

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВОЗРАСТНЫХ НЕЙРОДИСТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ОРГАНИЗМА, ПРЕДШЕСТВУЮЩИХ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

ШВАЛЕВ В. Н.¹, РОГОЗА А.Н.¹, СЕРГИЕНКО В.Б.¹, РЕУТОВ В.П.²,
АНШЕЛЕС А. А.¹, ТАРСКИЙ Н.А.³, ЮДАЕВ А.А.⁴, МАЛЫХИНА Т.В.⁵

THE MORPHO-FUNCTIONAL DIAGNOSTICS OF AGE-RELATED NEURODYSTROPHIC CHANGING IN THE ORGANISM, WHICH PRECEDED SUDDEN CARDIAC DEATH

SHVALEV VN, SERGIENKO VB, ANSHELES AA, ROGOZA AN, TARSKY NA, REUTOV VP, YUDAEV AA, MALYKHINA TV

¹Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва; ²Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва; ³Международный университет природы, общества и человека, Дубна; ⁴Московский технологический университет (МИРЭА), Москва; ⁵НИЛ по проблемам морфологии (руководитель - профессор И.И.Марков) «Медицинский университет «Реавиз» г. Самара

В Кардиокомплексе в результате морфофункциональных исследований, развивающих учение А.Л.Мясникова о нейрогенной природе кардиологических заболеваний, исследованы механизмы патогенеза внезапной сердечной смерти (ВСС) при условиях предшествующих изменений состояния ЦНС и нейроdistрофических нарушений организма. Установлено, что начиная с 35-40-летнего возраста возникает десимпатизация сердечно-сосудистой системы в результате реализации феномена возрастного нарастания инволютивных изменений симпатического отдела вегетативной нервной системы в сочетании с частичной деафферентацией сердца и, согласно закона В.Кеннона, происходит непрерывное увеличение чувствительности к гуморальным факторам денервированного миокарда, вплоть до возникновения состояния его фибрилляции. Степень нарастания денервационных изменений сердечно-сосудистой системы и предрасположенность к ВСС центральной нервной системы увеличивается в комплексе с активным развитием ИБС, которая иногда может происходить бессимптомно.

Основной задачей профилактики ВСС является систематическая диагностика здоровья населения на догоспитальном этапе и при выявлении ИБС необходим амбулаторный анализ состояния нервной системы при посредстве метода время-частотного спектрального анали-

за вариабельности сердечного ритма в ранних фазах ортостатических проб, так как после сорокалетнего возраста наблюдается выраженное снижение низкочастотной мощности спектра кардиоинтервалов. Следует иметь в виду - методом спектрального анализа установлено, что резкое снижение симпатической активности, опасное при ВСС, происходит значительно интенсивнее у больных гипертонией. Наступление ВСС связано с социальным напряжением, характером эмоциональных состояний и зависит от вредных привычек и развития депрессий.

Ключевые слова: онтогенез нервной системы, феномен инволюции симпатической нервной системы, внезапная сердечная смерть, закон В. Кеннона Повышение чувствительности денервированных структур _

The mechanism of pathogenesis of sudden cardiac death (SCD) under the conditions of earlier changes of CNS and neurodistrophic body disorders were investigated in the cardio complex as a result of the morphofunctional studies about the neurogenic nature of heart diseases developed in the doctrine by A.L. Myasnikov. It was found that from 35-40 years of age there is a sympathectomy of the cardiovascular system develops in connection with the implementation of phenomenon of the age increase of the involutive changes in the sympathetic division of the autonomic nervous system, and according to W.B.Cannon's law one observes a continuous increase in the sensitivity to the humoral factors of enervated myocardium up till the emergence of the atrial fibrillation.

The degree of innervation change in the cardiovascular system and the susceptibility to SCD central nervous system increase mainly during the active course of coronary heart disease. The major goal of prevention and control of SCD is a systematic diagnosis of the population on the pre-hospital

level; and it is required to carry out an ambulatory analysis of the state of the nervous system by means of the method of time-frequency spectral analysis of heart rate variability in case of coronary artery disease detection on the early stages of orthostatic tests because the reduction of low-frequency of the power spectrum of cardio is detected after the age of forty. Consequently, it should be clear — the spectral analysis states that the sharp decrease in sympathetic activity which is hazardous during SCD is experienced much more intensively by the patients with hypertension. The onset of SCD is connected with social stress, the nature of the emotional state and it depends on the addictions and development of depression symptoms.

Keywords: *Ontogenesis of the nervous system, sudden cardiac death, the law of the W.B. Cannon - increases the sensitivity of denervated structures (The supersensitivity of denervated structures).*

ВСС – наиболее трагичная проблема кардиологии и медицины. Существенным стимулом ВСС является социальное напряжение. Ежегодно в России происходит в среднем 300 000, а в США 330 000 внезапных смертей и «ВСС уносит из жизни множество активных, трудоспособных людей и около 20 % умерших от ВСС не имеют явного кардиологического заболевания» [18, стр. 37]. Обращает внимание странное обстоятельство: часть внезапно умерших от неожиданной фибрилляции сердца до этого не испытывала каких либо болезненных ощущений и поэтому не обращалась за медицинской помощью [45, 46]. В 2012 г. в России были сформулированы «Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти», где отмечено, что в нашей стране «частота ВСС имеет тенденцию к увеличению» [11, стр. 6]. Исходя из распространенности ВСС, изучение ее сущности и методов профилактики является межгосударственной проблемой и современная деятельность кардиологов в значительной степени основывается на международных конференциях.

ВСС особенно обстоятельно обсуждалась на четырех советско-американских симпозиумах предпринятых в городах США и СССР по инициативе Кардиокомплекса [12-15]. В 97 докладах, среди которых 62 было представлены советскими и 35 американскими специалистами, было установлено, что среди факторов генеза ВСС наряду с изменениями сердечно-сосудистой системы, выявляются нарушения состояния нервной системы [12]. На первом симпозиуме [1977, Ялта, СССР], были представлены наши сведения о морфологических исследованиях в Кардиоцентре иннервации сердца и других органов при ВСС. Описывались изученные нейростихимическими

методами материалы ранних вскрытий (в первые три часа после смерти) 73-х внезапно умерших и в качестве контроля исследовались материалы 51-го погибшего при несчастных случаях. Количественными способами сопоставлялись изменения нервных сплетений миокарда и кровеносных сосудов. Было установлено, что ВСС предшествует их выраженное очаговое истощение симпатических сплетений и частичная деафферентация на фоне меньшего снижения активности холинергических сплетений. Рецепторные нервные окончания, особенно в синокаротидной зоне, претерпевают реактивно-дегенеративные изменения и в результате нарушается информация ЦНС о состоянии тонуса сердечной мускулатуры. Таким образом, выявляется нарастание катастрофических изменений нервной системы, иногда бессимптомно предшествующих ВСС. В результате опытов американского специалиста Б.Лауна со стимуляцией гипоталамуса у собак, с вызыванием у них фибрилляции сердца при наступлении ВСС было обнаружено, что стимуляции парасимпатических сплетений вызывают снижение симпатических влияний. В докладах советских и американских специалистов постоянно отмечалось важное значение психологических стрессов. В экспериментальных исследованиях эмоциональных стрессовых состояний, вызванных иммобилизацией и стимуляцией гипоталамуса, возникали сердечные аритмии, заканчивающиеся ВСС. Во время второго симпозиума по ВСС (Индианополис, США, 1982) Т.Н. Джеймс в докладе «Изменения нервного аппарата сердца и внезапная смерть» подчеркнул, что основной причиной ВСС является электрическая нестабильность сердца и отметил убедительность анализа российскими коллегами состояния при ВСС адренергических и холинергических компонентов нервного аппарата сердца. Т.Н. Джеймс демонстрировал изменения хеморецепторов сердца при ВСС. Была показана дегрануляция нейронов при ВСС в близости от проводящей системы сердца, а также дегенерация нервных волокон в синусном узле и терминалей, контактирующих с мышечными волокнами. Изменения нервного аппарата сердца обуславливают развитие так называемой первичной кардиомиопатии. Экспериментальные исследования Б.Лауна и Р.Л.Верье, изучавших при ВСС влияние парасимпатического отдела нервной системы, установили, что увеличение его тонуса при стимуляции вагуса, а также воздействия на мускариновые рецепторы, значительно уменьшают склонность миокарда к развитию фибрилляций. В опытах Н.Н.Бескровновой было выявлено, что десимпатизация сердца осуществлялась при воздействии резерпина, а в экспериментах Н.В.Кавериной были изучены эффекты антиаритмических и антиангинальных

средств. Фармакокинетика антиаритмических средств – энкаинада, сочетания хинидина и дигоксина анализировалась при лечении пациентов в работе Р.Л. Вуали и Д.М. Родена. На третьем международном симпозиуме (Каунас, 1982), руководимом А.М. Вихертом (СССР) и Т.Н. Джеймсом (США), также были представлены работы [14], отображающие возникновение ВСС при нарушениях нервных и гуморальных регуляторных механизмов. Вслед за описанием Т.Н. Джеймсом изменений проводящей системы сердца при ВСС литовскими учеными было рассмотрено значение ИБС при анализе синусового ритма сердца. Затем были представлены наши исследования изменений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в сочетании с поражениями нервного аппарата миокарда. З.М. Киселевой установлено резкое нарушение адаптационно-трофических влияний симпатoadренальной системы у внезапно умерших, особенно после 40-летнего возраста. Разнообразие международных исследований происхождения ВСС, было отображено на четвертом симпозиуме в Бирмингеме (Алабама, США) [15]. Нарушения нейрогуморальных связей, предшествующих ВСС, освещались в ряде докладов. Т.Джеймс, анализируя на серийных срезах тканей сердца состояние коронарного хеморецептора при ВСС, выявил дегенеративные и воспалительные изменения нервных ганглиев и сплетений миокарда, рассматриваемые как причины электрической нестабильности сердца. Российскими учеными были отображены сведения о изменениях нервных и гуморальных механизмов при ВСС и показаны значительные поражения симпатических сплетений, и отчасти рецепторов, особенно в желудочках сердца. В ряде экспериментальных исследований изучалось состояние сердца при стимуляциях вагуса и симпатических ганглиев, а также при воздействиях этмозина и этагизина. Американские и российские кардиологи рассмотрели особенности воздействия при ВСС антиаритмических препаратов. Таким образом многосторонние 9-летние обсуждения ВСС [12-15] в докладах кардиологов двух крупнейших государств а так же последние работы о ее сущности [6, 7, 8, 10, 16, 31, 37, 58, 59-61, 57, 73, 81] позволяют наметить пути изучения ВСС при нарушениях нейрогуморальных регуляторных процессов, и разработать профилактики ВСС при современных высоких социальных нагрузках.

С целью разработки клиницистами учения о нейрогенном характере кардиологических заболеваний сотрудниками лаборатории нейроморфологии и электронной микроскопии института клинической кардиологии имени А.Л.Мясникова Кардиоцентра был проведен анализ иннервации сердца в пренатальном и постнатальном онтогене-

зе, а также при различных заболеваниях [53-60]. Количественные гистохимические исследования вегетативной нервной системы позволили в 1972 году выделить в ее онтогенезе три основных возрастных этапа - премедиаторный, медиаторный и постмедиаторный [53], что было подтверждено П.А.Мотавкиным и соавторами [30]. Важно отметить, что в Кардиоцентре был установлен многократно подтвержденный в отечественной и зарубежной печати феномен ранней инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы, начинающейся после 35-40-летнего возраста [12, 32, 39, 47, 53, 60]. Активность симпатической системы, как выяснилось в исследованиях П.А. Мотавкина и А.П. Бахтинова, совпадает с деятельностью обнаруженного ими интраспинального органа человека [29].

В конце второго месяца развития в нервные терминалы сердца и сосудов эмбриона проникают ацетилхолин и норадреналин и медиаторный этап вегетативной нервной системы, начинающийся одновременно с плодным периодом, характеризуется нарастанием адаптационно-трофических влияний нервных сплетений на формирующуюся сердечно-сосудистую систему [53, 60]. Соответственно, у плода дифференцируются спинномозговые узлы, образующие рецепторы в сердце, стенках сосудов и в других органах. Уже в пренатальном онтогенезе у зародыша могут возникнуть предпосылки к сердечно-сосудистым заболеваниям (28). Курение, алкоголь, наркотики могут оказать у беременных женщин патологическое влияние на развитие ребенка, особенно в первые два месяца эмбриогенеза, когда на формирование сердца и сосудов зародыша еще отсутствуют трофические влияния нервных окончаний. В постнатальном онтогенезе вредные привычки могут вызывать церебральную дисфункцию.

Развитие нервного аппарата сердца после рождения активизируется к половому созреванию. В наибольшей степени концентрация афферентных и эфферентных сплетений определяется в сердце человека на втором и третьем десятилетиях. Со стороны ЦНС трофическая регуляция сердечно-сосудистой системы повышается, взаимоотношения мозг-сердце характеризуются оптимально высокой активностью в течение первых тридцати лет жизни. Затем наряду с изменениями нейронов ЦНС возникает снижение деятельности соматического отдела нервной системы, хотя одновременно нарастает компенсаторное повышение эндокринной регуляции кровеносной системы [47, 53]. Согласно морфофункциональным наблюдениям, полученным на большом материале ранних вскрытий здоровых людей, погибших в катастрофах, после 40-летнего возраста обнаруживаются возникающие нарушения

нервной трофики сердечно-сосудистой системы. С увеличением возраста они выражаются в преимущественном нарастании инволюционных изменений симпатического отдела вегетативной нервной системы [53-60]. Начальные реактивные изменения адренергических терминалей и отчасти рецепторов переходят в деструктивные, усиливаясь при возникновении атеросклероза. Ультраструктурный анализ симпатических ганглиев показал, что после сорокалетнего возраста наряду с нарушениями контуров ядер симпатических нейронов в них увеличивается дегенерация крист митохондрий, а в цитоплазме скапливаются гранулы липофусцина. Сопутствующие изменения глиальных элементов свидетельствуют об активно прогрессирующей к старости инволюции симпатических нервных сплетений кровеносных сосудов и сердца, и нарастании дегенерации афферентных окончаний, хотя парасимпатические сплетения изменяются медленнее. Одновременно согласно закону Кеннона [21, 69-71], нарастает гуморальная компенсация процессов десимпатизации, происходит увеличение адренорецепторов в тканях стенок сосудов и сердца и повышение их чувствительности к катехоламинам, что подтверждается физиологическими и биохимическими исследованиями [33-38]. Частота ВСС начинает с возрастом увеличиваться и около половины происходящих ВСС регистрируется к 55-65-летнему возрасту. Изучение при ВСС плотности адренергических нервных сплетений сердца показало ее 3-5 кратное снижение по сравнению с контрольными материалами. В миокарде при ВСС были обнаружены возрастные изменения иннервации тканей водителя ритма и наблюдались очаговые нарушения состояния симпатических сплетений преимущественно в синусном узле и по протяжению проводящей системы. При ультраструктурных исследованиях выявлена светлая форма деструкции афферентных волокон, характеризующаяся увеличением их диаметра и сопровождающаяся дегенерацией рецепторных окончаний.

Открытие морфологами феномена ранней возрастной инволюции симпатического отдела вегетативной системы было подтверждено [47, 57] результатами клинических исследований как здоровых людей, так и в большей степени больных ГБ в возрасте с 18 до 71 года. Н.А.Тарским, был разработан метод время-частотного спектрального анализа variability сердечного ритма в ранних фазах ортостатических проб. Обнаружилось, что у человека в норме после сорокалетнего возраста наблюдается выраженное снижение низкочастотной мощности спектра кардиоинтервалов. В журнале «Морфологические ведомости» – [58] нами были опубликованы результаты сопоставления показателей симпатических

нервных сплетений в миокарде человека и данных анализа суммарной мощности низкочастотного спектра сердечного ритма. Методом спектрального анализа было установлено, что снижение симпатической активности у больных гипертонией происходит значительно интенсивнее. Кроме того, в исследованиях было выявлено, что продолжительное лечение бета-адреноблокаторами больных ГБ приводит к повышению отклика клеток-мишеней на симпатические воздействия. Установлено заметное нарастание НЧ-мощности на фоне раннего ортостаза у пациентов с выраженной артериальной гипертензией на фоне приема биспролола в течение 3-х недель. В ранней фазе ортостаза исчезает активность в ВЧ-диапазоне и значительно увеличивается амплитуда мощности в НЧ-диапазоне. У больных ГБ среднего возраста в ранней фазе ортостаза активность НЧ-диапазона несколько нарастает, а центральная частота значительно смещается в сторону низких частот. У больных хронической сердечной недостаточностью в фазе компенсации старшего возраста (60 лет) в исходном состоянии наблюдается значительное снижение амплитуды как НЧ, так и ВЧ-диапазонов. После ортостаза отмечается адекватный прирост мощности в НЧ-диапазоне. В целом время-частотный спектральный анализ variability сердечного ритма пациента позволяет ориентироваться в прогнозе состояния сердечно-сосудистых больных ГБ в возрасте с 18 до 71 года. В журнале «Морфологические ведомости» (2014 - 1, стр. 6-20) были представлены сведения о сопоставлении морфологических показателей плотности симпатических нервных сплетений в миокарде человека и результатов исследования Н.А. Тарским суммарной мощности низкочастотного диапазона спектра сердечного ритма в возрастном аспекте, а также показаны данные В.Н. Швалева полученные в результате ультраструктурного анализа дегенеративных изменений симпатических нейронов мужчины в начале шестого десятилетия жизни.

В связи с установлением при ВСС возрастных изменений нервной системы следует отметить, что проблема онтогенеза симпатического отдела вегетативной нервной системы достаточно полно освещена в литературе [17, 23, 26, 30, 32, 43, 53, 67, 78, 82]. Ещё известный казанский нейростолог А.С.Догель в труде «Старость и смерть» [17] отметил, что симпатические сплетения рано претерпевают инволюцию. Клинические исследования, показывают что «к старости активность симпатического отдела вегетативной нервной системы в отличие от парасимпатического, неуклонно снижается» [17, стр. 27]. С возрастом выявляется ослабление активности синусного узла. В последних экспериментально-морфоло-

гических исследованиях А.Д. Ноздрачева и П. М. Маслюкова (2014) окончательно обосновывается вывод: «симпатическая нервная система подвергается более ранним инволюционным преобразованиям» [32].

Возникает вопрос – в какой степени разносторонние сведения об изменениях нервной системы при ВСС, развивают учение А.Л. Мясникова о ведущей роли нарушений нервной трофики при развитии кардиологических заболеваний? Характеризуя общность развития ГБ и атеросклероза, А.Л. Мясников пишет: «исходный источник патологического процесса при той и другой болезни сосредоточен в центральной нервной системе, и по своему происхождению и характеру состоит в нарушении высшей нервной деятельности и подкорковой регуляции. Далее выступает звено вегетативной нервной системы с избыточным раздражением преимущественно ее симпатического отдела. **«Затем участвует гормональная часть этого аппарата – реакция со стороны мозгового слоя надпочечника и других отделов хромаффинной системы, продуцирующая катехоламины»** [31, стр.571, подчеркнуто нами]. За прошедшие полвека представления о возрастных особенностях развития сердечно-сосудистых заболеваний, опубликованные в основной монографии А.Л. Мясникова [31] в год его кончины (1965), подтверждены. Его положения о последовательном - вторичном вовлечении в патогенетический механизм гуморальных факторов вслед за первоначальным избыточным раздражением симпатического отдела вегетативной нервной системы справедливы.

При изучении возрастных особенностей наступления ВСС следует отметить, что ее частота и количество начинают с возрастом роковым образом увеличиваться. И если в 30-39 летнем возрасте внезапная смерть констатируется в 5.9 % случаях, у 40-49 летних возрастает до 20.2% случаев, у 50-59 летних в 28,3% случаях, а в возрасте 60-69 лет количество ВСС достигает 44,7 % случаев, составляя почти половину умерших. Таким образом, к седьмому десятилетию жизни, когда наступает так называемый постмедиаторный этап онтогенеза симпатической нервной системы вследствие ее инволютивных изменений, количество ВСС становится максимальным. Аfferентная иннервация сердечно-сосудистой системы также перестраивается при старении, но парасимпатические сплетения отличаются меньшими возрастными изменениями. Возникает вопрос – какова связь нарастания ВСС у пожилых и старых людей с установленным морфофункциональными исследованиями феноменом ранней возрастной инволюции симпатических нервных сплетений? [12, 48, 53]. Какова причина повышения частоты

возникновения фибрилляции миокарда в условиях увеличивающейся симпатической денервации тканей сердца? Ответ на принципиальный вопрос о причине фибрилляции сердца у пациентов после 40-летнего возраста и повышения к старости частоты ее возникновения, приводящей к ВСС, был установлен в результате морфофизиологического анализа значения степени концентрации нервных сплетений в иннервируемых тканях. Как оказалось в результате крупного открытия выдающегося физиолога В.Кеннона существует закономерность реакции лишенных иннервации тканей, именуемая «Закон денервации. Повышение чувствительности денервированных структур» [21, 72-74]. Закон В.Кеннона гласит: «Если в ряду эфферентных нейронов разрушается какая-либо единица, то в изолированной структуре или структурах развивается повышенная раздражимость к действию химических веществ, причем в непосредственно денервированных участках этот эффект максимален» [21, стр. 205].

Исследования В.Кеннона с основным соавтором - А.Розенблютом, а также с А.Сименоном и Г.Рамос [72-74] совпадали по времени с годами деятельности Г.Ф.Ланга и А.Л.Мясникова [25, 31]. В.Кеннон [21] признавал в своих трудах первостепенное значение исследований условных рефлексов и нервной трофики трудами И.П.Павлова и других российских ученых. Начиная с XIX века последствия денервации внутренних органов изучались русскими учеными в Казани, Петербурге и Киеве. В.Кеннон отмечал, что физиолог Н.О.Ковалевский наряду с исследованиями влияния коры головного мозга на внутренние органы, описал последствия «парадоксального» изменения иннервационных отношений и повышения их чувствительности к различного рода раздражителям после денервации. В первой половине XX века обстоятельными исследованиями В. Кеннона в соавторстве с А. Розенблютом [73, 74, 80] было установлено ускорение ритма сокращений денервированного сердца после удаления симпатических нервных узлов и введения экспериментальным животным адреналина и экстракта передней доли гипофиза. В результате авторами описывается возникающая фибрилляция денервированных мышц сердца и формулируется закон повышения их чувствительности при сочетанных нарушениях центральной и периферической нервной системы [21].

В сопоставлении с трудами В. Кеннона справедливо положение А.Л. Мясникова, утверждавшего, что основные кардиологические заболевания характеризуются «первичными нарушениями корковой и подкорковой регуляции вазомоторной системы в результате расстройства высшей нервной деятельности **с последующим вовлечением в патогенетический механизм гуморальных**

факторов» [31, стр. 13] - подчеркнуто нами. Таким образом, после четвертого десятилетия жизни увеличение с возрастом случаев ВСС происходит вследствие действия гуморальных факторов при увеличении количества адренорецепторов в условиях нарастания десимпатизации тканей сердца. Согласно представлениям А. Л. Мясникова вслед за первоначальными нарушениями нервной регуляции сердечно-сосудистой системы затем включается влияние гормональных факторов. Он отмечает активизацию выделения катехоламинов надпочечника. За прошедшие полвека представления о ВСС расширились и необходимо учитывать закономерную последовательность нарушения регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы. Первоначальный фактор - преимущество непосредственного воздействия патологических изменений нервной системы и затем вторичного патогенетического механизма - преобладания нарушения факторов, нервной трофики. Как отмечал А.Л.Мясников, «развивается повышенная раздражимость к действию химических веществ» со стороны тканей сердечно-сосудистой системы вследствие нарастания установленной к настоящему времени их возрастной денервации.

В целом анализируя работы по ВСС, выполненные в начале XXI века, и материалы современных международных симпозиумов, и исходя из трудов А.Л.Мясникова и В.Кеннона [21, 31] следует сделать вывод, что существенной причиной возникновения ВСС являются последствия непрерывно снижающейся с возрастом непосредственной эфферентной нервной регуляции сердечной мускулатуры вследствие десимпатизации и резкого повышения ее раздражимости в результате нарастания гуморальных влияний, особенно катехоламинов. Возникновение фибрилляции миокарда происходит при достижении критического-максимального состояния, предшествующего трагическим сокращениям сердечной мускулатуры. В целом ультраструктурный анализ показал, что поражения нервных сплетений преобладают в синусном узле и проводящей системе сердца по сравнению с окружающим миокардом. Возникающая из-за резкой неравномерности морфологии нервных волокон своеобразная мозаичность нервного аппарата сердца обуславливала нестабильность его нервной регуляции и несомненно способствовала фибрилляции желудочков сердца. Глубокое очаговое истощение медиаторов в адренергических сплетениях приводит к возникновению при ВСС повышенной чувствительности адренорецепторов миокарда к катехоламинам крови. Кроме того, их количество и реакция резко возрастает при стрессах в связи с выбросом адреналина из надпочечников. По А.Л.

Мясникову вслед за первоначальным нарушением регулирующих сосудистый тонус и сосудистую трофику нервных влияний возникают проявления висцеральной патологии «при гипертонии – быстрое вовлечение в патологический процесс почек и надпочечников с выделением прессорных продуктов, при атеросклерозе – печени и щитовидной железы с нарушением метаболизма липидов» [31, стр. 574]. Клинические исследования показывают наряду с предшествующими ВСС нейрогенными кардиологическими изменениями нарастающие нарушения органов эндокринной системы и проявления висцеральной патологии.

Необходимо подчеркнуть значение изменений при ВСС центральной нервной системы [3, 6-9, 11-15, 19, 20, 26, 34, 43, 44, 53-61, 72-74, 78, 80, 86]. Внезапное нарушение кровообращения при возникновении фибрилляции миокарда неминуемо сказывается на состоянии головного мозга и вместе с тем определяются его предшествовавшие изменения. При изучении гипоталамуса обнаруживаются окружающие его участки энцефалолизиса, а при биохимических исследованиях выявлено резкое возрастание количества адреналина. Его содержание в норме составляет 6% от всех катехоламинов. Вместе с тем содержание норадреналина и ДОФА падает. Увеличение в тканях адреналина, как известно, способствует ускоренному выходу натрия из клеток в межклеточное пространство. Это усугубляет отек мозга, в значительной степени обусловленный дистонией его микроциркуляторного русла. Дистония сосудов может быть связана со снижением содержания в тканях норадреналина, оказывающего прямое влияние на тонус сосудистой стенки. В части случаев ВСС отмечается бессимптомность ИБС вследствие частичной деафферентации сердца.

Предшествующие ВСС нарастающие возрастные нарушения нервной системы вызывают нейродистрофические изменения тканей организма, способствуя развитию висцеральной патологии. Комбинация гистохимических и физиологических исследований полосок миокарда, проведенная Р.И.Абрайтисом и Р.А.Стропусом [1], показала, что сила изометрического сокращения миоцитов при ВСС резко возрастает в связи с увеличением их адренореактивности. Эти наблюдения свидетельствуют о том что уменьшение медиаторов в симпатических сплетениях сопровождается увеличением реакции адренорецепторов кардиомиоцитов к катехоламинам, циркулирующим в крови. Наибольшее падение плотности адренергических нервных сплетений миокарда было обнаружено у внезапно умерших при алкогольной кардиомиопатии. У них в мозговом веществе надпочечников определялось высокое содержание катехоламинов (в 39,2 %

клеток медуллы).

По определению В.П.Реутова [35-39, 60], внесшего ценные данные в анализ сущности ВСС, основой жизнедеятельности являются циклические (периодические) процессы, развивающиеся во времени (ритмы) и в пространстве (спиралевидные структуры). Их нарушения приводят к патологиям различного генеза и поэтому ВСС характеризуется остановкой регуляторных циклических процессов в сердце и мозге, а мишенями повреждения становятся основания ДНК и РНК, белки и ненасыщенные жирные кислоты – основные структуры жизнедеятельности организма на молекулярном уровне. При ИБС в нервных ганглиях сердца увеличивается экспрессия NOS. При нарастании дегенеративных процессов доля NADPH – позитивных нейронов в сердечных ганглиях с возрастом непрерывно снижается. Таким образом, NO модулирует передачу нейрогенных влияний на органы-мишени на уровне нервных ганглиев и нейротканевых контактов. Диоксид азота, образующийся при нарушениях циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала, может быть причиной разрушения адренергических волокон, особенно в местах бифуркации сосудов и способствовать возрастной десимпатизации клеток сердца. Эффекты NO особенно выражены в тех областях мозга, которые контролируют симпатическую активность и влияние блуждающих нервов.

Возникает вопрос – какие причины могут лежать в основе возникновения инволюции адренергических сплетений сердца? Здесь вновь следует обратиться к анализу содержания оксида азота в тканях организма. Считается, что возбуждающая аминокислота глутамат и оксид азота (NO) с его продуктами метаболизма (нитритными ионами и др.) играют важную роль как при физиологических состояниях, сопровождающихся активацией растворимой гемсодержащей гуанилатциклазы, так и в результате гибели нейронов при инсультах, черепно-мозговых травмах и нейродегенеративных изменениях сосудов. Так как оксид азота выделяется эндотелием на протяжении всей жизни, а кислород и супероксидный анион-радикал являются соединениями, находящимися в непосредственной близости с NO, следует признать, что пероксинитриты, NO_2 и OH-радикалы возникают преимущественно в тех областях сосудов, где есть турбулентное движение крови и большое напряжение эндотелия сосудов. Циклы оксида азота и супероксидного анион-радикала в зрелом и пожилом возрасте нарушаются, вследствие чего возникают условия для формирования атеросклеротических бляшек. Вместе с тем, пока в стенке сосудов сохраняются нервные волокна, выделяющие норадреналин и другие ме-

диаторы, являющиеся фенолами биологического происхождения, атеросклеротические бляшки развиваются медленно, поскольку биофенолы являются антиоксидантами, обладающими антирадикальными свойствами. По мере нарастания инволюции адренергических нервных волокон и снижения содержания медиаторов-биофенолов, в интимае сосудов образование атеросклеротических бляшек активируется. Прекращение выделения норадреналина из претерпевающих инволюцию симпатических нервных волокон способствует стимуляции деструктивных изменений сосудистой стенки.

Изучение иммуноцитохимическими методами синтазы оксида азота производилось нами в ганглиях сердца. Как известно, перичеселлюлярные аппараты, окружающие внутрисердечные нейроны, образованы в основном терминалями преганглионарных парасимпатических волокон. Нашими исследованиями внутрисердечных нейронов человека было показано, что NOS/NADPH-диафораза в них обычно локализована с ацетилхолинэстеразой.

Известно, что наиболее высокому риску ВСС подвержены пациенты с ИБС и различными кардиомиопатиями (дилатационной, гипертрофической, воспалительными, аритмогенной дисплазией ПЖ) [6, 41, 42]. Особое место занимают так называемые бессимптомные ИБС(45, 46). Несмотря на патогенетические различия всего спектра кардиологических заболеваний, ведущих к ВСС, все их объединяет появление на определенном этапе морфофункциональных повреждений миокарда, которые могут быть стабильными (постинфарктный кардиосклероз, фиброз) или преходящими (ишемия), очаговыми или диффузными. По периметру рубцовых и фиброзных участков миокарда формируются зоны гетерогенного электрофизиологического ответа и аберрантной проводимости, которые усугубляются на фоне преходящей ишемии и нарушений симпатической иннервации миокарда, а также рецепторных окончаний [35, 60]. Оценка состояния морфофункциональных процессов (сократимости, перфузии, склерозирования, ишемии, гibernации, иннервации), параллельное или последовательное ухудшение которых приводит к жизнеугрожающим желудочковым аритмиям, – основная цель диагностической визуализации с помощью радионуклидных методов. Наряду с визуализацией клеточных и молекулярных процессов *in vivo*, методы радионуклидной кардиологии характеризуются высокой воспроизводимостью, позволяющей конкретно оценивать указанные процессы в динамике и подтвердившей серьезные изменения при ВСС симпатической нервной системы и афферентных окончаний.

Оценка сократительной функции миокарда часто проводится при помощи эхокардиографии. Долгое время именно радионуклидная вентрикулография с мечеными эритроцитами была золотым стандартом среди неинвазивных методов в оценке нарушений локальной и глобальной сократимости обоих желудочков. Современный метод радионуклидной томовентрикулографии (РТВГ), синхронизированной с ЭКГ, позволяет получить исчерпывающую информацию о ФВ, локальной сократимости, объемных, скоростных и временных показателях ЛЖ и ПЖ, включая точный анализ параметров их диастолической функции, а также построение фазовых полярных карт и гистограмм, отражающих последовательность сокращения сегментов желудочков. Это позволяет визуализировать участки как внутрижелудочковой, так и межжелудочковой диссинхронии [4, 5, 40, 41]. Если оценка сократительной функции миокарда не составляет большого труда для современных видов функциональной лучевой диагностики, то в визуализации более тонких морфофункциональных повреждений миокарда возможности методов ядерной кардиологии являются уникальными.

Радионуклидные перфузионные исследования миокарда с помощью однофотонной (ОЭКТ) и позитронной (ПЭТ) эмиссионной томографии, позволяют выявлять стабильные (постинфарктный кардиосклероз, фиброз) и преходящие (ишемия) нарушения перфузии миокарда, являющихся важными факторами аритмогенеза (рис. 6-8). Ключевым преимуществом этих методик является конкретное определение нарушений клеточной перфузии, поскольку все радиофармпрепараты, используемые при этих исследованиях (^{99m}Tc -МИБИ для ОЭКТ, ^{13}N -аммоний, ^{82}Rb -хлорид, ^{18}F -фторпиридаз для ПЭТ), проникают через мембрану неповрежденных кардиомиоцитов [4, 45]. Основное значение при определении тактики лечения пациента с высоким риском ВСС имеет оценка жизнеспособности миокарда при хронической или острой ишемии, то есть выявление зон гибернированного или станированного миокарда, который в результате успешного вмешательства может восстановить не только свою функцию, но и электрическую стабильность [41, 42]. Как правило, такие жизнеспособные участки миокарда характеризуются нарушением клеточной перфузии (по данным ОЭКТ с МИБИ или ПЭТ с аммонием) при сохранном метаболизме глюкозы по данным ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Следует отметить представления о ВСС Л.В.Кактурского [20], оценивающего значение при ИБС реперфузии ишемизированного миокарда, как фактора стимуляции фибрилляции миокарда в результате высвобождения из зоны ишемии аритмогенных субстанций.

Наиболее ранним процессом, ведущим к жизнеугрожающим аритмиям, является нарушение симпатической иннервации миокарда [35, 43]. Ядерная кардиология располагает неинвазивными методами визуализации плотности интактных адренергических терминалей в миокарде, с помощью меченых радионуклидами аналогов норадреналина. Для сцинтиграфии и ОЭКТ используется мета-йод-бензил-гуанидин, меченый йодом-123 (^{123}I -МИБГ); для ПЭТ разработано множество РФП с аналогичным механизмом действия (^{11}C -гидроксизефедрин, ^{18}F -фтордофамин, ^{18}F -фторметараминол). Высокая прогностическая ценность этих нейротропных радионуклидных методов была продемонстрирована во многих клинических исследованиях, наиболее крупным из которых является ADMIRE-HF [92]. Основным критерием нарушения симпатической активности миокарда является снижение коэффициента HMR на планарных сцинтиграммах; нарушения локальной симпатической активности проявляются локальными дефектами накопления МИБГ в миокарде, отражающими зоны денервации. Визуализация указанных сцинтиграфических маркеров является строгим предиктором повышенного риска ВСС у различных категорий пациентов даже при нормальной или умеренно сниженной фракцией выброса ЛЖ [41]. Особую роль приобретает сопоставление данных перфузионных и нейротропных радионуклидных исследований при заболеваниях с высоким риском ВСС. Так при ГКМП и ДКМП отмечаются локальные и глобальные нарушения симпатической активности при относительно сохранной перфузии. У больных коронарным атеросклерозом повреждения симпатических сплетений выявляются уже при начальной стадии ишемии миокарда, а процесс реиннервации миокарда после острого инфаркта значительно замедлен по сравнению с восстановлением перфузии. Таким образом, радионуклидные методы предоставляют возможности определения степени адаптационно-трофических влияний на иннервацию миокарда при различных видах сердечно-сосудистой патологии.

Переходя к обсуждению результатов морфофункциональных исследований ВСС, необходимо отметить, что в Кардиокомплексе установлена аналогия изменений гистохимических показателей плотности адренергических сплетений миокарда при сопоставлении со спектральным анализом вариабельности сердечного ритма. В Отделе новых методов диагностики под руководством проф. А.Н.Рогозы изучались возрастные изменения нервной регуляции кровеносных сосудов в сочетании с морфологическими исследованиями [40, 60]. При посредстве ультразвуковых методов выявлялись ранние поражения стенок сонных

артерий. Применялись неинвазивные способы определения жесткости (ригидности) магистральных артерий, внедрялось автоматизированное решение нового алгоритма для оперативности получения результатов. В результате изучения барорефлекторной регуляции артерий выявлено, что у 35-70-летних пациентов, страдающих мягкой формой ГБ при сочетании с атеросклеротическими поражениями сонных артерий, происходит ослабление синокаротидного барорефлекса и увеличение вариабельности суточного ритма артериального давления. Проводились пробы Вальсальвы путем сопоставления результатов барорефлексов с показателями артериального давления и частоты сердечных сокращений [3]. Осуществлялись исследования время-частотного спектрального анализа вариабельности сердечного ритма в норме и при ИБС. Работы проводились на больных при ГБ и атеросклерозе, а также в случаях нейрокардиогенного синкопе. При умеренной форме ГБ у пациентов определялись отрицательные возрастные корреляционные связи между вариабельностью артериального давления и эффективностью синокаротидного барорефлекса. Работами С.П. Голицына и А.Н. Рогозы (3) было установлено, что дефицит симпатического звена регуляции сердечно-сосудистой системы, проявляющийся наличием зон десимпатизации миокарда, и нарушения афферентной иннервации наблюдается у большинства больных вазовагальными обмороками. После 35-40-летнего возраста у больных нарастает снижение барорефлекторной активности и возникают нарушения системы мозг-сердце. Особенности раннего возникновения нейрогенных нарушений при сердечных заболеваниях, обнаруженные при нейростохимических исследованиях нервной трофики сердечно-сосудистой системы в онтогенезе, получили подтверждение при анализе возрастных изменений вариабельности сердечного ритма [47]. Это позволяет разрабатывать углубленное изучение изменений системы мозг-сердце, предшествующих ВСС при учете высоких социальных нагрузок окружающей среды. Необходимо подчеркнуть, что при ВСС, как правило, имеют место нарушения центральной нервной системы и сочетанные висцеральные заболевания. Эмоциональные напряжения могут усугубляться воздействиями алкоголя и последствиями курения. Наряду с доминирующей причиной фибрилляции миокарда (более, чем в 90 % случаев предшествующей ВСС), иногда развивается так называемая «мозговая сердечная смерть». Среди множества причин ВСС, как можно судить по многочисленным работам последних лет, выделяются сочетанные с сердечными заболеваниями морфофункциональные изменения ЦНС, особенно гипоталамо-гипофизарной сис-

темы. Изменения вегетативной нервной системы приводят к возрастающим нарушениям нервной трофики тканей внутренних органов и состояния эндокринной системы [2, 6, 9, 11, 16, 20, 29-34, 47, 57, 68, 71, 75, 78-80, 86]. В «Морфологических ведомостях» были отображены сведения о возрастных преобразованиях организма человека, в онтогенезе, начиная с пренатального развития. В 2012 г. (№3) были описаны возрастные изменения нервной трофики, в 2014 (№1) показаны морфофункциональные изменения нервных сплетений миокарда в онтогенезе, предшествующие ВСС.

Следует отметить что само определение **внезапная** сердечная смерть является относительным и характеризует неожиданное возникновение фибрилляции сердца, в то время как нарастание трагических изменений тканей сердца и процесс подготовки к наступлению смерти несомненно составляет несколько часов. При вскрытии внезапно умерших, в рефлексогенных синокаротидных зонах сердца, как правило, выявляются происходившие определенное время не только реактивные, но и дегенеративные изменения миелиновых волокон и рецепторов. Эти процессы начинаются не менее, чем за 48 часов до наступления «внезапной» смерти и наступлению у погибших фибрилляции миокарда. Внезапность – неожиданность смерти, разумеется, связана с недостаточностью знания предвещающих ее симптомов и в этой области необходимо установить признаки, предупреждающие трагическое событие при определенных заболеваниях людей, преимущественно пожилого возраста, но наблюдающихся и у молодых. Медикам следует предупредить представителей населения, работающих в особых специальных условиях, о симптомах возможного возникновения ВСС и рекомендовать им периодическое обследование. Здесь предстоит трудная работа в отношении численности охвата населения и его ориентации на необходимость регулярного профилактического осмотра в медицинских учреждениях. Таким образом, существует социальная - организационная подоплека предотвращения ВСС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Как установлено кардиологами в результате дискуссий на симпозиумах и в последних публикациях, существенное значение в генезе ВСС имеет усложнение кардиологических заболеваний при наличии социального напряжения и в процессе развития усугубляющихся возрастных нейродистрофических изменений организма [6, 8, 9, 10, 14, 16, 20, 22, 27, 31, 41, 48, 56, 58, 71, 79, 89, 99].

При анализе возрастных особенностей наступления ВСС Было необходимо учитывать, что ее частота, начиная с середины четвертого десятилетия жизни, роковым образом начинает

увеличиваться. Если у людей до 40-летнего возраста ВСС наблюдается менее, чем в 6 % случаев, в возрасте от 50 до 60 лет количество ВСС возрастает в пять раз, а к 70-летию регистрируется около половины всех происходящих ВСС. Возникает вывод о связи увеличения частоты ВСС у пожилых и старых людей с установленным морфофункциональными исследованиями феноменом ранней возрастной инволюции симпатических нервных сплетений тканей сердца [46, 54] и в соответствии с законом денервации Кеннона [19, 69-71] о повышении их чувствительности к гуморальным факторам. Нарастания чувствительности десимпатизированных структур - миокарда, проводящей системы сердца и сосудов, особенно при прогрессировании ИБС, приближается с возрастом к критическому состоянию, грозящему внезапным возникновением фибрилляции сердца. Эти обстоятельства в комплексе с проявлениями наследственных изменений организма и принимая внимание состояние ЦНС несомненно следует учитывать кардиологам. Следует учитывать возможность возникновения ВСС при бессимптомной ишемической болезни сердца [44, 45]. При завершении международной конференции «Общественно доступная дефибрилляция и профилактика внезапной сердечной смерти» (2006) была принята резолюция, включавшая конкретные меры по предотвращению ВСС [58]. Глобальной задачей национальных систем здравоохранения является достижение эффективности активного оживления погибающих при ВСС не менее, чем в 60 % случаев.

С целью профилактики ВСС необходимо разработать практичный способ лабораторного определения у пациентов состояния симпатической нервной системы. Для диагностики критических нарушений состояния нервной системы следует расширить разработку способов профилактики ВСС, в частности, у пациентов с выраженным нарушением систолической функции ЛЖ. При фракции выброса ЛЖ $\leq 35\%$ имплантация кардиовертера-дефибриллятора позволяет достоверно увеличить выживаемость. К сожалению, до 70% случаев, ВСС приходится на пациентов с ФВ $>35\%$, и многим из них, согласно соответствующим рекомендациям, имплантация ИКД не показана. Эта ситуация заставляет настойчиво искать наиболее достоверные предикторы ВСС и использовать новые диагностические методы, включая анализы состояния нервной регуляции сердечно-сосудистой системы при посредстве радионуклидной диагностики с нейротропными препаратами.

Таким образом, актуальной перспективой дальнейшего изучения нейрогенной природы ВСС и поиска способов ее предупреждения является

развитие углубленной диагностики нейрогуморальной регуляции сердца в возрастном аспекте и разработка способов лечения пациентов применением антиаритмических препаратов и других лечебных средств. Проблемой первостепенной важности являются углубленные исследования процессов нарушений нейрососудистых отношений, включая анализ афферентной иннервации тканей у пациентов пожилого и старческого возраста. В перспективе рекомендуются дальнейшие активные исследования методов предотвращения ранних возрастных изменений нервной трофики и внутренних органов и эндокринной системы, в частности десимпатизации тканей и висцеральных нейрососудистых изменений для профилактики состояний, угрожающих ВСС. Закономерная профилактика ВСС заключается в здоровом образе жизни с соблюдением рационального и умеренного питания и категорическим исключением вредных привычек. Исходя из существенного для продления жизни значения жизнерадостного эмоционального состояния следует сохранять постоянное стремление к активной работе и учитывать необходимость систематических физических нагрузок.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Абрайтис Р.И., Стропус Р.А. О перспективах изучения контрактильности миокарда на секционном материале человека. Бюлл. эксп. биол. и мед. 1981, т. 91, № 1, с. 6-7.
2. Акоев Г.Н., Чалисова Н.И. Нейро-трофическая регуляция нервной ткани. СПб, Изд. Наука, 1997, 149 с.
3. Альбицкая К.В., Кучинская Е.А., Хеймец Г.И., Лоладзе Н.В., Певзнер А.В., Рогоза А.Н., Самойленко Л.Г., Голицин С.П. Состояние симпатической иннервации миокарда по данным сцинтиграфии с ^{123}I -метайодбензлгуанидином у пациентов с вазовагальными обмороками. Вестник аритмологии, 2007, № 50, с. 11-16.
4. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Томографические методы диагностики при оценке перфузии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2011, 3, с. 5-20.
5. Аншелес А.А., Щиголева Я.В., Сергиенко В.Б. и др. Особенности перфузии и симпатической иннервации миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Кардиологический вестник, 2016, 1, с. 24-33
6. Ардашев А.В., Шляхто В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. Клиническая практика. 2012, 4, 5-94.

- 7.Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М, Медиа Медика, 2000.
- 8.Бойцов С.А., Никулина И.Н., Якушин С.С. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ИБС: распространенность, выявляемость и проблемы статистического учета. Российский кардиологический журнал, 2011, 2, с.50-64.
9. Бокерия Л.А., Ревитшвили А.Ш., Неминуший Н.М. Внезапная сердечная смерть. М., ГЗО-ТАР-Медиа, 2011, 272 с.
- 10.Васильев В.Н., Чугунов В.С. Симпатико-адреналовая активность при различных функциональных состояниях человека. М. Медицина. 1985, 270 с.
- 11.Внезапная сердечная смерть. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. Клиническая практика. 2012, 4, 5-94.
- 12.Внезапная смерть. Материалы 1-го советско-американского симпозиума 3-7 октября 1977 г., Ялта, изд. Медицина, Москва, 1980, 383 с.
- 13.Внезапная смерть. Материалы 2-го советско-американского симпозиума 6-8 декабря 1979 г., Индианополис (США), изд. Медицина. Москва, 1982, 302 с.
- 14.Внезапная смерть. Материалы 3-го советско-американского симпозиума 28-30 июня 1982 г., Каунас, изд. Мокслас, Вильнюс, 1984, 375 с.
- 15.Внезапная смерть. Материалы 4-го советско-американского симпозиума 7-10 апреля 1985 г., Бирмингем, Алабама, изд. Мокслас, Вильнюс, 1987, 198 с.
16. Говырин В.А. Трофическая функция симпатических нервов и скелетных мышц. Изд. Наука, Л, 1967, с. 11.
- 17.Догель А.С. Старость и смерть. Петроград, 1922, 127 с.
- 18.Иркин О.И. Внезапная сердечная смерть: догоспитальный этап помощи. Медицина неотложных состояний, 2006, 4(5), с.37-41).
- 19.Каде А. З. Значение симпатизирующих структур вентролатеральной области продолговатого мозга в регуляции деятельности сердца. Физиол. журнал, 1992, 77, № 3, с. 59-71
- 20.Кактурский Л.В. Внезапная сердечная смерть (клиническая морфология). М, 2000, 124 с.
- 21.Кеннон В., Розенблют А. Повышение чувствительности денервированных структур. М, Изд-во. иностр. литер., 1951, 262 с.
- 22.Козловская И.Ю., Шитов В.Н., Самойленко Л.Е. и др. Нарушения симпатической иннервации сердца у больных острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. Кардиология, 2004, 7, 46-52.
- 23.Коркошко О.В. Сердечно-сосудистая система и возраст. Медицина, М., 1983, 797 с.
- 24.Крохина Е.М. Функциональная морфология и гистохимия вегетативной иннервации сердца. Л., Изд. Наука, 1984, 170 с.
- 25.Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Л.: Медгиз, 1950, 751 с.
- 26.Лепехина Л.М. Адаптационно-трофическое влияние шейных симпатических ганглиев. Л. Изд. Наука, 1984, 213 с.
- 27.Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца. М, Медицина, 1985, 192 с.
- 28.Миролюбов Л.М. Пороки сердца у новорожденных (диагностика и лечение). Казань, Изд-во. Казанск. медуниверситета. 2002, 55 с. 18.
- 29.Мотавкин П.А. Бахтинов А.П. Интраспинальный орган человека. Арх.анат., 1990, 10.
- 30.Мотавкин П.А. Черток В.М., Ломакин А.В., Пиголкина Е.Ю. Возрастные изменения нервного аппарата сосудов головного и спинного мозга. Судебно-медицинская экспертиза. 2012, 3, с.27-30.
- 31.Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М., Медицина, 1965, 615 с.
- 32.Ноздрачев А.Д., Маслюков П.М. Возрастное развитие автономных ганглиев. СПб, Информ-Навигатор, 2014, 320 с.
- 33.Погосова Г.В. Депрессия – фактор развития ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. 10 лет научного поиска. Кардиология. 2012, 12, с.4-11.
- 34.Резван В.В., Стрижова Н.В., Тарасов А.В. Современные подходы к решению проблемы внезапной сердечной смерти. Редакция Л.И.Дворецкого, М., ГОЭТАР-Медиа, 2015, 96 с.
- 35.Реутов В.П., Ажиба Я.И., Каюшин Л.П. Изучение методом электронного парамагнитного резонанса продуктов взаимодействия окислов азота с некоторыми органическими соединениями. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1978. №9. С.299-303.
- 36.Реутов В.П., Орлов С.Н. Физиологическое значение гуанилатциклазы и роль окиси азота и нитросоединений в регуляции активности этого фермента. Физиология человека. 1993. Т. 19. №1. С. 124-137.
- 37.Реутов В.П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих. Успехи биологической химии. 1995. Т.35. С. 189-228.
- 38.Реутов В.П. Цикл оксида азота и принцип цикличности. Биохимия. 2002 67, 3. с.353-376.
- 37Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С. Проблемы оксида азота и цикличности в биологии и медицине. Успехи современной биологии. 2005. Т. 125. № 1. С. 41-65
- 39.Реутов В.П., Охотин В.Е., Шуклин А.В. и др. Оксид азота (NO) и цикл NO в миокарде: молекулярные, биохимические и физиологические

- аспекты. Успехи физиологических наук. 2007. Т.38. №4. С.39-58.
- 40.Рогоза А.Н.,Бабаев А.А.,Панфилов В.В.,Атьков О.Ю. Барорецепторная регуляция у здоровых лиц и больных гипертонической болезнью. Кардиология, 2000, 4, с.40-45. 41.Сергиенко, В.Б.Самойленко Л.Е.. Радионуклидная диагностика состояния симпатической иннервации миокарда. Кардиол. Вестник, 2006, 2,43-51.
- 42.Сергиенко, В.Б.Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика с нейротропными препаратами. М. Инфра-М. 2014, 112 с.
- 43.Свищев А.В., Сиротинская Ф.З. Архив патологии, 1978, 10, с. 14-18.
- 44.Строжаков Г.И., Горбаченков А.А. Руководство по кардиологии, 2008, том 1, Глава 14.
- 45.Сыркин А.Л., Дроздов Д.В. Бессимптомная ишемия миокарда. М, ПКВ, 1991, 106-111.
- 46.Сыркин А.Л.,Новикова Н.А.,Терехин С.А. Острый коронарный синдром. Гриф УМО по медицинскому образованию. М. МИА, 2010,440 с.
- 47.Тарский Н.А., Швалев В.Н., Салтыков С.Ю. и др. Особенности время-частотного спектрального анализа сердечного ритма у здоровых лиц и больных с артериальной гипертензией при проведении ортостатической пробы. Кардиология, 2000,4,с. 40-45
- 48.Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни. Л.,Наука,1988, 238 с.
- 49.Чазов Е..И.Дизрегуляция и гиперреактивностью организма как факторы формирования болезни. Кардиол. Вестник, 2006, том I (III), 1, с.5-9
- 50.Челышев Ю.А. Трофическая функция чувствительных нейронов. Дисс. докт. мед. наук, Казань, 1983, 618 с.
- 51.Черток В.М., Пиголкин Ю.И., Мотавкин П.А. Холинергическая и адренергическая иннервация внутримозговых артерий человека в онтогенезе // Арх. анат., гистол. и эмбриол. 1983. Т. 84, 2. с. 22-29.
- 52.Черток В.М.,Коцюба А.Е.Эндотелиальный (интимальный) механизм регуляции мозговой гемодинамики: трансформация взглядов. Тихоокеанский мед.журн, 2012,2, 17-26.
- 53.Швалев В.Н. Некоторые морфологические основания учения о трофической функции нервной системы. Арх. анат., гистол. и эмбриол. 1971, 62, 8, с.8-29.
- 54.Швалев В.Н., Аникин А.Ю. Адренергические нервные сплетения сердца при экспериментальной фибрилляции желудочков. Кардиология, 1985,25, 9, с. 120-122.
- 55.Швалев В.Н., Сосунов А.А. Этапность преобразований вегетативной нервной системы в онтогенезе. Арх. анат., гистол. и эмбриол. 1989,66, 5, с.5-17.
- 56.Швалев В.Н., Сосунов А.А.,Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. М Наука, 1992, 366 с.
- 57.Швалев В.Н., Тарский Н.А. Феномен ранней возрастной инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы. Кардиология, 2001, 2, с. 10-14.
- 58.Швалев В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н.,. и соавт. Анализ возрастных изменений нервной трофики сердечно-сосудистой системы в норме и условиях патологии. Морфологические ведомости. 2012. № 3: 6-12.
- 59.Швалев В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н.,Сергиенко, А.А.Сосунов, Ковалев В.П. Морфофункциональные исследования нейрогенной природы заболеваний сердечно-сосудистой системы. Морфологические ведомости,2014, № 1,с.6-20.
- 60.Швалев В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н.,Сергиенко В.Б, Аншелес ,Ковалев В.П. Развитие современных представлений о нейрогенной природе кардиологических заболеваний. Тихоокеанский мед. журнал 2014, № 10,с. 10-14.
- 61.Шевелева В.С. Эволюция функции симпатических ганглиев в онтогенезе. Л Наука, 1977,438 с.
- 62.Шуматов В.Б Профилактика и борьба с внезапной сердечной смертью на догоспитальном этапе. Новые достижения и перспективы. Анналы аритмологии, 2006, № 6, 36-38.
- 63.Шуматов В.Б, Кривелевич Е.Б. Социально-медицинские аспекты рождаемости населения в Приморском крае. Тихоокеанский мед. журнал, 2014, № 1,5-9.
- 64.Albert C.M., Chac C.U., Grodstein at al., Prospective of sudden cardiac death among women in the United States. Circulation, 2003, 107. 2096-2101.
- 65.Andrews T.I. Autonomic nervous sysnem as a model of neuronal aging the role of target tissues and neurothrophic factors. Microsc, Res, Tech. 1996> Stp.1>35(1). 2-19
- 66.Ardell J.L.,Massari V.J.Parasympathetic control of the heart. III Neuropeptide Y-immunoreactive nerve terminals synapse on three populations of negative chronotropic vagal preganglionic neurons. J. Fppl. Phisiol. 2004, v.96, 2279-2287.
67. Armstrong A., Ryu Y.K., Chieco D., Kuruvilla R. Frizzled 3 is required for neurogenesis and target innervation during sympathetic nervous system development. J. Neurosci. 2011. № 31(7): 2371-2381. PMID: 3046637.
- 68.Barron H.V., Lesh M.D. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Am.Cjll. Cardiol. 1996, 27 (5), 1053-1060.
- 69.Bengel F.M., Permanttter B. Ungerer et al. Alterations on the sympathenic nerve system and metabolic performans of the cardiomyopathic heart. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002, 29(2), 198-202.

70. Bulow H.P., Stahl F., Lauer B et al. Alterations of myocardial presynaptic sympathetic innervation in patients with multi-vessel coronary artery disease but without history of myocardial infarction. *Nucl. Med. Commun.*, 2003, 24(3), 233-239.
71. Burgalova M., Sergienko I., Gabrusenco S.V. Sympathetic innervation abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Med* 2003, 162: 1024.
72. Cannon W.B. and Lissak R. Evidence for adrenaline in adrenergic neurons. *Amer. J. Physiol.* 1939, 125, 765-777.
73. Cannon W.B. and Rosenbluth A. The sensitization of a sympathetic ganglion by preganglionic denervation. *Amer. J. Physiol.* 1936, 116, 408-4016
74. Cannon W.B. and Rosenbluth A. und Garcia Ramos J. Sensibilización de las neuronas espinales por denervación parcial. *Arch. Inst. N. Cardiol. Mex.* 1945, 15, 327-348.
75. Cohn P.F. *Mod. Conc. cardiovasc. Dis.* 1981, Vol. 50, p. 55-60.
76. Han J., Moov D.H., Kim Y.H. Regional cardiac sympathetic denervation and systolic compression of a septal perforator branch in a sudden death survivor with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Nucl Med* 2002, 27 (6), 434-437.
77. Emanuilov A.I., Korzina M.B., Archakova L.I., Novakovskaya S.A., et al. Development of the NADPH-diaphorase-positive neurons in the sympathetic ganglia. *Ann Anat.* 2008. № 190(6): 516-524.
78. Fukuchi M, Hussain SNA, Giaid A. Heterogeneous Expression and Activity of Endothelial and Inducible Nitric Oxide Synthases in End-Stage Human Heart Failure. Their Relation to Lesion Site and β -Adrenergic Receptor Therapy. *Circulation.*, 1998, v. 98, №2, p. 132-139.
79. Gill J.S., Hunter G.J. Gane G. et al. Heterogeneity of the human myocardial sympathetic innervation: in vivo demonstration by iodine 123-labeled meta-iodobenzylguanidine scintigraphy. *Am. Heart J.*, 1993, 126 (2), 390-398.
80. Goldberger J.J., Cain M.E., Hohnloser S.H. et al. American Heart Association; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 2008; 118 (14), 1497-1518
81. Goldstein D.s., Hoimes C., Cifflon R.O. 3rd et al. Sympathetic cardioneuropathy in dysautonomias. *N Engl J Med* 1997, 336 (10), 696-702.
82. Guski H., Shvaley V.N., Kapelko V.I. Studies on the neurogenic pathogenesis of cardiomyopathy. II Florence Meeting on advances in cardiomyopathies. Florence, Italy, April 1997, 26, p. 24.
83. Inoue H., Zipes D.P. Result of sympathetic denervation in the canine heart: supersensitivity that may be arrhythmogenic. *Circulation*, 1987, 75 (4), 877-887
84. Joseph J., Gilbert E.M. The sympathetic nervous system in chronic heart failure. *Prog. Cardiovas. Dis.* 1998, 41(1 Suppl 1), 9-16.
85. Yu M., Bozek J., Lamou M. et al/ LMI 195PET imaging in evaluation of regional cardiac sympathetic denervation and its potential role in antiarrhythmic drug treatment. *Eur J Nucl Med Imaging* 2012, 39, (12), 1910-1919.
86. Levantini G., Scarano M., Marfisi R. et al. Meta-analysis of effect of statin treatment on risk of sudden death. *Amer. J. Cardiol.* 2007, 100 (11) 1644-1650.
87. Maron B.J., Doerer J.J. Haas T.S. Sudden death in young competitive athletes: analysis of 1866 death in the United States. 1980-2006.
88. Matheja P., Schafer M., Weckeser M. et al. Imaging sympathetic innervation. *Q. J. Nucl. Med.*, 1999, 43(3), 281-290.
89. Mitrani R.D., Klein L.S., Miles W.M. et al. Regional cardiac sympathetic denervation in patients with ventricular tachycardia in the absence of coronary artery disease. *J Fv Coll Cardiol* 1993, 22(5), 1344-1353.
90. Myerburg R.J. Sudden cardiac death: epidemiology, causes and mechanisms. *Cardiology*, 1987, 74, Suppl 2: 2-9.
91. Nanaev A.K., Shvaley V.N., Koslova M.V., Rukosuev V.S. Immunohistochemical investigation of autoantibodies to nerve fibres in cardiomyopathy. *Zentralbl. Pathol.* 1991, 137, 405-408.
92. Narula J., Gerson M., Thomas G.S. et al. (1)(2) (3) I-MIBG Imaging for Prediction of Mortality and Potentially Fatal Events in Heart Failure: The ADMIRE-HEX Study. *J Nucl Med.* 2015, 56(7): 1011-1018.
93. Nonidez J.F. Studies on the innervation of the heart. 1. Distribution of the cardiac nerves with special reference to the identification of the sympathetic and parasympathetic postganglions. *Amer. J. anat.*, 1937, v. 61, p. 203-231.
94. Ostadal B., Nagano M., Takeda N., Dhalla N.S. The developing Heart. Lippincott-Raven Publ. Philadelphia, New York, 1997, 501 p.
95. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015, 36 (41): 2793-2867.
96. Robertson D., Biaggioni I. Disorders of the autonomic nervous system. Harwood Acad. Publ.

GmbH, 1995.

97. Rodriguez L-M, de Chillou C, Schlapfer J. Age at onset and gender of patients with different types of supraventricular tachycardias. *Am J Cardiol* 1992, 70, 1213-1215.

98. Rosenbluth A, Cannon W.B. The effects of preganglionic denervation on the superior cervical ganglion. *Amer. J. Physiol.* 1939, 125, 276-289.

99. Shvaley V.N., Vikchert A.M., Stropus R.A. et al. Changes in neural and humoral mechanisms of the heart in sudden death due to myocardial abnormalities. *JACC*, 1986, Vol.8, No. 1, p. 55A - 64 A.

100. Schmidt R.E. Age-related sympathetic ganglionic neuropathology: human pathology and animal models. *Auton Neurosci.* 2002. № 96(1): 63-72.

101. Schwartz P. J. The autonomic nervous system and sudden death. *Eur Heart J.* 1998, 19 Suppl. F: f72-80.

102. Seals D.R., Esler M.D. Human ageing and the sympathoadrenal system. *J Physiol.* 2000. № 528(Pt 3): 407-17. PMID: 2270159.

103. Shimizu M., Into H., Yamaguchi M. et al. Heterogeneity of cardiac sympathetic nerve activity and systolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2002, 43 (1), 15-20.

104. Sosunov A.A. Shvaley V.N. New information about interrelations of intracardiac nervous ganglionic elements with different mediators and their changes in experimental myocardial infarction. *Sudden cardiac death. Publ. house of the hungarian frfd. of sciences. Budapest*, 1984, p.275-279.

105. Sosunov A.A. Shvaley V.N., Guski H., Hamdorf G., Cervos-Navarro J. Ultrastructure of ganglion stellatum in aging and chronic hypoxie. *Russian-Germ. Symp. Russian Peoples Friendship University, Moscow*, 1995, p.82-85.

106. Svalovas V. *Januste ir sirdis. Vilnius « Mokslas»*, 1985, 142.

107. Tipre D.N., Goldstein D.S. Cardiac and extracardiac sympathetic denervation in Parkinsons disease with ortostatic hypotension and in pure autonomic failure. *J Nucl Med*, 2005, 46 (11), 1775-1781.

108. Wakabayashi T., Nacata T., Hashimoto F. et al. Fssesment of underlying etiology and cardiac sympathetic innervation to identify patients at high risk of cardiac death. *J. Nucl. Med.* 2001, 42 (12) 1757-1767.

109. Wieland D.M., Wu J., Brown L.E. et al. Radiolabeled adrenergi neuron-bloking agents: adrenomedullary imaging with [1311] iodobenzylguanidine. *J. Nucl. Med.* 1980, 21(4): 349-353. 110. Zanzinger J. Role of nitric oxide in the neural control of cardiovascular function. *Cardiovasc. Res.* 1999. № 43(3): 639-49.

111. Zipes D.R., Gilmour R.F., Martins J.B., Ruff R. Autonomic nervous system and sudden death. In *Sudden death. Hague-Boston-London*, 1980, p.156-162

112. Zipes D.R., Wellens H.J. Sudden cardiac death. *Circulation*, 1998, 98, 2334-2351.

Авторская справка:

1. Швалеv Вадим Николаевич – д.м.н., профессор-консультант РКНПК, заслуженный деятель науки РФ, почетный проф. Казанского медицинского университета. E-mail: vadim.shvaley@mail.ru

2. Рогоза Анатолий Николаевич – д.б.н., профессор, руков. отдела новых методов диагностики РКНПК.

3. Сергиенко Владимир Борисович – д.м.н., профессор, руков. отдела радионуклидной диагностики РКНПК.

4. Реутов Валентин Палладиевич – д.б.н., в.н.с. лаборатории функциональной нейроцитологии Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН.

5. Аншелес Алексей Аркадьевич – к.м.н., с.н.с. отдела радионукл. диагностики РКНПК.

6. Тарский Николай Андреевич - к.м.н., доцент кафедры клинической психологии Международного университета природы, общества и человека.

7. Юдаев Алексей Александрович – магистрант Моск. технологического университета

8. Малыхин Татьяна Викторовна - к.м.н., докторант кафедры морфологии «Медицинский университет «Реавиз».