jalife J.(eds-): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 2th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1994; 151-164.
54. Armstorng J. ST segment resolution in ASSENT-3: insights into the role of three different treatment strategies for acute myocardial infarction.// *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 1515-1522.
55. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Hilsted J, Parving HH. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy./*Diabetes Care*. 2006 Feb;29(2):334-9.
56. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Makikallio T, Ulm K, Hnatkova K, Schomig A, Huikuri H, Bunde A, Malik M, Schmidt G. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. /1: *Lancet*. 2006 May 20;367(9523):1674-81.
57. Bigger J.T Component of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction /J.T.Bigger, R.E.Kleiger, J.L..Fleiss and Multicenter Post-Infarction Research Group// *Am. J. Cardiol.* – 1988. – Vol.61. – P.208-215.
58. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinmann R.S., et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. //*Circulation*. – 1992. – Vol. 85. – P.164-171.
59. Bouman L.N., Jongasma H.J. Structure and function of the sinoatrial node: A review// *Eur. Heart J*.-1986.-

- Vol.13.-p.94-104.
60. Dighton D.H. Sinus bradycardia: autonomic influences and clinical assessment// *Br.Heart J.*-1974.-Vol.36.-P.791-797.
  61. Dileveris P, Zervopoulos G., Michaelides A., et al. Heart rate variability spectral analysis during treadmill exercise testing in patients with coronary artery disease and in healthy controls.: XX Congress ESC. - Vienna, Austria, 1998. Abstr. 534.
  62. De Mameffe M., Jacobs P., Haardt R. et al. Variations of the normal sinus node function in relation to age: role of autonomic influence// *Europ.Heart J.*-1986.-Vol.7.-P.662-672.
  63. Duprez DA, De Buyzere ML, Drieghe B, Vanhaverbeke F, Taes Y, Michielsens W, Clement DL. Long- and short-term blood pressure and RR-interval variability and psychosomatic distress in chronic fatigue syndrome. / *Clin Sci (Lond)*. 1998 Jan;94(1):57-63
  64. Furnival C., Linden R., Snow H., Chromotropic and inotropic effects on dog heart of stimulating the efferent cardiac sympathetic nerves. *J. Physiol.* 1973; 230: 137-153
  65. Galmier M., Fourcade J., Androdias Ch. et al. Depressed frequency domain measures of heart rate variability as a independent predictor of sudden death in chronic heart failure // *Eur Heart J* 1999; 20(Suppl.): 117.
  66. Guzzetti S., Spyrou N., Rosen S.D., Low frequency spectral component of heart rate variability and myocardial beta-adrenoceptor density after acute myocardial infarction. // *Basic Res Cardiol.* –2002.–Vol.97.–P.97-104.
  67. Gerritsen J, TenVoorde BJ, Dekker JM, Kingma R, Kostense PJ, Bouter LM, Heethaar RM. Measures of cardiovascular autonomic nervous function: agreement, reproducibility, and reference values in middle age and elderly subjects. /*Diabetologia*. 2003 Mar;46(3):330-8. Epub 2003 Mar 18.
  68. Gottsater A, Ahlgren AR, Taimour S, Sundkvist G. Decreased heart rate variability may predict the progression of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes./*Clin Auton Res*. 2006 Jun;16(3):228-34.
  69. Grubb BP. et al. The use of serotonin reuptake inhibitors for the treatment of recurrent syncope due to carotid sinus hypersensitivity unresponsive to dual chamber cardiac pacing. *PACE* 1994;17:1434-6.
  70. Hainsworth R. The control and physiological importance of heart rate // *Heart Rate Variability* / Ed. by M. Malik, A.J. Camm . - New York: Futura Publishing Company, Inc., 1995. - P. 3 - 19.
  71. Hariman R., Hoffman R., Naylor R. Electrical activity from sinus node region in conscious dogs. // *Circ. Res*. 1980; 47:755-791
  72. Huikuri H.V., Makikallio T.H., Peng C.K. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. // *Circulation.* – 2000. –Vol.101. – P.47-53.
  73. Hull S., Evans A.R., Vanoli E., et al. Heart rate variability before and after myocardial infarction in conscious dogs at high and low risk of sudden death. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1990. – Vol. 16. – P. 978-985. .
  74. Humlin R., Smith C., Effect vagal stimulation on SA and AV nodes. *Am. J. of Physiol.*, 1968; 215: 560-568.
  75. Hutter O.F., Trautwein W. Vagal and sympathetic effects on the pacemaker fibers in the sinus venosus of the heart. – *J. Gen. Physiol.*, 1956, 39, 715.
  76. Ito M., Zipes D.P. Efferent sympathetic and vagal innervation of the canine right ventricle// *Circulation.*-1994.-Vol.90.-P.1459.
  77. James T.N. The connecting pathways between the sinus node and the AV node and between the right and left atrium in the human heart. – *Am. Heart J.*- 1963.-Vol. 66.-p.498.
  78. James T.N. The sinus node// *Am. J. Cardiol.*-1997.-Vol.40.-p.965-986.
  79. Jongsma H.J., Rook M.B.: Morphology and electrophysiology of cardiac gap junction channels. In Zipes D.P. and Jalife J.(eds.): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 2th ed. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1994; 115-127.
  80. Keith A., and Flack M. The form and nature of the muscular connections between the primary divisions of the vertebrate heart.- *J. Anat. Physiol.*- 1907.- Vol. 41.- p. 172.
  81. Kochiadakis GE, Papadimitriou EA, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Simantirakis EN, Vardas PE. Autonomic nervous system changes in vasovagal syncope: is there any difference between young and older patients?/ *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004 Oct;27(10):1371-7.
  82. Kuarmby L.M., Hartzell H.C. Molecular biology of G-proteins and their role in cardiac excitability. In Zipes D.P. and Jalife J. (Eds.): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 2nd ed. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1994;38-48.
  83. Kudat H, Akkaya V, Sozen AB, Salman S, Demirel S, Ozcan M, Atilgan D, Yilmaz MT, Guven O. Heart rate variability in diabetes patients./*J Int Med Res*. 2006 May-Jun;34(3):291-6
  84. Lanfranchi P. Restoration of the autonomic function by long-term exercise training in postinfarct patients with left ventricular dysfunction/ P.Lanfranchi, G. Mazzuero, P.L. Temporelli, et al.: XX Congress of the European Society of Cardiology. - Vienne, Austria, -1998. - Abstr. 914.
  85. Lev M., Bharati S. Lesions of the conduction system and their functional significance.- In Sommers S.C. (ed.). *Pathology Annual.*- 1974.- New York: Appleton – Century – Crofts.- 1974.- p. 157.
  86. Levy M.N.: Time dependency of the autonomic interactions that regulate heart rate and rhythms. In Zipes D.P. and Jalife J.(eds.): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 2th ed. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1994;543-562.
  87. Lombardi F., Sandrone G. Heart rate variability and sympatho-vagal interaction after myocardial infarction

- . //From Malik M., Camm A.J. (eds): *Heart rate variability*. Armonk, NY. Futura Publishing Company – 1995. – P. 223-234.
88. Lotze U. *Early time course of heart rate variability after thrombolytic and delayed interventional therapy for acute myocardial infarction* // *Cardiology*. – 1999. – Vol.92. – P.256-263.
89. Malik M., Camm A.J., Janse M.J., et al. *Depressed heart rate variability identifies postinfarction patients who might benefit from prophylactic treatment with amiodarone: a substudy of EMIAT (The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial.)* // *J.Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol.35. – P.1263-1275.
90. Mironova T., Mironov V. *Clinical Analysis of Heart Rate Variability* // Chelyabinsk, 2000 - P.208.
91. Pappano A.J. *Modulation of the heart beat by vagus nerve*. In Zipes D.P. and Jalife J. (Eds.): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 2nd ed. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1994; P.411-422
92. Rimsha E., Kirkutis A., Marinsky G. et al. *Electrophysiological diagnostic of cardioarrhythmias* // Ed. J.Bredicis.-Vilnius.-1987.P- 65-75.