

Внутрисердечная нервная система: открытия и предвидения Г.И.Косицкого

Н.Н.Алипов, И.Н.Дьяконова, Т.Е.Кузнецова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра физиологии медико-биологического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. А.Г.Камкин)

В обзоре рассматриваются вопросы истории развития представлений о внутрисердечной нервной системе (ВСНС), современные взгляды на ее строение и функции, приведены данные о нервной координации сердца, центральную роль в которой может играть ВСНС. На сегодняшний день учение о ВСНС переживает второе рождение. Показано, что данная система является автономным интегративным центром, содержащим огромное количество нейронов с разнообразным рисунком импульсации, формирующих местные контуры и выделяющих различные медиаторы. В литературе все прочнее утверждается мнение о том, что открытие функций ВСНС и сам термин «внутрисердечная нервная система» принадлежат североамериканским авторам; на самом деле подробное изучение данной системы было проведено в 1960–1980-х гг. коллективами Г.И.Косицкого и М.Г.Удельнова и относится к бесспорным отечественным приоритетам.

Ключевые слова: сердце, нервная регуляция, внутрисердечная нервная система, вегетативная нервная система

Intracardiac Nervous System: Discoveries and Foreseeings of G.I.Kositsky

N.N.Alipov, I.N.Dyakonova, T.E.Kuznetsova

Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Physiology of Medical-Biological Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. A.G.Kamkin)

In the present review the story of ICNS concept evolution, current notions of its structure and function and data on nervous coordination of the heart, in which ICNS can play a major role, are discussed. For today the doctrine of intracardiac nervous system experiences the second birth. It is shown that the ICNS contains a huge number of neurons with diverse activity patterns, forming local networks and releasing diverse neurotransmitters, thus being an autonomic integrative center. The opinion that the discovery of the ICNS functions and the term «intracardiac nervous system» itself belongs to North-American authors becomes increasingly widespread in literature. Actually, the detailed study of the ICNS was carried out in 1960–1980 by the groups headed by G.I.Kositsky and M.G.Udelnov and belongs to uncontested Russian priorities.

Key words: heart, neural regulation, intracardiac nervous system, autonomic nervous system

Известно, что основоположник учения о вегетативной нервной системе Джон Ленгли выделил в этой системе парасимпатический и симпатический отделы. Менее известно, что Ленгли выделил еще и третий отдел — энтеральный. К этому отделу были отнесены интрамуральные нейроны кишечника, колоссальное количество которых заставляло думать об их автономности. Эти взгляды были надолго забыты, но в 1960-х гг. к ним вернулись вновь, и сегодня энтеральная нервная система единодушно признается особым отделом вегетативной нервной системы,

в значительной степени независимым от экстраорганных влияний, с собственными нейронными контурами и сложными интегративными процессами.

Внутрисердечная нервная система (ВСНС), также относящаяся к интраорганным нервным системам, по количеству и разнообразию нейронов, сложности организации и степени автономии близка к энтеральной системе. Однако если энтеральной нервной системе посвящают крупные разделы в большинстве руководств по физиологии и гастроэнтерологии, то представления о сложнейшей организации ВСНС остаются уделом узких специалистов. Это тем более досадно, что открытие ВСНС относится к бесспорным приоритетам отечественной физиологии.

В последние годы физиология ВСНС переживает второе рождение: благодаря трудам некоторых зарубежных коллективов быстро накапливаются данные о ее организации, функции и роли при ряде патологических состояний. Однако высказываемое зарубежными авторами мнение о «зарождающейся концепции внутрисердечной нервной си-

Для корреспонденции:

Алипов Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры физиологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 424-2511

E-mail: n-alipov@yandex.ru

Статья поступила 12.02.2013, принята к печати 25.04.2013

стемы» («the emerging concept of an intrinsic cardiac nervous system») [1] не является верным, так как эта концепция зародилась и вполне окрепла в 1960–1980-х гг. в работах двух московских коллективов — лабораториях Г.И.Косицкого и М.Г.Удельнова. В настоящем обзоре мы попытались заполнить пробелы в представлениях об истории изучения ВСНС, ее организации, функции и значении.

Ранний этап (конец XIX — середина XX вв.)

В начале XIX в. появились первые описания внутрисердечных ганглиев. По мере распространения концепции Ленгли о единой организации вегетативной нервной системы (конец XIX — начало XX вв.) внутрисердечный нервный аппарат стали рассматривать как совокупность постганглионарных парасимпатических двигательных нейронов. В то же время на данном этапе были получены данные, не укладывающиеся в эту простую схему. В частности, А.С.Догель обнаружил в сердце не только двигательные, но и чувствительные нейроны. С начала XX в. стали накапливаться данные о возможности внутрисердечных рефлексов [2]. Однако не было не только систематических исследований функции ВСНС, но даже согласия в том, что наблюдаемые реакции являются истинными рефлексам: многие объясняли их аксон-рефлексами или миогенными реакциями на растяжение синусного узла [2].

Московский этап (1960–1980-е гг.)

В 1964 г. Г.Н.Копыловой в лаборатории М.Г.Удельнова было убедительно доказано наличие внутрисердечных рефлексов у лягушки. В это же время в лаборатории Г.И.Косицкого было начато систематическое изучение ВСНС у теплокровных животных. Основанием для этих работ стали морфологические данные И.А.Червовой, показавшей, что в пересаженном сердце сохраняются субстраты рефлекторных дуг [3]. И.А.Мурашовой было достоверно доказано существование внутрисердечных рефлексов у теплокровных животных. И.Н.Дьяконовой была выявлена регуляторная функция этих рефлексов. В.А.Клевцовым было показано, что животные с экстракардиально денервированными сердцами сохраняют способность к адаптации и осуществлению внутрисердечных рефлексов в полном объеме.

Электрофизиологическое исследование ВСНС с регистрацией импульсации в перегородочных нервах изолированного сердца лягушки было проведено Т.Е.Кузнецовой. В ряде работ, сделанных в обоих московских коллективах, было доказано, что ВСНС влияет на все параметры работы сердца: частоту и силу сокращений, возбудимость, скорость атриовентрикулярного проведения. Эти влияния могли быть как положительными, так и отрицательными: первые возникали при слабом возбуждении внутрисердечных нейронов (например, при небольшом растяжении сердца), вторые — при сильном возбуждении.

Точки зрения двух московских коллективов не совпали только в вопросе о медиаторных механизмах положительных влияний. По мнению М.Г.Удельнова, и отрицательные, и положительные эффекты ВСНС опосредованы ацетилхолином, оказывающим в малых дозах положительный эффект, а

в больших — отрицательный. С точки зрения Г.И.Косицкого, положительные влияния обусловлены наличием в сердце адренергических нейронов: они возбудимее холинергических и активируются при слабых раздражениях; при сильных раздражениях активируются холинергические нейроны, а адренергические затормаживаются. Г.И.Косицкий предположил, что это торможение может осуществляться по типу торможения Реншоу, тем самым предложив первую схему внутрисердечного нейронного контура (рис. 1).

Подробная история первого этапа изучения ВСНС и ссылки на все проведенные работы содержатся в монографиях [4, 5]. Основные итоги этого этапа можно сформулировать следующим образом: 1) в пределах ВСНС могут замыкаться истинные рефлекс; 2) ВСНС способна влиять на все функции сердца и коронарный кровоток; 3) ВСНС способна осуществлять разнонаправленные влияния на сердце; 4) в составе ВСНС имеются не только холинергические, но и, по меньшей мере, адренергические нейроны. Иными словами, ВСНС — это автономный нервный аппарат, способный осуществлять полный контроль над деятельностью сердца.

Современный этап

К настоящему времени структура внутрисердечного ганглия исследована у многих животных, и особенно

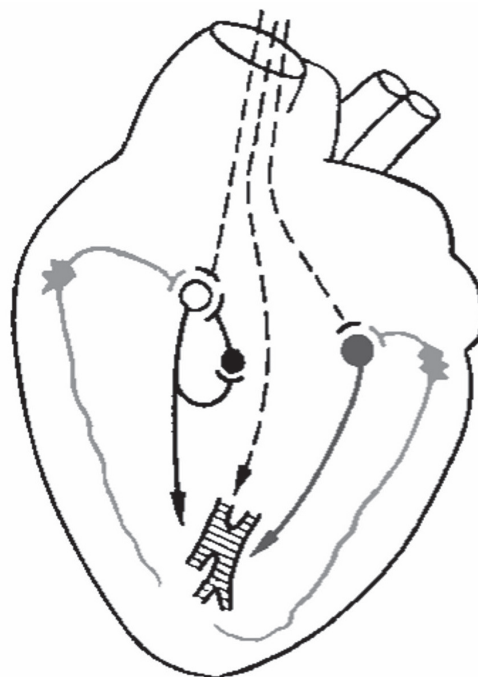


Рис. 1. Схема внутрисердечной нервной системы, предложенная Г.И.Косицким. Светлым изображен катехоламинергический нейрон, темно-серым — холинергический, черным — вставочный тормозный нейрон, светло-серым — чувствительные внутрисердечные нейроны, пунктиром — экстракардиальные волокна. При слабых воздействиях активируется более возбудимый катехоламинергический нейрон, оказывающий положительный эффект. При сильных воздействиях этот нейрон затормаживается по механизму возвратного торможения и активируется менее возбудимый холинергический нейрон, оказывающий отрицательный эффект.

подробно у человека [3, 6, 7]. Основные результаты, полученные в результате опытов на млекопитающих, можно обобщить следующим образом. 1) Количество внутрисердечных нейронов велико — например, у человека 94000 лишь в эпикардиальном сплетении у детей [7]. 2) Внутрисердечные нейроны могут располагаться поодиночке или группироваться в ганглии, содержащие от нескольких до 45000 нейронов. Количество ганглиев составляет около 1500 только в субэпикардиальном сплетении человека [7]. 3) Имеются двигательные, чувствительные и вставочные внутрисердечные нейроны; контакты между ними служат субстратом внутрисердечных нейронных контуров и рефлекторных дуг [3, 6]. 4) На одних и тех же нейронах могут оканчиваться парасимпатические и симпатические волокна и аксоны других внутрисердечных нейронов [8]. 5) Внутрисердечные нейроны иннервируют все структуры сердца, включая желудочки [6, 9].

Было показано, что в состав ВСНС входят не только холинергические нейроны. Больше всего данных получено в отношении так называемых SIF-клеток (small intensively fluorescent, малых интенсивно флюоресцирующих) [10, 11]. SIF-клетки содержат преимущественно дофамин, но могут содержать норадреналин, адреналин или серотонин [12, 13]. Эти клетки синаптически связаны с внутрисердечными нейронами и парасимпатическими волокнами и могут выделять моноамины в капилляры сердца и в ткань миокарда [10]. Благодаря этим особенностям SIF-клетки способны оказывать стимулирующий эффект на сердце.

В сердце обнаружены нейроны, содержащие и другие медиаторы, в частности пептиды [8, 14] и гистамин [15].

С 1970-х гг. в ряде американских и канадских лабораторий начались подробные электрофизиологические исследования ВСНС млекопитающих. В ходе этих исследований были получены следующие основные данные.

1. На внутрисердечных нейронах есть синаптические входы от парасимпатических и симпатических волокон и от местных сенсорных нейронов [16]. Прямые экстракардиальные входы получают лишь 25% нейронов [16, 17].

2. Описаны несколько типов нейронов, различающихся по электрофизиологическим свойствам и синаптическим входам — только от экстракардиальных нервов; только от местных сенсорных нейронов; от тех и других [18].

3. Многие нейроны обладают спонтанной активностью, нередко соответствующей сердечному или дыхательному циклу, но часто — спорадической. Некоторые нейроны активируются при механическом раздражении отдельных участков миокарда [16, 19].

4. По характеру импульсации нейроны могут быть фазными и тоническими [20].

5. На активность нейронов влияют многие нейропептиды, причем каждый из них активирует разные нейроны и вызывает разные изменения активности сердца [21].

6. Внутрисердечные нейроны связаны между собой и периодически синхронизируют свою активность [19].

7. Разные рефлексогенные воздействия (стимуляция синокаротидной барорецепторной зоны, механорецеп-

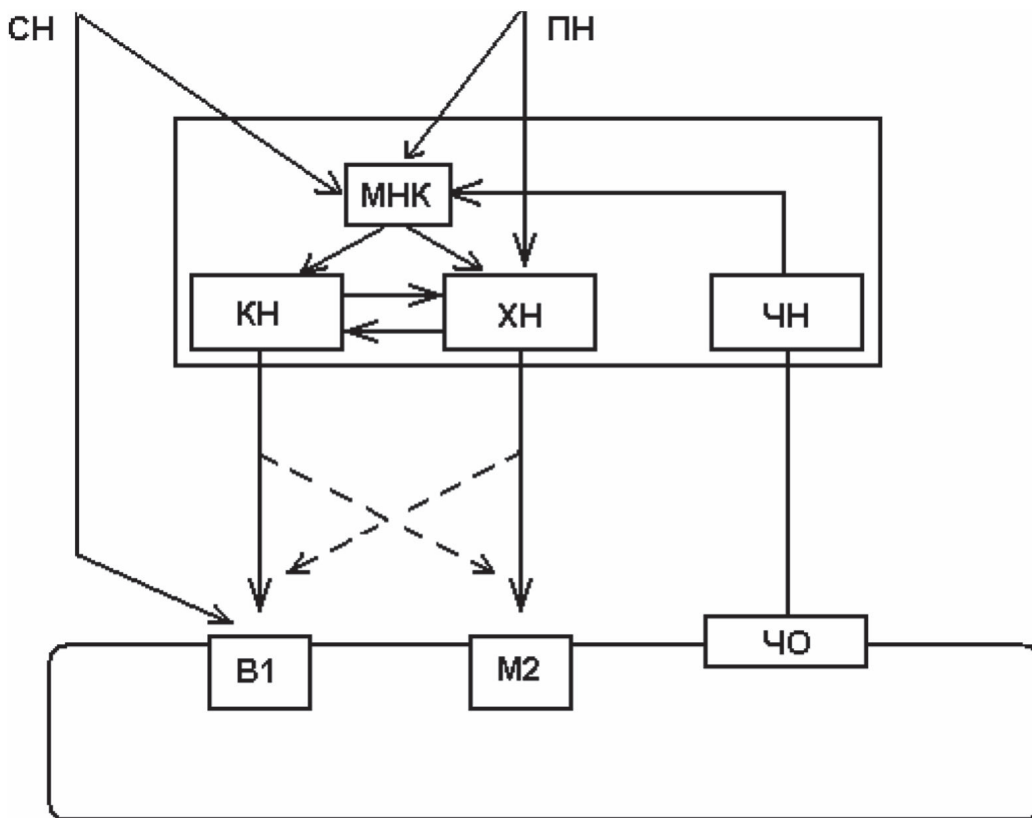


Рис. 2. Схема внутрисердечной нервной системы, предложенная Эрмуром, Арделлом и соавт. КН — катехоламинергический нейрон; МНК — местные нейронные контуры; ПН — парасимпатические нервы; СН — симпатические нервы; ХН — холинергический нейрон; ЧН — чувствительный нейрон; ЧО — чувствительное окончание; В1 — бета-адренорецептор; М2 — M₂-холинорецептор.

торов сердца, хеморецепторов сердца и пр.) вызывают избирательную активацию разных внутрисердечных нейронов [19].

8. На уровне внутрисердечных нейронов осуществляются симпатико-парасимпатические взаимодействия, что по крайней мере частично объясняет взаимные влияния двух отделов вегетативной нервной системы [17].

9. У человека при кардиохирургических операциях получены сходные данные: а) выявлены спонтанно активные внутрисердечные нейроны, чей ритм лишь иногда соответствует дыхательному или сердечному; б) на внутрисердечных нейронах имеются входы от механорецепторов и хеморецепторов отдельных участков сердца; в) на внутрисердечных нейронах имеются входы от экстракардиальных нервов [22].

10. В состав ВСНС входят двигательные адренергические, двигательные холинергические, сенсорные и вставочные нейроны. Общими конечными путями внутрисердечных и экстракардиальных контуров служат холинергический и адренергический нейроны [19]. Именно от их активации зависит знак реакции сердца (положительный или отрицательный) на то или иное воздействие.

На основании этих данных была предложена схема организации ВСНС (рис. 2), удивительно похожая на схему Г.И.Косицкого. В обеих схемах имеются два конечных эффекторных внутрисердечных нейрона — адренергический и холинергический, в обеих схемах эти нейроны получают входы как от чувствительных внутрисердечных, так и от экстракардиальных волокон. Основная разница сводится к тому, что в схеме североамериканских авторов указанные входы переключаются на эффекторных нейронах не непосредственно, а через внутрисердечные нейронные контуры; впрочем, в схеме Г.И.Косицкого гипотетический контур возвратного торможения также присутствует.

К сожалению, в работах североамериканских авторов за последние 30 лет мы не нашли ни одной ссылки на исследование московских коллективов. При этом практически в каждой статье встречаются утверждения о том, что концепция ВСНС как автономного интегративного центра и даже сам термин «внутрисердечная нервная система» появились благодаря трудам Э.Эрмура, Д.Арделла и др. Это тем более удивительно, что еще в 1977 г. и У.Рендалл, и Э.Эрмур цитировали работы Г.И.Косицкого в широко известной монографии «Neural regulation of the heart» [23].

Вопросы и перспективы

Итак, можно считать бесспорным, что ВСНС — это интегративный автономный центр, по степени сложности и общим принципам организации сравнимый с энтеральной нервной системой. Естественно было бы предположить, что подобная организация является общей для внутриорганных нервных систем. Однако отношение к двум почти аналогичным внутриорганным нервным аппаратам — энтеральной нервной системе и ВСНС — осталось противоположным: если первой отводят по меньшей мере роль координатора активности кишечника, то второй, за исключением небольшого числа специалистов — просто станции переключения парасимпатических влияний. Такая странная ситуация объясняется, на

наш взгляд, следующими соображениями. Наличие интрамуральной координирующей системы в желудочно-кишечном тракте представляется понятным и необходимым: только такая система может создавать сложный рисунок моторики желудочно-кишечного тракта. Наличие нервной координирующей системы в сердце не находит аналогичного объяснения, так как последовательность сердечного цикла задается проводящей системой. Мы полагаем, что до тех пор, пока не будет раскрыт физиологический смысл ВСНС, соответствующий сложнейшей структуре этого нервного аппарата из десятков тысяч разнообразных нейронов, такая ситуация будет сохраняться.

Разница в значимости энтеральной и внутрисердечной нервных систем видна уже из наблюдений за органами с устраненными влияниями интрамуральных нейронов. Участок желудочно-кишечного тракта с врожденным отсутствием интрамуральных нейронов, например при ахалазии пищевода или болезни Гиршпрунга, полностью утрачивает способность к координированным сокращениям, пребывая в состоянии постоянного спазма. Активность сердца с выключенными влияниями ВСНС, на первый взгляд совершенно не меняется: сердце сокращается ритмично, сохраняется последовательность предсердия — желудочки с задержкой между сокращениями этих камер. Сегодня это ни у кого не вызывает удивления: как уже говорилось, широко известно, что рисунок моторики кишечника создается энтеральной нервной системой, а последовательность сокращения сердца — проводящей системой сердца.

Однако при длительном наблюдении за сердцем с выключенными влияниями ВСНС вырисовывается иная картина. Существуют редкие состояния, характеризующиеся утратой внутрисердечных нейронов. Самый известный пример — болезнь Чагаса, сопровождающаяся повышенным риском аритмий, в том числе угрожающих жизни, и ведущая к дилатационной кардиомиопатии и сердечной недостаточности. Гибель внутрисердечных нейронов считается одним из ведущих патогенетических звеньев данного состояния [24]. Однако полное устранение экстракардиальных парасимпатических влияний при трансплантации сердца не сопровождается такими тяжелыми последствиями, как частичная утрата внутрисердечных нейронов при болезни Чагаса. Это позволяет предположить, что для нормального функционирования сердца имеет значение именно сохранность ВСНС.

О важной функциональной роли ВСНС говорит и ее развитие в процессе эволюции. У животных с нейрогенной автоматией последовательность сокращения сердца создается последовательностью возбуждения нейронов кардиального ганглия [25]. У животных с миогенной автоматией постепенно образуется проводящая система, полностью берущая на себя формирование ритма сердца и последовательность сердечного цикла. Казалось бы, функция кардиального ганглия при этом должна свестись к передаче экстракардиальных влияний, а сам он — к небольшому количеству нейронов. Однако в процессе эволюции ВСНС не только не редуцировалась, а, напротив, усложнялась, а количество нейронов достигло десятков и сотен тысяч.

На наш взгляд, ВСНС может выступать в роли такого же координатора активности для сердца, каковым является энтеральная нервная система для кишечника. Однако при этом

необходимо ответить на два вопроса: 1) нужна ли сердцу какая-то координация помимо той, что обеспечивает проводящая система; если да, то 2) существует ли нервная координация сердца в естественных условиях.

Если принять традиционную точку зрения, согласно которой единственная цель работы сердца и ее регуляции — обеспечение должного сердечного выброса, то никакие координирующие влияния не нужны: вся регуляция деятельности сердца сводится к усиливающим или тормозным эффектам (увеличению или уменьшению сердечного выброса). Однако если полагать, что указанная цель работы сердца хотя и бесспорно главная, но не единственная, то такая упрощенная схема оказывается неудовлетворительной.

Во-первых, сердце должно выполнять необходимую работу при максимальном коэффициенте полезного действия. На это могут быть направлены, например, дромоторные влияния и их координация с другими, в частности хронотропными влияниями. Нарушение этой координации может приводить к несвоевременному захлопыванию атриовентрикулярных клапанов и рефлюксу крови в предсердия; в таких условиях необходимый сердечный выброс все же обеспечивается, но ценой большей работы сердца — то есть, сниженного КПД [26]. Обеспечение максимального КПД может быть также одной из целей влияний на геометрию сокращения сердца [27].

Во-вторых, необходимо поддерживать должное наполнение сердца, зависящее практически от всех показателей деятельности сердца: ЧСС, атриовентрикулярной задержки, сократимости предсердий и желудочков, соотношения между силой сокращения продольных и циркулярных слоев желудочков [28], геометрии сокращения желудочков [28, 29], скорости расслабления [30] и, возможно, других гипотетических факторов (например, диастолической податливости желудочка). Это позволяет предположить, что адекватное диастолическое наполнение требует особо тонкой координации структур сердца.

В-третьих, сердце может выступать в роли «диспетчера кровообращения», перераспределяя объемы крови между системными и легочными венами и артериями; эта функция может осуществляться путем разнонаправленных влияний на сократимость разных камер сердца [31] и регуляции выбрасывающей и засасывающей функции обоих желудочков.

В-четвертых, одним из механизмов обеспечения достаточного коронарного кровотока может быть регуляция соотношения между инотропными и хронотропными влияниями [32]. Можно представить себе и другие цели регуляции деятельности сердца, и все они явно требуют согласования активности различных его компонентов. Таким образом, на вопрос о необходимости нервной координации деятельности сердца можно ответить утвердительно.

Вопрос о существовании такой координации в естественных условиях — более сложный. Ее необходимым условием является возможность дифференцированной нервной регуляции разных показателей деятельности сердца — независимых нервных влияний на ЧСС, силу сокращений разных камер, скорость атриовентрикулярного проведения и пр. Анатомические основы для таких дифференцированных влияний известны с конца XIX в. Общеизвестно, например, что парасимпатическая иннервация синусного узла более

выражена, чем парасимпатическая иннервация желудочков, а симпатическая иннервация желудочков, напротив, обильна; правый симпатический нерв иннервирует как синусный узел, так и желудочки, а левый — преимущественно желудочки; правые нервы оказывают большее влияние на ЧСС, а левые — на атриовентрикулярное проведение. При раздражении мелких ветвей экстракардиальных нервов была показана высокая избирательность иннервации разных отделов сердца, вплоть до мелких сегментов миокарда [33].

Более убедительные данные были получены В.А.Шидловским [34], а затем Д.З.Афанасьевым [31]. Эти исследователи раздражали не мелкие веточки, а стволы блуждающих нервов и регистрировали активность отдельных структур сердца. Оба ученых обнаружили, что раздражение блуждающих нервов может приводить к неодинаковым по интенсивности, а иногда и разнонаправленным реакциям разных отделов сердца. Данные результаты с большей убедительностью свидетельствуют о возможности дифференцированных нервных влияний на разные структуры сердца, но также не доказывают их существование: раздражение эфферентных нервов выявляет возможности действия этих нервов, но не их функцию в естественных условиях.

Очевидно, что для исследования естественных дифференцированных нервных влияний необходимо: 1) применять воздействия, меняющие естественную нервную эфферентацию (раздражение рефлексогенных зон, афферентных нервов и пр.); 2) регистрировать одновременно несколько показателей деятельности сердца.

Н.Н.Алиповым были поставлены опыты, в которых изучалось и сравнивалось соотношение между хронотропным, дромоторным, инотропным и лизитропным компонентами кардиальных рефлексов на различные воздействия. При этом были получены результаты, не согласующиеся с представлениями об однонаправленных и генерализованных нервных влияниях на сердце. Во-первых, оказался неожиданно высоким процент разнонаправленных изменений некоторых показателей. Во-вторых, даже в случае однонаправленных изменений количественные соотношения между выраженностью хронотропного, дромоторного, инотропного и лизитропного компонентов были неодинаковыми для разных кардиальных рефлексов. В-третьих, каждый рефлекс характеризовался определенным соотношением этих компонентов [35]. Эти данные однозначно свидетельствуют о дифференцированной нервной регуляции различных показателей деятельности сердца и позволяют говорить о наличии не только стимулирующих и тормозных, но и координирующих нервных влияний на этот орган.

Заключение

В 1960-х гг. в трудах двух московских коллективов была открыта и подробно описана функция ВСНС как интегративного нервного аппарата сердца. Развивая эти взгляды, Г.И.Косицкий со свойственной ему удивительной остротой научного предвидения высказал многие идеи, которые сегодня одна за другой подтвердились в экспериментах с применением методов, недоступных полвека тому назад. Он впервые указал, что ВСНС — это не только структурная основа для внутрисердечных рефлексов, но и слож-

ный аппарат из интраорганных нейронных контуров, выполняющий такие функции по согласованию активности разных отделов сердца, которые не могут быть возложены на системы центральной регуляции. Современные работы по изучению структуры и электрической активности ВСНС, с одной стороны, и нервной координации сердца — с другой, по сути, являются результатом развития этих основополагающих идей. Есть все основания полагать, что в недалеком будущем представлять себе регуляцию сердца без ВСНС будет так же невозможно, как функцию кишечника без энтеральной нервной системы. Историческая правда требует помнить, что одним из основоположников этой концепции был заведующий кафедрой физиологии 2-го Московского медицинского института профессор Григорий Иванович Косицкий.

Литература

- Gray A.L., Johnson T.A., Ardell J.L., Massari V.J. Parasympathetic control of the heart. II. A novel interganglionic intrinsic cardiac circuit mediates neural control of heart rate // *J Appl Physiol*. 2004. V.96 (6). P.2273–2278.
- Hofmann F.B. Zur Kenntniss der Funktion des intrakardialen Nervensystems // *Zeitschr. f. Biol*. 1917. V.67 (9). P.375–403.
- Червова И.А. Структурная организация внутрисердечного нервного аппарата // *Арх. анат. гистол. и эмбриол.* 1965. Т.48. №2. С.60–66.
- Косицкий Г.И. Аfferентные системы сердца. М.: Медицина, 1975. 207 с.
- Удельнов М.Г. Нервная регуляция сердца. М., 1975. 303 с.
- Хабарова А.Я. Иннервация сердца и сосудов. Л.: Наука, 1975. 167 с.
- Paauw D.H., Skripka V., Pauziene N., Stropus R. Morphology, distribution, and variability of the epicardial neural ganglionated subplexuses in the human heart // *Anat Rec*. 2000. V.259 (4). P.353–382.
- Moravec M., Moravec J., Forsgren S. Catecholaminergic and peptidergic nerve components of intramural ganglia in the rat heart. An immunohistochemical study // *Cell Tissue Res*. 1990. V.262 (2). P.315–327.
- Johnson T.A., Gray A.L., Lauenstein J.M. et al. Parasympathetic control of the heart. I. An interventriculo-septal ganglion is the major source of the vagal intracardiac innervation of the ventricles // *J Appl Physiol*. 2004. V.96 (6). P.2265–2272.
- Jacobowitz D. Histochemical studies of the relationship of chromaffin cells and adrenergic nerve fibers to the cardiac ganglia of several species // *J Pharm Exp Ther*. 1967. V.158 (2). P.227–240.
- Papka R.E. Studies of cardiac ganglia in pre- and postnatal rabbits // *Cell and Tiss Res*. 1976. V.175 (1). P.17–35.
- Бабминдра В.П. Нейронная организация вегетативных ганглиев // *Физиология вегетативной нервной системы (Руководство по физиологии)*. Л.: Наука, 1981. С.35–60.
- Eranko O. Small intensely fluorescent (SIF) cells and nervous transmission in sympathetic ganglia // *Ann. rev. Pharm. and Toxic*. 1978. V.18. P.753–756.
- Richardson R.J., Grkovic I., Anderson C.R. Immunohistochemical analysis of intracardiac ganglia of the rat heart // *Cell Tissue Res*. 2003. V.314 (3). P.337–350.
- Singh S., Johnson P.I., Javed A. et al. Monoamine- and histamine synthesizing enzymes and neurotransmitters within neurons of adult human cardiac ganglia // *Circulation*. 1999. V.99. P.411–419.
- Armour J.A., Hopkins D.A. Activity of in vivo canine ventricular neurons // *Am J Physiol*. 1990. V.258 (2 Pt. 2). P.H326–336.
- Randall D.C., Brown D.R., McGuirt A.S. et al. Interactions within the intrinsic cardiac nervous system contribute to chronotropic regulation // *Am J Physiol*. 2003. V.285. P.1066–1075.
- Edwards F.R., Hirst G.D., Klemm M.F., Steele P.A. Different types of ganglion cell in the cardiac plexus of guinea-pigs // *J Physiol*. 1995. V.486 (15 Pt. 2). P.453–471.
- Armour J.A., Collier K., Kember G., Ardell A.L. Differential selectivity of cardiac neurons in separate intrathoracic autonomic ganglia // *Am J Physiol*. 1998. V.274. P.939–949.
- Hardwick J.C., Mawe G.M., Parsons R.L. Evidence for afferent fiber innervation of parasympathetic neurons of the guinea-pig cardiac ganglion // *J Auton Nerv Syst*. 1995. V.53 (2-3). P.166–174.
- Armour J.A., Huang M.H., Smith F.M. Peptidergic modulation of in situ canine intrinsic cardiac neurons // *Peptides*. 1993. V.14 (2). P.191–202.
- Arora R.C., Hirsch G.M., Hirsch K.J. et al. Function of human intrinsic cardiac neurons in situ // *Am J Physiol*. 2001. V.280 (6). P.R1736–1740.
- Randall W.C. Changing hypotheses of cardiac control // *Neural regulation of the heart* / Ed. W.C.Randall. New York: Oxford Univ. Press, 1977.
- Marin-Neto J.A., Cunha-Neto E., Maciel B.C., Simões M.V. Pathogenesis of Chronic Chagas Heart Disease // *Circulation*. 2007. V.115. P.1109–1123.
- Hartline D.K. Integrative neurophysiology of the lobster cardiac ganglion // *Am Zool*. 1979. V.19 (1). P.53–65.
- Ishikawa T., Sugano T., Sumita S. et al. Optimal atrioventricular delay setting determined by evoked QT interval in patients with implanted stimulus-T-driven DDDR pacemakers // *Europace* 2001. V.3 (1). P.46–51.
- Lorenz C.H., Pastorek J.S., Bundy J.M. Delineation of normal human left ventricular twist throughout systole by tagged cine magnetic resonance imaging // *J Cardiovasc Magn Reson*. 2000 V.2 (2). P.97–108.
- Rushmer R.F., Crystal D.K., Wagner C. The functional anatomy of ventricular contraction // *Circ Res*. 1953. V.1. P.162–170.
- Sengupta P.P., Korinek J., Belohlavek M. et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging // *J Am Coll Cardiol*. 2006. V.48 (10). P.1988–2001.
- Opie L.H. Ventricular function // *Essential Cardiology* / Ed. C.Rosendorff. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
- Афанасьев Д.З. Влияние блуждающих нервов на различные отделы сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1981. 19 с.
- Janes R.D., Johnstone D.E., Armour J.A. Chronotropic, inotropic, and coronary artery blood flow responses to stimulation of specific canine sympathetic nerves and ganglia // *Can J Physiol Pharmacol*. 1984. V.62 (11). P.1374–1381.
- Ardell J.L., Randall W.C., Cannon W.J. et al. Differential sympathetic regulation of automatic, conductile, and contractile tissue in dog heart // *Am J Physiol*. 1988. V.255 (5 Pt. 2). P.H1050–1059.
- Шидловский В.А. Анализ работы разных отделов сердца и сердечно-сосудистого компонента рефлекторных реакций: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1965. 42 с.
- Алипов Н.Н. Изучение механизмов дифференцированных нервных влияний и координации различных показателей деятельности сердца при воздействиях, меняющих естественную нервную эфферентацию: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2009. 31 с.

Информация об авторах:

Дьяконова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры физиологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-6229.
E-mail: i-dyak@mail.ru

Кузнецова Татьяна Евгеньевна, кандидат медицинских наук, профессор кафедры физиологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 424-2511
E-mail: kuztek@rambler.ru