

Современные представления об иннервации сердца и ее участии в регуляции системной гемодинамики

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург
e-mail: iemmorphol@yandex.ru

Реферат

Несмотря на то, что проблема иннервации сердца и магистральных сосудов млекопитающих разрабатывается на протяжении двух столетий, некоторые вопросы, касающиеся развития нервных аппаратов сердца, источников его иннервации, топографии нервов и интрамуральных ганглиев, до сих пор остаются недостаточно изученными. Обзор знакомит читателя с результатами современных исследований иннервации сердца и обобщает новые данные о структуре и медиаторных особенностях нервных аппаратов этого органа, которые необходимо учитывать при анализе патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: сердце, интрамуральные ганглии, нервные окончания.

Chumasov E. I., Evlakhov V. I., Korzhevskii D. E.

Current views on the cardiac innervation and its involvement in the regulation of systemic hemodynamics

Research Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg
e-mail: iemmorphol@yandex.ru

Abstract

The problem of the innervation of the heart and gross blood vessels of human and animals is developed for more than two centuries. However, despite a great bulk of information, some issues on the development of mammalian cardiac nervous apparatus, the source of its innervation, the topography of the nerves and the intramural ganglia, are still poorly understood. The purpose of the review — to acquaint the reader with the results of studies in recent decades and to draw the attention of cardiologists and other clinicians to the structural features and neurotransmitter specificity of innervation of the heart and cardiac blood vessels, which must be considered when analyzing the pathogenesis of cardiovascular disease.

Keywords: heart, intramural ganglia, nerve endings.

Проблема иннервации сердца и магистральных сосудов человека и животных разрабатывается уже на протяжении двух столетий. Несмотря на значительное число публикаций, некоторые вопросы, посвященные развитию нервных аппаратов сердца млекопитающих, источникам его иннервации, топографии нервов и интрамуральных ганглиев, выяснению природы нервных сплетений вокруг его магистральных сосудов, структуры и функций нервных окончаний сердца человека, до сих пор остаются недостаточно изученными как в норме, так и при патологии.

По данным некоторых авторов [5, 25], закладки нейробластов, мигрирующие по стволикам блуждающего нерва, выявляются в сердце зародыша человека в начале 8-й недели эмбриогенеза. Нейральные клетки, находящиеся в закладках предсердий, являются не только предшественниками холинергических нейронов, но среди них имеются и интенсивно

флуоресцирующие клетки хромаффинной ткани, которые относятся к системе нейроэндокринных элементов [24]. Вопрос о том, каков биохимический статус развивающихся нервных аппаратов сердца и какие из них формируются в первую очередь, остается дискуссионным. По данным гистохимических исследований, симпатические волокна паравертебральных ганглиев появляются в сердце раньше, чем парасимпатические проводники [38]. Согласно другим сведениям, раньше развивается холинергическая иннервация сердца [25]. В недавних исследованиях, посвященных эмбриональному развитию хромаффинной ткани надпочечников, было установлено, что в фетальную кору (итерреналовая часть железы), до формирования мозгового вещества (адреналовая часть), первыми вырастают аксоны блуждающего нерва вместе с тяжами хромаффинобластов и нейробластов [22]. Таким образом, подтверждаются данные,

ОБЗОРЫ

что аксоны именно блуждающего нерва вместе с мигрирующими по нему нейробластами способны первыми вращать как в развивающееся сердце, так и в стенки магистральных сосудов. Однако остается нерешенным вопрос, какова функциональная роль этих нервных волокон. По нашему мнению, эти первые эмбриональные безмиелиновые аксоны — «волокон-пионеры», растущие в составе блуждающего нерва, по которым осуществляется миграция нейробластов (будущих парасимпатических нейронов интрамуральных ганглиев) в различные органы, а не только в сердце, выполняют ассоциативную и нейротрофическую функции.

Как показали исследования ряда авторов [8, 9, 25], первые холин- и адренергические терминалы, а также афферентные волокна с характерными медиаторными признаками обнаруживаются в предсердии плода человека начиная с 10-недельного возраста. В постнатальном периоде они входят в состав сложных нервных сплетений, выявляемых в различных оболочках сердца и вокруг интрамуральных кровеносных сосудов миокарда.

Относительно источников иннервации сердца следует отметить, что в середине XIX в. русский ученый А. И. Бабухин одним из первых обратил внимание на теснейшую связь блуждающих нервов с сердцем. На сегодняшний день установлено, что, кроме блуждающего нерва в иннервации сердца участвуют и симпатические стволы.

Большой интерес представляет работа, в которой проводилось исследование топографии нервов и ганглиев, непосредственно участвующих в иннервации сердца человека [31]. Было установлено, что большинство симпатических кардиопульмонарных нервов происходит от звездчатого ганглия и шейного отдела симпатического ствола. Эти нервы обычно представлены 3-мя ветвями, отходящими с правой стороны, и 4-мя — с левой. По мнению авторов, никаких симпатических кардиальных нервов, происходящих от верхнего шейного симпатического ганглия или грудного симпатического ствола ниже звездчатого ганглия, не существует. Известно также, что у некоторых животных оба ствола, вагусный и симпатический, в области шеи объединяются и направляются к сердцу. Поэтому его называют в таких случаях «вагосимпатическим» на основании топографии и микроскопического строения [10]. Парасимпатические кардиопульмонарные стволы авторы наблюдали отходящими от возвратного нерва и от основного блуждающего нерва на уровне его грудного отдела. Симпатические и парасимпатические кардиопульмонарные ветви анастомозировали и формировали вокруг легочного ствола переднее и заднее кардиопульмонарные сплетения. От этих сплетений отходят три четких сердечных нерва, иннервирующие желудочки, правый и левый коронарные нервы и левый боковой сердечный нерв. С помощью гистологических методов в этих сплетениях часто обнаруживаются различных размеров островки нейронов.

Таким образом, нейроны, принимающие участие в иннервации сердца, располагаются в узловом, верх-

нем шейном, звездчатом, а также в интрамуральных ганглиях, находящихся внутри сердечно-легочного сплетения. Считается, что большая часть сердечных ганглиев представлена холинергическими мультиполярными нейронами [7]. На их перикарионах заканчиваются терминалы парасимпатических преганглионарных нервных волокон, заполненных мелкими светлыми везикулами с ацетилхолином (АЦХ). Внутри и вблизи сердечных ганглиев иногда встречаются небольшие группы хромаффинных клеток, которые определяются по формалиндуцированной флуоресценции, благодаря наличию в цитоплазме секреторных гранул, содержащих катехоламины. Функция этих клеток остается дискуссионной. Одни авторы приписывают им функцию «паранейронов» [37], другие — хеморецепторную [25], третьи придерживаются точки зрения об их нейроэндокринной и одновременно рецепторной функции [10, 24].

В последние годы представления о медиаторной организации паракардиальных и внутрисердечных ганглиев подверглись пересмотру. Так, оказалось, что, наряду с типичными холинергическими нейронами, в составе ганглиев присутствуют катехоламинергические нейроны (около 4 %) и от 14 до 30 % нейронов, имеющих смешанную медиаторику (они экспрессируют одновременно маркеры холинергических и катехоламинергических нейронов) [33, 34, 43]. Функциональное значение этих клеток нуждается в уточнении.

Парасимпатические и симпатические нервные волокна широко представлены в предсердиях и желудочках сердца, а также в паракардиальных нервных узлах у большинства позвоночных животных и человека. Исключением являются рыбы, в миокарде которых симпатические эфферентные волокна не обнаруживаются [15]. Густые сплетения холин- и катехоламинергических волокон, проникающие во все слои сердца и окружающие его сосуды, выявлены у большинства млекопитающих, включая человека. Особенно высокая их плотность наблюдается в стенке правого предсердия, в области венозного синуса, а также в желудочках [1, 6, 17, 25, 47]. С помощью иммуногистохимической реакции на синаптофизин нами были установлены различия в плотности распределения эфферентных синаптических терминалов в различных отделах сердца крысы и человека [23]. Было показано, что наивысшая плотность синаптических терминалов характерна для проводящей мускулатуры синусного узла, средняя плотность — для миокарда правого и левого предсердий и слабая — для миокарда желудочков. На основании ряда других морфологических и гистохимических исследований высказано предположение, что синусный и атриовентрикулярный узлы, а также пучки волокон клеток Пуркиньи млекопитающих иннервируются в основном постганглионарными аксонами нейронов парасимпатических околосердечных и внутрисердечных ганглиев [40, 41]. Морфологические исследования показали, что парасимпатические терминальные сплетения пронизывают слои сердца и образуют 3-хмерное сплетение. Большое число холинергических аксонов проходят в перегородке предсердий и

желудочков, а часть проникает в миокард желудочков и локализуется, по данным ряда авторов [25, 26], по ходу проводящих кардиомиоцитов.

Исторически тормозные влияния на сердце со стороны блуждающих нервов были открыты впервые немецкими физиологами братьями Веберами в 1845 г. [19].

Физиологическими исследованиями установлено, что парасимпатические нервы оказывают влияние на сердце посредством высвобождения ацетилхолина, который взаимодействует с мускариновыми холинорецепторами, расположенными на наружной мембране миокардиальных клеток [16]. Наряду с ацетилхолином, из окончаний блуждающего нерва выделяется также ряд пептидов-комедиаторов, в частности, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), а также соматостатин [32]. В наружной мембране кардиомиоцитов представлены в основном мускаринчувствительные (М-) холинорецепторы второго подтипа (M2) [27]. Предполагается [46], что ацетилхолин, взаимодействуя с мускариновым рецептором, вызывает активацию ингибирующей субъ-единицы G-белка (гуанин-нуклеотида) (Gi), которая, с одной стороны, тормозит активность аденилатциклазы, а с другой — активирует гуанилатциклазу. Последняя переводит гуанозинтрифосфат (ГТФ) в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Повышение внутриклеточной концентрации цГМФ приводит к активации ацетилхолинзависимых калиевых каналов и увеличению выходящего тока ионов [20].

В результате усиления выходящего калиевого тока развивается гиперполяризация мембраны пейсмекерных клеток. Под влиянием ацетилхолина уменьшается также величина входящего кальциевого тока [32]. В результате усиления выходящего калиевого тока и торможения входящего кальциевого тока скорость спонтанной диастолической деполяризации в пейсмекерных клетках уменьшается. Резкое же усиление выходящего калиевого тока вызывает настолько выраженную гиперполяризацию мембраны, которая может привести к прекращению спонтанной диастолической деполяризации в пейсмекерных клетках синусного узла, т. е. к остановке сердца [32].

Исследованиями показано также, что электрическая стимуляция правого и левого блуждающих нервов вызывает близкие по величинам отрицательные хроно- и инотропные эффекты сердца, а также уменьшение кровотоков по полым венам, венозного возврата и артериального давления [3]. Однако давление в правом предсердии в ответ на стимуляцию правого блуждающего нерва возрастает в большей степени, чем при аналогичном раздражении левого. Следовательно, направленность и величина сдвигов давления в правом предсердии в ответ на стимуляцию парасимпатических нервов сердца линейно не взаимосвязаны с величинами притока крови к сердцу и обусловлены при равных сдвигах венозного возврата изменениями внутрисердечной кардиогемодинамики [3].

Изучение источников происхождения и локализации симпатических нервных путей в сердце человека и животных интенсивно началось с открытия

физиологами ускоряющего эффекта симпатических нервов на сердце.

Впервые эффекты стимуляции симпатических нервов сердца были установлены российскими физиологами братьями Ционами в 1867 г. в форме положительного хронотропного эффекта при раздражении петли Виессения. Несколько позднее, в 1882–1887 гг. выдающийся отечественный физиолог И. П. Павлов отметил и положительный инотропный эффект сердца в ответ на стимуляцию симпатических нервов [19].

Симпатические нервы оказывают влияние на сердце посредством высвобождения нейромедиатора — норадреналина, который взаимодействует с адренорецепторами, расположенными на наружной мембране кардиомиоцитов (миокардиальных клеток) [30]. Наряду с норадреналином, из симпатических нервных окончаний выделяются также и комедиаторы, преимущественно нейропептид Y (NPY). Последний усиливает эффекты норадреналина на сердце [16]. В сердце млекопитающих и человека содержатся преимущественно β_1 -адренорецепторы и в меньшей степени β_2 - и α -адренорецепторы [32]. β -адренергические рецепторы расположены на поверхности миокардиальных клеток, что делает их легко доступными как для норадреналина, высвобождающегося из симпатических нервных окончаний, так и для циркулирующего в крови адреналина. Катехоламины, взаимодействуя с β -рецепторами миокарда, вызывают активацию гуанилнуклеотидсвязывающего протеина (Gs), который стимулирует фермент аденилатциклазу. Последняя переводит аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ) в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Повышение внутриклеточной концентрации цАМФ вызывает активацию цАМФ-зависимой протеинкиназы, которая катализирует фосфорилирование белков, в частности, кальциевых каналов L-типа [32]. Реакции фосфорилирования приводят к возрастанию входящего медленного кальциевого тока ($I_{Ca^{2+}L}$) и к увеличению, вследствие этого, продолжительности фазы «плато» потенциала действия кардиомиоцита. В результате сократимость миокарда повышается. Поскольку накопление цАМФ вызывает увеличение входящего кальциевого тока $I_{Ca^{2+}L}$, возрастает и скорость спонтанной диастолической деполяризации в клетках синусного узла, т. е. увеличивается и частота сердечных сокращений.

Наиболее изученными проводящими путями являются вагосимпатические стволы и ветви от звездчатых ганглиев [10]. Несмотря на то, что оба узла принимают участие в иннервации сердца, преобладают в тканях миокарда сплетения сформированные ветвями левого звездчатого ганглия. Отмечена высокая интенсивность катехоламинергической иннервации различных отделов миокарда и коронарных артерий сердца человека и животных [25, 44].

Все больше сведений появляется и о пептидергической регуляции сердечной деятельности [39]. Было показано, что субстанция P (SP) является маркером чувствительных нейронов каменистого и блуждающего ганглиев, аксонов блуждающего нерва,

ОБЗОРЫ

а также нейронов интрамуральных ганглиев сердца и других органов. Считается, что, кроме регуляторной функции, нервные волокна, содержащие SP, могут оказывать сосудорасширяющий эффект [42]. Пептиды SP и CGRP (Calcitonone Gene-Related Peptide, кальцитонин-генродственный пептид), как правило, сосуществуют или находятся в одних и тех же аксонах парасимпатической природы, но в основном в чувствительных нервных волокнах [43, 44, 28]. Было установлено, что плотная сеть SP- и CGRP-иммунореактивных волокон наблюдается в различных частях правого предсердия: вокруг нейронов интрамуральных ганглиев, кровеносных сосудов, в миокарде, эндокарде и перикарде [29, 44]. Тогда как в катехоламинергических структурах (симпатических нейронах и их постганглионарных аксонах) чаще сосуществуют комбинации нейропептида Y, например, с метэнкефалином или другими пептидами. Установлено, что нейропептид Y и ВИП могут обладать не только нейромедиаторным, но и нейромодуляторным эффектом [36]. Таким образом, выяснилось, что, наряду с основными нейромедиаторами парасимпатических и симпатических нервных волокон (АЦХ, норадреналином, адреналином, дофамином), в них присутствуют колокализующиеся нейрорегуляторные пептиды.

Во многих интракардиальных нейронах, нервных терминалях и в эндотелии обнаружена также NO-синтаза (NOS) — вещество, претендующее на роль нейрорегуляторной субстанции [45]. Установлено, что NO, как правило, не является самостоятельным нейромедиатором. Обычно NOS колокализуется с другим нейромедиатором (АЦХ, нейропептидом Y), обеспечивая синаптическую и несинаптическую передачу. Тем не менее в узловатом ганглии обнаружены нитроксидергические нейроны, которые не содержат холинергических маркеров, а NOS-иммунопозитивные отростки этих нейронов выявлены в паракардиальных ганглиях [28].

Фундаментальными работами, главным образом, российских ученых с помощью нейрогистологических методов (импрегнции серебром и суправитальной окраски метиленовым синим) и экспериментами с перерезками блуждающих нервов и вылушиванием спинальных ганглиев [2, 12, 13, 14, 21] были представлены убедительные доказательства обильной афферентной иннервации тканей сердца животных и человека. Были выявлены различных типов чувствительные нервные аппараты, дана их классификация на диффузные и компактные рецепторы, среди которых выделены кустиковидные, древовидные, клубочковидные, инкапсулированные. В предсердиях и межпредсердной перегородке количество чувствительных нервных окончаний преобладает над желудочками.

С. П. Семенов [13] и А. Я. Хабарова [21] с помощью перерезки блуждающих и спинальных нервов установили закономерность перекрестной чувствительной иннервации различных зон и полей миокарда правого и левого предсердия и желудочков

у животных. Наиболее интенсивная афферентная иннервация обнаружена в эндокарде и миокарде правого предсердия и значительно меньше рецепторов в эпикарде.

Другая особенность заключается в неравнозначной степени участия обоих блуждающих нервов в иннервации предсердий. В связи с тем, что сердце, как правило, находится в левой части грудной клетки, левый блуждающий нерв, в плане афферентной иннервации правого предсердия, преобладает над правым блуждающим нервом. Помимо специализированных кустиковидных и клубочковидных рецепторных аппаратов, образованных толстыми миелинизированными нервными волокнами и снабженных вспомогательными клетками, в миокарде предсердий и желудочков имеются и простые сплетениевидные рецепторы, образованные тонкими немиелинизированными ветвями. Предполагается, что в миокарде они проходят в тех же трехмерных терминальных сплетениях, что и эфферентные постганглионарные аксоны парасимпатической и симпатической природы. Этот тип терминалей иногда образует вокруг некоторых мышечных волокон миокарда спиралевидные структуры, которые рассматриваются как «рецепторы растяжения». Более подробную информацию об источниках афферентной иннервации сердца, строении и природе чувствительных нервных аппаратов животных и человека можно найти в монографиях, непосредственно касающихся данного предмета [11, 25].

Вместе с тем наибольшее значение для рефлекторной регуляции деятельности сердца и артериального давления имеют две популяции механорецепторов, сосредоточенных, главным образом, в правом и левом предсердиях, а также в левом желудочке [18]. Показано, что А-рецепторы реагируют на изменение напряжения сердечной стенки во время систолы указанных камер сердца, а В-рецепторы возбуждаются при ее пассивном растяжении в течение диастолы сердца [31]. Афферентные волокна от указанных рецепторов направляются в центральную нервную систему в составе блуждающих нервов. Физиологическими исследованиями установлено также, что неоднозначный характер сдвигов правопредсердного давления у животных при повышении артериального давления и венозного притока обусловлен разной степенью выраженности у них афферентной вагусной импульсации, влияющей на характер тонических симпатических влияний на сосуды регионов передней и задней полых вен, и рефлекторных тормозных вагусных влияний на сердце [3].

В заключение хотелось бы отметить, что мы поставили цель не только познакомить читателя с накопившимися за последние десятилетия новыми литературными данными, но и обратить внимание кардиологов, а также других специалистов клинического профиля на структурные и медиаторные особенности иннервации сердца и его кровеносных сосудов, которые необходимо учитывать при анализе патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Говырин, В. А. Медиаторные механизмы регуляции кровеносных сосудов / В. А. Говырин, Г. Р. Леонтьева // Физиология кровообращения. Регуляция кровообращения. — Л., 1985. — С. 154–185.
2. Догель, А. С. Die Nervenendigungen in den Nebennieren der Säugetiere / А. С. Догель // Arch. Anat. Physiol., Anat. Abt. — 1894. — P. 90–104.
3. Евлахов, В. И. О значимости блуждающих нервов в проявлении разнонаправленных изменений давления в правом предсердии при применении прессорных веществ / В. И. Евлахов [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2005. — Т. 91. — № 5. — С. 502–513.
4. Евлахов, В. И. Различный характер изменений показателей кардио- и гемодинамики при стимуляции правого и левого блуждающих нервов / В. И. Евлахов [и др.] // Мед. академ. журн. — 2005. — Т. 1. — № 1. — С. 28–38.
5. Кнорре, А. Г. Развитие вегетативной нервной системы в эмбриогенезе / А. Г. Кнорре, Л. В. Суворова. — М., 1984.
6. Крохина, Е. М. Функциональная морфология и гистохимия вегетативной иннервации сердца / Е. М. Крохина. — М., 1973.
7. Лаврентьев, Б. И. Теория строения вегетативной нервной системы: сб. тр. / Б. И. Лаврентьев. — М., 1983.
8. Новиков, И. И. Нервы и сосуды сердца (эмбриологическое исследование) / И. И. Новиков. — Минск, 1975.
9. Новиков, И. И. Нервы и сосуды: онтогенез и становление нейрорегуляторной системы / И. И. Новиков. — Минск, 1990.
10. Ноздрачев, А. Д. Звездчатый ганглий: структура и функция / А. Д. Ноздрачев, М. М. Фатеев. — СПб., 2002.
11. Ноздрачев, А. Д. Периферическая нервная система / А. Д. Ноздрачев, Е. И. Чумасов. — СПб., 1999.
12. Плечкова, Е. К. Реакция нервной системы организма на хроническое повреждение периферического нерва / Е. К. Плечкова. — М., 1961.
13. Семенов, С. П. Морфология вегетативной нервной системы и интерорецепторов / С. П. Семенов. — Л., 1965.
14. Смирнов, А. Е. О чувствительных нервных окончаниях в сердце амфибий и млекопитающих / А. Е. Смирнов // Санкт-Петербург. невролог. вестник. — 1895. — Т. 3. — № 2. — С. 47–62.
15. Смиттен, Н. А. Периферическая нейроэндокринная хромаффинная система позвоночных / Н. А. Смиттен, В. Г. Шаляпина // Нейроэндокринология / под ред. А. Л. Поленова. — СПб., 1993. — С. 352–391.
16. Сперелакис, Н. Физиология и патофизиология сердца: в 2 т. Т. 2 / Н. Сперелакис; пер. с англ.; ред. Н. Сперелакис. — М., 1990.
17. Таюшев, К. Г. Гистопатология некоторых ядер продолговатого и спинного мозга, периферических ганглиев, иннервирующих сердце, а также интрамурального нервного сплетения данного органа при воздействии на гипоталамическую область мозга / К. Г. Таюшев // Висцеральная патология при поражениях центральной нервной системы. — Л., 1975. — С. 38–77.
18. Ткаченко, Б. И. Кардиоваскулярные рефлексy / Б. И. Ткаченко, С. А. Поленов, А. К. Агзаев. — Л., 1975.
19. Ткаченко, Б. И. Гемодинамика при сочетанных воздействиях / Б. И. Ткаченко [и др.]. — СПб.; Душанбе, 1996. — 248 с.
20. Ткаченко, Б. И. Нормальная физиология человека / Б. И. Ткаченко. — 2-е изд., испр. и доп. — М., 2005. — 928 с.
21. Хабарова, А. Я. Иннервация сердца и кровеносных сосудов / А. Я. Хабарова. — Л., 1975.
22. Чумасов, Е. И. Развитие хромаффинной ткани надпочечника / Е. И. Чумасов [и др.] // Морфология. — 2003. — Т. 123. — № 3. — С. 68–73.
23. Чумасов, Е. И. Иннервация сердца крысы (иммуногистохимическое исследование) / Е. И. Чумасов [и др.] // Морфология. — 2009. — Т. 135. — № 2. — С. 33–37.
24. Чумасов, Е. И. Иммуноморфологический анализ иннервации хромаффинных клеток паранглиев артерий сердца млекопитающих / Е. И. Чумасов [и др.] // Журн. эвол. биохим. физиол. — 2011. — № 4. — С. 325–331.
25. Швалев, В. Н. Морфологические основы иннервации сердца / В. Н. Швалев, А. А. Сосунов, Г. Гуски. — М., 1992.
26. Швалев, В. Н. Медиаторный этап функционирования вегетативной нервной системы в пре- и постнатальном онтогенезе и значение его для клиники / В. Н. Швалев // Архив анат., гистол., эмбриол. — 1979. — Т. 76. — № 5. — С. 5–19.
27. Akiyama, T. Effects of right and left vagal stimulation on left ventricular acetylcholine levels in the cat / T. Akiyama, T. Yamazaki // Acta Physiol. Scand. — 2001. — Vol. 172. — № 1. — P. 11–16.
28. Calupca, M. A. Origin of neuronal nitric oxide synthase (NOS)-immunoreactive fibers in guinea pig parasympathetic cardiac ganglia / M. A. Calupca [et al] // J. Comp. Neurol. — 2000. — Vol. 426. — № 3. — P. 493–504.
29. Dalsgaard, C. J. Distribution and origin of substance P and neuropeptide Y-immunoreactive nerves in the guinea-pig heart / C. J. Dalsgaard [et al] // Cell Tiss. Res. — 1986. — Vol. 243. — № 3. — P. 477–485.
30. Furnival, C. M. Chronotropic and inotropic effects on the dog heart of stimulating the efferent cardiac sympathetic nerves / C. M. Furnival [et al] // Journ. of Physiol. — 1973. — Vol. 230. — № 1. — P. 137–153.
31. Hainsworth, R. Reflexes from the heart / R. Hainsworth // Physiological Review. — 1991. — Vol. 71. — № 3. — P. 137–153.
32. Hirst, G. D. Neural control of cardiac pacemaker potentials / G. D. Hirst [et al] // News in Physiol. Sci. — 1991. — Vol. 6. — P. 185–190.
33. Hoard, J. L. Cholinergic neurons of mouse intrinsic cardiac ganglia contain noradrenergic enzymes, norepinephrine transporters, and the neurotrophin receptors tropomyosin-related kinase A and p75 / J. L. Hoard [et al] // Neuroscience. — 2008. — № 1. — P. 129–142.
34. Hoover, D. B. Localization of multiple neurotransmitters in surgically derived specimens of human atrial ganglia / D. B. Hoover [et al] // Neuroscience. — 2009. — Vol. 164. — № 3. — P. 1170–1179.
35. Janes, R. Anatomy of human extrinsic cardiac nerves and ganglia / R. Janes [et al] // Am. J. Cardiol. — 1986. — Vol. 57. — № 4. — P. 299–309.
36. Lundberg, J. M. Multiple co-existence of peptides and classical transmitters in peripheral autonomic and sensory neurons-functional and pharmacological implications / J. M. Lundberg, T. Hokfelt // Progr. Brain Res. — 1986. — Vol. 68. — P. 241–262.
37. Matthews, M. R. Small, intensity fluorescent cells and the paraneuron concept / M. R. Matthews // J. Electron. Techn. — 1989. — Vol. 12. — № 4. — P. 408–416.
38. Papka, R. E. Development of innervation to the ventricular myocardium of the rabbit / R. E. Papka // J. Mol. And Cell. Cardiol. — 1981. — Vol. 13. — № 2. — P. 217–228.

39. Papka, R. E. *The course of effect of capsaicin on ultrastructure and histochemistry of substance P-immunoreactive nerves associated with the cardiovascular system of the guinea-pig* / R. E. Papka [et al] // *Neuroscience*. — 1984. — Vol. 12. — № 4. — P. 1277–1292.
40. Randall, W. C. *Gross and microscopic anatomy of cardiac innervation* / W. C. Randall, J. A. Armour // *Neural Regulation of the Heart*. — N.-Y.: Oxford University Press, 1977.
41. Randall, W. C. *Vagal postganglionic innervation of the canine sinoatrial node* / W. C. Randall [et al] // *J. Auton. Nerv. Syst.* — 1987. — Vol. 20. — № 4. — P. 13–23.
42. Reinecke, M. *Substance P-immunoreactive nerve fibers in the heart* / M. Reinecke [et al] // *Neurosci. Lett.* — 1980. — Vol. 20. — № 3. — P. 265–269.
43. Rysevaite, K. *Immunohistochemical characterization of the intrinsic cardiac neural plexus in whole-mount mouse heart preparations* / K. Rysevaite [et al] // *Heart Rhythm*. — 2011. — Vol. 8. — № 5. — P. 731–738.
44. Sequeira, I. M. *Atrial and ventricular rat coronary arteries are differently supplied by noradrenergic, cholinergic and nitrenergic, but not sensory nerve fibres* / I. M Sequeira [et al] // *Ann. Anat.* — 2005. — Vol. 187. — № 4. — P. 345–355.
45. Tanaka, K. *Distribution of intracardiac neurons and nerve terminals that contain a marker for nitric oxide, NADPH-diaphorase, in the guinea-pig heart* / K. Tanaka [et al] // *Cell Tiss. Res.* — 1993. — Vol. 273. — № 2. — P. 293–300.
46. Tsuboi, M. *Inotropic, chronotropic, and dromotropic effects mediated via parasympathetic ganglia in the dog heart* / M. Tsuboi [et al] // *Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol.)*. — 2000. — Vol. 79. — № 3. — P. H1201–1207.
47. Ulphani, J. S. *Quantitative analysis of parasympathetic innervation of the porcine heart* / J. S. Ulphani [et al] // *Heart Rhythm*. — 2010. — Vol. 7. — № 8. — P. 1113–1119.