

УДК 612.172.2:612.822.8:612.127.4

## ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕРВНОГО АППАРАТА СЕРДЦА И СОДЕРЖАНИЯ В НЕМ ОКСИДА АЗОТА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

В.Н. Швалев

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова (121552 г. Москва, 3-я Черепковская ул., 15а)

*Ключевые слова:* вегетативная нервная система, инволюция адренергических сплетений, вариабельность сердечного ритма, оксид азота.

В обзоре рассмотрены вопросы пре- и постнатального онтогенеза иннервации сердечно-сосудистой системы и содержания в ганглиях сердца нитроксидсинтазы в норме и патологии. Работа основана на анализе 12 серий зародышей человека, исследовании сердечно-сосудистой системы у 23 плодов, а также материалах 124 ранних вскрытий людей разного возраста в норме, при внезапной сердечной смерти и ряде кардиологических заболеваний, изученных нейростологическими, гистохимическими и ультраструктурными методами, а также иммуногистохимическими способами, на содержание нитроксидсинтазы. Представлены результаты параллельно проведенного времячастотного спектрального анализа вариабельности сердечного ритма в норме и при ишемической болезни сердца у 43 человек различного возраста.

Общеизвестно, что идеи нервизма, разработанные в России школами И.М. Сеченова, И.П. Павлова, В.М. Бехтерева, Н.А. Миславского, П.К. Анохина и обоснованные трудами казанских нейростологов, приобрели в клинических исследованиях первостепенное значение. В последние десятилетия эти проблемы активно разрабатываются владивостокской гистологической школой под руководством П.А. Мотавкина [11–14].

Отечественные последователи Г.Ф. Ланга и А.Л. Мясникова продолжили и развили традиции нервизма в клиниках страны. Е.И. Чазов еще в 1977 г. подчеркивал: «...Нельзя рассматривать нарушения нервной регуляции коронарных сосудов изолированно, вне связи со всем комплексом, где следует учитывать и состояние миокарда, и его метаболизм, и особенности микроциркуляции. Известно, например, сосудосуживающее действие кальция или значительное и длительное снижение тонуса коронарных сосудов под влиянием катехоламинов. Вот почему существенное значение имеет фон, на котором происходит нарушение нервно-регуляторных механизмов» [20].

В процессе пренатального развития нервной системы, как известно, происходит процесс миграции клеток нервного гребня – нейро- и глиобластов – к местам предстоящей локализации нервных ганглиев, в частности – к закладке сердца. Первые сокращения сердечной мышцы у зародыша человека возникают рано – в конце 3-й недели развития. Однако обращает на себя внимание то, что проникновение нервных волокон в предсердия, как было показано нами при

изучении коллекции серий эмбрионов, окрашенных методами серебрения, определяется лишь на 5-й неделе пренатального развития.

Следует рассмотреть принципиальную проблему – в какие сроки онтогенеза начинается непосредственная нервная регуляция тканей сердца и каковы критерии перехода зародыша человека из эмбрионального периода в плодный? Как правило, в руководствах отмечено, что началом плодного периода человека считается время завершения процесса плацентации – при наступлении третьего месяца внутриутробной жизни, однако, как правило, отсутствуют сведения о морфологических преобразованиях органов эмбриона при его переходе в плодный период [10].

Ответ на поставленный вопрос был получен при посредстве количественных нейростологических и ультраструктурных методов изучения развития в пренатальном онтогенезе у зародыша человека нейротканевых отношений. Принципиально важно отметить, что у него на 8–9-й неделях наряду с нарастающей дифференцировкой спинно-мозговых узлов в терминалях внутриорганных нервных волокон начинают обнаруживаться основные медиаторы вегетативной нервной системы [20]. Важно отметить, что именно в эти сроки, согласно биохимическим данным, возникают и соответствующие тканевые рецепторы. В нервных сплетениях зародыша на сосудах и волокнах миокарда, а также в тканях других органов, начиная с 3-го месяца развития, гетерохронно появляются холинергические, а затем адренергические нервные терминали. Таким образом, на 8–9-й неделях онтогенеза в тканях зародыша человека наряду с образующимися чувствительными окончаниями возникает дифференцировка парасимпатических и симпатических нервных окончаний, содержащих ацетилхолин и норадреналин. В данный период **эмбрион становится плодом и наступает медиаторный этап онтогенеза нервной системы**. Это определение сейчас все шире применяется в литературе, хотя по-прежнему не учитывается в обобщающих публикациях [24, 32].

Итак, у плода в отличие от эмбриона начинается непосредственная нервная регуляция внутренних органов. В сердце, в скоплениях интракардиальных нейробластов, имеющих, как известно, парасимпатическую природу, происходит образование закладок синапсов и дифференцировка окружающих глиоцитов.

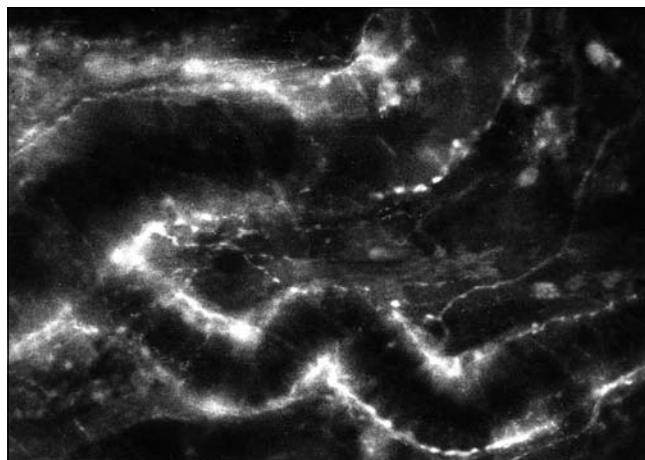


Рис. 1. Люминесценция симпатических нервных сплетений по ходу кровеносных сосудов в левом предсердии новорожденного ребенка.  $\times 120$ .

В составе формирующейся центральной нервной системы плода человека образование межнейронных связей – синапсов к моменту рождения также, естественно, активизируется.

Несомненно, следует учитывать генетические особенности нейрогенеза. Наряду с наследственными свойствами самих нейронов на формирование нервных связей влияют генетические факторы окружающих тканей, включая кодирующие эндокринные факторы нейрогенеза на организменном уровне [9]. Здесь уместно отметить наблюдаемую в последнее время относительную частоту развития пороков сердца новорожденных, в частности связанную с нарушениями правил быта у некоторых женщин при беременности [1]. При этом, как было показано в нашей лаборатории в последние годы, у новорожденных определяется ряд изменений дифференцировки центральной и периферической нервной системы.

Наступление постнатального периода характеризуется высокой активизацией формирования нейротканевых и межнейронных связей сердечно-сосудистой системы, что происходит, естественно, в значительной степени вследствие стимуляции нейрогенеза внешними факторами. Значительное количество нервных терминалей прорастает в миокард по ходу кровеносных сосудов (рис. 1). Исследование морфометрическими методами динамики возрастных преобразований насыщенности сердца ребенка нервными окончаниями показывает следующую закономерность. Первые 7–10 лет жизни характеризуются высокими темпами нарастания показателей плотности холин- и адренергических терминалей в миокарде, и наибольшая их концентрация постоянно регистрируется в стенке правого предсердия, затем по количественным показателям следуют левое предсердие, правый желудочек и, наконец, – стенка левого желудочка. Заметим, что последняя, наименее снабженная нервными сплетениями, в наибольшей степени подвергается патологическим изменениям. Ко времени наступления половой

зрелости насыщенность стенок сердца нервными сплетениями становится максимальной. Особенно велика их плотность в зоне синусового узла, расположенного в стенке правого предсердия, а также по ходу так называемых проводящих волокон сердца, по которым возбуждение регулярно во время каждого сокращения распространяется от предсердий к желудочкам. Преимущественным путем прохождения нервных проводников являются также коронарные сосуды и их ветвления, вплоть до капиллярного русла. Следует отметить, что к наступлению половой зрелости дифференцируются также внутрисердечные узлы, или ганглии, состоящие из нервных клеток различной природы – преимущественно моторных, отдельных чувствительных и особых небольших клеток хромаффинной природы. Наряду с развитием афферентной, парасимпатической и симпатической иннервации сердца, осуществляемой со стороны центральной нервной системы блуждающими нервами и симпатическими связями, в нем выявляются собственные рефлекторные дуги [7]. При пересадке, таким образом, сердце не является полностью денервированным, а содержит так называемые местные нервные связи (однако, как показывают нейрогистологические исследования, число их недостаточно). Как мы отмечали в предисловии к книге, посвященной реиннервации трансплантированного сердца [17], при этой операции необходимо накладывать швы, обеспечивающие благоприятные условия прорастания нервных пучков в пересаженный орган. В нашей лаборатории на примере пересадки почек было убедительно показано, что реиннервация трансплантированных органов является важным фактором улучшения трофики и долговременного активного функционирования тканей [22]. К сожалению, несмотря на эти доводы, сегодня трансплантологи по-прежнему, как правило, не предпринимают мер по восстановлению при пересадке органов их основных нервных проводников.

Как отмечено, динамика дифференцировки и плотности симпатических нервных сплетений сердца после рождения достигает у человека апогея к половой зрелости. С этого возраста, как известно, показываются наивысшие спортивные достижения. Соответственно, полного развития достигают вегетативные центры центральной нервной системы и усиливается трофическое влияние симпатических сплетений на скелетную мускулатуру [3].

В результате наших количественных нейрогистохимических исследований миокарда было сделано открытие – обнаружены первоначальные возрастные инволютивные изменения со стороны адренергических сплетений миокарда. Был установлен **феномен ранней десимпатизации сердца человека**, который заключается в том, что в среднем начиная с 35–40-летнего возраста возникает прогрессирующее уменьшение показателей плотности симпатических сплетений в миокарде [21, 22]. Вместе с тем по закону Кеннона–Розенблюта

о повышении чувствительности к гуморальным факторам денервированных тканей, количество адренорецепторов в них в ответ на десимпатизацию сердца возрастает, что в определенной степени компенсирует снижение прямого нервного регулирования миокарда, проводящей системы сердца и коронарных сосудов. Таким образом, упомянутые исследования показали, что концентрация нервных сплетений в сердце и по ходу коронарных сосудов, включая *vasa vasorum*, наиболее высока лишь до начала четвертого десятилетия жизни человека.

Как установили выдающиеся отечественные кардиологи Г.Ф. Ланг, Е.М. Тареев, А.Л. Мясников и Е.И. Чазов, изменения центральной и периферической нервной системы играют первостепенное значение в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Эти традиции успешно развиваются в Российском кардиологическом комплексе. В результате работы в лаборатории нейроморфологии с группой электронной микроскопии в течение последней трети прошлого века мы сконцентрировали внимание на состоянии периферической нервной системы не только в условиях нормы в пре- и постнатальном онтогенезе, но и при гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, атеросклерозе и другой сердечно-сосудистой патологии. При этом приходилось постоянно учитывать нарастающую в миокарде и стенках центральных и периферических кровеносных сосудов возрастную десимпатизацию. Как было указано выше, возрастные изменения вегетативной нервной системы, в первую очередь ранние нарушения в ее симпатическом отделе, с одной стороны, приводят к резкому снижению обратного захвата норадреналина адренергическими терминалями (нарушение *reuptake 1*) и с другой – к нарастанию количества в сосудистой стенке адренорецепторов. В связи с этим их реакция на циркулирующие в крови катехоламины приводит к повышению тонуса сосудистой стенки и увеличению кровяного давления.

Нашими количественными нейрогистохимическими методами при проведении советско-американских исследований проблемы «Внезапная сердечная смерть» было установлено, что весьма опасным явлением, иногда трагичным для пациентов, служит очаговая десимпатизация сердечной мышцы [22]. При стрессовых состояниях контакт катехоламинов с множественными разбросанными в миокарде десимпатизированными очагами, содержащими увеличенное количество адренорецепторов, может стать одним из основных факторов его нестабильности и внезапного наступления фибрилляции. Очаговые изменения нервных сплетений миокарда были показаны также при ультраструктурных исследованиях проф. В.Г. Цыпленковой, а другим нашим сотрудником – проф. Е.Р. Павловичем – найдены локальные нарушения иннервации проводящей системы сердца. На материалах срочных вскрытий при внезапной сердечной смерти были также

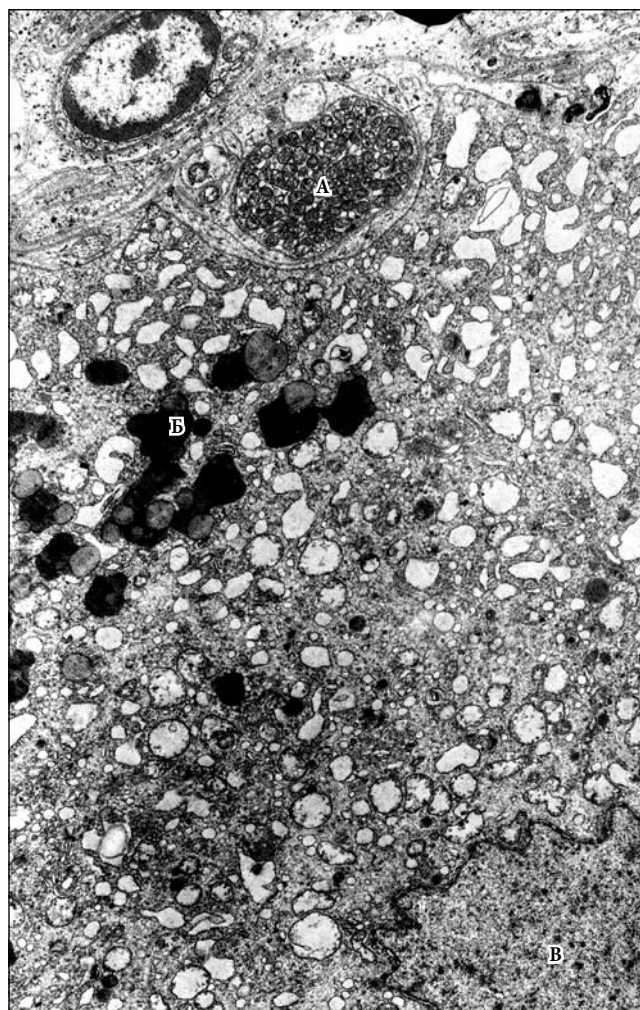


Рис. 2. Нейротканевые отношения в звездчатом симпатическом ганглии мужчины 51 года:

*A* – афферентная (рецепторная) терминаль, контактирующая с телом симпатического нейрона; *B* – скопления пигментных включений в цитоплазме нейрона и распространенная патология крист митохондрий; *B* – сморщенное ядро нейрона с извилистыми контурами оболочки. Электронограмма,  $\times 8200$ .

установлены реактивные изменения рецепторных окончаний в сердце, аорте и сонных артериях. Особые изменения претерпевали симпатические ганглии, на нейронах которых нарушалась структура синапсов. Дегенерация симпатических нейронов при внезапной сердечной смерти сопровождается разрушением крист митохондрий. Возникают нарастающие скопления пигмента внутри митохондрий симпатических нейронов, что, естественно, резко снижает их энергетику. Совместно с немецким ученым проф. Г. Гуски в нашей лаборатории была проведена количественная оценка изменений симпатических ганглиев при внезапной сердечной смерти, с помощью чего были подтверждены эти данные [21, 22].

В ходе ультраструктурных исследований симпатических ганглиев сердца человека нам удалось получить новые данные о соотношениях афферентных и эфферентных нервных элементов, в том числе и при внезапной сердечной смерти. Например, на рис. 2

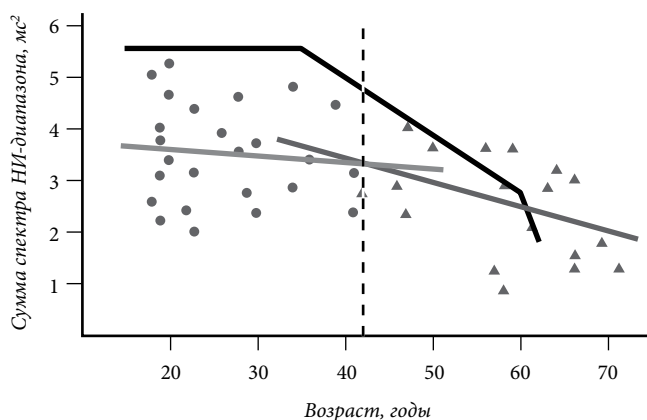


Рис. 3. Сопоставление показателей плотности симпатических нервных сплетений в миокарде человека и результатов анализа суммарной мощности низкочастотного диапазона спектра сердечного ритма в возрастном аспекте:

черная линия – результаты нейрогистохимических исследований показателей плотности (степени концентрации) адренергических сплетений миокарда в возрастном аспекте; серые линии – показатели изучения спектральной мощности сердечного ритма – слева (точки) в подгруппе старше 42 лет. Вертикальная пунктирная линия в центре разделяет подгруппы по возрастной шкале.

в околосердечном симпатическом ганглии обращает на себя внимание инвагинация оболочки нейрона, в которую внедрена контактирующая с ним терминаль чувствительного окончания. Этими наблюдениями мы на ультраструктурном уровне подтвердили мнение русских нейроморфологов о том, что периферические вегетативные ганглии находятся под контролем центральной нервной системы [7]. В связи с этим вместо широко употребляемого в иностранной литературе термина «автономная нервная система» [24] правильно именовать этот важнейший отдел периферической нервной регуляции – «вегетативная нервная система», как это и принято в работах основных отечественных нейроморфологических школ, прежде всего школы Н.Г. Колосова [7, 22]. На снимке симпатического ганглия также видны массовые изменения митохондрий нейрона, лишенных крист, множество пигментных включений и сморщенность оболочки ядра.

Таким образом, в постнатальном онтогенезе был установлен феномен ранней инволюции симпатической иннервации сердца человека. Это открытие, сделанное в Кардиокомплексе нейрогистохимиками, нашло подтверждение электрофизиологическими методами при консультации проф. А.Н. Рогоза. Нами совместно с кардиологом Н.А. Тарским была проведена работа по изучению variability сердечного ритма у людей 18–71-летнего возраста [23]. При нейрогистохимических и электрофизиологических исследованиях было доказано, что с началом четвертого десятилетия жизни здесь возникает снижение симпатической активности (рис. 3). В связи с фактами о происходящей в постнатальном онтогенезе относительно ранней смене прямой симпатической регуляции сердца и кровеносных сосудов на нейрогуморальную, сопровождаемую компенсаторным увеличением количества

адренорецепторов, представления об этиопатогенезе ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, сердечной недостаточности расширяются. Вместе с тем многие кардиологи до настоящего времени нередко дезориентированы в отношении возрастных изменений вегетативной нервной системы, не учитывая описываемый феномен ранней инволюции ее симпатического отдела.

Между тем учет в клинике состояния снижающейся активности симпатической нервной системы особенно необходим по отношению к пациентам пожилого и старческого возраста, и особенно интенсивно – при ишемической болезни сердца [4]. У больных, претерпевающих явления дисрегуляции сердечно-сосудистой системы, в частности в связи с уменьшением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, результаты антигипертензивной терапии следует оценивать с позиций блокады адренорецепторов вследствие прогрессирующей десимпатизации и усиления воздействия гуморальных факторов. В нашей лаборатории были установлены изменения адренергических сплетений в сосудистых зонах, предрасположенных к атеросклерозу, особенно в перимускулярных сплетениях стенок артерий и по ходу *vasa vasorum*, и сделан вывод, что одним из факторов, способствующих началу атеросклеротических изменений, является нарушение нервной трофики тканевых компонентов сосудистой стенки. Кроме того, следует отметить, что возрастная дегенерация симпатической иннервации сосудов и скелетной мускулатуры приводит к мышечной слабости и известным нарушениям походки старых людей [3].

Совместные исследования, проведенные нами с патологами и физиологами, позволили также установить, что снижение содержания симпатических сплетений в тканях сердца характерны для дилатационной кардиомиопатии, что было подтверждено как на клиническом материале, так и в эксперименте [22, 29, 31]. Нейроморфологические данные подтверждаются также наблюдениями, свидетельствующими, что в сыворотке крови у больных кардиомиопатиями появляются антитела к нервной ткани. С другой стороны, обращает на себя внимание, что адренергические компоненты нервного аппарата некоторых органов, например надпочечников и почек, в отличие от нервных сплетений сердца в возрастном аспекте гораздо более стабильны и не претерпевают столь прогрессирующих инволютивных изменений [6, 22].

Перейдем к актуальной проблеме нейротрансмиттеров, также весьма перспективной при анализе основных кардиологических заболеваний и их возрастных особенностей [13, 15, 28, 30]. В последние десятилетия биологами было установлено, что простейшее химическое соединение оксид азота (NO) непрерывно продуцируется в организме животных и человека. Выполняя функции одного из активных

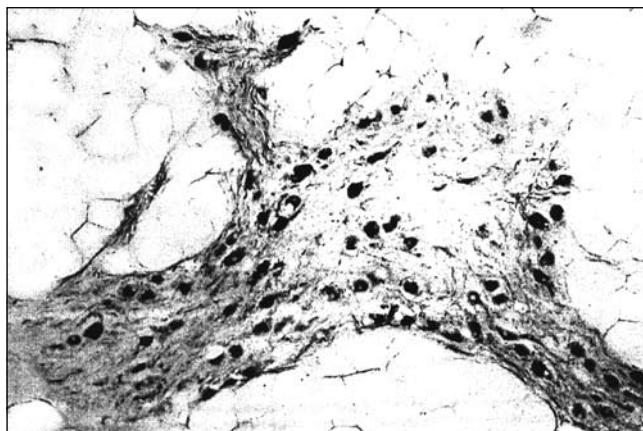


Рис. 4. Положительная реакция на NADPH-диафорузу – маркер нитроксидсинтазы – в нейронах внутрисердечного ганглия у мужчины 46 лет. Иммуногистохимия,  $\times 300$ .

регуляторных агентов, оксид азота синтезируется с участием нитроксидсинтазных и нитритредуктазных систем в тканях млекопитающих [2, 14, 26, 27]. Описаны тонкие механизмы сердечно-сосудистой регуляции с помощью оксида азота и нитроксидсинтазы в норме и патологии. К настоящему времени показано, что нитроксидсинтаза участвует в регуляции тонуса кровеносных сосудов как антагонист адренергической нервной системы [29]. Нейроны, экспрессирующие оксид азота совместно с эндотелием микрососудов, вызывают дилатацию, усиливают приток крови в ткани, включая миокард сердца [12, 14]. В этом случае оксид азота оказывает положительное протективное действие [14, 16]. Вместе с тем следует отметить, что его чрезмерный синтез вызывает нейротоксические эффекты, что может привести к проявлениям сердечно-сосудистой патологии [5].

В реакции оксида азота с тиолсодержащими пептидами и белками, такими как глутатион или альбумин, генерируется S-нитрозотиол, который может сохраняться как эквивалент оксида азота и постоянно транспортироваться с током крови [25, 27]. Таким образом, в принципе в организме почти каждая ткань находится под влиянием изменений концентрации оксида азота и его метаболитов. Установлено, что эффекты этих соединений выражены в областях мозга, которые контролируют симпатическую активность и влияния блуждающего нерва, и, кроме того, оксид азота модулирует трансмиссию вегетативной деятельности на органы-мишени, воздействуя на уровне спинного мозга, ганглиев и нейромышечных контактов. Значение взаимодействий этого газа с вегетативными центрами, в частности, заключается в том, что патологические изменения в синтезе и метаболизме оксида азота могут напрямую влиять на кровообращение [19]. В результате применения иммуногистохимических методов обнаружена локализация оксида азота в перичеллюлярных окончаниях, нейронах сердца и холинергических синапсах человека и животных (рис. 4).

Исходя из сказанного, можно заключить, что оксид азота наряду с нейромедиаторами и гормонами является ключевой молекулой в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Он модулирует или опосредует почти все сигнальные пути этой системы на каждом уровне, начиная от центральной нервной системы и кончая кардиомиоцитами [24, 25]. Было показано, что экспрессия нитроксидсинтазы усиливается при ишемической болезни сердца, и на препаратах она выявляется не только в составе внутрисердечных нейронов, но и в строме нервных ганглиев. В дальнейшем планируется предпринять комплексное изучение морфологии и локализации клеток, синтезирующих оксид азота как в самом сердце, так и в некоторых ядрах гипоталамуса, а также исследовать адреналинсинтезирующие нейроны в вентральных отделах продолговатого мозга в норме в возрастном аспекте и при основных проявлениях сердечно-сосудистой патологии.

Разработка основных названных научных направлений, тесно связанная с изучением адаптационно-трофических влияний нервной системы на органы [3, 6, 8], при учете ранних симптомов инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы [22, 23], сочетается с внедрением новейших диагностических методов исследования сердечно-сосудистой системы. При старении нарушается тканевое дыхание, гликолиз, гликогенолиз и происходит снижение активности аденозинтрифосфатазы. Диапазон изменения энергетических процессов при воздействии регуляторных факторов сокращается [8]. Ослабление к старости условно-рефлекторной деятельности центральной нервной системы, в частности со стороны гипоталамуса, и снижение трофических влияний со стороны звездчатых ганглиев приводят к упомянутому нарастанию чувствительности сердечно-сосудистой системы к гуморальным факторам. В пожилом возрасте после введения даже слабых растворов адреналина систолическое артериальное давление повышается, в то время как у 20–29-летних людей достоверных изменений не возникает [8]. Своеобразный перелом в условно-рефлекторных влияниях на сердечно-сосудистую систему, проявлениях нарастающих симптомов ее дисрегуляции, как мы видим, в значительной степени связан с ослаблением адаптационно-трофических влияний симпатического отдела вегетативной нервной системы, в то время как парасимпатические влияния сохраняются дольше [18]. В перспективе здесь необходимы дальнейшие исследования как роли систем образования оксида азота в регуляторных воздействиях со стороны центральной нервной системы, так и изучение в адреналинсинтезирующих нейронах мозга. Рядом сотрудников нашего института было показано, что усовершенствование способов диагностики состояния органов кровообращения при хронической сердечно-сосудистой недостаточности позволит глубже изучить этиопатогенез основных кардиологических заболеваний как в возрастном, так и эпидемиологическом аспектах [4].

Итак, в настоящей статье кратко подводятся основные итоги исследований работы лаборатории нейроморфологии за последние тридцать лет. В результате анализа онтогенеза вегетативной нервной системы нами было сформулировано представление о медиаторном этапе ее онтогенеза. Описан феномен ранней инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы в норме и при различных видах сердечно-сосудистой патологии. Нейрогистохимические данные сопоставлены с результатами анализа variability сердечного ритма в норме и при гипертонической болезни. Приведены оригинальные данные о содержании нитроксидсинтазы в нервном аппарате сердца в норме и при ишемической болезни и намечены новые перспективы иммуногистохимических исследований центральной и периферической нервной системы в возрастном аспекте при основных сердечно-сосудистых заболеваниях. Работая долгие годы над изучением иннервации сердца и других органов, мы неизбежно приходим к выводу: до последних мгновений жизни в нашем организме функционируют «незримые стражи сердечных тайн» – нервные центры и периферические сплетения нервной системы.

#### Литература

1. Альтхофф Х. Синдром внезапной смерти у детей. М.: Наука, 1983. 144 с.
2. Ванин А.Ф. Развитие учения об иннервации сердца в онтогенезе в норме и патологии // Биохимия. 1998. № 7. С. 924–938.
3. Говырин В.А. Трофическая функция симпатических нервов и скелетных мышц. Л.: Наука, 1967. 132 с.
4. Зорин А.В., Ноева Е.А., Хаспекова Н.Б. и др. Нарушения вегетативной регуляции при ишемии миокарда // Тер. архив. 1999. № 9. С. 57–61.
5. Калинин С.Г., Мотавкин П.А. Кора мозжечка. М.: Наука, 2005. 319 с.
6. Каргина-Терентьева Р.А. Иннервация адренальных желез при некоторых типах сердечно-сосудистой патологии // Кардиология. 2006. № 7. С. 85–88.
7. Колосов Н.Г. Вегетативный узел. Л.: Наука, 1972. 33 с.
8. Коркошко О.В. Сердечно-сосудистая система и возраст. М.: Медицина, 1983. 176 с.
9. Корочкин Л.И., Михайлов А.Т. Введение в нейрогенетику. М.: Наука, 2000. 274 с.
10. Лепехина Л.М. Адаптационно-трофическое влияние шейных симпатических ганглиев. Л.: Наука, 1984. 98 с.
11. Мотавкин П.А. Современные представления о механизмах регуляции мозгового кровообращения // Морфология. 1992. № 7–8. С. 7–34.
12. Мотавкин П.А., Зуга М.В. Окись азота и ее значение в регуляции легочных функций // Морфология. 1998. № 5. С. 99–111.
13. Мотавкин П.А. Введение в нейробиологию. Владивосток: Медицина ДВ, 2003. 250 с.
14. Мотавкин П.А., Тищенко О.В., Елисеева Е.В. Значение оксида азота в развитии гипертрофии сердца в условиях экспериментальной почечной гипертензии // Цитология. 2002. № 3. С. 263–269.
15. Охотин В.Е., Шуклин А.В. Значение нейрональной, эндотелиальной и индуцибельной изоформ NO-синтаз в гистофизиологии сердечной мышцы // Морфология. 2006. № 1. С. 7–18.
16. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицин Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. М.: Наука, 1997. 156 с.
17. Тренин С.О., Колесников Л.Л. Морфофункциональные аспекты реиннервации пересаженного сердца. М., 1995. 232 с.
18. Удельнов М.Г. Физиология сердца. М.: МГУ, 1975. 304 с.
19. Чазов Е.И. Современные проблемы кардиологии // Труды ВКНЦ АМН СССР. Т. 1. 1977. С. 3–119.
20. Чазов Е.И. Дисрегуляция и гиперреактивность как факторы формирования болезни // Кардиологический вестник. 2006. Т. 1 (III), № 1. С. 5–9.
21. Швалева В.Н. Возрастные изменения регуляторных механизмов в кардиоваскулярной системе и значение нитроксидсинтазы в норме и патологии // Кардиология. 2007. № 5. С. 67–72.
22. Швалева В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. М.: Наука, 1992. 366 с.
23. Швалева В.Н., Тарский Н.А. Феномен ранней возрастной инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы // Кардиология. 2001. № 2. С. 10–14.
24. Docherty J.R. *Autonomic neuroscience // Basic and Clinical*. 2002. Vol. 96. P. 8–12.
25. Esler M.D., Tumer A.G., Kaye D.M. et al. Aging effects on human sympathetic neuronal function // *Am. J. Physiol.*, 1995, Vol. 268. P. 278–285.
26. Feron O., Belhassen L., Kobzik L. et al. Endothelial nitric oxide synthase targeting to caveolae. Specific interactions with caveolin isoforms in cardiac myocytes and endothelial cells // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271, No. 37. P. 22810–22814.
27. Forstermann U., Boissel J.P., Kleinert H. Expressional control of the constitutive isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III) // *FASEB J.* 1998. Vol. 12, No. 10. P. 773–790.
28. Fukuchi M., Hussain S.N.A., Giaid A. Heterogeneous expression and activity of endothelial and inducible nitric oxide synthases in end-stage human heart failure // *Circulation*. 1998. Vol. 98, No. 2. P. 132–139.
29. Gallo M.P., Malan D., Bedendi I. et al. Regulation of cardiac calcium current by NO and cGMP-modulating agents // *Pflugers Arch.* 2001. Vol. 441, No. 5. P. 621–628.
30. Gray A.L., Johnson T.A., Lauenstein J.-M. et al. Parasympathetic control of the heart // *Journal Appl. Physiol.* 2004. Vol. 96. P. 2279–2287.
31. Guski H., Shvaleva V.N., Kapelko V.I. Studies on the neurogenic pathogenesis of cardiomyopathy // II Florence Meeting on advances in cardiomyopathies. Florence, Italy, 1997. P. 24.
32. Ostadal B., Nagano M., Takeda N., Dhalla N.S. *The developing Heart*. New York: Lippincott-Raven Publ. Philadelphia, 1997, 501 p.

Поступила в редакцию 15.05.2011.

#### AGE-RELATED CHANGES OF NERVOUS APPARATUS OF HEART AND ITS NITRIC OXIDE CONTENT IN HEALTH AND DISEASE

V.N. Shvaleva

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology (15a 3rd Cherepkovskaya St. Moscow 121552 Russia)

**Summary** – The paper considers issues of pre- and post-natal ontogenesis of cardiovascular system innervation and nitroxidesynthase contents in heart ganglions in health and disease. The paper bases upon analysis of 12 series of human embryos, study of cardiovascular system in 23 fetuses and materials of 124 early autopsies of people of various age in health, in case of sudden cardiac death and a number of cardiologic diseases studied with neurohistological, histochemical and ultrastructural methods, and immunohistochemical methods for the nitric oxide synthase contents. The author presents results of parallel time-frequency spectral analysis of heart rhythm variability in health and ischemic disease in 43 patients of various ages.

**Key words:** vegetative nervous system, adrenergic plexus involution, heart rhythm variability, nitric oxide.