

УДК 612.178

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-4-13

В. А. ЦЫРЛИН¹, Н. В. КУЗЬМЕНКО^{1, 2}, М. Г. ПЛИСС^{1, 2}

Симпатическая иннервация коронарных артерий в условиях нормального коронарного кровообращения и при коронарном стенозе

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 13.02.2023 г.; принята к печати 12.05.2023 г.

Резюме

Анализируются литературные данные о роли симпатической иннервации коронарных сосудов в регуляции кровообращения сердечной мышцы. Отмечается различный эффект адренергических влияний на коронарное кровообращение в условиях нормальных эпикардиальных артерий и при наличии динамической или органической коронарной обструкции. Высказываются предположения о функциональной роли симпатических влияний на коронарное кровообращение.

Ключевые слова: эпикардиальные артерии, симпатическая нервная система, обструкция коронарных артерий, кровообращение миокарда

Для цитирования: Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. Симпатическая иннервация коронарных артерий в условиях нормального коронарного кровообращения и при коронарном стенозе. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(3):4–13. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-4-13.

UDC 612.178

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-4-13

V. A. TSYRLIN¹, N. V. KUZMENKO^{1, 2}, M. G. PLISS^{1, 2}

Sympathetic innervation of coronary arteries in conditions of normal coronary circulation and coronary stenosis

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru

Received 13.02.2023; accepted 12.05.2023

Summary

We analyzed the literature data on the role of coronary vessels' sympathetic innervation in the regulation of the heart muscle blood circulation. We observed different effects of adrenergic influences on coronary circulation in conditions of normal epicardial arteries and in case of dynamic or organic coronary obstruction. We suggested a functional role of sympathetic influences on coronary circulation.

Keywords: epicardial arteries, sympathetic nervous system, coronary artery obstruction, myocardial circulation

For citation: Tsyrlin V. A., Kuzmenko N. V., Pliss M. G. Sympathetic innervation of coronary arteries in conditions of normal coronary circulation and coronary stenosis. Regional hemodynamics and microcirculation. 2023;22(3):4–13. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-4-13.

Введение

Интерес к иннервации коронарных артерий обусловлен существованием коронарного (артериального) спазма, играющего важную роль в патогенезе ишемической болезни сердца, включая стабильную и нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда и внезапную смерть.

Морфология коронарных сосудов

Кровь к миокарду поступает по двум коронарным артериям. Левая коронарная артерия человека разветвляется на переднюю межжелудочковую и огибающую артерии, в ряде случаев – на трифуркацию при наличии диагональной артерии. Передняя межжелудочковая артерия наиболее часто заканчи-

вается на вершине, а огибающая артерия – в задней части левого желудочка (рисунок). Передне-верхняя ветвь и левая краевая ветвь передней межжелудочковой артерии встречаются достаточно часто [1], в то время как анастомоз между конечными ветвями передней межжелудочковой артерии и задней межжелудочковой артерией обнаруживается редко (примерно в 7,6 %). Диаметр левой коронарной артерии человека составляет $3,5 \pm 0,8$ мм, длина – $10,5 \pm 5,3$ мм [2]. Передняя межжелудочковая артерия имеет длину $95,6 \pm 15,25$ мм и средний диаметр $2,82 \pm 0,54$ мм. Правая коронарная артерия проходит вдоль правой атрио-вентрикулярной борозды и направляется к задней стенке сердца, где от нее отходят нисходящие ветви к обоим желудочкам. У верхушки сердца терминальные веточки разных артерий проникают внутрь и снабжают кровью внутренние слои миокарда и сосочковые мышцы.

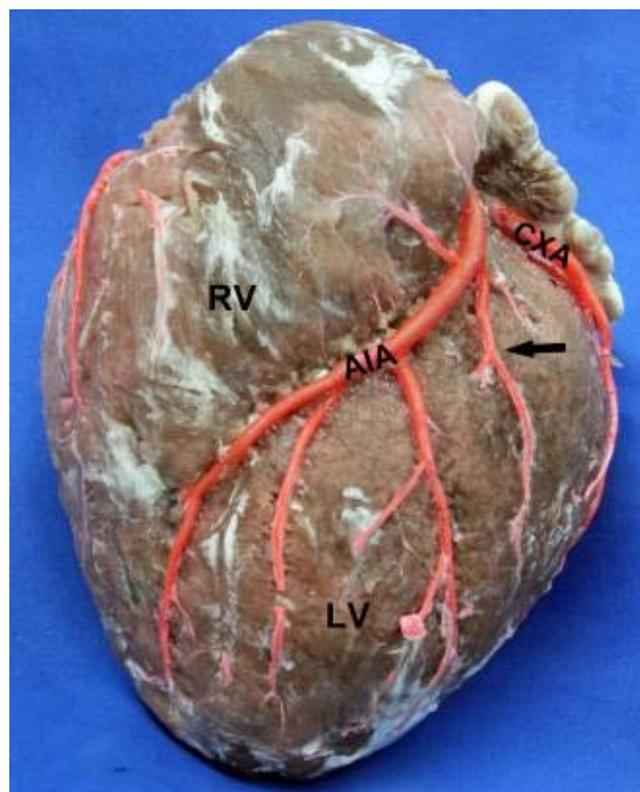
Эпикардиальные артерии сердца являются тонкостенными, и соотношение толщины стенки к диаметру составляет 1:10,1:15 [3, 4]. В отличие от магистральных артерий других органов, имеющих только циркулярный (или косорасположенный) мышечный слой в *tunica media*, коронарные артерии имеют наружный кольцевой и внутренний продольный мышечные слои, причем гладкие мышцы занимают 50 % объема стенки [5, 6]. При возникновении спазма коронарной артерии происходит изменение конфигурации гладких мышц сосудистой стенки. Как показали исследования [7], площадь коронарного стеноза может составлять 81–97 % исходного диаметра сосуда.

Одним из механизмов, обуславливающих развитие спазма коронарных сосудов, считается феномен гиперреактивности гладких мышц сосудов [8]. Связь между гиперреактивностью гладких мышц эпикардиальных артерий и особенностями симпатической иннервации коронарного русла не определена.

Цель настоящего обзора – суммировать литературные данные о распределении и функции адренергических рецепторов в эпикардиальных и внутримикардиальных резистивных сосудах при нормальном кровообращении миокарда и в условиях стеноза коронарных артерий.

Симпатические влияния на коронарные сосуды в условиях нормального кровообращения

Симпатические нервы сердца и коронарных сосудов. Преганглионарные симпатические нейроны, иннервирующие как непосредственно миокард, так и коронарные сосуды, локализованы в боковых рогах верхних грудных сегментов спинного мозга. Постганглионарные адренергические волокна образованы аксонами нейронов ганглиев симпатической нервной цепочки (звездчатый и отчасти верхний шейный симпатические узлы). Они подходят к сердцу в составе нескольких сердечных нервов и равномерно распределяются по всем отделам сердца. Терминальные ветви пронизывают миокард, сопровождают венечные сосуды и подходят к элементам проводящей системы. Миокард предсердий имеет более высокую плотность адренергических волокон. Каждый пятый



Эпикардиальные артерии сердца [1]: LV – левый желудочек; RV – правый желудочек; AIA – передняя межжелудочковая артерия; CXA – огибающая артерия; стрелка – передняя верхняя ветвь, заканчивающаяся в средней трети края сердца

Epicardial arteries of the heart [1]: LV – is the left ventricle; RV – is the right ventricle; AIA – is the anterior interventricular artery; CXA – is the envelope artery; arrow – the anterior upper branch ending in the middle third of the edge of the heart

кардиомиоцит желудочков снабжается адренергической терминалью, заканчивающейся на расстоянии 50 мкм от плазмолеммы кардиомиоцита. Усиление симпатических влияний обеспечивает усиление сокращений предсердий и желудочков – положительный инотропный эффект, возрастание частоты сокращений сердца – положительный хронотропный эффект, увеличение активности проводящей системы сердца – положительный дромотропный эффект.

Симпатическая иннервация коронарных сосудов и миокарда у собаки изучена с помощью гистохимического флуоресцентного метода [9]. Было отмечено, что распределение моноаминергических окончаний в артериальной стенке зависит от диаметра артерии. В крупных артериях терминали равномерно распределены по всей окружности, волокна расположены между эластичными пластинками адвентиции. В мелких артериях симпатическое основное сплетение объединяется в две параллельные нити, между которыми находится артерия. Миокард иннервируется посредством трехмерного симпатического основного сплетения, распределенного между клетками миокарда независимо от сосудов. Никакой разницы в плотности иннервации между правой и левой половинами сердца не обнаружено. Плотность иннервации в левом предсердии почти в два раза выше, чем в левом желудочке. Терминали, иннервирующие миокард, заметно тоньше, чем волокна, иннервирующие артерии.

Распределение адренергических рецепторов в коронарных артериях. Представления о роли симпатической иннервации коронарных артерий в регуляции кровотока миокарда имеют достаточную историю. В первых исследованиях показано, что симпатические влияния обеспечивают констрикцию эпикардиальных артерий сердца. Для доказательства этого положения в экспериментах на интактном функционирующем сердце левую огибающую коронарную артерию перфузировали артериальной кровью в условиях постоянного потока [10]. Электрическая стимуляция симпатических нервов сердца или внутриартериальное введение норадреналина снижали перфузионное давление в артерии с одновременным усилением инотропии миокарда и возникновением тахикардии. Введение блокатора бета-адренорецепторов приводило к сужению коронарной артерии, которое блокировалось альфа-адренолитиком фентоламином. Эти результаты показывают, что коронарное сосудорасширяющее действие норадреналина и стимуляции симпатического нерва является косвенным и вызвано стимуляцией бета-рецепторов миокарда. Прямое воздействие этих факторов является сосудосуживающим и обусловлено стимуляцией альфа-адренорецепторов.

В исследовании на бодрствующих собаках в условиях хронического эксперимента норадреналин в небольших дозах снижает коронарный кровоток с одновременным повышением АД, что свидетельствует о сужении коронарных артерий. Блокада альфа-адренорецепторов приводила к коронарной вазодилатации при введении норадреналина. Каротидный хеморецепторный рефлекс также вызывает коронарную вазоконстрикцию, которая не проявляется после симпатэктомии сердца и адреналэктомии. Прямыми экспериментами с измерением диаметра эпикардиальных артерий доказана их констрикция при активации альфа-адренорецепторов [11].

Симпатическая альфа-адренорецептор-опосредованная коронарная вазоконстрикция проявляется во время физической нагрузки, при барорецепторном рефлексе или во время прессорного рефлекса у людей на холодное воздействие. Предполагается, что парадоксальное сосудосуживающее воздействие оказывает благотворное влияние, поскольку оно помогает сохранить приток крови к уязвимому внутреннему слою левого желудочка, но только тогда, когда частота сердечных сокращений и коронарный кровоток высоки. Бета-адренорецептор-опосредованная коронарная вазодилатация также происходит во время адренергической активации сердца. Доминирующий участок для бета-вазодилатации находится в небольших артериолах, в то время как доминирующий участок для альфа-вазоконстрикции находится в микрососудах диаметром более 100 мкм. Коронарная вазодилатация при активации бета-адренорецепторов является примером прямого управления по разомкнутому контуру, которое дополняет управление по замкнутому контуру с отрицательной обратной связью местными метаболическими факторами. Комбинированный механизм управления обратной связью и прямой связью обладает преимуществом

превосходного соответствия между коронарным кровотоком и потреблением кислорода миокардом с быстрым временем отклика, но без нестабильности, присущей системам обратной связи с высоким коэффициентом усиления [12].

Последовательное сокращение (на 9 ± 2 %) диаметра крупных коронарных артерий наблюдалось у бодрствующих собак при стимуляции альфа-адренергических рецепторов метоксамином, несмотря на сопутствующее повышение давления (65 ± 5 %). Меньшее сокращение диаметра коронарной артерии может быть достигнуто с помощью электрической эфферентной симпатической стимуляции у собак, находящихся под наркозом. Диаметр проводящей артерии, такой как аорта, может быть уменьшен (на 5 %) за счет рефлекторного увеличения симпатической эфферентной активности, поэтому не исключено, что аналогичные нервные воздействия могут оказываться и на коронарное дерево. В обычной жизни стрессовые ситуации, такие как эмоции или физические упражнения, будут сопровождаться резким усилением симпатического влияния на сердце вместе с заметным увеличением коронарного кровотока [13].

Усиление активности симпатической нервной системы, которое вызывает расширение коронарных артерий и увеличение коронарного кровотока, показано и в наблюдениях, проведенных в последние годы [14]. Развитие исследований в области нейрохимической организации коронарных артерий привело к изменению представлений об организации адренергических рецепторов в этих сосудах.

Для анализа роли симпатических нервов в функционировании артерий сердца *in vitro* были использованы кольца изолированных эпикардиальных коронарных артерий, которые были сокращены добавлением в раствор простагландина F₂-альфа [15]. Показано, что стимуляция симпатических нервов приводит к расслаблению полосок. Эта реакция, противоположная той, которая наблюдается в других системных кровеносных сосудах, является результатом активации норадреналином бета₁-адренорецепторов, которые преобладают над альфа₁-адренорецепторами в основных коронарных артериях. Умеренное сокращение происходило только тогда, когда блокировались бета₁-адренорецепторы.

В другом исследовании [16] эффекты эндогенного и экзогенного норадреналина изучали на изолированных кольцах левой огибающей коронарной артерии собаки и ее первой желудочковой ветви. Норадреналин высвобождался из окончаний адренергических нервов посредством трансмуральной электростимуляции и тирамина. В кольцах, сокращенных простагландином F₂-альфа, трансмуральная электрическая стимуляция приводила к частотно-зависимой релаксации, которая блокировалась пропранололом или тетродотоксином; тирамин и экзогенный норадреналин вызывали зависимое от концентрации расслабление, которое блокировалось пропранололом. Кокаин также подавлял расслабление, вызванное тирамином. В присутствии пропранолола трансмуральная электрическая стимуляция, тирамин и фенилэфрин вызывали сокращение левой огибающей артерии, но не

ее ветви; эти сокращения были предотвращены фен-толаминол. При высокочастотной стимуляции оба антагониста альфа-адренорецепторов в равной степени усиливали расслабление левой огибающей артерии. Эти эксперименты также демонстрируют, что первичным адренергическим ответом коронарных артерий на высвобождаемый эндогенный норадреналин является бета-адренергическое расслабление.

Расширение коронарных артерий при активации симпатических нервов было подтверждено и в клинических наблюдениях [17]. В исследовании коронарного кровообращения у людей с трансплантацией сердца с использованием позитронно-эмиссионной томографии было показано, что увеличение коронарного кровотока в ответ на активацию симпатических нервов было больше в бассейне левой коронарной артерии, чем в правой. Это увеличение кровотока коррелировало с содержанием регионарного норадреналина в терминалях симпатических нервов.

С помощью трансторакальной доплеровской эхокардиографии до и после введения блокаторов адренергических рецепторов исследовались реакции левой передней нисходящей артерии в условиях холододового теста [18]. Холодовая проба приводила к коронарной дилатации у молодых мужчин, которая нивелировалась адренергической блокадой. Эти данные свидетельствуют о том, что у молодых людей вазодилатация является нормальной реакцией на симпатическую активацию.

Роль бета-адренорецепторов в функционировании коронарных сосудов была изучена с использованием модифицированного *in situ* препарата Лангендорфа для собак с постоянным коронарным перфузионным давлением [19]. Бьющееся, неработающее сердце и большой круг кровообращения поддерживались насосом-оксигенатором. Стимуляция левого звездчатого ганглия увеличивала коронарный кровоток и снижала давление кислорода в коронарном синусе по сравнению с контрольными значениями до стимуляции. После блокады бета1-рецепторов (практикол, 10 мг/кг) звездчатая стимуляция уменьшала коронарный кровоток и снижала давление кислорода в коронарном синусе по сравнению с контрольными значениями до стимуляции, выявляя адренергическую вазоконстрикцию. После блокады альфа-рецепторов стимуляция звездчатого узла увеличивала коронарный кровоток и напряжение кислорода в коронарном синусе на небольшую величину от значений до стимуляции. Наконец, после блокады и бета2-рецепторов эта стимуляция незначительно изменяла кровоток и напряжение кислорода в коронарном синусе.

На основании проведенных экспериментов можно сделать заключение, что как бета1-адренорецепторы, регулирующие метаболическую активность миокарда, так и бета2-адренорецепторы обеспечивают вазодилатирующий эффект симпатической нервной системы.

Происхождение симпатических волокон, иннервирующих коронарные сосуды. Обнаружено, что хотя симпатические волокна иннервируют и гладкую мускулатуру сосудов, и кардиомиоциты, происхождение этих волокон различно [20]. Развитие адренергиче-

ской иннервации сердца было изучено у недоношенных плодов собак, щенков и взрослых собак с помощью метода флуоресценции, индуцированной формалином. В процессе развития в сердце можно наблюдать два типа флуоресцентных профилей: (1) прорастающие аксоны и (2) бисерные терминали. Аксональная флуоресценция исчезает во взрослых нейронах. Различная морфология и различный временной ход развития позволяют отдельно изучать иннервацию миокарда (кардиомоторная иннервация) и сосудов (вазомоторная иннервация). В период поздней пренатальной иннервации появляются первые скудные кардиомоторные терминали. Зрелая кардиомоторная иннервация обнаруживается у 4-месячных щенков. Сосудодвигательная иннервация обнаруживается позже. Различия в развитии, пространственных и морфологических особенностях иннервации позволяют предположить, что в симпатических ганглиях существуют два разных типа нейронов: (1) нейроны, иннервирующие сосуды (коронаромоторные нейроны), и (2) нейроны, иннервирующие миокард (кардиомоторные нейроны).

Локализацию симпатических постганглионарных нейронов, иннервирующих сердечные коронарные артерии кошки, исследовали с использованием ретроградного аксонального транспорта с пероксидазой хрена [21]. Обнаружено, что после того, как фермент был применен к основному стволу правой коронарной артерии, а также к основному стволу и терминальной ветви вентральных нисходящих сосудов левой коронарной артерии, симпатические нейроны, меченные пероксидазой, были локализованы преимущественно в правых звездчатых ганглиях, с несколькими клетками в левых звездчатых ганглиях. Было очень мало меченых клеток в верхних и средних шейных, а также в T₄-T₇ ганглиях с обеих сторон. После введения пероксидазы в терминальную ветвь дорсальных нисходящих сосудов правой коронарной артерии меченые клетки находились в основном в левых звездчатых ганглиях, и только несколько клеток – в правых звездчатых ганглиях.

Роль симпатических влияний на исходный тонус коронарных сосудов. Возникает вопрос – находится ли коронарный кровоток в состоянии покоя под тоническим ограничением из-за симпатически опосредованной альфа-адренергической коронарной вазоконстрикции? Для решения этого вопроса была разработана методика выборочной симпатэктомии задней области левого желудочка собаки [22]. Было обнаружено, что стимуляция левого звездчатого нерва вызывала увеличение поглощения кислорода и лактата в нормально иннервируемой области миокарда желудочка, но не в симпатэктомированной области. Измерение кровотока в миокарде с помощью микросфер у животных с интактным и десимпатизированным миокардом не выявило разницы между этими показателями. Авторы исследования высказывают предположение об отсутствии значительного симпатического коронарного сосудосуживающего тонуса в состоянии покоя.

Определенную ясность в понимание роли симпатической нервной системы в регуляции коронарного

кровотока внесли исследования Liu Xinhao et al. [23], в которых было изучено распределение вазоактивных рецепторов в различных артериях. Образцы для анализа были взяты из коронарной, брыжеечной, легочной, почечной и периферической артерий человека ($n=6$ образцов каждой) и исследованы с использованием набора антител человека для определения экспрессии 29 вазоактивных рецепторов и 3 лигандов эндотелина. Во всех типах артерий наружный диаметр варьировал от $2,24 \pm 0,63$ до $3,65 \pm 0,40$ мм, и все типы альфа-адренорецепторов были распространены во всех артериях, причем в артериях разного диаметра локализованы различные типы альфа-адренорецепторов.

Вопрос о наличии тонических симпатических влияний на коронарные сосуды может быть решен в экспериментах и клинических наблюдениях с денервацией симпатических влияний. У беспородных собак в хроническом эксперименте измеряли кровотоки в коронарной артерии, артериальное давление, давление в левом предсердии и желудочке [24]. Полная окклюзия левой огибающей коронарной артерии в течение одной минуты у ненаркотизированных собак в состоянии покоя вызывала реактивную гиперемия с увеличением кровотока в 2,63 раза. Изучение симпатических влияний на кровообращение в сосудах сердца, проведенное на 11 собаках, показало, что перерезка нервов, иннервирующих эти сосуды, увеличивает коронарный кровоток. У 9 интактных собак праптолол (10 мг/кг) снижал реактивную гиперемия на 12%. Пропранолол (1 мг/кг) дополнительно снизил это сопротивление на 30%.

В условиях химической симпатэктомии (6-гидроксидофамином) [25] изучено состояние кровотока в коронарных артериях и особенности микроциркуляции в миокарде у наркотизированных кроликов. Было показано, что химическая денервация не оказала существенного влияния на гемодинамические условия или средний коронарный кровоток, но значительно увеличила использование микрососудов миокарда. Авторы предполагают, что симпатическая нервная система и альфа-адренорецепторы оказывают значительное влияние на использование коронарного микрососудистого резерва.

Имеются, однако, наблюдения, не подтверждающие эти выводы. Для определения интенсивности, с которой коронарные артерии иннервируются симпатическими волокнами, у собак были изучены прямые адренергические воздействия на эпикардиальные артерии, сосуды кожи (задняя лапа) и скелетных мышц [26]. Левая огибающая коронарная и большеберцовая артерии были перфузированы отдельно постоянным потоком крови. Изменения давления в перфузируемых сосудах были исследованы при стимуляции симпатического нерва, введении норадреналина и адреналина. В отличие от норадреналина преобладающим прямым действием адреналина на коронарные сосуды была дилатация, опосредованная активацией сосудистых бета-рецепторов. Сужение коронарных сосудов при стимуляции симпатических нервов было минимальным по сравнению с воздействием на кожные и мышечные сосуды. Последующая блокада

сосудистых бета-рецепторов не усиливала сужение эпикардиальных артерий. В то же время ангиотензин II вызывал коронарную вазоконстрикцию и сужение сосудов скелетных мышц больше, чем сосудов кожи. Эти результаты свидетельствуют о недостаточности альфа-адренергических рецепторов в коронарных сосудах по сравнению с кожными и мышечными сосудами.

Для того, чтобы определить, существуют ли базальные адренергические влияния на коронарное кровообращение у людей, у 56 пациентов с денервированными сердцами после трансплантации и 19 людей с иннервированными сердцами и ангиографически нормальными коронарными артериями была изучена скорость коронарного кровотока во время катетеризации сердца с помощью внутрикортарного доплеровского катетера [27]. После блокады альфа-адренергических рецепторов скорость кровотока снизилась как в денервированных трансплантатах, так и в сосудах у людей с нормальной иннервацией. Изменения диаметра эпикардиальной коронарной артерии были незначительными. Эти данные свидетельствуют о том, что сосудистый тонус, опосредованный альфа-рецепторами, незначителен как у пациентов с денервированным трансплантатом, так и у пациентов с нормальной иннервацией.

Обнаружено, что плотность адренергических рецепторов связана с возрастом. Возрастные изменения плотности норадренергического периваскулярного сплетения, снабжающего коронарные сосуды у крыс, были изучены с использованием метода флуоресценции глиоксиловой кислоты [28]. У 25-месячных крыс наблюдалось заметное снижение плотности норадренергической иннервации крупных, средних и мелких коронарных артерий по сравнению с более молодыми животными.

Имеются литературные данные, свидетельствующие, что изменения кровотока в коронарных сосудах зависят от характера внешнего стимула. В экспериментах на животных было показано, что если рефлекторная активация симпатических нервов, иннервирующих сердце, приводит к сужению коронарных сосудов, то физиологический стресс может вызвать их расширение. В клинических исследованиях полученные данные более противоречивы. В одних наблюдениях [29] у 11 здоровых добровольцев статическая нагрузка, повышающая системное артериальное давление, не изменяла коронарный кровоток, что позволяет предположить сужение коронарных сосудов. Отрицательное давление в компрессионной камере, куда помещались нижние конечности испытуемого, не изменяло артериальное давление, но также вызывало констрикцию коронарных сосудов. В других работах отмечается, что в условиях физических нагрузок наблюдается вазодилатация эпикардиальных артерий, которая обеспечивается активацией бета2-адренорецепторов [30]. При этом альфа-адренорецепторы существенно не влияют на контроль коронарного кровообращения при сокращении скелетных мышц [31]. Более того, их блокада ослабляет дилатацию коронарной артерии, обусловленную холодным воздействием [32]. Показано, что

с возрастом у здоровых людей рабочая гиперемия снижается вследствие уменьшения функциональной активности бета-адренорецепторов [33].

Симпатические влияния на коронарные сосуды в условиях их органического или функционального стеноза

Как отмечено выше, структура гладких мышц артерий сердца изменяется в условиях обструкции сосудов. Очевидно, что и роль их адренергической иннервации в регуляции кровотока может быть разной в условиях нормального кровообращения и при развитии коронарного стеноза.

При изучении влияния симпатической нервной системы на распределение кровотока в миокарде дистальнее стеноза коронарной артерии у бодрствующих собак работа на тредмиле была использована как физиологический стимул в условиях иннервации и фармакологической денервации участков эпикардиальной артерии [34]. Перфузию миокарда в иннервированных и симпатэктомированных областях левого желудочка измеряли до и после раздувания окклюдера для снижения дистального коронарного давления до 45 мм рт. ст. Проведенные эксперименты показали, что во время физической нагрузки субэпикардиальный кровоток был значительно меньше (18–25 %) в иннервированной стенотической области, чем в симпатэктомированной. Напротив, субэндокардиальная перфузия была значительно выше в иннервированной стенотической области, чем в симпатэктомированной. Соотношение субэндокардиального и субэпикардиального кровотока во время физической нагрузки составляло $0,60 \pm 0,08$ в иннервированной стенотической области и $0,42 \pm 0,07$ в симпатэктомированной стенотической области. Эти данные указывают на то, что альфа-адренергическое коронарное сужение дистальнее стеноза, ограничивающего кровоток, способствует его перераспределению, уменьшая его в эпикардиальной и увеличивая в эндокардиальной области миокарда.

В исследовании Blomberg et al. [35] изучалось влияние симпатической блокады сердца с помощью высокой грудной эпидуральной анестезии на диаметр просвета нормальных и пораженных атеросклерозом участков эпикардиальных коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца. Диаметр артерий определяли с помощью количественной коронарной ангиографии. Осуществлялось измерение общего и регионального кровотока в миокарде и его метаболизм с помощью метода ретроградной термодилуции коронарного синуса. На стенозированных сегментах анестезия вызвала увеличение диаметра просвета с $1,34 \pm 0,11$ до $1,56 \pm 0,13$ мм, но не изменила диаметр нестенозированных сегментов. У людей со здоровыми сосудами анестезия не вызвала изменений коронарного перфузионного давления, общего или регионального миокардиального кровотока, содержания кислорода в коронарной вене, распределения коронарного кровотока, регионального потребления кислорода миокардом, экстракции или поглощения лактата. Авторы пришли к выводу, что десимпатизация сосудов может увеличивать диаметр

стенозированных сегментов эпикардиальной коронарной артерии у пациентов, не вызывая расширения коронарных артериол.

Спазм левой передней нисходящей коронарной артерии у пациентов с вариантной стенокардией приводил к увеличению коронарного сосудистого сопротивления на 107 % [36]. Альфа-адреноблокатор фентоламин, введенный внутривенно, ликвидировал коронарный спазм и его клинические проявления и снижал коронарное сопротивление. Эти наблюдения позволяют предположить, что активация симпатической нервной системы способствует развитию спазма коронарных артерий у пациентов с вариантной стенокардией.

Для оценки роли симпатического сосудосуживающего влияния в формировании коронарной окклюзии у 22 пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса были проведены парные велоэргометрические тесты до и после введения блокатора альфа-адренергических рецепторов [37]. Исследования проводились два раза в день и анализировались спонтанные изменения толерантности к физической нагрузке, подтверждающие наличие у пациентов не только органической, но и динамической коронарной окклюзии. Обследования показали, что у 50 % пациентов физическая нагрузка привела к функциональному сужению магистральной артерии, усугубляя органический стеноз. Блокатор альфа-адренергических рецепторов празозин препятствовал этому сужению. Таким образом, активация альфа-адренорецепторов гладких мышц имеет определенное значение в генезе динамической коронарной окклюзии. При этом активация альфа₂-адренорецепторов у пациентов с ишемией миокарда вызывает увеличение коллатерального сосудистого сопротивления в бассейне коронарных артерий [38].

Показано, что в условиях коронарогенной патологии миокарда региональная симпатическая иннервация сердца нарушается [39–42]. К этому заключению пришли авторы исследования, в котором было изучено состояние симпатической иннервации миокарда с использованием ¹²³I метаиодобензилгуанидина у пациентов с органическим стенозом эпикардиальной артерии или спазмом коронарных сосудов. Сердечная симпатическая нервная активность при вазоспастической стенокардии была подавлена, особенно на территории пораженной коронарной артерии.

Существует представление, что у пациентов со спазмом коронарных артерий блокада бета₁-адренорецепторов может усугубить спазм за счет функционирования альфа₁-адренорецепторов коронарных артерий.

Анализ характера адренорецепторов, усиливающих органическую окклюзию эпикардиальных артерий при усилении активности симпатической нервной системы, показал, что постстенотическая коронарная вазоконстрикция значительно снижается после введения антагониста альфа₂-адренорецепторов. При этом функционально иннервированные альфа₂-адренорецепторы в системе нормального коронарного кровообращения имеют минимальное значение для рефлекторного увеличения общего периферического

Распределение и функциональная роль адренорецепторов коронарных сосудов норми и при стенозе эпикардиальных артерий

Distribution and functional role of adrenoceptors of coronary vessels in normal and with epicardial artery stenosis

Эпикардиальные артерии	Внутриорганные артерии
<i>При нормальном кровообращении</i>	
Альфа-1-адренорецепторы (сужение)	Бета-2-адренорецепторы (расширение)
Бета-1-адренорецепторы (расширение)	
Бета-2-адренорецепторы (расширение)	
<i>В условиях органического стеноза</i>	
Альфа-1-адренорецепторы (сужение)	
Альфа-2-адренорецепторы (сужение)	
<i>В условиях динамического стеноза</i>	
Альфа-1-адренорецепторы (сужение)	Альфа-2-адренорецепторы (сужение)

сопротивления в системе коронарной циркуляции. Высказывается предположение, что при истощенном коронарном резерве дистальнее тяжелых коронарных стенозов адренергическая вазоконстрикция усиливается и метаболическая вазодилатация во время усиления сердечной деятельности не может реализоваться [50]. Возникающая ишемия миокарда, в свою очередь, активирует симпатическую нервную систему, что усугубляет коронарогенное поражение миокарда. Таким образом, возникает положительная обратная связь – активация симпатических нервов приводит к усугублению ишемии миокарда.

Подводя итог анализу роли адренергических влияний на коронарное кровообращение при фиксированной и динамической коронарной обструкции, можно заключить следующее:

1) при фиксированной обструкции эпикардиальных артерий усиление адренергических влияний и активация альфа1-адренорецепторов уменьшает диаметр стенозированных участков артерий, в то время как десимпатизация их увеличивает;

2) коронарная вазоконстрикция артерий дистальнее стеноза снижается и после введения антагониста альфа2-адренорецепторов;

3) динамический стеноз эпикардиальной артерии усиливается активацией альфа1-адренорецепторов и сопровождается увеличением коллатерального сосудистого сопротивления в бассейне коронарных артерий (таблица).

Функциональная роль адренергической иннервации артерий сердца. Какова же функция адренергической иннервации коронарных артерий? Для ответа на этот вопрос были исследованы гладкие мышцы коронарных артерий крыс линии SHR и WKY. Эксперименты показали, что у крыс линии SHR плотность иннервации адренергическими волокнами коронарной артерии выше, чем у нормотензивных крыс [43]. На основании проведенных исследований авторы высказали предположение, что симпатические нервы за счет трофического эффекта норадреналина обеспечивают защиту гладкомышечных клеток сосудов от некроза.

Vaumgart et al. [44] высказали предположение, что альфа-адренергическая коронарная вазоконстрикция в субэпикарде может уравновесить внесосудистую

компрессию в субэндокарде при сокращении сердца и служить для поддержания трансмурально равномерного кровотока. У 40 собак регионарный кровоток в миокарде определяли с помощью окрашенных микросфер; функцию миокардиальной стенки – с помощью сонометрии. Гуморальная адренергическая активация была индуцирована комбинацией атропина, норадреналина, вводимых внутривенно, и стимуляцией предсердий во время исходного коронарного кровотока (группа 1, n=6) и при наличии максимальной коронарной вазодилатации, обусловленной внутривенно вводимым дипиридамолом (группа 2, n=6). Нейрональная адренергическая активация индуцировалась стимуляцией симпатического нерва сердца при исходном коронарном кровотоке (группа 4, n=8) и при максимальной вазодилатации (группа 5, n=8). Проведенные эксперименты показали, что при активации адренорецепторов коронарная вазоконстрикция не оказывает благоприятного влияния на распределение трансмурального кровотока, но позитивный эффект альфа-адренергической коронарной вазоконстрикции становится очевидным в условиях максимальной коронарной вазодилатации.

Так как норадреналин, выделяющийся из окончаний симпатических нервов, ускоряет деградацию матрикса стенки плазмином, в исследованиях Nao et al. [45] было изучено высвобождение тканевого активатора плазминогена, синтезируемого симпатическими нейронами и аксонально транспортируемого к артериальной гладкой мышце. Авторы сравнили выход из небольших плотно иннервированных и крупных слабо иннервированных изолированных сегментов артерий до и после симпатической стимуляции, а также после разрушения симпатических нервов. После инфузии фенилэфрина плотно иннервированные микрососуды в увеальных наглазниках высвобождали более чем в 60 раз большее количество активного тканевого активатора на миллиграмм, чем слабо иннервированная аорта, и в десять раз больше, чем сегменты сонной артерии. Высвобождение активатора в брыжеечной артерии было в 4,8 раза больше, чем высвобождение в сонной артерии. Циркулирующие уровни тканевого активатора плазминогена снизились на 70 % после химической сим-

патэктомии. Авторы высказали предположения, что симпатические нервы являются основным источником высвобождения активатора плазминогена из иннервированных артерий сопротивления и артериол, где нарушенный протеолиз, вызванный плазмином, может повредить матрицу стенки.

Анализ литературных сведений позволяет высказать предположение, что нейрональный контроль сосудов сердца имеет существенное значение в регуляции коронарного кровообращения, причем функция адренергических рецепторов заключается, по-видимому, не только в гемодинамической, но и в их трофической функции. Возможно, это обеспечено тем, что нейрогенный коронарный контроль обладает большой функциональной пластичностью, которая еще не полностью оценена с помощью доступных в настоящее время физиологических и фармакологических инструментов. Среди этих методов большое информативное значение имеет (как выше уже упоминалось) позитронная эмиссионная томография, которая позволяет визуализировать и количественно оценить вегетативную иннервацию сердца при его патологии и прогнозировать эффективность фармакотерапии [46].

Учет роли симпатической нервной системы в генезе ишемической болезни сердца находит свое применение и в лечении этого заболевания. Показано, что у пациентов с неоперабельной патологией коронарных сосудов терапевтический эффект (помимо блокаторов адренергических рецепторов) находят такие способы воздействия на адренергические рецепторы как высокая грудная эпикардиальная блокада, приводящая к клинически значимой коронарной вазодилатации и снижению миокардиальной кислородной задолженности [47,48]. Высказывается предположение, что высокая торакальная эпидуральная анальгезия нивелирует нарушения коронарной функции за счет подавления симпатического тонуса сердца [49]. Применение физических методов терапии заболеваний коронарных сосудов, угнетающих активность симпатической нервной системы, вероятно, целесообразно еще и потому, что у пациентов с некоторыми формами ишемической болезни сердца (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда) наблюдается увеличение вторичного выброса норадреналина в сердце и его повышение в коронарном синусе [50].

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflicts of interest.

Финансирование / Acknowledgements

Работа финансирована из средств Государственного Задания № 056-00119-22-00. / This work was supported by the State Contract (No. 056-00119-22-00).

Литература / References

1. Gómez FA, Ballesteros LE. Morphologic expression of the left coronary artery in pigs. An approach in relation to human heart // *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014;29(2):214–220. Doi: 10.5935/1678-9741.201400270.

2. Medrano-Gracia P, Ormiston J, Webster M, Beier S, Young A, Ellis C, Wang C, Smedby O, Cowan B. A computational atlas of normal coronary artery anatomy // *EuroIntervention*. 2016;12(7):845–854. Doi: 10.4244/EIJV12I7A139.

3. Трубецкой А.В. Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы. – Ленинград: Наука, 1984. С. 382–406. [Trubetskoy AV. Physiology of blood circulation. Physiology of the vascular system. Leningrad, Science, 1984:382–406. (In Russ.)].

4. Karrer HE. The striated musculature of blood vessels. I. General cell morphology // *J Biophys Biochem Cytol*. 1959;6(3):383–392. Doi: 10.1083/jeb.6.3.383.

5. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение // – М.: Медицина. 1976. – 483 с. [Folkov B, Neil E. Blood circulation. Moscow, Medicine, 1976:483].

6. Cliff WJ. Blood vessels // Cambridge university press, 1976:214.

7. Gerova M, Gero J, Barta E, Dolezel S, Smiesko V, Livicky V. Neurogenic and myogenic control of conduit coronary a.: a possible interference // *Basic Res Cardiol*. 1981;76(5):503–507. Doi: 10.1007/BF01908351.

8. Uchida Y, Uchida Y, Matsuyama A, Koga A, Maezawa Y, Maezawa Y, Hiruta N. Functional medial thickening and folding of the internal elastic lamina in coronary spasm // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(2):H423–H430. Doi: 10.1152/ajpheart.00959.2010.

9. Ong P, Aziz A, Hansen HS, Prescott E, Athanasiadis A, Sechtem U. Structural and functional coronary artery abnormalities in patients with vasospastic angina pectoris // *Circ J*. 2015;79(7):1431–1438. Doi: 10.1253/circj.CJ-15-0520.

10. McRaven DR, Mark AL, Abboud FM, Mayer HE. Responses of coronary vessels to adrenergic stimuli // *J Clin Invest*. 1971;50(4):773–778. Doi: 1172/JCI106548.

11. Vatner SF. Regulation of coronary resistance vessels and large coronary arteries // *Am J Cardiol*. 1985;56(9):16E–22E. Doi: 10.1016/0002-9149(85)91171-3.

12. Feigl EO. Neural control of coronary blood flow // *J Vasc Res*. 1998;35(2):85–92. Doi: 10.1159/00025569.

13. Pagani M, Rimoldi O. Neural control of vasomotor tone of large coronary arteries // *Can J Cardiol*. 1986;(Suppl A):32A-39A.

14. Pachen M, Abukar Y, Shanks J, Lever N, Ramchandra R. Activation of the carotid body increases directly recorded cardiac sympathetic nerve activity and coronary blood flow in conscious sheep // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2021;320(3):R203–R212.

15. Cohen RA, Shepherd JT, Vanhoutte PM. Effects of the adrenergic transmitter on epicardial coronary arteries // *Fed Proc*. 1984;43(14):2862–2866.

16. Cohen RA, Shepherd JT, Vanhoutte PM. Prejunctional and postjunctional actions of endogenous norepinephrine at the sympathetic neuroeffector junction in canine coronary arteries // *Circ Res*. 1983;52(1):16–25. Doi: 10.1161/01.res.52.1.16.

17. Di Carli MF, Tobes MC, Mangner T, Levine AB, Muzik O, Chakroborty P, Levine TB. Effects of cardiac sympathetic innervation on coronary blood flow // *N Engl J Med*. 1997;336(17):1208–1215. Doi: 10.1056/NEJM199704243361703.

18. Monahan KD, Feehan RP, Sinoway LI, Gao ZJ. Contribution of sympathetic activation to coronary vasodilatation during the cold pressor test in healthy men: effect of ageing // *J Physiol*. 2013;591(11):2937–2947. Doi: 10.1113/jphysiol.2013.251298.

19. Hamilton FN, Feigl EO. Coronary vascular sympathetic beta-receptor innervation // *Am J Physiol*. 1976;230(6):1569–1576. Doi: 10.1152/ajplegacy.1976.230.6.1569.

20. Dolezel S, Gerová M, Hartmannová B, Vasků J. Development of the adrenergic innervation in the myocardium and coronary arteries of the dog // *Acta Anat (Basel)*. 1990; 139(2):191–200.
21. Wu JJ, Chuang KS, Shih CJ, Liu JC. Sympathetic postganglionic innervation of the cardiac coronary artery in cats // *J Auton Nerv Syst*. 1988;24(3):215–220. Doi: 10.1016/0165-1838(88)90121-x.
22. Chilian WM, Boatwright RB, Shoji T, Griggs DM. Jr. Evidence against significant resting sympathetic coronary vasoconstrictor tone in the conscious dog // *Circ Res*. 1981;49(4):866–876. Doi: 10.1161/01.res.49.4.866.
23. Xinhao Liu, Dan Luo, Jie Zhang, Lei Duo. Distribution and relative expression of vasoactive receptors on arteries // *Sci Rep*. 2020;10(1):15383. Doi: 10.1038/s41598-020-72352-5.
24. Peterson DF, Bishop VS. Influences of selective sympathetic denervation on coronary reactive hyperemia in conscious dogs // *J Auton Nerv Syst*. 1980;2(1):47–59. Doi: 10.1016/0165-1838(80)90006-5.
25. Acad BA, Weiss HR. Chemical sympathectomy and utilization of coronary capillary reserve in rabbits // *Microvasc Res*. 1988;36(3):250–261. Doi: 10.1016/0026-2862(88)90026.
26. Mark AL, Abboud FM, Schmid PG, Heistad DD, Mayer HE. Differences in direct effects of adrenergic stimuli on coronary, cutaneous, and muscular vessels // *J Clin Invest*. 1972; 51(2):279–287. Doi: 10.1172/JCI106812.
27. Hodgson JM, Cohen MD, Szentpetery S, Thames MD. Effects of regional alpha- and beta-blockade on resting and hyperemic coronary blood flow in conscious, unstressed humans // *Circulation*. 1989;79(4):797–809. Doi: 10.1161/01.
28. Amenta C, Mione MC. Age-related changes in the noradrenergic innervation of the coronary arteries in old rats: a fluorescent histochemical study // *Auton Nerv Syst*. 1988; 22(3):247–251. Doi: 10.1016/0165-1838(88)90114-2.
29. Momen A, Mascarenhas V, Gahremanpour A, Gao Z, Moradkhan R, Kunselman A, Boehmer JP, Sinoway LI, Leuenberger UA. Coronary blood flow responses to physiological stress in humans // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 296(3):H854–861. Doi: 10.1152/ajpheart.01075.2007.
30. Maman SR, Vargas AF, Ahmad TA, Miller AJ, Gao Z, Leuenberger UA, Proctor DN, Muller MD. Beta-1 vs. beta-2 adrenergic control of coronary blood flow during isometric handgrip exercise in humans // *J Appl Physiol (1985)*. 2017; 123(2):337–343. Doi: 10.1152/jappphysiol.00106.2017.
31. Prodel E, Cavalcanti T, Rocha HNM, Gondim ML, Mira PAC, Fisher JP, Nobrega ACL. Sympathetic regulation of coronary circulation during handgrip exercise and isolated muscle metaboreflex activation in men // *Exp Physiol*. 2021; 106(12):2400–2411.
32. van Mil ACCM, Tymko MM, Kerstens TP, Stembridge M, Green DJ, Ainslie PN, Thijssen DHJ. Similarity between carotid and coronary artery responses to sympathetic stimulation and the role of α_1 -receptors in humans // *J Appl Physiol (1985)*. 2018;125(2):409–418. Doi: 10.1152/jappphysiol.00386.2017.
33. Ross AJ, Gao Z, Pollock JP, Leuenberger UA, Sinoway LI, Muller MD. β -Adrenergic receptor blockade impairs coronary exercise hyperemia in young men but not older men // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307(10):H1497–H1503.
34. Chilian WM, Ackell PH. Transmural differences in sympathetic coronary constriction during exercise in the presence of coronary stenosis // *Circ Res*. 1988;62(2):216–225. Doi: 10.1161/01.res.62.2.216.
35. Blomberg S, Emanuelsson H, Kvist H, Lamm C, Pontén J, Waagstein F, Ricksten SE. Effects of thoracic epidural anesthesia on coronary arteries and arterioles in patients with coronary artery disease // *Anesthesiology*. 1990;73(5):840–847. Doi: 10.1097/0000542-199011000-00008.
36. Ricci DR, Orlick AE, Cipriano PR, Guthaner DF, Harrison DC. Altered adrenergic activity in coronary arterial spasm: insight into mechanism based on study of coronary hemodynamics and the electrocardiogram // *Am J Cardiol*. 1979; 43(6):1073–1079. Doi: 10.1016/0002-9149(79)90137-1.
37. Кулешова Э.В., Антонова И.В., Лоховинина Н.Л. и др. Изучение роли адренергической вазоконстрикции в развитии динамической коронарной обструкции у пациентов со стенокардией напряжения // *Кардиология*. – 1992. – Т. 32, № 1. – С. 22–25. [Kuleshova EV, Antonova IS, Lokhovinina NL i dr. Study of the role of adrenergic vasoconstriction in the development of dynamic coronary obstruction in patients with stress-induced stenocardia // *Kardiologiya*. 1992;32(1):22–25. (In Russ.)].
38. Longhurst JC. Coronary arteriolar vasoconstriction in myocardial ischaemia: reflexes, sympathetic nervous system, catecholamines // *Eur Heart J*. 1990;11(Suppl B):43–52.
39. Nakata T, Nagao K, Tsuchihashi K, Hashimoto A, Tanaka S, Iimura O. Regional cardiac sympathetic nerve dysfunction and the diagnostic efficacy of metaiodobenzylguanidine tomography in stable coronary artery disease // *Am J Cardiol*. 1996;78(3):292–297. Doi: 10.1016/s0002-9149(96)00280-9.
40. Takano H, Nakamura T, Satou T, Umetani K, Watanabe A, Ishihara T, Mochizuki S, Kimura H, Honma H, Ikeda Y. Regional myocardial sympathetic dysinnervation in patients with coronary vasospasm // *Am J Cardiol*. 1995;75(5):324–329. Doi: 10.1016/s0002-9149(99)80547-5.
41. Deussen A, Busch P, Schipke J, Thämer V, Heusch G. Contribution of postsynaptic alpha 2-adrenoceptors to reflex sympathetic constriction of stenotic coronary vessels // *Basic Res Cardiol*. 1990;85(Suppl 1):193–206. Doi: 10.1007/978-3-662-11038-616.
42. Mochizuki S, Kimura H, Honma H, Ikeda Y. Regional myocardial sympathetic dysinnervation in patients with coronary vasospasm // *Am J Cardiol*. 1995;75(5):324–329. Doi: 10.1016/s0002-9149(99)80547-5.
43. Kondo M, Fujiwara T, Miyazaki T, Terade M, Tabei R. Noradrenergic hyperinnervation may inhibit necrosis of coronary arterial smooth muscle cells in stroke-prone spontaneously hypertensive rats // *Virchows Arch*. 1997;430(1):71–75. Doi: 10.1007/BF01008019.
44. Baumgart D, Ehring T, Kowallik P, Guth BD, Krajcar M, Heusch G. Impact of alpha-adrenergic coronary vasoconstriction on the transmural myocardial blood flow distribution during humoral and neuronal adrenergic activation // *Circ Res*. 1993;73(5):869–886. Doi: 10.1161/01.res.73.5.869.
45. Hao Z, Jiang X, Sharafeih R, Shen S, Hand AR, Cone RE, O'Rourke J. Stimulated release of tissue plasminogen activator from artery wall sympathetic nerves: implications for stress-associated wall damage // *Stress*. 2005;8(2):141–149. Doi: 10.1080/10253890500168098.
46. van der Bijl P, Knuuti J, Delgado V, Bax J. Cardiac sympathetic innervation imaging with PET radiotracers // *Curr Cardiol Rep*. 2020;23(1):4. Doi: 10.1007/s11886-020-01432-9.
47. Svorkdal N. Treatment of inoperable coronary disease and refractory angina: spinal stimulators, epidurals, gene therapy, transmyocardial laser, and counterpulsation // *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;8(1):43–58. Doi: 10.1177/108925320400800109.
48. De Vries J, De Jongste MJ, Spincemille G, Staal MJ. Spinal cord stimulation for ischemic heart disease and peripheral vascular disease // *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2007; 32:63–89. Doi: 10.1007/978-3-211-47423-5_4.
49. Nygård E, Kofoed KF, Freiberg J, Holm S, Aldershvile J, Eliassen K, Kelbaek H. Effects of high thoracic epidural analgesia on myocardial blood flow in patients with ischemic

heart disease // Circulation. 2005;111(17):2165–2170. Doi: 10.1161/01.CIR.0000163551.33812.1A.

50. McCance AJ, Thompson PA, Forfar JC. *Increased cardiac sympathetic nervous activity in patients with unstable coronary heart disease // Eur Heart J. 1993;14(6):751–757. Doi: 10.1093/eurheartj/14.6.751.*

Информация об авторах

Цырлин Виталий Александрович – д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tsyrlinva@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7767-8560.

Кузьменко Наталия Владимировна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6027-7325.

Плисс Михаил Гениевич – канд. мед. наук, зав.отделом экспериментальной физиологии и фармакологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, зав. лабораторией

биофизики кровообращения, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: pliss@niiekf.ru, ORCID: 0000-0002-1515-1616.

Authors information

Tsyrlin Vitaliy A., Chief Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tsyrlinva@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7767-8560.

Kuzmenko Nataliya V., Candidate of Sciences (PhD) in Biology, Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre; Junior Researcher, Laboratory of Blood Circulation Biophysics, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6027-7325.

Pliss Mikhail G., Candidate of Sciences (PhD) in Medicine, Head of the Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre; Head, Laboratory of Blood Circulation Biophysics, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: pliss@niiekf.ru, ORCID: 0000-0002-1515-1616.