

ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНЫХ И ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ВЕТВЕЙ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА НА КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ МИОКАРДА И ИХ ХИМИЧЕСКИЕ ПОСРЕДНИКИ

Р.А.Алексанян

*/Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна НАН РА/
375014, Ереван, пр. Азатутян, 26*

Ключевые слова: циклические нуклеотиды, посредник, миозинкиназа, аденилатциклаза, кальмодулин

Цель данной работы на основании собственных и литературных данных раскрыть природу действия сердечных и панкреатических ветвей блуждающего нерва на кровоснабжение миокарда и установить характер мессенджеров, высвобождающихся на окончаниях сердечных ветвей вагуса и на рецепторах венечных сосудов сердца при стимуляции панкреатических ветвей данного нерва.

В настоящее время вопрос о роли блуждающего нерва в регуляции коронарного кровообращения освещен довольно противоречиво [8, 12, 15, 19, 23]. Часть исследователей утверждают, что блуждающий нерв несет сосудосуживающие импульсы к венечным сосудам сердца. По данным других авторов, раздражение этого нерва на шее вызывает увеличение коронарного кровотока. Ряд исследователей выражают сомнение в участии блуждающего нерва в кровоснабжении миокарда. Между тем, трудно представить, что кровоснабжение такого жизненно важного органа как сердце может оставаться вне сферы парасимпатической нервной системы, которая, как известно, принимает участие в регуляции всех физиологических процессов в организме.

В связи с этим, мы полностью разделяем мнение С.И. Теплова о том, что "увеличение или уменьшение коронарного кровотока, наблюдаемое при раздражении блуждающего нерва на шее, на столько порядков ниже, что далеко не соответствует естественным возбудителям" [15].

Систематические и последовательные исследования, проводимые нами на протяжении долгих лет, направлены на выяснение этого спорного вопроса. Следует отметить, что все исследователи раздражение нерва производили в области шеи. Это вполне объяснимо, поскольку они пытались выяснить непосредственное влияние нерва на сосуды сердца. Мы же раздражали панкреатические ветви этого нерва под диафрагмой, непосредст-

венно на границе поджелудочной железы. Выбор места раздражения сделан не случайно, а на основе анализа механизма действия лекарственного препарата ганглера, коронарорасширяющий эффект которого осуществляется не путем его прямого воздействия на мышечные элементы стенок венечных сосудов, а посредством тех эндогенных вазоактивных соединений, которые образуются при его резорбтивном действии [2]. Указанный эффект ганглера отсутствует как после удаления поджелудочной железы, так и при селективном раздражении β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Выход коронарорасширяющих веществ под влиянием препарата осуществляется за счет холиноpositивного свойства ганглера [3]. Согласно литературным данным, из внутренних органов наиболее тесно с блуждающим нервом связана поджелудочная железа [20]. По данным ряда авторов, при удалении поджелудочной железы наблюдается ретроградная дегенерация в *gangl. nodosum jugularum* [24], тогда как при удалении большей части этой железы нарушается биосинтез ацетилхолина [13]. Опираясь на эти результаты, мы сосредоточили свое внимание на поджелудочной железе, рассматривая ее как место выработки предполагаемых биологически активных соединений, реализующих коронарорасширяющий эффект ганглера.

Исходя из вышеизложенного, мы задались целью воспроизвести указанный эффект ганглера возбуждением периферических отрезков панкреатических ветвей блуждающего нерва под диафрагмой. Оказалось, что раздражение вагуса под диафрагмой во всех опытах приводит к увеличению объемной скорости коронарного кровотока на $150 \pm 12,8\%$ в течение 3 ч и более. Возникает вопрос: почему указанный эффект отсутствует при возбуждении этого нерва на шее? Разумно предположить, что эти импульсы не доходят до поджелудочной железы. В связи с этим мы задались целью выяснить природу действия сердечных ветвей блуждающего нерва.

Опыты были проведены одновременно на двух группах наркотизированных кошек. Оказалось, что если после раздражения вагуса на шее взять кровь из вены поджелудочной железы у кошки-донора и внутривенно ввести ее другой кошке, то увеличение коронарного кровотока наблюдается у кошки-реципиента и отсутствует у кошки-донора [7]. Наличие коронарорасширяющего эффекта у реципиента можно объяснить тем, что при соответствующей стимуляции желез внутренней секреции, как правило, инкреты высвобождаются непосредственно в кровь. Следовательно, этим обусловлено увеличение коронарного кровотока у кошки-реципиента, получившего кровь от донора. Оставался неясным вопрос, почему этот эффект, вызванный возбуждением нерва на шее, отсутствует у кошки-донора, тем более, что указанные инкреты инсулярного аппарата прежде всего высвобождаются в кровь у донора. В связи с этим особого внимания заслуживают литературные данные о неоднородности блуждающего нерва в области шеи, т. е. о наличии специальных гипоталамо-вагальных нервных связей, регулирующих эндокринную функцию подже-

лудочной железы [1]. Если учесть, что в стволе блуждающего нерва в области шеи проходят сердечные и панкреатические волокна, то вполне логично предположить, что отсутствие указанного эффекта у кошки-донора происходит из-за возбуждения сердечных ветвей этого нерва. С этой целью дальнейшие опыты были поставлены с атропином, который, как известно, селективно блокирует мускариновые рецепторы сердца, не оказывая никакого влияния на коронарорасширяющий эффект, вызванный раздражением панкреатических ветвей вагуса [5].

Оказалось, что после внутривенного введения атропина в дозе 3 мг/кг последующее раздражение блуждающего нерва на шее приводит к длительному и интенсивному увеличению скорости коронарного кровотока [7], имеющему место также при предварительном применении гемихолина-3, который, как известно, угнетает биосинтез эндогенного ацетилхолина [7].

Таким образом, поскольку на фоне атропина раздражение блуждающего нерва в области шеи приводит к длительному и интенсивному увеличению объемной скорости коронарного кровотока при отсутствии указанного эффекта у неатропинизированных животных, то не вызывает никакого сомнения, что по сердечным ветвям блуждающего нерва, в частности по его холинергическим волокнам, к венычным сосудам сердца направляются импульсы, препятствующие их дилатации. Однако если учесть, что на окончаниях сердечных ветвей вагуса высвобождается ацетилхолин, то трудно представить, что столь нестойкое и весьма кратковременно действующее соединение способно препятствовать такому мощному и длительно действующему коронарорасширяющему эффекту, вызванному раздражением панкреатических ветвей вагуса под диафрагмой. В связи с этим особый интерес представляют полученные в последние годы данные [18], что для некоторых гормонов и нейромедиаторов, в частности для ацетилхолина, в мускариновых рецепторах сердца в качестве вторичного мессенджера выступает цАМФ. Эти данные внесли важный вклад в представление о существовании вторичных мессенджеров в мускариновых рецепторах сердца. В пользу достоверности этого посредника говорят данные литературы [16] о том, что концентрация цАМФ повышается в миокарде под влиянием ацетилхолина и его агонистов, и эта реакция блокируется атропином и усиливается фосфодиэстеразой.

Совокупность представленного нами фактического материала и литературных данных свидетельствует о том, что тоническая импульсация, передаваемая по блуждающему нерву на уровне межнейронных синапсов сердца, осуществляется с помощью нейромедиатора-ацетилхолина, а в мускариновых рецепторах венычных сосудов сердца в качестве второго мессенджера выступает цГМФ.

Далее мы задались целью выяснить характер первичных и вторичных посредников, высвобождающихся на окончаниях сложной нейрогормональной цепи, посредством которых осуществляется коронарорасширя-

ющий эффект, вызванный раздражением панкреатических ветвей блуждающего нерва под диафрагмой.

Прежде чем перейти к рассмотрению данного вопроса, следует привести ряд необходимых предпосылок.

1. Напомним, что вышеупомянутые коронароактивные инкреты инсулярного аппарата, выделенные нами [4] и А.А.Галояном [11] экстрактивным путем из гомогената поджелудочной железы или из крови, взятой из вены панкреаса, после раздражения периферических отрезков панкреатических ветвей блуждающего нерва, по своей природе являются низкомолекулярными гормонами дистантного действия. Они вырабатываются железами внутренней секреции, в частности β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. При стимуляции блуждающего нерва эти гормоны высвобождаются непосредственно в кровь и сложным нейрогормональным путем через гипоталамус регулируют коронарное кровообращение [6].

2. E.Sutherland было сформировано представление о роли циклических нуклеотидов как вторичных мессенджеров в ответе на гормональный сигнал. Первым посредником автор считал сам гормон, вызывающий внутриклеточный синтез второго мессенджера, который опосредует биологический эффект первого [29].

3. Эта концепция затем была подтверждена многими авторами, и в настоящее время насчитывается около 14 известных гормонов, биологический эффект которых осуществляется посредством цАМФ [25].

На основании вышеизложенного, и в частности оценки циклических нуклеотидов как вторичных посредников для известных гормонов, нами было высказано предположение о том, что увеличение коронарного кровотока при раздражении панкреатических ветвей блуждающего нерва под диафрагмой осуществляется на клеточном уровне посредством цАМФ.

Исследования, проведенные в этом направлении, показали [10], что стимуляция блуждающего нерва в области шеи приводит к повышению активности фосфодиэстеразы (ФДЭ) цАМФ в сердечной мышце и ускорению гидролиза цАМФ. На фоне внутривенного введения ацетилхолина в дозе 20 мкг/кг, который, согласно литературным данным [26], ингибирует аденилатциклазу, последующее возбуждение панкреатических ветвей вагуса под диафрагмой больше не приводит к увеличению объемной скорости коронарного кровотока [9].

Результаты этих опытов показывают, что обычно наблюдаемый коронарорасширяющий эффект от возбуждения панкреатических ветвей блуждающего нерва отсутствует при снижении уровня цАМФ в тканях миокарда как после повышения активности ФДЭ цАМФ, ускоряющей гидролиз цАМФ, так и после ингибирования аденилатциклазы, подавляющей биосинтез цАМФ. Из этого следует, что коронарорасширяющий эффект, вызванный возбуждением панкреатических ветвей вагуса, осуществляется цАМФ. Если учесть, что стимуляция данного нерва на шее устраняет

лишь только тот коронарорасширяющий эффект, который превышает исходный уровень коронарного кровотока, вызванный цАМФ, то вполне логично допустить, что возбуждение сердечных ветвей блуждающего нерва может привести к восстановлению коронарного кровотока до исходного уровня, зачастую наблюдаемого в жизни при интенсивных и сверхинтенсивных нагрузках на сердце, имеющих место в экстремальных ситуациях.

Результаты этих двух серий опытов раскрывают интимные биохимические механизмы, объясняющие отсутствие коронарорасширяющего эффекта от раздражения блуждающего нерва на шее.

В последние годы в литературе появились интересные данные о механизме действия цАМФ [22]. Автором было установлено, что увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ приводит к активированию соответствующих протеинкиназ (участвующих в процессах фосфорилирования протеинов сарколеммы миокарда), способствующих раскрытию каналов ионов кальция и увеличению притока последних внутрь клетки. В миокардиальных волокнах повышение концентрации цАМФ приводит к активированию протеинкиназы и усилению сокращений сердечных мышц. Увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ в гладкомышечных клетках способствует активированию миозинкиназы, фосфорилирование которой приводит к уменьшению сродства кальмодулина к кальцию и расслаблению мышц сосудов [21].

Анализ представленных нами результатов и литературных данных дает основание заключить, что при раздражении панкреатических ветвей блуждающего нерва под диафрагмой в осуществлении биологического эффекта на окончаниях сложной нейрогормональной цепи коронарорасширяющего эффекта в качестве вторичного мессенджера выступает цАМФ Ca^{2+} , в то время как первичным мессенджером является сам вышеупомянутый гормон инсулярного аппарата.

Следует отметить, что из различных волокон, проходящих в составе блуждающего нерва в области шеи, только панкреатические и сердечные ветви принимают непосредственное участие в регуляции кровообращения миокарда. Увеличение объемной скорости коронарного кровотока, вызванное раздражением панкреатических ветвей вагуса, крайне необходимо для усиления притока крови к миокарду, так как известно, что всякая интенсивная нагрузка на сердце требует больших расходов энергии. Тормозящий эффект на коронарный кровоток, вызванный раздражением сердечных ветвей вагуса, направлен на восстановление исходного уровня кровотока в коронарном русле при его чрезмерном повышении. Иначе говоря, раздражение блуждающего нерва на шее не приводит к уменьшению объемной скорости коронарного кровотока, его тормозящий эффект выявляется лишь в тех случаях, когда объем крови в коронарном русле превышает исходный уровень коронарного кровотока.

Из вышеизложенного становится очевидным, что по сердечным ветвям блуждающего нерва, в частности по его парасимпатическим волок-

нам, к венечным сосудам сердца направляются импульсы, препятствующие их дилатации и не оказывающие заметного влияния на исходный уровень коронарного кровотока, тогда как возбуждение панкреатических ветвей этого нерва вызывает выраженное увеличение объемной скорости коронарного кровотока.

Подобную разнонаправленность действия ветвей одного и того же нерва, на наш взгляд, можно рассматривать как единую систему, обеспечивающую поддержание относительного постоянства — гомеостаза коронарного кровообращения.

Особое значение блуждающего нерва, и в частности его сердечных ветвей, важно для сердца, так как механическая активность сердечной мышцы, которая зачастую имеет место при экстремальных ситуациях, интенсивных и сверхинтенсивных физических нагрузках, артериальных гипертензиях и т.д., линейно связана со скоростью поглощения кислорода тканью миокарда [27,28].

Другая особенность миокарда в том, что в состоянии относительного покоя предельно экстрагирует кислород из притекающей крови, вследствие чего резко снижается уровень кислорода в коронарном русле [17]. В связи с низким уровнем кислородного резерва в коронарном русле и жизненно важного адекватного снабжения кровью сердечной мышцы крайне необходимо усиление притока крови к миокарду. Возросшая потребность в кислороде сердечной мышцы обеспечивается в основном за счет увеличения объемной скорости коронарного кровотока. Сердечная мышца в подобных ситуациях в 7,5 раза кровоснабжается интенсивнее, чем скелетная [14]. При механической активности сердца кровоток в коронарном русле возрастает в 5,1 раза и более, чем при относительном покое [22].

Чрезмерное увеличение кровотока в коронарном русле при недостаточности компенсаторных механизмов организма приводит к патологическому увеличению объема крови в коронарном русле с повышением физической нагрузки на сердце, а при затяжном течении может привести к атонии сосудов сердца и в результате к его остановке. Из изложенного становится очевидным, насколько важна роль сердечных ветвей вагуса в деле поддержания относительного постоянства кровоснабжения сердца.

Таким образом, полученные нами данные не только объясняют причину отсутствия вазодилатации сосудов сердца при возбуждении блуждающего нерва в области шеи, но и свидетельствуют об общебиологическом значении сердечных ветвей этого нерва для поддержания относительного постоянства коронарного кровообращения.

Поступила 15.04.97

**ԹԱՓԱՌՈՂ ՆՅԱՐԳԻ ՍՐՏԱՅԻՆ ԵՎ ԵՆԹԱՏԱՍՈՔՍԱՅԻՆ ՃՅՈՒՂԵՐԻ
ԱԶԳԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՐՏԱՄԿԱՆԻ ԱՐՅԱՆ ՄԱՏԱԿԱՐԱՐՄԱՆ ՎՐԱ ԵՎ
ՆՐԱՆՑ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՄԻՋՆՈՐԳՆԵՐԸ**

Ռ.Ա.Ալեքսանյան

Բացահայտվել է, որ թափառող նյարդի նյարդաթելերից միայն սրտային և ենթաստամոքսային գեղձի ճյուղերով է կանոնավորվում սրտամկանի արյան մատակարարումը: Պարզվել է, որ թափառող նյարդի ծայրային հատվածը պարանոցի շրջանում գրգռելիս սրտի պսակաձև անոթների արյան ծավալային արագությունը մնում է անփոփոխ, այն դեպքում, երբ այդ նյարդի ենթաստամոքսային ճյուղերը ստոծանու տակ գրգռելիս բարձրանում է սիրտը սնող արյան ծավալային արագությունը $150 \pm 12,8\%$ 3 և ավել ժամ տևողությամբ: Վերոհիշյալ երկարատև ու զորեղ անոթալայնիչ էֆեկտը բացակայում է, երբ նախօրոք գրգռվում են այդ նյարդի սրտային ճյուղերը, ապա հետո նոր նրա ենթաստամոքսային ճյուղերը:

Բացահայտվել է թափառող նյարդի սրտային ճյուղերի դերը սրտի պսակաձև անոթներով հոսող արյան ծավալային արագությունը (երբ այն բարձրացել է նույն նյարդի ստոծանու տակ գրգռելիս) իր ելակետային մակարդակին հասցնելու կենսաքիմիական ինտիմ մեխանիզմում:

Պարզվել է այդ նյարդի երկու ճյուղերի վերջույթներում առաջացող առաջնային և երկրորդային քիմիական միջնորդների «մեսենջերների» բնույթը:

Զննարկվում է հիշյալ երկու ճյուղերի նմանօրինակ փոխներգործության դերը սրտի պսակաձև անոթների արյան մակարդակի հարաբերական կայունության ապահովման գործում:

**THE INFLUENCE OF THE VAGUS CARDIAC AND PANCREATIC BRANCHES ON THE
CORONARY BLOOD FLOW AND THEIR CHEMICAL MESSENGERS**

R.A.Alexanian

The role of the vagus in the coronary blood flow supply has been established. We have found that the stimulation of the vagus cardiac branch does not change the coronary blood flow. On this background the cardiac coronary vessels vasodilatory effect is negative when injecting such potent endogenous substances as adenosine, cAMP, as well as at stimulation of the vagus pancreatic branch. At stimulation of the vagus pancreatic branch it was observed a long period of intensive increase of coronary blood flow.

Both our data and the data of literature reveal that the primary messenger in the interneural ganglion of vagus cardiac branch is acetylcholine, and the secondary messenger—cAMP.

When stimulating the vagus pancreatic branch from the insular apparatus coronary active hormones with low molecular weight penetrate immediately into the blood and reach the hypothalamus, where their target is present. Then, some quantity of these hormones return to the coronary vessel receptor as a primary messenger. The cAMP-Ca²⁺ is considered to be a secondary messenger.

Such contrary influence of two different branches of the same nerve on the coronary vessels can be considered in our opinion, as a common system, which supports homeostasis of myocardium blood supply.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г. В кн.: Актуальные вопросы современной эндокринологии. М., 1981, с. 58.
2. Алексанян Р.А. ДАН АрмССР, 1968, 44, 1, с. 38.
3. Алексанян Р.А. Биол. ж. Армении, 1970, 23, 3, с. 80.
4. Алексанян Р.А. Биол. ж. Армении, 1971, 24, 10, с. 85.
5. Алексанян Р.А. В кн.: Клинические и экспериментальные расстройства мозгового и коронарного кровообращения. Ереван, 1976, с. 146.
6. Алексанян Р.А. Коронароактивные гормоны инсулярного аппарата, Ереван, 1990.
7. Алексанян Р.А., Асатрян Т.О. V Всесоюзный съезд фармакологов. Ереван, 1982, с. 15.
8. Аронова Г.Н. Коронарное кровообращение и его регуляция. М., 1970.
9. Асатрян Т.О. Анализ действия блуждающего нерва на коронарный кровоток и поиск антиангинальных средств. Автореф. канд. дис. Ереван, 1988.
10. Асатрян Т.О., Абрамян С.С. Биол. ж. Армении, 1987, 5, 40, 2, с. 128.
11. Галоян А.А., Алексанян Р.А., Оганян М.В. ДАН АрмССР, 1971, 53, 5, с. 297.
12. Каверина Н.В. В кн.: Фармакология коронарного кровообращения. М., 1963, с. 191.
13. Кибяков А.В., Узбеков А.А. Бюл. экспер. биол. и мед. 1950, 28, 3, с. 202.
14. Парин В.В. Меерсон Ф.З. В кн.: Очерки клинической физиологии и кровообращения. М., 1985, с. 68.
15. Теплов С.И., Васильева Л.И. В кн.: Регуляция регионарного кровообращения. Л., 1965, с. 50.
16. Теппермен А.Ж., Теппермен Х. В кн.: Физиология обмена веществ эндокринной системы. М., 1989, с. 82.
17. Трубецкой А.Д. Кардиология, 1984, 6, с. 5.
18. Хухо Ф. В кн.: Нейрохимия, основы и принципы. М., 1990, с. 276.
19. Berne R.M. J. Physiol. Amer., 1964, 44, p. 1-29.
20. Feigl E.O. Fed. proc., 1984, 43, 14, p. 2881.
21. Fieckenstein A. Experimentai facts and therapeutic prospects. Wiley Interscience Publ., 1983.
22. Folkow B., Nell E. Circulation (London-Toronto), 1971, p. 503.
23. Gerove M., Barta E., Gero J. Nervove regulacia koronarnego prietoku. Gs. fysiол., 1984, 33, 4, p.321.
24. Hess L., Pollak E. Z. Exper. Med., 1926, 48, p.724.
25. John A., Williams Basic Clinical Endocrinology, 1984.
26. Murad F., Chi Y.-M., Rall T.W., Sutherland E.W. J. Biol. Chem., 1962, 237, 4, p. 1233.
27. Nacey J.R., Morgan H.E. Ann.Rev.Physiol., 1979, 35, p.413.
28. Opie L.H. Adv. Cardiol. (Basel), 1974, 12, p.70.
29. Sutherland E.W. Science, 1972, 117, p. 401.