

УДК 612.171.1 89.577.1

## НЕЙРОГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Р.А. Алексанян, А.А. Галоян

*/Институт биохимии им. Г.Х. Бунятыана НАН РА/  
375014 Ереван, ул. П. Севака, 5/1**Ключевые слова:* гомеостаз, клетки-мишени, нейрогормональный путь

Ранее нами сообщалось о наличии функциональной системы нейросекреторный гипоталамус – эндокринное сердце [10–12]. Речь идет о том, что наряду с осями гипоталамус–гипофиз–надпочечники и гипоталамус–гипофиз–гонады имеется также ось гипоталамус–гипофиз–сердце, с которой имеет нейрогуморальные связи также инкреторный панкреас.

Накопленные данные свидетельствуют о роли вновь открытых нами гормонов инсулярного аппарата и предсердий в выделении кардиоактивных нейрогормонов из гипоталамуса в общий кровоток парааденогипофизарным путем (через нейрогипофиз). Трудно переоценить общее биологическое значение одновременной секреции инсулина и либеринов – коронарорасширяющих нейрогормонов для адаптации организма [10]. Нейрогуморальная интеграция двух возбудимых органов – мозга и сердца через инкреторный панкреас имеет огромное значение как для поддержания оптимальных условий функционирования этих органов, так и для адаптации организма в целом.

Хорошо известна роль оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники в реакциях адаптации организма. Эта система реализует свои функции путем выделения кортикотропиновообождающего фактора гипоталамуса в портальные сосуды, идущие из гипоталамуса в аденогипофиз. Последний стимулирует выход кортикостероидных гормонов из надпочечников в общий кровоток. Кроме указанного трансденогипофизарного пути регуляции (в котором принимают участие парвоцеллюлярные клетки гипоталамуса), имеется также парааденогипофизарный путь, в котором участвуют макроцеллюлярные клетки гипоталамуса.

Установлено, что коронарорасширяющий эффект, вызванный новыми гормонами, вырабатываемый в  $\beta$ -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, обладающий высокой коронарорасширяющей активностью, осуществляется сложным нейрогуморальным путем. Показано, что указанная нейрогуморальная регуляция обеспечивает относительное постоянство кровотока в коронарном русле и осуществляется по принципу обратной связи. Раскрыт смысл создания природой этих двух гормонов (инсулина и коронарорасширяющих гормонов инсулярного аппарата) в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы и показано их значение для адекватного кровоснабжения миокарда и потребности в энергетических ресурсах в виде макроэргических фосфатов при максимальной и сверхмаксимальной нагрузке сердца. Предложен ряд рабочих гипотез и предложений для дальнейшего глубокого изучения.

Было установлено, что раздражение периферических отрезков панкреатических ветвей блуждающего нерва под диафрагмой приводит к увеличению объемной скорости коронарного кровотока на  $150 \pm 12,8\%$  в течение 3 и более часов [1]. Указанный эффект в своей первоначальной фазе (в течение 40–45') носит рефлекторный характер. При этом непосредственное участие принимают: поджелудочная железа, каротидные клубочки, синусные нервы, гипоталамус, гипофиз, продолговатый и спинной мозг, чревные нервы и надпочечники. Отсутствие обычно наблюдаемого коронарорасширяющего эффекта при

последовательном выключении вышеуказанных образований или нервных связей позволило проследить рефлекторный путь, вызванный раздражением блуждающего нерва под диафрагмой.

При прерывании этого рефлекса путем перерезки синусных или чревных нервов, а также после удаления гипофиза, коронарорасширяющий эффект от раздражения блуждающего нерва наступает позже — по истечении 1 ч и длится в течение всего опыта — 3 ч и более [1,2]. Вторая гуморальная фаза вазодилатации реализуется, минуя гипофиз, т.е. осуществляется парагипофизарным путем.

В целях краткости изложения в данной статье показан коронарорасширяющий эффект, который проявляется через 45—50 мин после прерывания рефлекторного пути и длится 3 ч и более.

Последний длительный коронарорасширяющий эффект отсутствует при селективном разрушении  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, при механическом разрушении переднего гипоталамуса и после удаления надпочечников [1].

Следует отметить, что достоверность указанных выше экспериментальных данных была подтверждена фармакологическими, электрофизиологическими, физико-химическими и биохимическими методами исследования.

Путем комбинации различных методов препаративного и аналитического исследования (гельфильтрация на сефадексах, УФ-спектроскопия бумажной хроматографии, высоковольтный электрофорез и т.д.) нами из венозной крови поджелудочной железы после раздражения блуждающего нерва под диафрагмой были выделены несколько фракций низкомолекулярных веществ. Далее эти вещества подвергались биологическому тестированию на коронарный кровоток. В результате этих исследований было установлено, что выделенные фракции обладают заметным коронарорасширяющим действием. Эти фракции нами условно названы веществами "А" и "Б" [4].

Способ выделения биологически активных веществ из инсулинсодержащего сырья и получения веществ, обладающих высоким коронарорасширяющим действием *in vivo*, запатентован в 4 зарубежных странах — США, ГДР, Франции и Чехословакии [13—15].

Полученные нами фармакологические и физико-химические данные убедительно свидетельствуют, что коронароактивные инкреты инсулярного аппарата, выделенные из инсулинсодержащего сырья, идентичны инкретам, которые были выделены из крови, взятой из вены поджелудочной железы после раздражения панкреатических ветвей блуждающего нерва под диафрагмой. Вещества "А" и "Б", выделенные как из инсулинсодержащего сырья, так и из крови, взятой из вены данной железы, по своим физико-химическим свойствам и коэффициенту распределения на бумажных хроматограммах ничем не отличаются друг от друга: их коэффициент распределения —  $R_f=0,5$  и  $0,63$ , они являются низкомолекулярными веществами, легко растворимыми в воде, коэффициенты распределения этих веществ при гелевой фильтрации также идентичны [4].

Далее было показано, что если при раздражении периферических отрезков панкреатических ветвей блуждающего нерва под диафрагмой и на стадии развития коронарорасширяющего эффекта взять кровь из вены поджелудочной железы у кошки и ввести внутривенно другой кошке—реципиенту, то наблюдается увеличение объемной скорости коронарного кровотока у реципиента [1]. Указанный эффект отсутствует после предварительного разрушения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы аллоксаном [4]. Эти данные являются еще одним веским доводом в пользу того, что коронароактивные инкреты вырабатываются в  $\beta$ -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы и секретируются непосредственно в кровь.

Увеличение коронарного кровотока, наблюдаемое под влиянием коронароактивных инкретов, выделенных из инсулинсодержащего сырья, по интенсивности и продолжительности действия сходен с эффектом инкретов, которые были выделены из крови, взятой из вены поджелудочной железы после раздражения панкреатических ветвей блуждающего нерва под диафрагмой.

Обычно наблюдаемый коронарорасширяющий эффект от возбуждения блуждающего нерва под диафрагмой резко снижается при удалении поджелудочной железы и полностью отсутствует после аллоксанового повреждения  $\beta$ -клеток этой железы [1].

В 1973 г. на основании большого фактического материала о выделении коронарорасширяющих гормонов из гипоталамуса в общую циркуляцию под влиянием факторов инкреторного панкреаса А.А. Галоян высказал предположение о наличии в гипоталамусе пептидных нейрогормонов, ингибирующих выделение коронарорасширяющих гормонов из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы в общий кровоток. Причем процесс выделения этих нейрогормонов контролируется факторами поджелудочной железы.

Наши опыты показали, что после предварительного внутривенного введения подопытным животным соматостатина в дозе 0,1—1 мкг/кг раздражение N. Vagus больше не вызывает коронарорасширяющего эффекта [5]. Согласно литературным данным, соматостатин, вырабатываясь в  $\Delta$ -клетках панкреатических островков, ингибирует секреторную активность  $\beta$ -клеток [20,21].

После предварительного аллоксанового повреждения  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы или при предварительном введении соматостатина последующее внутривенное введение коронароактивных инкретов подопытным животным приводит к длительному и интенсивному увеличению объемной скорости коронарного кровотока. Эти данные говорят в пользу того, что указанные инкреты воспроизводят эффект естественного гормона, образно говоря, они ликвидируют симптомы отсутствия данной железы. Забегая вперед, отметим, что коронароактивные инкреты поддерживают относительное постоянство кровотока в коронарном русле, что характерно для истинных гормонов. Указанный эффект коронароактивных инкретов осуществляется по принципу обратной связи.

Установлено, что инкреты по своей химической природе являются пептидными соединениями (неопубликованные данные). Полученные нами физико-химические и фармакологические данные достаточно убедительно показывают, что коронароактивные инкреты вырабатываются в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, воспроизводят коронарорасширяющий эффект, вызванный раздражением блуждающего нерва под диафрагмой. Эти инкреты секретируются в кровь и с кровью, по-видимому, доходят до гипоталамуса, где оказывают влияние на рецепторы магноцеллюлярных клеток.

Совокупность изложенных выше данных свидетельствует о том, что коронароактивные инкреты по своей природе являются пептидными гормонами дистантного действия (телекринный эффект). Эти гормоны вырабатываются в железах внутренней секреции и при соответствующей стимуляции секретируются в кровь. Они отличаются высокой биологической активностью.

С целью выяснения непосредственного участия определенных образований мозга в коронарорасширяющем действии блуждающего нерва были произведены ориентировочные опыты с перерезкой головного мозга на различных уровнях у кошек, находящихся под наркозом.

Было установлено, что после декортикации, а также при сечении головного мозга на 1 см роstralно передних бугорков четверохолмия (когда еще не нарушается целостность гипоталамуса), коронарорасширяющий эффект, вызванный раздражением блуждающего нерва под диафрагмой, сохраняется. При сечении головного мозга между передними и задними бугорками четверохолмия, т.е. непосредственно каудально (позади) переднего гипоталамуса, указанный эффект отсутствует в течение всего опыта.

Последующие опыты были проведены с передним гипоталамусом. Механическое разрушение переднего гипоталамуса у наркотизированных кошек осуществляли по описанному нами методу [1]. Было установлено, что после механического разрушения переднего гипоталамуса последующее раздражение блуждающего нерва под диафрагмой больше не приводит к увеличению объемной скорости коронарного кровотока. Аналогичные результаты мы наблюдали также при электрокоагуляции магноцеллюлярных ядер гипоталамуса и после удаления надпочечников.

В ходе этих исследований нами было обнаружено, что увеличение объемной скорости коронарного кровотока, наблюдаемое под влиянием коронароактивных гормонов инсулярного аппарата, по интенсивности и продолжительности действия напоминает эффект коронарорасширяющих нейрогормонов, впервые выделенных из гипоталамуса крыс, а также крупного рогатого скота А.А.Галояном и предварительно названных веще-

ствами "К" и "С". Принимая во внимание это обстоятельство, мы задались целью дифференцировать обнаруженные нами коронароактивные гормоны "А" и "В" от ранее известных коронарорасширяющих нейрогормонов "К" и "С" [6,7,15].

Было установлено, что при механическом разрушении переднего гипоталамуса последующее внутривенное введение коронароактивных гормонов инсулярного аппарата больше не приводит к увеличению объемной скорости коронарного кровотока, тогда как на этом фоне увеличение коронарного кровотока от вещества "С" сохраняется [1]. Результаты этих опытов свидетельствуют о том, что коронарорасширяющий эффект веществ "А" и "В" осуществляется через гипоталамус.

Выход коронарорасширяющих нейрогормонов "К" и "С" из мозга в кровь осуществляется под влиянием коронароактивных гормонов инсулярного аппарата. Опыты были проведены на наркотизированных уретаном с хлоралозой кошках. После регистрации коронарного кровотока, когда объемная скорость кровотока достигла максимума (140% и более), из яремной вены брали кровь в объеме 10—20 мл, центрифугировали в плазму, диализировали. Диализат лиофилизировали, полученный порошок выделяли с помощью нисходящей бумажной хроматографии. При этом удалось установить, что в составе этого порошка имеются фракции с  $R_f=0,15$  и  $0,35$ , аналогичные фракциям, полученным из гомогената гипоталамуса. Примечательно, что при этом в гомогенате гипоталамуса обнаруживаются также фракции,  $R_f$  которых равняются  $0,5$  и  $0,63$ . Фармакологически также было подтверждено сходство этих веществ. Было установлено, что увеличение объемной скорости коронарного кровотока, наблюдаемое под влиянием фракций с  $R_f=0,35$  и  $0,15$ , такое же, как и при применении нейрогормонов "С" и "К" [4].

Результаты этих исследований позволяют допустить, что биологически активные вещества, выделенные из поджелудочной железы, по-видимому, доходят до гипоталамуса и способствуют выходу коронарорасширяющих нейрогормонов "К" и "С" в кровь. Изучение физико-химических и фармакологических свойств указанных эндогенных вазоактивных веществ показало, что дифференцируемые вещества выделяются из гомогенатов различных органов: "К" и "С" — из гипоталамуса, "А" и "В" — из поджелудочной железы.  $R_f$  этих веществ различны: "С"= $0,15$ , "К"= $0,35$ , "А"= $0,5$ , "В"= $0,63$  [4].

Определение коэффициента распределения этих веществ при гелевой фильтрации показало, что коронароактивные гормоны, выделенные из гомогената поджелудочной железы или крови, взятой из вены поджелудочной железы после раздражения панкреатических ветвей блуждающего нерва, являются идентичными и отличаются от коронарорасширяющих нейрогормонов "К" и "С".

Полученные результаты свидетельствуют, что дифференцируемые нами коронароактивные гормоны отличаются от коронарорасширяющих нейрогормонов гипоталамуса "К" и "С" не только по своей природе, но и по характеру фармакологического действия. Эти данные еще раз подтверждают, что указанные эндокринные коронарорасширяющие вещества являются нейрогуморальными звеньями одной сложной цепи коронарорасширяющей реакции.

Таким образом, можно заключить, что из многих образований головного мозга непосредственное участие в коронарорасширяющем действии блуждающего нерва принимает гипоталамус.

Далее было необходимо уточнить, какая часть надпочечников принимает непосредственное участие в коронарорасширяющем эффекте, наблюдаемом при раздражении панкреатических ветвей блуждающего нерва под диафрагмой. Как известно, надпочечники представляют собой сочетание двух железистых образований — коркового и мозгового (медулярного) с различным функциональным значением. Исходя из этого, мы задались целью выяснить, какая из этих частей принимает участие в коронарорасширяющем эффекте блуждающего нерва.

Исследования показали, что обычно наблюдаемый коронарорасширяющий эффект от раздражения панкреатических ветвей блуждающего нерва полностью сохраняется после выскабливания медулярной части надпочечников.

В следующей серии подопытным кошкам (10) внутрибрюшинно вводили резерпин в дозе  $0,1-0,2$  мг/кг, который, как известно, вызывает обеднение организма катехолами-

нами. Через 24—48 ч после введения резерпина животных брали в опыт. После наркоза и получения исходного фона коронарного кровотока раздражали панкреатические ветви блуждающего нерва под диафрагмой. Оказалось, что после предварительного применения резерпина последующее раздражение блуждающего нерва приводит к длительному и интенсивному увеличению коронарного кровотока.

Из этих двух серий опытов следует, что именно корковый слой надпочечников принимает непосредственное участие в коронарорасширяющем эффекте от раздражения блуждающего нерва под диафрагмой, где, как известно, вырабатываются стероидные гормоны.

В настоящее время достигнуты значительные успехи в области изучения передачи афферентных гормональных сигналов на ядра гипоталамуса. Причем, это свойство наиболее подробно изучено по отношению к стероидным гормонам. Как стероидные, так и коронароактивные гормоны инсулярного аппарата обладают дистантным действием, и, что особенно важно, их конечным звеном в ЦНС является гипоталамус.

Известно, что в гипофизотропной области гипоталамуса и вблизи нее имеются рецепторы стероидных гормонов и тироксина, а имплантация препарата этих гормонов в эту область дает результаты, подтверждающие возможную роль гормонов клетками-мишеней в торможении по механизму обратной связи [9].

Непосредственное участие стероидных гормонов в вышеуказанной сложной нейрогуморальной регуляции коронарного кровообращения послужило основанием к предположению — могут ли рецепторы стероидных гормонов гипоталамуса служить клетками-мишенями также и для коронароактивных гормонов инсулярного аппарата на резорптивной стадии поджелудочных факторов в гипоталамусе. Эта гипотеза весьма интересна и заслуживает проверки современными методами нейроэндокринологии.

Известно, что всякая интенсивная нагрузка на сердце требует больших расходов энергии [18,19] и в зависимости от интенсивности работы меняется соотношение аэробных и анаэробных процессов. При физической нагрузке максимальной и сверхмаксимальной мощности преобладают анаэробные процессы, и субстратом окисления для миокарда в основном являются углеводы [16]. Высокая потребность в энергии, возникающая при повышении нагрузки на сердце, требует макроэргических соединений с богатой энергией и легко сгораемого субстрата окисления. Для обеспечения макроэргических соединений с богатой энергией необходим инсулин [8], который обеспечивает переход энергетических ресурсов на более выгодный субстрат окисления (каким является глюкоза), а последняя, в свою очередь, является самостоятельным источником АТФ.

Кроме того, из характерных особенностей миокарда следует также, что механическая активность мышцы линейно связана со скоростью поглощения кислорода тканью миокарда [3]. Дефицит кислорода, образующийся при напряженной работе сердца, как правило, восполняется либо повышением экстракции кислорода из крови, либо усилением притока крови к миокарду. Многие органы в покое экстрагируют  $O_2$  из крови не более чем 20%, тогда как миокард — 70—75% [7]. Эту возросшую потребность в кислороде сердечная мышца обеспечивает за счет увеличения коронарного кровотока [22], а для этого необходимы естественные физиологически активные вещества с высокой коронарорасширяющей активностью. Усиление притока к миокарду необходимо также для транспорта образующихся метаболитов.

Из изложенного становится очевидным, насколько важно совместное действие инсулина и коронароактивных гормонов для адекватного кровоснабжения и энергетической потребности в соответствии с функциональной активностью сердца.

Возникает вполне логичный вопрос, существует ли в организме человека и животных единый механизм регуляции секреции этих двух гормонов. В пользу предполагаемого единого механизма регуляции секреции указанных двух гормонов инсулярного аппарата говорят следующие факты:

1. Создание природой инсулина и коронароактивных гормонов в  $\beta$ -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы [1].

2. Необходимость наличия этих двух гормонов для обеспечения адекватного кровоснабжения и энергетической потребности миокарда при физической работе интенсивной мощности [3].

3. Одновременное усиление секреции инсулина и коронароактивных гормонов при повышении активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы с помощью раздражения периферических отростков блуждающего нерва под диафрагмой [1].

4. Одновременное повышение концентрации инсулина в плазме крови и улучшение кровоснабжения миокарда, наблюдаемое у практически здоровых лиц при чрезмерной нагрузке на сердце.

Представленный нами фактический материал свидетельствует, что вышеуказанная нейрогормональная регуляция коронарного кровообращения была осуществлена искусственным путем, т.е. электрическим раздражением панкреатических ветвей блуждающего нерва под диафрагмой. Не исключено, что молочная кислота, будучи закономерным следствием анаэробного окисления глюкозы [17], может служить естественным пусковым фактором вышеуказанной сложной нейрогуморальной регуляции коронарного кровообращения у здоровых лиц при чрезмерной нагрузке на сердце.

В заключение необходимо отметить, что нами впервые выявлен феномен —  $\beta$ -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы наряду с инсулином вырабатывают пептидные гормоны с высокой коронарорасширяющей активностью. Увеличение объемной скорости коронарного кровотока, вызванное внутривенным введением указанных коронароактивных гормонов или возбуждением панкреатических ветвей блуждающего нерва, осуществляется сложным нейрогуморальным путем, где принимают непосредственное участие блуждающие нервы, железы внутренней секреции и гипоталамус. Показано, что указанная нейрогуморальная реакция обеспечивает относительное постоянство кровотока в коронарном русле, которое осуществляется по принципу отрицательной обратной связи.

Необходимо отметить, что литературные данные, касающиеся вопроса о роли блуждающего нерва в регуляции коронарного кровообращения, весьма разноречивы. В этом аспекте полученные нами данные представляют большой интерес как для практической, так и теоретической медицины.

Поступила 15.01.99

## ՄՐԱՍՄԿԱՆԻ ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ՆՅԱՐԳԱՀՈՒՄՈՐԱԼ ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄԸ Ռ.Ա. Ալեքսանյան, Ա.Ա. Գալոյան

Բացահայտվել է, որ թափառող նյարդի ենթաստամոքսային ճյուղերի ծայրային հատվածը ստոծանու տակ գրգռելիս երկարատև և ինտենսիվ կերպով բարձրանում է սրտի պտակաձև անոթներով հոսող արյան ծավալի արագությունը: Այդ էֆեկտը առաջանում է ի հաշիվ այն ներածին անոթայինի նյութերի, որոնք արտադրվում են ենթաստամոքսային գեղձի  $\beta$ -բջջիցներում: Վերոհիշյալ անոթայինի ազդեցությունը բացակայում է ենթաստամոքսային գեղձի էնդոկրին ֆունկցիան ախտահարելիս՝ այդ գեղձի  $\beta$ -բջջիցները այդքանով ոչնչացնելիս կամ ստմատատատիֆնով պաշարելիս: Ուշագրավ է, որ այդ ֆունի վրա նշված ներածին անոթայինի նյութերը որսից ներարկելիս վերարտադրվում է թափառող նյարդի գրգռման ժամանակ առաջացած երկարատև անոթայինի էֆեկտը: Պարզվել է, որ այդ ներածին անոթայինի նյութերը ցածր մոլեկուլային կշիռ ունեցող հորմոններ են՝ օժտված հետահար ազդեցությամբ: Նրանք համապատասխան գրգռելի ազդեցության տակ, թափանցում են արյան մեջ և նրա հոսքով հասնում թիրախի բջջիցներին, որոնք գտնվում են հիպոթալամուսի շրջանում:

Բացահայտվել է նաև սրտամկանի արյան մատակարարումը կանոնավորող մի բարդ նյարդահումորալ շղթա, որում մասնակցում են թափառող նյարդի սրտային և ենթաստամոքսային ճյուղերը, ենթաստամոքսային գեղձը, մակերիկամը, թիրախի բջջիցները և հիպոթալամուսը: Ի դեպ, եթե այդ թվարկված օրգան-համակարգերից չորսի դերը սկզբունքորեն կարելի է համարել վերջնականապես հաստատված, ապա միայն թիրախ բջջիցներն են, որոնք համար առ այսօր մենք չունենք հավաստի փորձնական տվյալներ: Այդ հարցը լուծվել է ենթիքի կերպով, հաշվի առնելով այն ընդհանուր հասկությունները, որոնք ընդունված են գրականության մեջ և հատուկ են բոլոր հորմոններին: Այդ հարցի վերջնական պարզաբանման համար առաջարկվում է վարկած հետագա խորը և բազմակողմանի հետազոտության համար: Հարկ է նշել, որ հիշյալ նյարդահումորալ շղթայի միջոցով կանոնավորվում է ոչ միայն սրտամկանի արյան մատակարարումը, այլև սրտամկանի անոթներով հոսող արյան հարաբերական կայունությունը, որը իրականանում է հակառակ կապի սկզբունքով:

Պարզաբանվել է այդ երկու հորմոնների ինսուլինի և մեր կողմից բացահայտված հորմոնի, համատեղ ներգործության մշակակությունը սիրտ-անոթային գործունեության կանոնավորման համար: Այդ երկու հորմոնների համատեղ գործունեությամբ է, որ լիարժեք կերպով ապահովվում է ինչպես սրտամկանի արյան մատակարարումը, այնպես էլ ենթագեղձի պահանջը սրտի գերլարվածության ժամանակ: Այս իմաստով, ամենայն հավանականությամբ կաթնաթթուն կարող է ծառայել իբրև վերոհիշյալ նյարդահումորալ բարդ շղթայի գործունեության մեկը:

## NEUROHUMORAL REGULATION OF CORONARY BLOOD CIRCULATION

R.A. Alexanian, A.A. Galoyan

For the first time we have revealed that  $\beta$ -cells of the islets of Langerhans in pancreas besides insulin produce also special low molecular incretions having high coronarodilating activity. It is shown that the increase of volumetric speed of the coronary blood flow observed in case of subdiaphragmatic irritation of vagus nerve is realized by means of the above incretions. In stimulation of the nerve these incretions secrete directly into blood. This effect is completely absent in case of alloxanic damage as well as after  $\beta$ -cells blocking by somatostatin.

The coronarodilating effect of these incretions after complete damage of  $\beta$ -cells points to the fact that these incretions abolish the symptoms of absence of pancreas, in other words they produce the effect of the natural hormone. Thus, the revealed incretions are by their nature peptide hormones of a distant effect, which are produced by endocrine gland and possess high biological activity.

A complex neurohumoral way of myocardium blood supply regulation is found, where the main participants are the cardiac and pancreatic branches of vagus nerve, pancreas, adrenocortical layer, target cells and hypothalamus. The participation of four mentioned organ-systems in this neurohumoral regulation may be considered principally proved, as for the role of target cells in this reaction, it is hypothetical as far as we have solved it empirically. It is shown that this neurohumoral regulation of blood supply to myocardium ensures a relatively constant blood flow in coronary bed and is realized by the principle of inverse connection.

The significance of the role of the two hormones (insulin and coronary active hormone) in  $\beta$ -cells of islets of Langerhans is revealed for the adequate blood and energy supply to the myocardium in extremal situations.

It is well known that in case of physical work of maximal capacity anaerobic oxidation takes place where the substrate is glucose. Based on this fact we suggest a hypothesis according to which lactic acid, as a normal consequence of anaerobic oxidation of glucose, may be a natural starting factor in this complex neurohumoral reaction of coronary blood circulation.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Алексанян Р.А.* В кн.: Коронароактивные гормоны инсулярного аппарата. Ереван, 1973.
2. *Алексанян Р.А.* Анализ механизма действия ганглерона и участие панкреатических факторов. Автореф. докт. дис., Ереван, 1973.
3. *Бобков Ю.Г., Виноградов В.М. и др.* Фармакологическая корреляция. М., 1984.
4. *Галоян А.А., Алексанян Р.А., Оганян М.В.* ДАН АрмССР, 1971, 53, 5, с.297.
5. *Галоян А.А., Алексанян Р.А.* ДАН АрмССР, 1974, 27, с.82.
6. *Галоян А.А.* ДАН АрмССР, 1962, 34, 3, с.109.
7. *Галоян А.А.* Некоторые проблемы биохимии гипоталамической регуляции. Ереван, 1965.
8. *Окинака С., Косака К. и др.* Центральная регуляция функции эндокринных желез, М., 1971.
9. *Теппермен Д.Ж., Теппермен Х.* Физиология обмена веществ эндокринной системы. М., 1989.
10. *Galoyan A.A.* Biochemistry of Novel Cardioactive Hormones and Immunomodulators of the Functional System Neurosecretory Hypothalamus-Endocrine Heart. 1997, Nauka, Moscow (in English), p.240.
11. *Galoyan A.A.* News in Physiological Sciences, 1992, 12, 7, p.279.
12. *Galoyan A.A.* Neurochem. Res., 1986, 11, 6, p.769.
13. *Galoyan A.A., Alexanian R.A., Ohanian M.V.* FR 2. 217. 020. "Bulletin officiel de la propriete Industrielle. 1974, N41.
14. *Galoyan A.A., Alexanian R.A., Ohanian M.V.* DD111083., Patentschrift "Bekanntmachungendes amtes für Erfindungen und Patentwesen". 1975, N2.
15. *Galoyan A.A., Alexanian R.A., Ohanian M.V.* US 3. 944. 665 "Official laxette". 1976,944,N3.
16. *Exton J.H.* Metabolism, 1972, 21, p.945.
17. *Hermansen L., Stenvold L.* Acta Physiol. Scand., 1972, 86, p.191.
18. *Neely J.R., Morgan H.E.* Ann. Rev. Physiol., 1973, 35, p.413.
19. *Opic L.H.* Adv. Cardiol. (Basel), 1974, 12, p.70.
20. *Orci L.* Diabetologia, 1985, 28, p.528.
21. *Orci L., Ravazzola M., Amherdi M. et al.* Cell, 1985, 42, p.671.
22. *Tolkow B., Nell E.* Circulation. London, Toronto, 1971, p.321.