

на правах рукописи

АНАНЬЕВА ОЛЬГА ВАСИЛЬЕВНА

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕАКТИВНОСТИ
СИСТЕМНОГО И РЕГИОНАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ К
МЕДИАТОРАМ СИМПАТИЧЕСКОЙ И ПАРАСИМПАТИЧЕСКОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ
ХОЛОДОВОЙ АДАПТАЦИИ**

03.00.13 - физиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Тюмень - 2005

Работа выполнена на кафедре анатомии и физиологии человека и животных Тюменского государственного университета и на кафедре фармакологии Тюменской государственной медицинской академии

**Научные консультанты: доктор медицинских наук,
профессор Соловьев Владимир Сергеевич
доктор медицинских наук,
профессор Ананьев Владимир Николаевич**

**Официальные оппоненты:
академик РАМН, доктор медицинских наук,
профессор Агаджанян Николай Александрович**

**доктор медицинских наук,
профессор Щуров Владимир Алексеевич**

доктор медицинских наук Губин Денис Геннадьевич

Ведущая организация: Российский государственный медицинский университет

Защита состоится ” 24 “ июня 2005 года на заседании диссертационного совета ДМ 212.274.07 при Тюменском государственном университете (625003, г.Тюмень, ул. Пирогова, д. 3)

**С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
Тюменского государственного университета
(625003, г.Тюмень, ул. Семакова, д. 10)**

Автореферат разослан “ “ 2005 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук,
профессор Е.А. Чирятьев**

Общая характеристика работы

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. При адаптации к холоду особую роль играет симпатическая нервная система и реактивность различных органов и систем к нейромедиаторам норадреналину и адреналину. Действие холода на человека приводит к развитию многогранного ответа организма, в котором ведущую роль занимают изменения в сердечно-сосудистой системе, ее резервные возможности, которые и определяют переносимость организмом экстремально низкой внешней температуры (Ю.Ф.Пастухов, В.В.Хаскин, 1979; В.И.Турчинский, 1980; В.П.Казначеев, 1980; Н.А.Агаджанян, 1972, 1982). Характерной реакцией сердечно-сосудистой системы на холод является спазм периферических сосудов, обусловленный эффектами симпатических нервов и катехоламинами и ограничивающий потери тепла с поверхности тела (Alexander et al., 1972).

Среди наиболее актуальных проблем медико-биологической науки одно из ведущих мест занимает проблема адаптации (П.К.Анохин, 1962; И.В.Давыдовский, 1962; Н.А.Агаджанян, 1972; В.П.Казначеев, М.Я.Субботин, 1971; В.П.Казначеев, 1973; А.П.Авцын, 1972; М.М.Миррахимов, 1972; Ф.З.Меерсон, 1973; Ю.Ф.Пастухов, В.В.Хаскин, 1979; В.И.Турчинский, 1980; В.П.Казначеев, 1980; В.В.Колпаков, 1986, 1991; Н.А.Агаджанян, 1991, 1993).

При миграции человека на Крайний Север система кровообращения одной из первых включается в реакцию адаптации и играет важную роль в поддержании гомеостаза организма в новых экологических условиях. Являясь важным лимитирующим звеном, от которого во многом зависит конечный адаптивный результат, система кровообращения может служить и маркером общего адаптационного процесса. Поэтому изучение проблемы физиологии и патологии механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы в условиях Крайнего Севера приобретает первостепенное значение (А.П.Авцын, Э.Э.Кениг, 1970; В.П.Казначеев, 1974; Н.В.Васильев и др., 1974; Л.Е.Панин, 1974, 1978; В.П.Авцын, А.Г.Марачев, 1975; В.П.Казначеев, В.М.Стригин, 1978; В.И.Турчинский и др., 1975, 1976, 1980; А.Г.Марачев, 1977; А.П.Милованов, 1977).

Успешное решение вопросов, связанных с сохранением и развитием здоровья человека в разных экологических условиях, возможно лишь при максимальном использовании достижений фундаментальной науки (Н.А.Агаджанян, 1982; Н.А.Агаджанян, В.Л.Хрущов, 1984; Н.А.Агаджанян, А.И.Елфимов, 1986; В.В.Колпаков, 1991; Н.А.Агаджанян, П.Г.Петрова, 1996).

Холодовая адаптация сопровождается сенсбилизацией ряда адренергических реакций (Ю.Ф.Пастухов, 1977; LeBlanc J. et al., 1960, 1969, 1970, 1978). Среди них наиболее хорошо изучены реакции образования тепла, имеющие адренергическую природу (Ю.Ф.Пастухов, В.В.Хаскин, 1979). По мнению К.П.Иванова (1972), под адренергическим контролем находятся фундаментальные механизмы холодовой адаптации, в частности эффективность биологической работы.

Вместе с тем остаются практически мало изученными вопросы сравнительной реактивности системного и регионального кровообращения на нейромедиаторы симпатической и парасимпатической нервной системы. В литературе практически нет данных о холинергической реактивности системного и регионального кровообращения при воздействии низких температур.

Кроме того, необходимо отметить, что сердечно-сосудистая патология у жителей Севера встречается чаще, чем у жителей средней полосы (В.П.Казначеев, 1973; Л.Е.Панин, В.П.Соколов, 1981, В.В.Колпаков, 1986). Не изучен вопрос, как изменяется реактивность системного и регионального кровообращения при сравнительном анализе действия различных доз адреналина и норадреналина при различных сроках адаптации к низким температурам, что важно при применении в лечебных целях адреналина, норадреналина и других препаратов, действующих как на альфа-адренорецепторы, так и на бета-адренорецепторы сердечно-сосудистой системы. Изучение реактивности системного и регионального кровообращения к адреналину, норадреналину, ацетилхолину при различных сроках холодовой адаптации теоретически подводит базу для создания новых препаратов или подбора уже известных для коррекции дизадаптации к холоду.

Изучение данного вопроса важно еще в связи с тем, что в настоящее время идет интенсивное промышленное освоение северных регионов. Последнее связано не только с миграцией населения на постоянное место жительства, но и с использованием нетрадиционных форм производственной деятельности (вахтовый и экспедиционно-вахтовый), когда организм человека подвергается периодическому воздействию низких температур окружающей среды (Н.А.Агаджанян с соавт. 1984; В.В.Колпаков, 1983,1986,1991; Г.Д.Губин, 1991; В.Л.Хрущев, 1994). Поэтому, моделирование процессов адаптации к холоду, которые близки по режиму к экспедиционно-вахтовому методу труда, актуально для понимания механизмов адаптации к холоду.

Исходя из сказанного, можно считать, что работа по сравнительному анализу реактивности системного и регионального кровообращения к медиаторам симпатической и парасимпатической нервной системы в различные периоды холодовой адаптации должна внести существенный вклад в расшифровку функциональной организации нейрогуморальных и местных механизмов регуляции кровообращения при экстремальных воздействиях на организм.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Целью настоящей работы явилось проведение сравнительного анализа реактивности системного и регионального кровообращения на медиаторы симпатической системы адреналин и норадреналин, и медиатор парасимпатической системы ацетилхолин в различные периоды холодовой адаптации.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Провести сравнительный анализ реактивности системного давления и реактивности перфузионного давления артерий задней конечности кроликов на адреналин после однократного охлаждения.

2. Исследовать сравнительную характеристику изменения реактивности системного давления и перфузионного давления артерий задней конечности кроликов на адреналин после 10-и дней адаптации к холоду.

3. Дать анализ сравнительной характеристике изменения реактивности системного давления и перфузионного давления артерий задней конечности кроликов на адреналин после 30-и дней холодовой адаптации.

4. Изучить и провести сравнительный анализ реактивности при действии норадреналина и адреналина на системное давление и перфузионное давление артерий задней конечности кроликов после однократного охлаждения.

5. Провести сравнительный анализ реактивности норадреналина с адреналином на системное и региональное кровообращение после 10-и дней адаптации к холоду.

6. Получить сравнительный анализ реактивности норадреналина с адреналином на системное и региональное кровообращение после 30-и дней холодовой адаптации.

7. Провести сравнительный анализ реактивности системного и регионального кровообращения на ацетилхолин после однократного охлаждения.

8. Проанализировать сравнительную характеристику реактивности системного и регионального кровообращения на ацетилхолин после 10-и дней адаптации к холоду.

9. Дать сравнительный анализ реактивности системного и регионального кровообращения на ацетилхолин после 30-и дней адаптации к холоду.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ

В работе впервые проведена количественная сравнительная оценка между медиаторами симпатической нервной системы адреналином и норадреналином при их действии в различных дозах на системное и региональное кровообращение после однократного охлаждения, после 10-и дней холодовой адаптации, после 30-и дней холодовой адаптации. Впервые проведен сравнительный количественный анализ холинореактивности системного давления с региональным кровообращением в различные периоды холодовой адаптации.

Сравнительный анализ действия норадреналина с адреналином показал, что после однократного охлаждения на все дозы обоих нейромедиаторов прессорная реакция системного давления была меньше контроля, а прессорные реакции артерий возросли больше на адреналин, чем на норадреналин.

В наших исследованиях впервые показано, что на десятый день холодовой адаптации прессорная реакция системного давления уменьшилась для норадреналина и адреналина одинаково на 51%, а чувствительность реакции системного давления для обоих катехоламинов возросла. Реактивность же артериального русла конечности на 10-й день холодовой адаптации на адреналин возросла гораздо больше чем на норадреналин в результате одинакового увеличения чувствительности альфа-адренорецепторов артерий к норадреналину и адреналину на 50% и увеличения количества активных альфа-адренорецепторов артерий к адреналину на 32%, при снижении количества альфа-адренорецепторов к норадреналину на 10%.

Нами впервые показано, что на 30-й день холодовой адаптации чувствительность реактивности системного давления увеличилась к норадреналину на 233% при одновременном снижении ее к адреналину на 56%, а максимально возможная реакция системного давления, наоборот, к адреналину возросла на 58%, а к норадреналину уменьшилось на 35%. А в артериях конечности было увеличено

количество активных альфа-адренорецепторов к адреналину на 32%, при их снижении для норадреналина на 20%.

Нами впервые показано, что после однократного охлаждения реактивность системного давления на все дозы ацетилхолина была меньше контроля в результате снижения количества активных М2-холинорецепторов сердца и снижения их чувствительности. А холинореактивность артериального русла конечности после однократного охлаждения резко возросла за счет увеличения количества активных М3-холинорецепторов артерий на 32%.

Наша работа впервые доказала, что после 10-и дней холодовой адаптации реактивность артерий резко увеличилась и была больше контроля, а реактивность системного давления стала меньше контроля. Уменьшение реактивности системного давления было связано с уменьшением количества активных М2-холинорецепторов сердца, а увеличение реактивности артерий к ацетилхолину было результатом увеличения количества М3-холинорецепторов на 67% и увеличением их чувствительности на 233%.

Наши исследования впервые выявили, что после 30-и дней холодовой адаптации резко снизилось депрессорное действие ацетилхолина на системное давление, что было обусловлено исключительно уменьшением чувствительности М2-холинорецепторов сердца. А функциональная активность М3-холинорецепторов артерий изменилась противоположно М2-холинорецепторам сердца за счет увеличения чувствительности М3-ХР в 3,3 раза при уменьшении количества активных М3-холинорецепторов артерий на 41%.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

Реактивность системного давления по отношению к реактивности регионального кровообращения артерий конечности к адреналину и норадреналину может изменяться неоднозначно как в разных сосудистых регионах, так и по отношению к медиаторам симпатической системы норадреналину и адреналину.

Реактивность системного давления и регионального кровообращения к медиаторам вегетативной нервной системы изменяется в зависимости от времени холодовой адаптации и обеспечивает увеличение или уменьшение прогрева периферических тканей в зависимости от концентрации нейромедиатора.

Изменение функциональной активности адрено- и холинорецепторов сердечно-сосудистой системы различных сосудистых регионов после однократного охлаждения, после 10-и дней и 30-и дней холодовой адаптации происходит как за счет изменения количества активных адрено- и холинорецепторов, так и за счет изменения чувствительности рецепторов.

Реактивность системного давления и артериального русла задней конечности при тестировании различными дозами ацетилхолина показала, что реакции были различными и обеспечивались изменением на разную величину количества активных М-холинорецепторов в этих сосудистых регионах и изменении их чувствительности.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Тюменского государственного университета и Тюменской государственной медицинской ака-

демии. Полученные в работе новые данные имеют теоретическое значение, поскольку раскрывают неизвестные ранее механизмы регуляции системного давления и регионального кровообращения медиаторами симпатической и парасимпатической нервной системы в зависимости от различных периодов холодовой адаптации. Практическое значение полученных данных состоит в том, что они уточняют и расширяют механизмы фармакологического действия широко используемых в клинике препаратов, действующих на адренорецепторы и холинорецепторы и доказывают, что холодовое воздействие и холодовая адаптация могут изменить величины эффектов этих лекарственных препаратов. Полученные данные о том, что в различные периоды холодовой адаптации преобладает реактивность или системного давления, или реактивность периферических артерий позволяет предположить, что в эти периоды холодовой адаптации нужно назначать лекарства с избирательным действием на системное давление или на периферические артерии.

Полученные материалы исследований используются в научной работе и в преподавании на кафедре нормальной физиологии и фармакологии ТГМА, в Тюменском государственном университете.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены:

на Всесоюзной конференции по проблеме "Нейрогуморальная регуляция деятельности висцеральных систем" (Ленинград, 1987); на Международном Симпозиуме "Вариабельность сердечного ритма" (Ижевск, 1996); на Международном Симпозиуме "Медицина и охрана здоровья" (Тюмень, 1997); на 2-ой Международной конференции "Безопасность жизнедеятельности в Сибири и на Крайнем Севере" (Тюмень, 1997); на 3-м Съезде физиологов Сибири и Дальнего (Новосибирск, 1997); на 5-м Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 1998); на Международном Симпозиуме "Медицина и охрана здоровья" (Тюмень, 1998); на 2-Межрегиональной научно-практической конференции (Тобольск, 1999); на Международном Симпозиуме "Медицина и охрана здоровья" (Тюмень, 1999); на X-Международном симпозиуме "Эколого-физиологические проблемы адаптации" (Москва, 2001); на Международном Симпозиуме "Медицина и охрана здоровья" (Тюмень, 2000, 2001, 2002, 2003); на 2-Съезде Российского Научного Общества фармакологов (Москва, 2003); на XI-Международном симпозиуме "Эколого-физиологические проблемы адаптации" (Москва, 2003), на 1XX-Съезде физиологов (Екатеринбург, 2004).

ПУБЛИКАЦИИ. По теме диссертации опубликовано 63 работы, из которых 12 работ в изданиях рекомендуемых ВАК РФ, получено 2 свидетельства об официальной регистрации программы для ЭВМ, издано 2 монографии, получено 4 удостоверения на рационализаторские предложения.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ. Диссертация изложена на 310 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, 4-х глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов и списка цитируемой литературы. Работа иллюстрирована 50 рисунками и 50 таблицами. Указатель литературы содержит 160 отечественных и 226 иностранных источника.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Эксперименты проведены на кроликах самцах (весом 2,5-3,5 кг.) под гексеналовым наркозом (внутривенно 30 мг/кг.) с применением гепарина (1000 ед./кг.). Исследовали сосудистую ответную реакцию препарата кожно-мышечной области задней конечности и системного давления. Для изучения реакций сосудов кожно-мышечной области задней конечности хирургически, после тщательной перевязки коллатеральных сосудов, отсоединяли от организма, в результате чего орган кровоснабжался через перфузионный насос постоянной производительности, берущий кровь из бедренной артерии. Изолированная в гемодинамическом и нервном отношении кожно-мышечная область задней конечности кролика перфузировалась артериальной кровью этого же животного с помощью насоса постоянной производительности в режиме стабилизированного кровотока, (В.М.Хаютин, 1964; Б.И.Ткаченко, 1984). Это позволило оценить изменения интегрального сопротивления сосудов задней конечности кролика в ответ на введение вазоактивных веществ животным с различными сроками адаптации организма к холоду.

Основу метода составляет точное измерение давления в перфузируемом сосудистом русле насосом постоянного расхода, что позволяет по изменению давления судить об интегративном сопротивлении сосудистого русла кровотоку.

Исследуемые препараты вводили через катетор перед входом насоса, изменения перфузионного давления регистрировали электроманометром, который представлял из себя манотрон 6МДХ11С. Реакции системного давления регистрировались электроманометром на базе манотрона 6МДХ11С при внутривенном введении 8 доз препарата. Преобразованное манотроном изменение давления в напряжение электрического тока записывалось на ленте самописца Н-338-4П и вводилось в компьютер с помощью анало-цифрового преобразователя, где анализировалось и записывалось. Исходную величину перфузионного давления устанавливали в диапазоне 110-130 мм.рт.ст. путем изменения расхода насоса.

Исследуемые животные подразделялись на четыре группы. Первую контрольную группу составили кролики, содержащиеся при температуре окружающей среды 18-22°C в течение 30 дней.

Вторая группа была представлена животными, после однократного пребывания в течение 6 часов при температуре окружающей среды -10°C. В третью группу вошли животные, которые в течение 10 дней ежедневно по 6 часов находились при температуре окружающей среды -10°C, а в остальное время содержались в тех же условиях, что и контрольная группа.

Четвертую группу составили кролики с 30 дневной холодовой адаптацией в режиме 6 часового ежедневного пребывания при температуре -10°C и содержащиеся в остальное время как кролики контрольной группы.

У всех четырех групп исследованных животных острые опыты проводились по стандартной схеме, что позволяло проводить анализ изменения системного давления и реактивности артериального русла кожно-мышечной области методом резистографии в ответ на тестируемые введения различных возрастающих доз адреналина, норадреналина, ацетилхолина. Препараты фирмы "Sigma – Aldrich Corporation" epinephrin (адреналин), norepinephrine (норадреналин), acetylcholine chloride) ацетилхолин разводились в разных концентрациях и расчет велся на основа-

ние. Препараты вводились одновременно в приводящую магистраль перфузионного насоса в объеме 0,125 мл. физиологического раствора в различных возрастающих концентрациях в пересчете на активное основание, для чего растворы с препаратами готовились в различных емкостях и вводились каждый отдельным шприцом. Адреналин и норадреналин вводили в артерию конечности в дозах: 0,125 мкг; 0,25 мкг; 0,5 мкг; 1,0 мкг; 1,5 мкг; 2,0 мкг; 2,5 мкг; 3,0 мкг. на 1 кг. веса животного. Ацетилхолин вводился в артерию конечности в следующих дозах: 0,02 мкг; 0,05 мкг; 0,1 мкг; 0,2 мкг; 0,3 мкг; 0,4 мкг; 0,5 мкг; 0,8 мкг. на 1 кг. веса животного.

При регистрации системного давления адреналин и норадреналин вводили внутривенно в возрастающих концентрациях: 1,0; 3,0; 5,0; 7,0; 9,0; 12; 15; 20 мкг. на 1 кг. массы тела животного. При регистрации системного давления ацетилхолин вводили внутривенно в возрастающих концентрациях: 0,1 мкг; 0,2 мкг; 0,3 мкг; 0,4 мкг; 0,5 мкг; 0,8 мкг; 1,0 мкг; 2,0 мкг. на 1 кг. веса животного.

Изменения системного давления и перфузионного давления после введения адреналина, норадреналина, ацетилхолина от исходного уровня оценивались как реакции, характеризующие состояние сердца и гладкой мускулатуры артериальных сосудов. Это позволило по кривым "доза - эффект" оценить в динамике влияние холодовой адаптации животного на реактивность артериальных сосудов кожно-мышечной области задней конечности и на реактивность системного давления.

Для описания взаимодействия медиатора со специфическим рецептором использовалась теория Кларка и Ариенса, которая основывается на том, что величина эффекта пропорциональна количеству комплексов рецептор-медиатор и одна молекула рецептора соединяется с одной молекулой активного вещества.

1. Величина фармакологического эффекта (E) прямо пропорциональна концентрации комплексов лекарственное вещество - рецептор.

2. Максимальный эффект имеет место при оккупации всех рецепторов. Для анализа ответной реакции сосудистых регионов нами использован графический способ определения параметров взаимодействия, впервые предложенный Лайниувером и Берком.

Методики оценки кинетических параметров взаимодействия адренорецепторов с медиаторами были описаны Б.Н.Манухиным, (1968, 1990, 1994), где показано, что величина ответной реакции будет изменяться в зависимости от различной дозы препарата /Д/ и достигает своего максимума /Рм/, когда доза препарата будет достаточна для возбуждения всех соответствующих рецепторов. Так как определить истинную максимально возможную ответную реакцию на живом организме не всегда возможно, ввиду токсического действия высоких доз препаратов на организм и изменения реактивности самих рецепторов, применялся метод экстраполяции экспериментальных данных для нахождения максимально возможной ответной реакции математически и графически.

Ответная реакция "доза-ответ" имеет вид кривой линии, и ее экстраполировать трудно ввиду ее сложного хода, Лайниувером и Берком, Б.Н.Манухиным (1968, 1990, 1994) было показано, что эти же экспериментальные точки в обратных координатах описываются прямой линией, которая представляется формулой $y = ax + b$, которая имеет вид $1/Px = (1/Pm:1/K) 1/Д + 1/Pm$, где /Px/- величина от-

ветной реакции, $1/P_x$ обратная ей, величина; $/D/$ доза введенного препарата, а $1/D$ обратная ей математическая величина; $/P_m/$ -максимально возможная ответная величина реакция, $1/P_m$ -обратная ей величина.

Исследуя изменения артериального давления кролика в ответ на внутривенное введение адреналина, норадреналина Б.Н.Манухин показал, что не смотря на то, что артериальное давление это сложный интегративный показатель, ответная реакция "доза-эффект" в обратных координатах была выражена формулой ($y = ax+b$) и представляла прямую линию, которая при экстраполяции пересекала ось ординат и давала показатель $1/P_m$, т.е. обратную математическую величину предполагаемой максимальной ответной реакции. Величина $/P_m/$, по мнению автора, пропорциональна количеству активных адренорецепторов (Б.Н.Манухин, 1968, 1994); так же графически находилась величина (K), которая численно равна дозе, вызывающей половину максимально возможной ответной реакции. Так как артериальное давление является интегративным показателем многих систем, наши исследования были направлены и на изучение параметров взаимодействия биологически активных веществ с артериальными сосудами кожно-мышечной области при адаптации животных к холоду, где показателем ответной реакции служило изменение перфузионного давления от исходного уровня до величины перфузионного давления после введенного препарата.

Проводился анализ "доза-ответ" на восемь доз введенного агониста в различные сроки холодовой адаптации и этот эффект сравнивался с соответствующими эффектами контрольной группы животных. Таким образом, результаты были представлены на графиках как в прямых координатах, так и в обратных координатах, что позволяло описать процесс изменения адренореактивности и холинореактивности в ходе холодовой адаптации методом сравнения изменения величин системного и перфузионного давления на возрастающие дозы препаратов.

Для примера, на рис.1 представлены средние величины повышения перфузионного давления на 8 доз адреналина у животных контрольной группы (N). По этим данным, на Рис.2 представлен график "доза-эффект" в двойных обратных координатах, где экспериментальные точки соединены прямой, математическим методом наименьших квадратов и экстраполированы до пересечения с осью ординат и абсцисс. Пересечение с осью ординат давало отрезок, который соответствовал $1/P_m$ (1/мкг.кг), а обратная величина была P_m (мм.рт.ст.); пересечение с осью ординат отсекало отрезок, который был равен величине $1/K$, где $/K/$ доза вызывающая половину максимального эффекта. Полученные для каждого животного величины ($1/P_m$, P_m , $1/K$, K , E) реактивности системного давления и артериальных сосудов при разных сроках холодовой адаптации обрабатывались статистически.

В своей работе мы анализировали показатели P_m -(мм.рт.ст.) как величину характеризующую реактивность системного давления и реактивность артерий конечности; $1/K$ - как величину характеризующую чувствительность реактивности системного давления и реактивности артерий; E (мм.рт.ст./мкг) -эффективность взаимодействия норадреналина при внутривенном введении с системным давлением, а при внутриартериальным введением перед перфузионным насосом о эффективности реактивности артерий. Эффективность (E) численно равна величине

повышения системного давления или тонуса сосудов на дозу препарата равную 1 мкг/кг ($E=P_m/2 \cdot K$); K -(мкг/кг) - обратная величина чувствительности численно равно дозе препарата, вызывающего 50% от максимально-возможного эффекта (P_m).

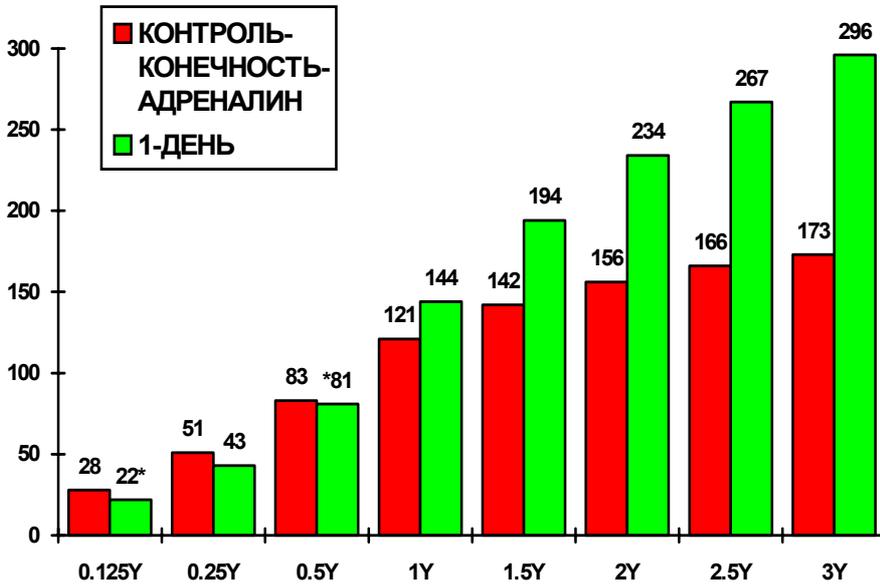


Рис. 1. Средние величины повышения перфузионного давления артериального русла задней конечности на адреналин в контрольной группе и после однократного охлаждения (1-ДЕНЬ)

По оси абсцисс: дозы препарата в мкг/кг (Y). По оси ординат: изменение перфузионного давления в мм.рт.ст., черные столбики - животные контрольной группы, более светлые столбики - животные после воздействия холода

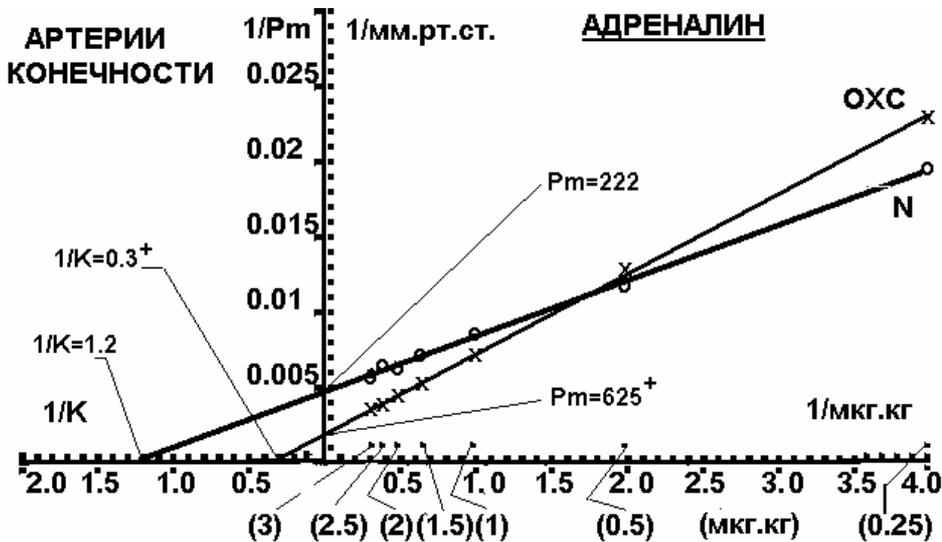


Рис.2. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после однократного охлаждения. По оси абсцисс: от пересечения с осью ординат направо - доза препарата в обратной величине (1/мкг.кг); ниже в круглых скобках - доза препарата в прямых величинах (мкг.кг); от пересечения с осью ординат налево - величина чувствительности взаимодействия (1/K) рецепторов с миметиком, а обратная ей величина отражает сродство (K мкг.кг) рецепторов к миметику. По оси ординат: обратная величина перфузионного давления (1/Pm); прямая величина (Pm) мм.рт.ст. - пропорциональна количеству активных рецепторов

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕАКТИВНОСТИ СИСТЕМНОГО И РЕГИОНАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА АДРЕНАЛИН НА 1-й, 10-й, 30-й ДЕНЬ АДАПТАЦИИ К НИЗКИМ ТЕМПЕРАТУРАМ

РЕАКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА АДРЕНАЛИН ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ОХЛАЖДЕНИЯ

Проведенные исследования показали, что внутривенное введение восьми возрастающих доз адреналина вызывало повышение артериального давления в контрольной группе и у животных после однократного охлаждения (рис.3). Следует отметить, что величина повышения системного давления на 8 доз адреналина после однократного охлаждения была на 16%-18% меньше (рис.5) чем в контрольной группе ($P < 0,05$).

Для количественной характеристики действия различных доз адреналина на системное давление после однократного охлаждения на Рис.3 представлен график изменения системного давления в двойных обратных координатах. Как видно из Рис.3 прямая, отражающая животных после однократного охлаждения (1-День), пересекает ось ординат при $1/P_m = 0.0075$, что соответствует $P_m = 133,3 \pm 3$ мм.рт.ст.

Контрольная группа животных представлена на Рис.3 прямой (N), которая пересекает ось ординат при $1/P_m = 0.0063$, что соответствует $P_m = 158,7 \pm 3.3$ мм.рт.ст. Таким образом, после однократного охлаждения максимально возможная прессорная реакция артериального давления на адреналин уменьшилась с $P_m = 158,7$ мм.рт.ст. в контроле до $P_m = 133,3$ мм.рт.ст. после однократного охлаждения.

Для характеристики чувствительности прессорной реакции системного давления с адреналином прямая, характеризующая группу животных после однократного охлаждения (рис.3), была экстраполирована до пересечения с осью абсцисс, что позволило получить параметр чувствительности $1/K = 0.137 \pm 0.03$, который был таким же как в контрольной группе.

Таким образом можно сделать заключение, что после однократного охлаждения чувствительность ($1/K$) прессорной реакции системного давления к адреналину не изменилась, но снизилась максимально возможная прессорная реакция (P_m) на 16%, снизилась эффективность (E) реактивности системного давления на 16%. В результате на все исследуемые дозы адреналина после однократного охлаждения прессорная реакция системного давления была меньше чем в контрольной группе.

РЕАКТИВНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ К АДРЕНАЛИНУ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ОХЛАЖДЕНИЯ

Введение 8 возрастающих доз адреналина в артериальную область задней конечности перед резистографом в контрольной группе и у животных после

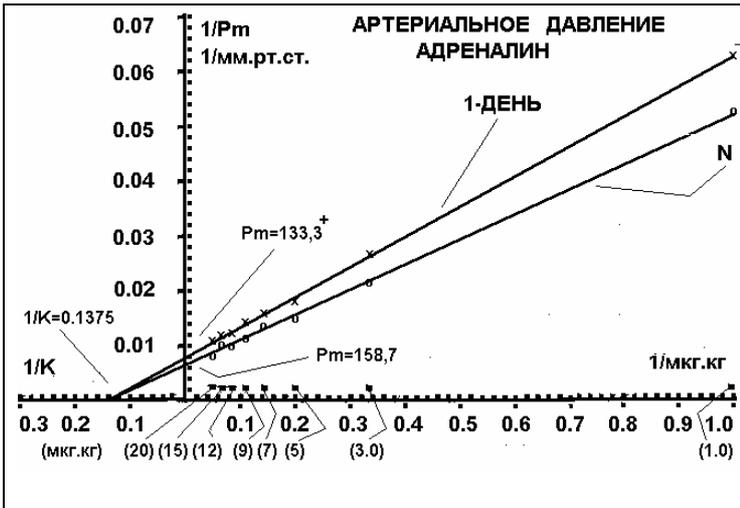


Рис.3. Повышение артериального давления кролика на адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после однократного охлаждения (1-ДЕНЬ).

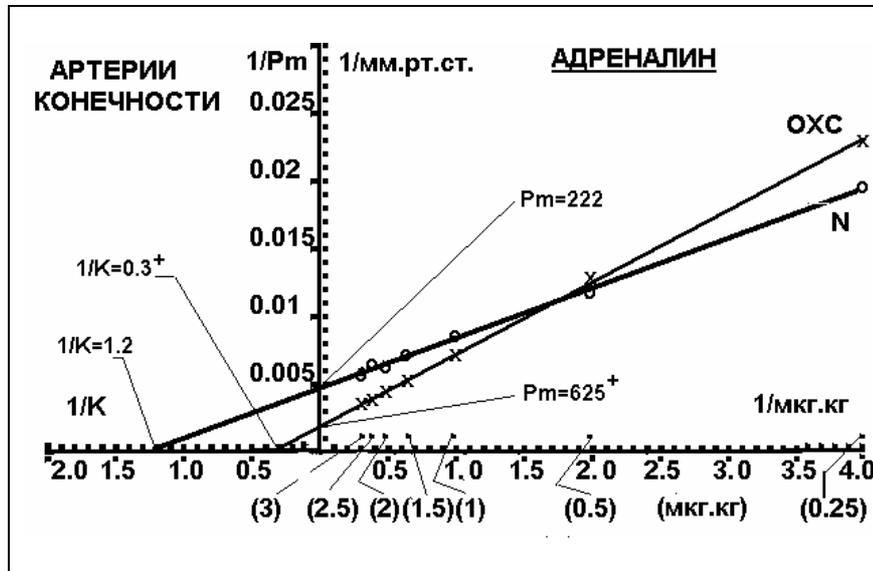


Рис.4. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после однократного охлаждения.

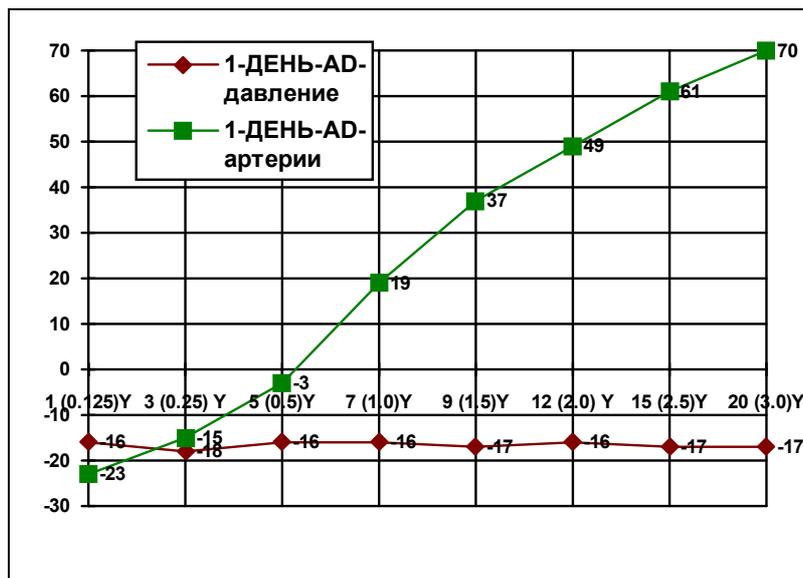


Рис. 5 Изменение величины артериального давления (ромб, при в/в введении) и перфузионного давления артерий конечности (квадрат, при в/а введении) восьми возрастающих доз адреналина в (+-%, ось ординат) по сравнению с соответствующими дозами контрольной группы животных после однократного охлаждения.

однократного охлаждения везде вызывало повышение перфузионного давления (рис.4). После однократного охлаждения было меньшее повышение перфузионного давления на низкие дозы от 0.125 мкг.кг до 0.25 мкг.кг, на дозу 0.5 мкг.кг достоверных различий не было, а уже на большие дозы начиная с 1.0 мкг.кг и до 3 мкг.кг была больше прессорная реакция артерий после однократного охлаждения (рис.4).

Для выяснения механизмов изменения альфа-адренореактивности артериальных сосудов кролика после однократной холодной экспозиции к адреналину и количественной оценки взаимодействия медиатор-рецептор на рис.4 представлен график изменения перфузионного давления в двойных обратных координатах. Как видно из рис.4 прямая, отражающая реакцию периферических артерий животных после однократного охлаждения (ОХС), пересекает ось ординат при $1/R_m=0.0016$, что соответствует $R_m=625\pm 44$ мм.рт.ст. Эта цифра характеризует количество активных альфа-адренорецепторов и теоретически равна перфузионному давлению при возбуждении 100% альфа-адренорецепторов. Контрольная группа животных представлена на рис.4 прямой (N), которая пересекает ось ординат при $1/R_m=0.0045$, что соответствует $R_m=222\pm 6.7$ мм.рт.ст. и отражает количество активных альфа-адренорецепторов артериальных сосудов у животных контрольной группы. Таким образом, количество активных альфа-адренорецепторов после однократного охлаждения увеличилось с $R_m=222$ в контроле до $R_m=625$ после (ОХС), то есть количество активных рецепторов увеличилось в 2.8 раза или возросло до 282% по сравнению с контрольной группой.

Для характеристики чувствительности взаимодействия адреналина с альфа-адренорецепторами прямая, характеризующая группу животных после однократного охлаждения (ОХС), была экстраполирована до пересечения с осью абсцисс, что позволило получить параметр $1/K=0.3\pm 0.02$ (1/мкг.кг), который характеризует чувствительность взаимодействия адреналина с альфа-адренорецепторами артерий конечности.

Как видно из рис.4 в контрольной группе (N) этот показатель был равен $1/K=1.2\pm 0.4$ (1/мкг.кг). Таким образом после однократного охлаждения чувствительность альфа-адренорецепторов к адреналину уменьшилась с $1/K=1.2$ в контроле до $1/K=0.3$ после (ОХС), то есть, после однократного охлаждения чувствительность рецепторов к адреналину в артериях конечности снизилась в 4 раза.

Таким образом можно сделать заключение, что после однократного охлаждения чувствительность альфа-адренорецепторов артерий конечности к адреналину снижается в 4 раза, но повышается количество активных альфа-адренорецепторов в 2.8 раза. В результате отмечаются следующие изменения реактивности перфузионного давления на введение возрастающих доз адреналина: на низкие дозы адреналина (0.125-0.25 мкг/кг) преобладает прессорная реакция контрольной группы в результате большей чувствительности альфа-адренорецепторов; с увеличением дозы адреналина (с 1.0 до 3.0 мкг/кг) уже большим становится прессорный эффект у животных после однократного охлаждения (рис.4), что связано с увеличением количества активных адренорецепторов артерий после однократного охлаждения в 2,8 раза по сравнению с контролем.

Сравнительный анализ реактивности системного давления и регионального кровообращения в артериальном русле задней конечности на различные дозы адреналина показал, что после однократного охлаждения реактивность системного давления снизилась, а реактивность артерий конечности, наоборот, стала больше контроля при больших дозах адреналина ($>0,5$ мкг/кг), хотя при низких дозах ($<0,5$ мкг/кг) была меньше контроля (рис.5). Реактивность системного давления снизилась исключительно за счет уменьшения максимально возможной реакции (P_m) на 18%, а реактивность артерий повысилась за счет увеличения (P_m) максимально возможной реакции на 182%. Чувствительность ($1/K$) же реактивности системного давления после однократного охлаждения не изменилась, а чувствительность реактивности артерий конечности снизилась в 4 раза (рис 3,4,5).

Объяснение этого различия мы представляем так, при низких дозах адреналина, что соответствует не большой холодовой нагрузке, меньше стимулируется работа сердца и меньше величина сокращения артерий конечности, это приводит к увеличению регионального кровотока и способствует прогреванию периферических участков тела.

Если холод будет усиливаться, то это будет способствовать увеличению секреции и концентрации адреналина в крови. Тогда в этом случае прессорная реакция артерий становится больше контроля, уменьшается кровоток периферических тканей и в результате уменьшается теплоотдача, что и способствует выживанию на холоде.

Системное же давление на даже большие дозы адреналина отвечает прессорной реакцией меньшей чем в контрольной группе, что позволяет сердцу легче переносить большие дозы адреналина. Такая противоположная реакция системного давления и региональных артерий позволяет сделать заключение, что после однократного охлаждения уменьшается количество активных бета1-адренорецепторов сердца и повышается количество активных альфа-адренорецепторов периферических артерий.

РЕАКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА АДРЕНАЛИН ПОСЛЕ 10-И ДНЕЙ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ

После 10-и дней холодовой адаптации прессорная реакция системного давления была меньше чем в контрольной группе на все дозы адреналина при внутривенном введении.

Для выяснения физиологических механизмов такой реактивности системного давления был проведен анализ "доза-эффект" в двойных обратных координатах Лайниувера-Берка (рис.6). Поэтому, для количественной характеристики действия различных доз адреналина на системное давление после 10-и дней холодовой адаптации на рис.6 представлен график изменения системного давления в двойных обратных координатах. Как видно из рис.6 прямая, отражающая реактивность системного давления животных после 10-и дней адаптации к холоду, пересекает ось ординат при $1/P_m=0.013$, что соответствует $P_m=76,9\pm 2,4$ мм.рт.ст. Реактивность системного давления контрольной группы животных представлена на рис.6 прямой (N), которая пересекает ось ординат при $1/P_m=0.0063$, что соответствует $P_m=158,7\pm 3.3$ мм.рт.ст. Таким образом, после 10-и дней холодовой адап-

тации максимально возможная прессорная реакция артериального давления на адреналин уменьшилась с $P_m=158,7$ мм.рт.ст. в контроле до $P_m=76,9$ мм.рт.ст. после 10-и дней холодовой адаптации.

Чувствительность же прессорной реакции системного давления на адреналин увеличилась с $1/K=0.137$ в контроле до $1/K=0.3$ после 10-и дней холодовой адаптации.

Таким образом можно сделать заключение, что после 10-и дней адаптации к холоду чувствительность ($1/K$) прессорной реакции системного давления к адреналину увеличилась в 2,18 раза, но снизилась максимально возможная прессорная реакция (P_m) в 2,06 раза, эффективность (E) реактивности системного давления достоверно не отличалась от контрольной группы.

В результате на все исследуемые дозы адреналина преобладала прессорная реакция системного давления в контрольной группе, кроме самой маленькой дозы 1 мкг/кг, где достоверных различий не было (рис.8).

РЕАКТИВНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ К АДРЕНАЛИНУ ПОСЛЕ 10-И ДНЕЙ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ

После 10-и дней холодовой адаптации на все дозы адреналина прессорная реакция артериальных сосудов задней конечности была больше чем в контрольной группе (рис.7, 8).

Для выяснения механизмов изменения альфа-адренореактивности артериальных сосудов животных после 10-дневной холодовой экспозиции к адреналину и количественной оценки взаимодействия медиатор-рецептор на рис.7 представлен график изменения перфузионного давления в двойных обратных координатах. Как видно из рис.7 прямая, отражающая реактивность артерий животных после 10-дневного охлаждения, пересекает ось ординат при $1/P_m=0.0034$, что соответствует $P_m=294$ мм.рт.ст. Эта величина характеризует количество активных альфа-адренорецепторов. Контрольная группа животных представлена на рис.7 прямой (N), которая пересекает ось ординат при $1/P_m=0.0045$, что соответствует $P_m=222.2$ мм.рт.ст. и отражает количество активных альфа-адренорецепторов артериальных сосудов у животных контрольной группы. Таким образом, количество активных альфа-адренорецепторов после 10-дневного охлаждения увеличилось с $P_m=222$ мм.рт.ст. в контроле до $P_m=294$ мм.рт.ст. после 10-дневного охлаждения, то есть количество активных альфа-адренорецепторов увеличилось в 1.32 раза или возросло на 32% по сравнению с контрольной группой.

Чувствительность взаимодействия адреналина с альфа-адренорецепторами артерий после 10-дневного охлаждения была получена при экстраполировании до пересечения с осью абсцисс, что позволило получить параметр $1/K=1.8$ (1/мкг.кг). Как видно из рис.7 в контрольной группе (N) этот показатель был равен $1/K=1.2$ (1/мкг.кг). Таким образом, после 10-и дней холодовой адаптации чувствительность альфа-адренорецепторов к адреналину увеличилась с $1/K=1.2$ в контроле до $1/K=1.8$ (мкг.кг), то есть, после 10-дневного охлаждения чувствительность рецепторов увеличилась в 1.5 раза или стала больше на 50%.

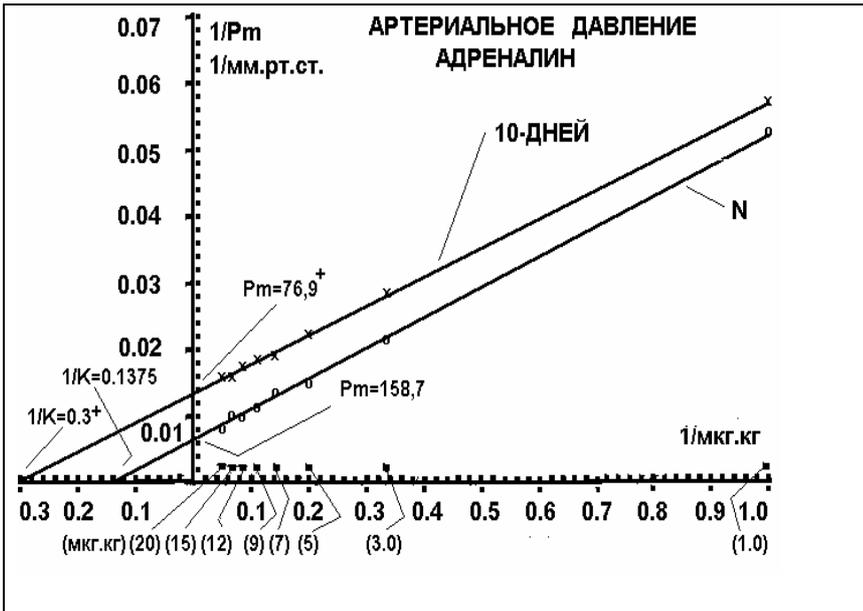


Рис. 6 Повышение артериального давления кролика на адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 10-дневной холодной адаптации.

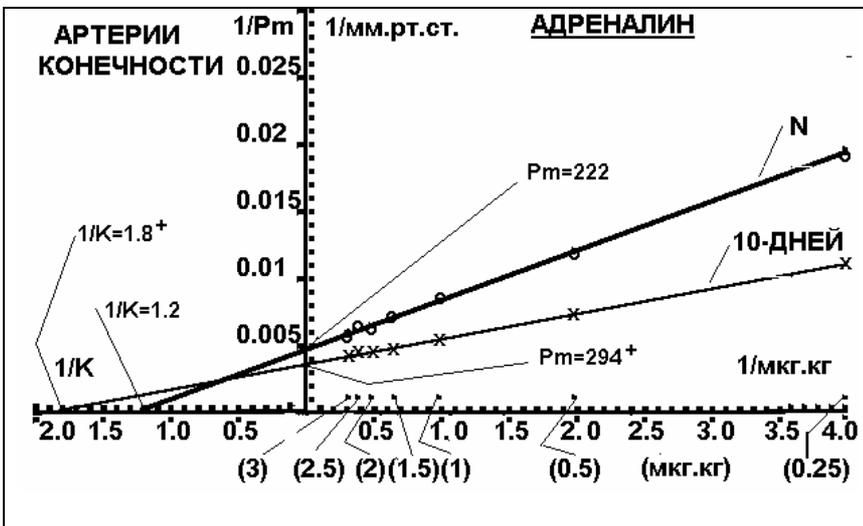


Рис. 7. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 10-дневной холодной адаптации

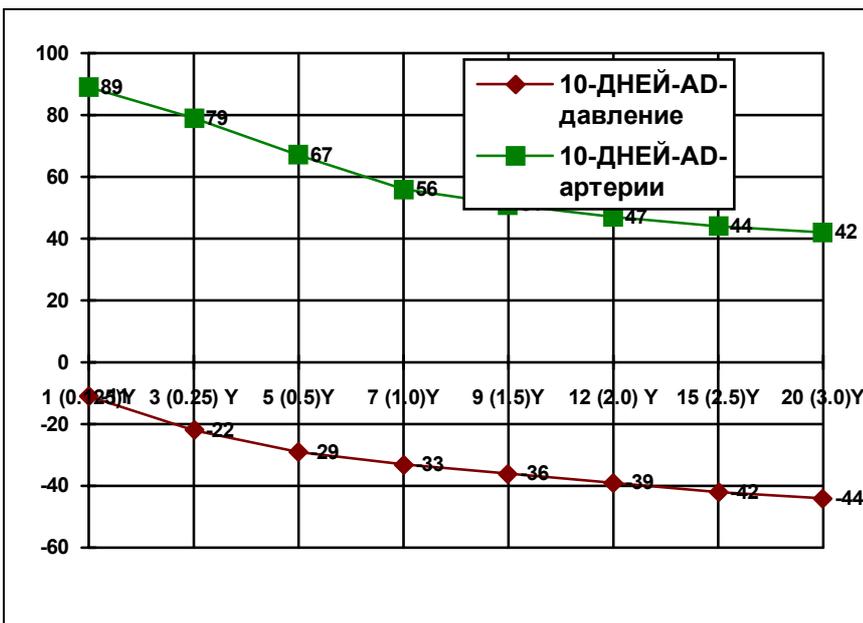


Рис. 8 Изменение величины артериального давления (ромб, при в/в введении) и перфузионного давления артерий конечности (квадрат, при в/а введении) восьми доз адреналина в (+-%, ось ординат) после 10-дневной холодной адаптации.

Таким образом можно сделать заключение, что после 10-дневного охлаждения чувствительность альфа-адренорецепторов артерий к адреналину увеличивается в 1.5 раза, повышается количество активных альфа-адренорецепторов в 1.32 раза. В результате на все дозы адреналина (0.125-3.0 мкг/кг) достоверно ($P < 0.001$) больше прессорный эффект у животных после 10-дневного охлаждения (рис.7, 8), по сравнению с контрольной группой.

Сравнительный анализ реактивности системного давления и регионального кровообращения в артериальном русле задней конечности на различные дозы адреналина показал, что после 10-и дней адаптации к холоду изменение величин прессорных реакций по отношению к контролю изменялись противоположно. Так прессорная реакция системного давления на все дозы адреналина на 10-й день холодовой адаптации стали меньше контрольной группы, а прессорные реакции артерий конечности стали намного больше контроля (рис 6, 7, 8).

Механизмы этих изменений были в изменении (P_m) количества активных рецепторов и их чувствительности. При анализе реактивности системного давления было показано, что максимально возможная прессорная реакция, пропорциональная количеству активных адренорецепторов ее обеспечивающей, уменьшилась с $P_m = 158,7$ мм.рт.ст. до $P_m = 76,9$ мм.рт.ст. после 10-и дней холодовой адаптации, т.е. уменьшилась на 51%. А реактивность артериальных сосудов была обеспечена увеличением количества альфа-адренорецепторов артерий на 32%.

Чувствительность реактивности системного и регионального кровообращения в обоих регионах увеличилась, больше в реактивности системного давления. Так чувствительность реактивности системного давления возросла на 118%, а в артериях увеличилась лишь на 50%.

Объяснение этих изменений мы видим в следующих механизмах саморегуляции, так при действии холода на организм на 10-й день холодовой адаптации низкие дозы адреналина более сильно суживают периферические артерии, ухудшается кровоток в коже и мышцах, что способствует сохранению тепла и более длительному выживанию на холоде. Но это, одновременно, и резко увеличивает опасность отморожений. Поэтому на 10-й день холодовой адаптации при значительной холодовой нагрузке (в наших опытах это большая доза адреналина) увеличивается опасность отморожений, по сравнению с контрольной группой и животными после однократного охлаждения.

Уменьшение реактивности системного давления можно рассматривать как уменьшение реактивности бета1-адренорецепторов сердца, т.к. системное давление обеспечивается работой сердца и активностью бета1-адренорецепторами и альфа-адренорецепторами артерий. Но так, как альфа-адренореактивность артерий возросла, то снижение реактивности системного давления, бесспорно, показывает только на снижение бета1-адренореактивности сердца. Снижение бета1-адренореактивности сердца на 10-й день холодовой адаптации повышает выносливость сердца к высоким дозам адреналина, что позволяет организму при холоде создавать его высокие концентрации, а это увеличивает термогенез. Обращает на себя внимание и тот факт, что на низкие дозы адреналина реактивность сердца на 10-й холодовой адаптации уменьшена на 11%, а на высокие снижена уже на 44%.

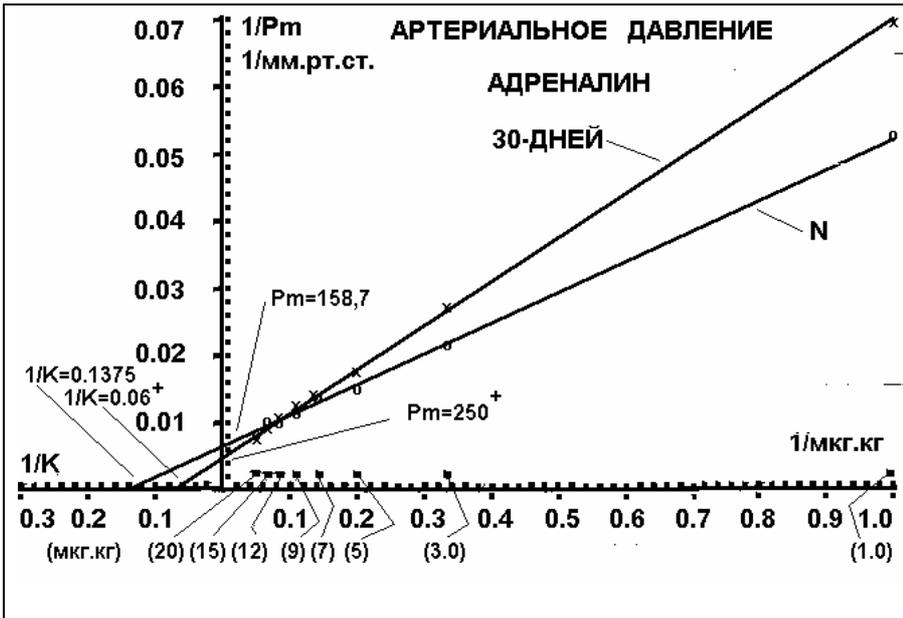


Рис. 9. Повышение артериального давления кролика на адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 30-дневной холодной адаптации.

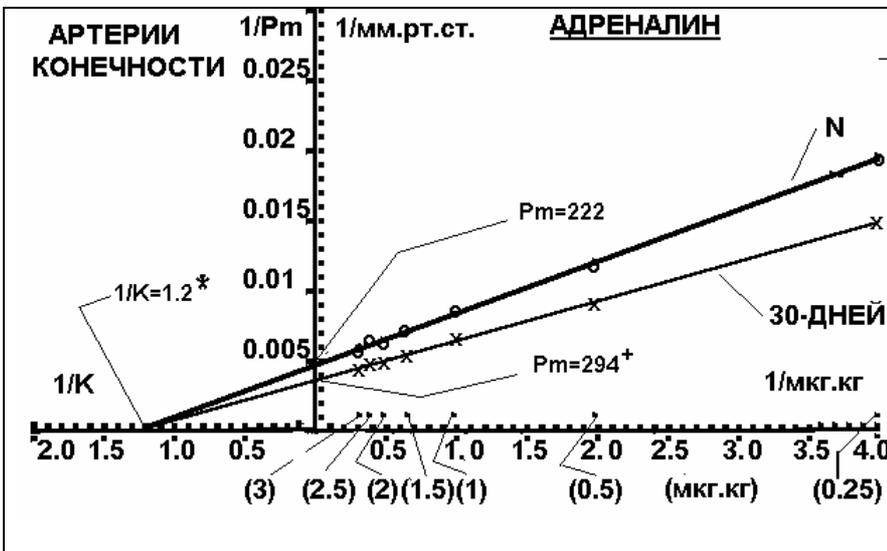


Рис. 10. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 30-дневной холодной адаптации

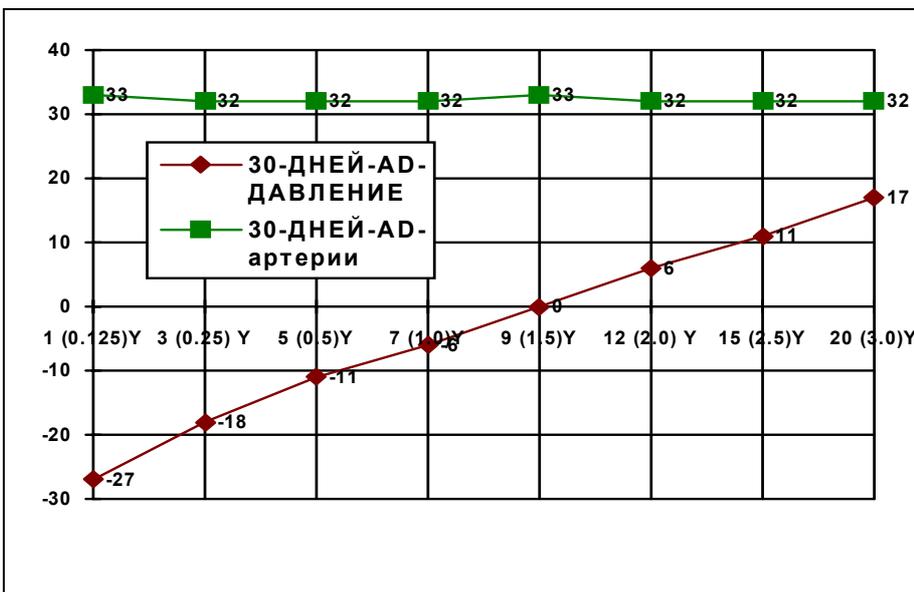


Рис.11Изменение величины артериального давления (ромб, при в/в введении) и перфузионного давления артерий конечности (квадрат, при в/а введении) восьми возрастающих доз адреналина в (+-%, ось ординат) по сравнению с соответствующими дозами контрольной группы животных и после 30-дневной холодной адаптации.

РЕАКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА АДРЕНАЛИН ПОСЛЕ 30-И ДНЕЙ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ

После 30-и дней холодовой адаптации прессорная реакция системного давления при внутривенном введении низких доз адреналина (от 1.0 мкг.кг до 7.0 мкг.кг) была меньше чем в контрольной группе, а при увеличении дозы адреналина с 12.0 мкг.кг до 20 мкг.кг была уже больше контроля ($P < 0.05$), при дозе 9.0 мкг.кг достоверных различий не было (рис.9, 10).

Для количественной характеристики действия различных доз адреналина на системное давление после 30-и дней холодовой адаптации на рис.9 представлен график изменения системного давления в двойных обратных координатах. Как видно из рис.9 прямая, отражающая реактивность системного давления животных после 30-и дней адаптации к холоду, пересекает ось ординат при $1/P_m = 0.004$, что соответствует $P_m = 250 \pm 7,2$ мм.рт.ст., в контрольной же группе животных $1/P_m = 0.0063$, что соответствует $P_m = 158,7 \pm 3.3$ мм.рт.ст. Таким образом, после 30-и дней холодовой адаптации максимально возможная прессорная реакция артериального давления на адреналин увеличилась с $P_m = 158,7$ мм.рт.ст. в контроле до $P_m = 250$ мм.рт.ст. после 30-и дней холодовой адаптации, т.е. увеличилась на 58%.

Чувствительность же прессорной реакции системного давления на адреналин уменьшилась с $1/K = 0.137$ в контроле до $1/K = 0.06$ после 30-и дней холодовой адаптации, т.е. уменьшилась на 56%.

Таким образом можно сделать заключение, что после 30-и дней адаптации к холоду чувствительность ($1/K$) прессорной реакции системного давления к адреналину уменьшилась в 2,28 раза, но увеличилась максимально возможная прессорная реакция (P_m) в 1,58 раза. Эффективность (E) реактивности системного давления после 30-и дней адаптации к холоду была достоверно меньше контроля в 1,45 раза.

Поэтому, в результате низкой чувствительности ($1/K$) и увеличенной максимально возможной (P_m) реактивности артериального давления к адреналину после 30-и дней холодовой адаптации, на низкие дозы адреналина прессорная реакция была больше в контрольной группе, а на более высокие дозы, наоборот, больше после 30-и дней адаптации к холоду.

РЕАКТИВНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ К АДРЕНАЛИНУ ПОСЛЕ 30-И ДНЕЙ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ

На все исследуемые дозы адреналина прессорная реакция артериальных сосудов конечности после 30-и дней адаптации к холоду была больше чем в контрольной группе на 32%-33% ($P < 0,05$).

Для выяснения механизмов изменения альфа-адренореактивности артериальных сосудов животных после 30-дневной холодовой экспозиции к адреналину и количественной оценки взаимодействия медиатор-рецептор на рис.10 представлен график изменения перфузионного давления в двойных обратных координатах. Как видно из рис.10 прямая, отражающая реактивность артерий животных после 30-дневного охлаждения, пересекает ось ординат при $1/P_m = 0.0034$, что соответствует $P_m = 294$ мм.рт.ст. и характеризует количество активных альфа-адренорецепторов. Контрольная группа животных представлена на рис.10 прямой

(N), которая пересекает ось ординат при $1/P_m=0.0045$, что соответствует $P_m=222.2$ мм. рт.ст. и отражает количество активных альфа-адренорецепторов артериальных сосудов у животных контрольной группы. Таким образом, количество активных альфа-адренорецепторов после 30-дневного охлаждения увеличилось с $P_m=222$ мм.рт.ст. в контроле до $P_m=294$ мм.рт.ст. после 30-дневного охлаждения, то есть количество активных рецепторов увеличилось в 1.32 раза или возросло на 32.3% по сравнению с контрольной группой.

Для характеристики чувствительности взаимодействия адреналина с альфа-адренорецепторами артерий прямая, характеризующая группу животных после 30-дневного охлаждения, была экстраполирована до пересечения с осью абсцисс, что позволило получить параметр $1/K=1.2$ (1/мкг.кг), который характеризует чувствительность взаимодействия адреналина с альфа-адренорецепторами артерий. Как видно из рис.10 в контрольной группе (N) этот показатель был равен $1/K=1.2$. Таким образом, после 30-дневного охлаждения чувствительность альфа-адренорецепторов к адреналину стала опять такой же, как до холодовой адаптации. В результате отмечались следующие изменения перфузионного давления на введение возрастающих доз адреналина: на все дозы адреналина (0.125-3.0 мкг/кг) достоверно ($P<0.001$) больше прессорный эффект артерий у животных после 30-и дней холодовой адаптации (рис.10), по сравнению с контрольной группой, исключительно за счет увеличения количества альфа-адренорецепторов артерий в 1.32 раза или на 32.3%.

На 30-й день холодовой адаптации реактивность системного давления увеличивается с увеличением дозы адреналина и становится впервые, по сравнению с животными после однократного охлаждения и после 10-и дней холодовой адаптации, больше данных контрольной группы при дозе адреналина больше 9 мкг.кг при внутривенном введении. Эти изменения реактивности системного давления были связаны со следующими изменениями функциональной лабильности адренорецепторов сердца: на 30-й холодовой адаптации впервые количество активных бета1-адренорецепторов сердца стало больше их количества в контрольной группе на 58%, а чувствительность их снизилась на 56%. Такие изменения бета1-адренореактивности сердца были на фоне постоянного и стабильного увеличения реактивности артерий конечности на 32% на все дозы адреналина. Значит, на 30-й день холодовой адаптации сердцу принадлежит главная роль в регуляции кровотока, а значит и терморегуляции в периферических регионах кровообращения за счет разного прироста системного давления на различные дозы адреналина, когда концентрация адреналина пропорциональна интенсивности холодового воздействия. При дозах адреналина меньше 9 мкг.кг величина прироста системного давления меньше контроля, что говорит об экономизации работы сердца в этом диапазоне доз адреналина и возможно показывает, что увеличение термогенеза тканей на адреналин достаточно для сохранения работоспособности без увеличения прироста артериального давления. При дозах больше 9 мкг.кг адреналина системное давление отвечает большей прессорной реакцией чем в контрольной группе и значит усиление действия холода, связанное с увеличением секреции адреналина, приводит к усилению кровотока периферических тканей и усилению их прогрева

за счет возрастания системного давления, причем интересно то, что чем больше доза адреналина тем больше величина прироста системного давления.

В артериальном русле задней конечности кролика на 30-й день холодовой адаптации на все дозы адреналина прессорные реакции были больше чем в контрольной группе исключительно за счет увеличения количества активных альфа-адренорецепторов на 32% при нормализации чувствительности рецепторов.

Наши данные согласуются с фактами, полученными Н.И.Бобровым и др. (1979) где показано, что адаптация к холоду увеличивает кожный кровоток у людей и увеличивает теплопродукцию на 45%.

Таким образом, изучение реактивности двух сосудистых регионов к адреналину на 30-й день холодовой адаптации показало, что прессорная реакция артериального русла конечности была на все дозы адреналина больше контроля на 32%-33% исключительно за счет увеличения количества активных альфа-адренорецепторов артерий при нормализации чувствительности рецепторов. Системное давление на 30-й день адаптации к холоду повышалось больше контроля на дозы адреналина больше чем 9 мкг/кг, а при дозах меньших этой прессорное действие адреналина было меньше контроля. Такая реактивность системного давления была результатом повышения количества активных бета1-адренорецепторов сердца на 58% при одновременном снижении чувствительности бета1-адренорецепторов сердца на 56%.



Рис. 12 Изменение величины максимально возможной реакции на адреналин (P_m), пропорциональной количеству активных рецепторов в различные периоды холодовой адаптации артериального давления (ромб, при в/в введении) и перфузионного давления артерий конечности (квадрат, при в/а введении).

По оси абсцисс группы животных: N-контрольная группа, 1-D-после однократного охлаждения, 10-D- после десяти дней холодовой адаптации, 30-D- животные после 30-и дней холодовой адаптации.

По оси ординат- величина изменения (Рм), за 1,0 взята величина контрольной группы (во сколько раз больше или меньше контрольной группы).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕАКТИВНОСТИ ПРИ ДЕЙСТВИИ НОРАДРЕНАЛИНА И АДРЕНАЛИНА НА СИСТЕМНОЕ И РЕГИОНАЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ НА 1-й, 10-й, 30-й ДЕНЬ АДАПТАЦИИ К НИЗКИМ ТЕМПЕРАТУРАМ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕАКТИВНОСТИ НОРАДРЕНАЛИНА С АДРЕНАЛИНОМ НА СИСТЕМНОЕ И РЕГИОНАЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ОХЛАЖДЕНИЯ

Сравнительный анализ действия норадреналина с адреналином на системное давление показал, что на все дозы адреналина прессорная реакция артериального давления больше на адреналин, чем на норадреналин как в контрольной группе, так и после однократного охлаждения животных.

В то же время мы установили, что после однократного охлаждения уменьшаются прессорные реакции на норадреналин и адреналин по сравнению с реакциями контрольных групп, это уменьшение реактивности для обоих нейромедиаторов симпатической системы было связано исключительно с уменьшением максимально возможной прессорной реакции (Рм) с Рм=158 мм.рт.ст. в контроле до Рм=133 мм.рт.ст. после однократного охлаждения. Таким образом, видно, что в контроле у обоих нейромедиаторов была одинаковая максимально возможная прессорная реакция (Рм) и после однократного охлаждения она уменьшилась так же одинаково.

Сравнительный анализ чувствительности (1/К) реактивности системного давления к норадреналину и адреналину показал, что в контроле чувствительность к адреналину в 2,27 раза больше чем к норадреналину. Но после однократного охлаждения чувствительность не изменилась как к норадреналину (1/К=0,06), так и к адреналину (1/К=0,1375).

Поэтому, при анализе реактивности системного давления можно сказать, что реактивность на адреналин больше чем на норадреналин исключительно за счет большей чувствительности при одинаковой максимально возможной прессорной реакции.

Сравнительный анализ действия норадреналина с адреналином на артериальное русло конечности показал, что на все дозы адреналина прессорная реакция артерий больше на адреналин, чем на норадреналин как в контрольной группе, так и после однократного охлаждения животных.

В результате исследования было получено, что чувствительность альфа-адренорецепторов артерий конечности к норадреналину и адреналину в контрольной группе одинакова и равна 1/К=1,2 (1/мкг.кг). После однократного охлаждения чувствительность обоих нейромедиаторов одинаково уменьшается в 4 раза до 1/К=0,3 (1/мкг.кг). В тоже время, одновременно, у норадреналина и

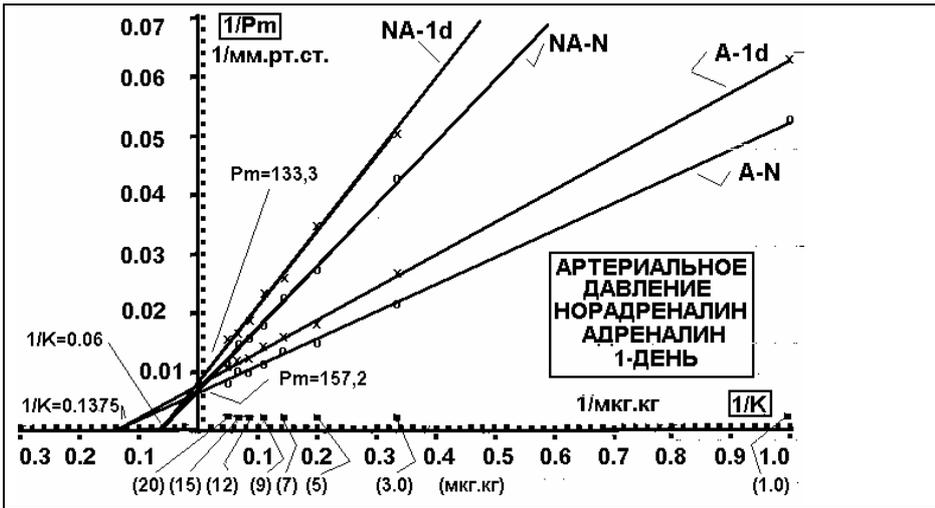


Рис.13. Повышение артериального давления кролика на норадреналин и адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после однократного охлаждения (1d).

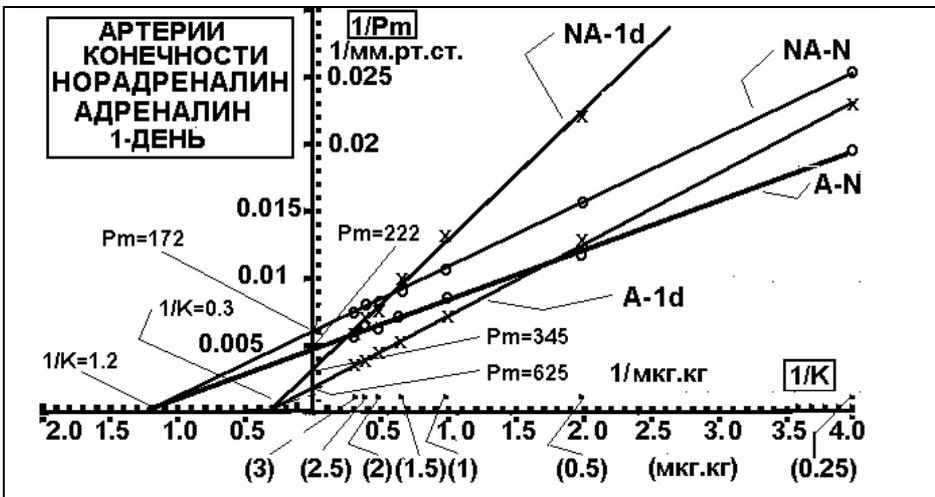


Рис.14. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на норадреналин и адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после однократного охлаждения (1d).

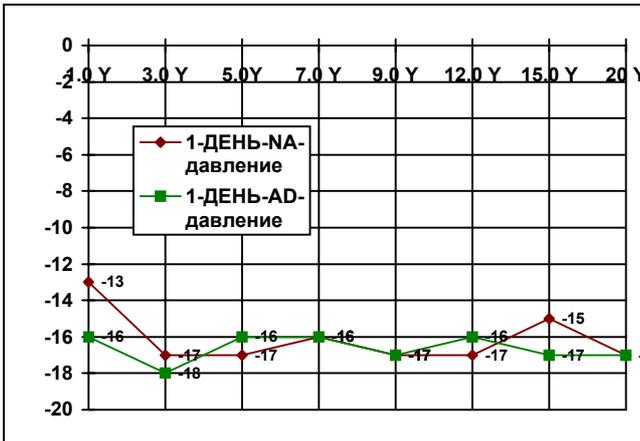


Рис. 15 Изменение реактивности системного давления на адреналин и норадреналин после однократного охлаждения

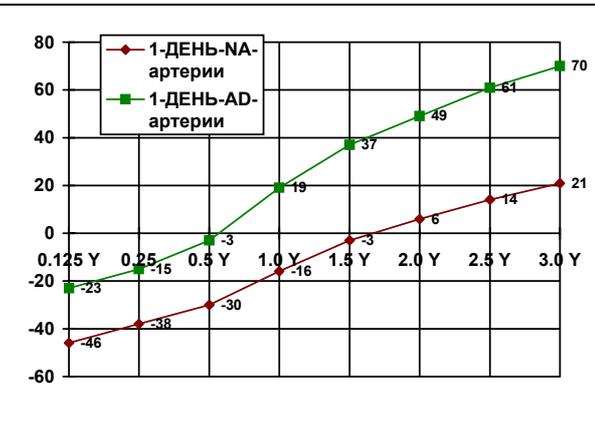


Рис. 16 Изменение величины перфузионного давления артерий конечности (квадрат - при в/а введении восьми возрастающих доз адреналина, ромб - норадреналина) в (+-%, ось ординат)

адреналина после однократного охлаждения увеличивается максимально возможная реакция (P_m) перфузионного давления артерий, но на разную величину, больше у адреналина, что и обеспечивает ему более сильное действие на тонус артерий.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕАКТИВНОСТИ НОРАДРЕНАЛИНА С АДРЕНАЛИНОМ НА СИСТЕМНОЕ И РЕГИОНАЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ ПОСЛЕ 10-И ДНЕЙ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ

Сравнительный анализ действия норадреналина с адреналином на системное давление показал, что на все дозы прессорная реакция артериального давления больше на адреналин, чем на норадреналин как в контрольной группе, так и после 10-и дней холодовой адаптации животных.

В контрольной группе (P_m) максимально возможная прессорная реакция системного давления на норадреналин и адреналин была одинаковой ($P_m=157,2$ мм.рт.ст.), а чувствительность ($1/K$) была больше у адреналина в 2,2 раза чем у норадреналина. Поэтому, прессорная реакция системного давления в контроле на адреналин была больше норадреналина исключительно за счет большей чувствительности.

После 10-и дней холодовой адаптации реактивность системного давления стала меньше контроля как для норадреналина, так и для адреналина, и у обоих нейромедиаторов (P_m) максимально возможная реакция уменьшилась одинаково до $P_m=76,9$ мм.рт.ст., т.е. снизилась в 2,18 раза. А вот чувствительность ($1/K$) была больше у адреналина в 1,5 раза чем у норадреналина. Поэтому, прессорная реакция системного давления после 10-и дней холодовой адаптации на адреналин была больше норадреналина исключительно за счет большей чувствительности.

После 10-и дней адаптации к холоду прессорная реакция артерий конечности на все дозы адреналина достоверно ($p<0.05$) превышала реакции на норадреналин. Для выяснения механизмов изменения альфа-адренореактивности артериальных сосудов задней конечности животных после 10-дневной холодовой экспозиции к адреналину и норадреналину и количественной оценки взаимодействия медиатор-рецептор на рис.18 представлен график изменения перфузионного давления на различные дозы медиаторов в двойных обратных координатах Лайниувера-Берка.

Сравнительный анализ чувствительности ($1/K$) и количества активных (P_m) адренорецепторов артерий показал, что к адреналину возрастает чувствительность на 50% и количество активных альфа-адренорецепторов на 32% на 10-й день холодовой адаптации, а к норадреналину чувствительность так же возрастает на 50%, а вот количество активных альфа-адренорецепторов к норадреналину уменьшается на 10%.

Поэтому, у норадреналина на маленькие дозы больше прессорная реакция (по отношению к контролю) на 10-й день холодовой адаптации за счет высокой чувствительности ($1/K$), а на большие дозы реактивность меньше контроля за счет сниженного количества альфа-адренорецепторов к норадреналину. У адреналина же реактивность на все дозы больше контроля на 10-й день адаптации к холоду, так как увеличилась и чувствительность и количество активных рецепторов.

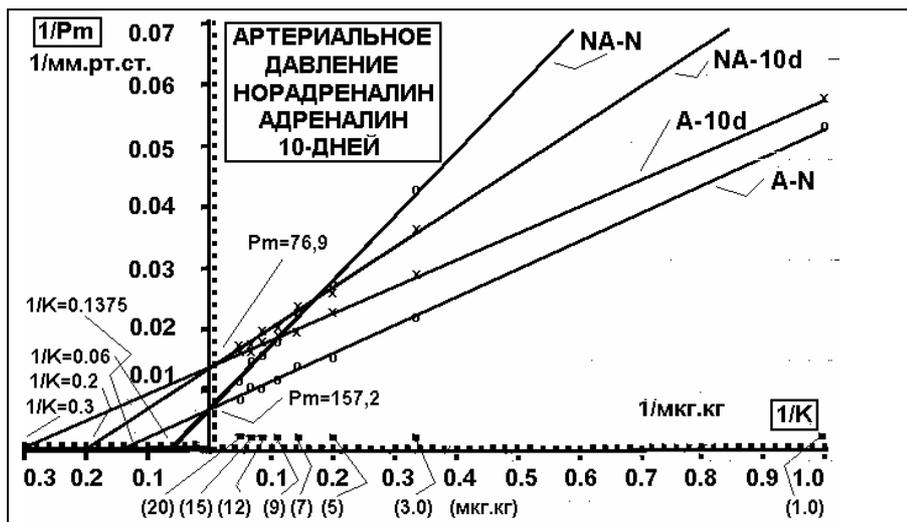


Рис.17. Повышение артериального давления на норадреналин и адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 10-и дней холодной адаптации

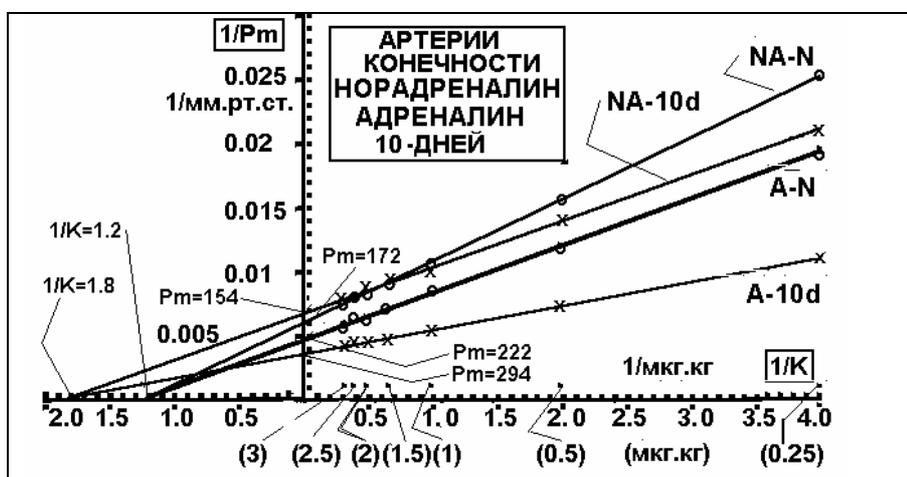


Рис.18. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на норадреналин и адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 10-и дней холодной адаптации (10d).

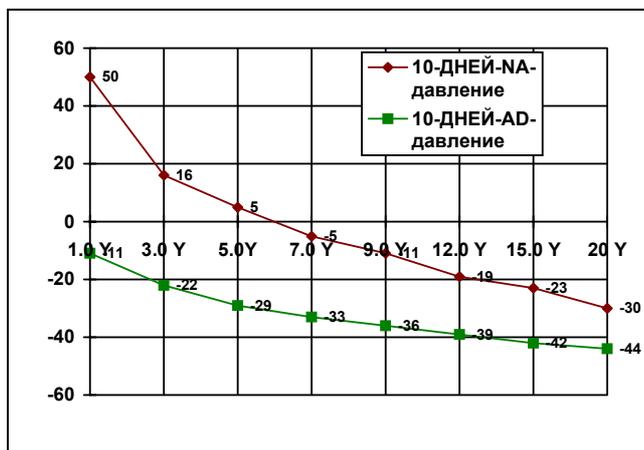


Рис. 19 Изменение реактивности системного давления на адреналин и норадреналин после 10-дневной холодной адаптации

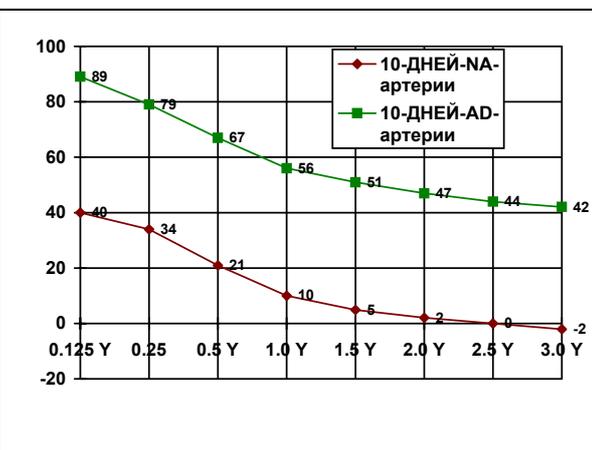


Рис. 20 Изменение величины перфузионного давления артерий конечности (квадрат - при в/а введении восьми возрастающих доз адреналина, ромб - норадреналина) в (+-%, ось ординат) после 10-дневной холодной адаптации

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕАКТИВНОСТИ НОРАДРЕНАЛИНА С АДРЕНАЛИНОМ НА СИСТЕМНОЕ И РЕГИОНАЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ ПОСЛЕ 30-И ДНЕЙ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ

Сравнительный анализ реактивности системного давления на норадреналин и адреналин после 30-и дней холодовой адаптации показал, что прессорная реакция системного давления на дозы адреналина начиная с 5 мкг.кг достоверно ($p < 0.05$) больше чем на норадреналин, а при дозе 1 мкг.кг., наоборот меньше.

Сравнительный анализ действия адреналина с норадреналином на системное давление показал, что на 30-й день холодовой адаптации у адреналина уменьшилась чувствительность в 2,28 раза, а у норадреналина она возросла в 2,33 раза. А с показателем (Рм) максимально возможной реакции все было наоборот, у адреналина (Рм) увеличилась в 1,58 раза, а у норадреналина (Рм) уменьшилась в 1,54 раза.

Обращает на себя тот факт, что показатели чувствительности и максимально возможной реакции у адреналина и норадреналина на 30-й день холодовой адаптации реактивности системного давления изменяются противоположно.

Сравнительный анализ реактивности адреналина с норадреналином на артерии конечности показал, что на 30-й день холодовой адаптации прессорная реакция на адреналин на все дозы была больше чем на норадреналин на 54% или в 2,15 раза исключительно за счет увеличения количества активных альфа-адренорецепторов к адреналину в 1,32 раза.

Следует отметить интересный научный факт, заключающийся в том, что на 30-й день холодовой адаптации чувствительность альфа-адренорецепторов артерий к адреналину и норадреналину была одинаковой и была так же равна чувствительности адренорецепторов артерий в контроле для этих нейромедиаторов.

Как видно из Рис.32 адреналин увеличил прессорные реакции на артерии после 30-и дней холодовой адаптации, а норадреналин наоборот их все снизил по сравнению с контрольной группой. Это было связано исключительно с тем, что к адреналину возросло количество активных адренорецепторов артерий в 1,32 раза после 30-и дней холодовой адаптации, а к норадреналину снизилось в 1,25 раза.

Поэтому, по нашему мнению, наши данные на кроликах совпадают с концепцией о "незавершенной" адаптации (Кривошеков С.Г. и др., 2001), так как максимальные изменения рецепторных систем артерий (чувствительность и количество активных рецепторов) мы получили на 1-10-й день адаптации к холоду. На 30-й день адаптации к холоду у кроликов нормализовалась чувствительность альфа-адренорецепторов артерий кожно-мышечной области для адреналина и норадреналина, а реактивность была больше для адреналина в артериях. В результате анализа и сравнения своих данных и опытов других авторов (Кривошеков С.Г. и др., 2001) мы предполагаем, что кролики на 1-10-й холодовой адаптации моделируют период "незавершенной" адаптации, а на 30-й день холодовой экспозиции у кроликов наступает адаптация к холоду, хотя напрямую переносить данные, полученные на животных, на людей без проверки нельзя.

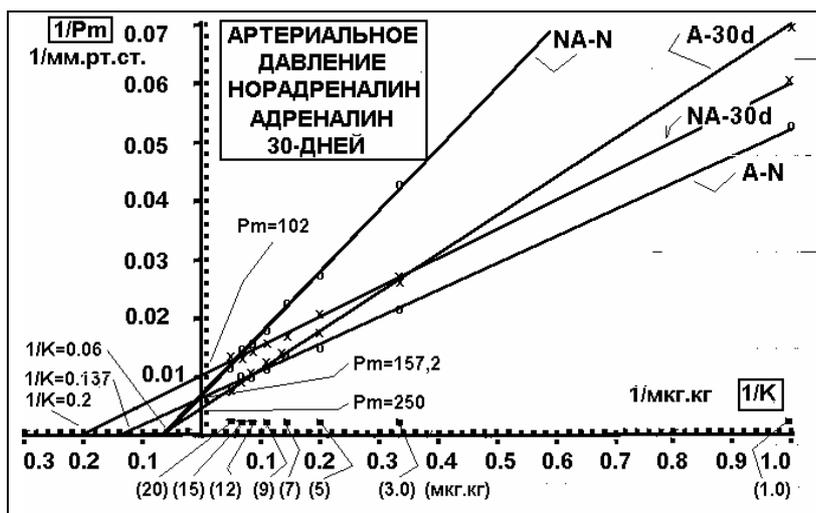


Рис.21. Повышение артериального давления кролика на норадреналин и адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 30-и дней холодовой адаптации (30d).

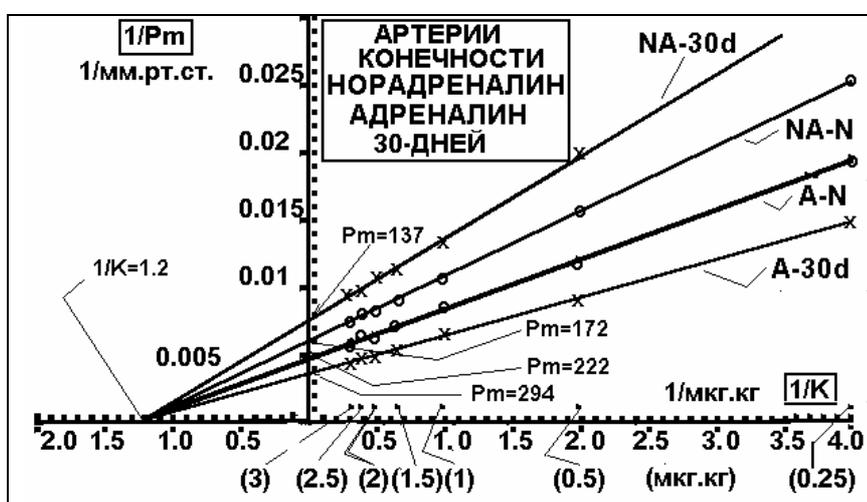


Рис.22. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на норадреналин и адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 30-и дней холодовой адаптации (30d).



Рис. 23 Изменение реактивности системного давления на адреналин и норадреналин после 30-дней холодовой адаптации

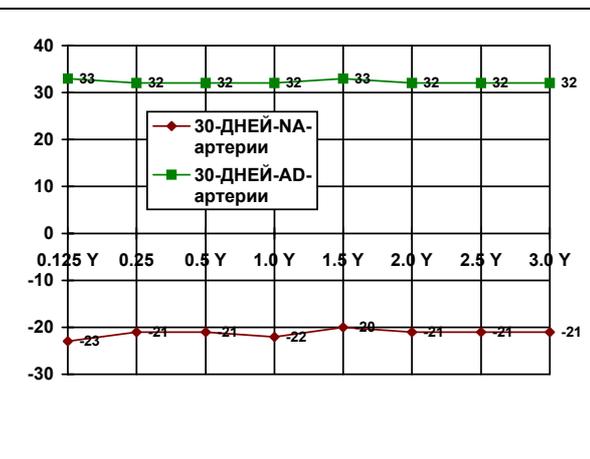


Рис. 24 Изменение величины перфузионного давления артерий конечности (квадрат - при в/а введении восьми возрастающих доз адреналина, ромб - норадреналина) в (+-%, ось ординат) после 30-дней холодовой адаптации

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕАКТИВНОСТИ СИСТЕМНОГО И РЕГИОНАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА АЦЕТИЛХОЛИН НА 1-й, 10-й, 30-й ДЕНЬ АДАПТАЦИИ К НИЗКИМ ТЕМПЕРАТУРАМ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕАКТИВНОСТИ СИСТЕМНОГО И РЕГИОНАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА АЦЕТИЛХОЛИН ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ОХЛАЖДЕНИЯ

Как видно из рис.25 на все дозы ацетилхолина от 0.1 мкг/кг до 2 мкг/кг при в/в введении депрессорная реакция артериального давления была достоверно меньше ($P < 0.05$) у животных после однократного охлаждения по сравнению с контролем.

Для количественной характеристики действия различных доз ацетилхолина на системное давление после однократного охлаждения на рис.25 представлен график изменения системного давления в двойных обратных координатах, где прямая, отражающая животных после однократного охлаждения (1-День), пересекает ось ординат при $1/P_m = 0.01915$, что соответствует $P_m = 52,2 \pm 1,3$ мм.рт.ст.

Контрольная группа животных представлена на рис.25 прямой (N), которая пересекает ось ординат при $1/P_m = 0.01626$, что соответствует $P_m = 61,5 \pm 1.6$ мм.рт.ст. Таким образом, после однократного охлаждения максимально возможная депрессорная реакция артериального давления на ацетилхолин уменьшилась с $P_m = 61,5$ мм.рт.ст. в контроле до $P_m = 52,2$ мм.рт.ст. после однократного охлаждения.

Для характеристики чувствительности прессорной реакции системного давления с ацетилхолином прямая, характеризующая группу животных после однократного охлаждения (рис.25), была экстраполирована до пересечения с осью абсцисс, что позволило получить параметр $1/K = 3,2$ (1/мкг.кг), который был меньше чем в контрольной группе. Откуда доза (K), вызывающая 50% от максимально возможного эффекта (P_m) была $K = 0.312$ мкг/кг.

Таким образом можно сделать заключение, что после однократного охлаждения чувствительность ($1/K$) депрессорной реакции системного давления к ацетилхолину снизилась на 32%, снизилась и максимально возможная депрессорная реакция (P_m) на 25%, снизилась эффективность (E) реактивности системного давления на 42%. В результате на все исследуемые дозы ацетилхолина после однократного охлаждения артериальное давление снижалось меньше чем в контрольной группе.

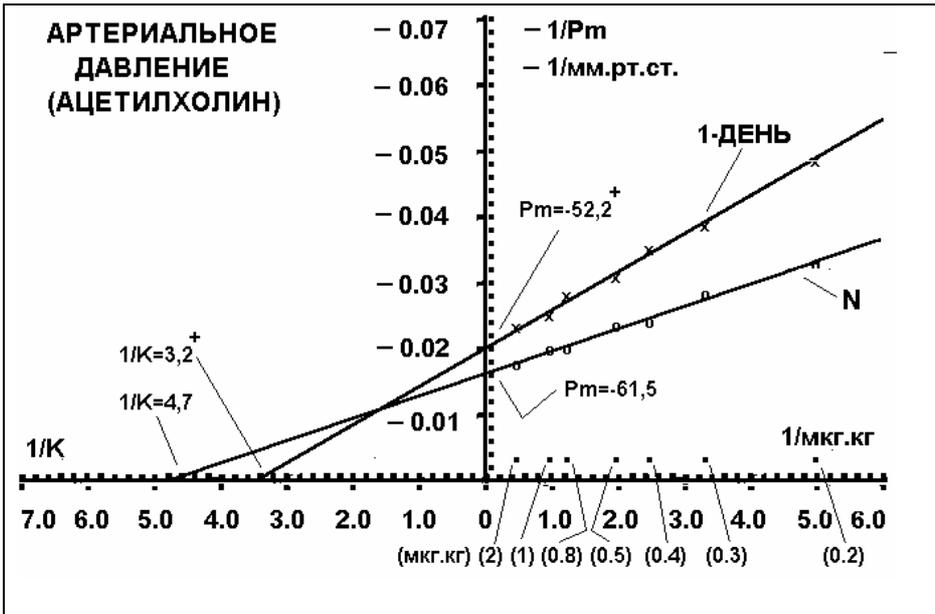


Рис.25 Снижение артериального давления кролика на ацетилхолин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после однократного охлаждения (1-ДЕНЬ).

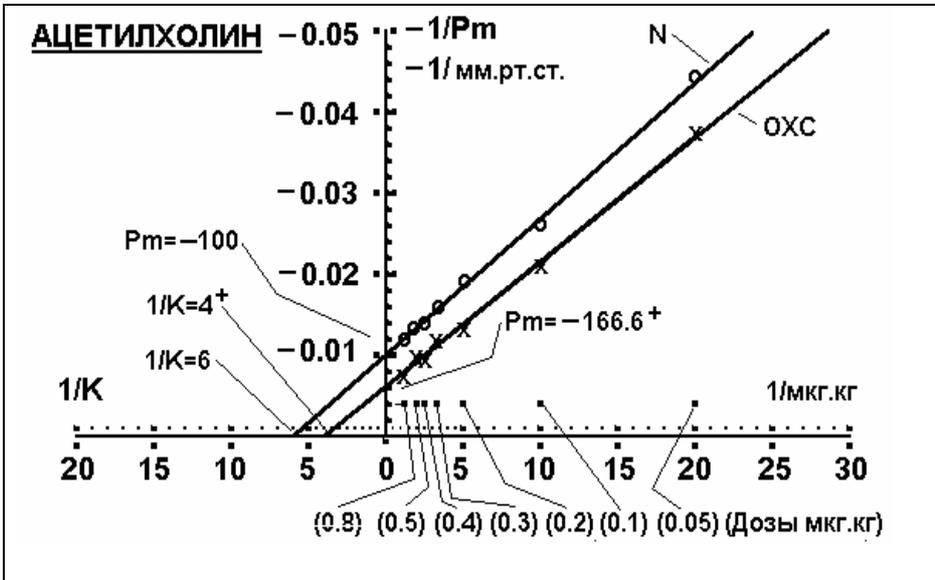


Рис. 26 . Снижение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на ацетилхолин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после однократного охлаждения (ОХС).

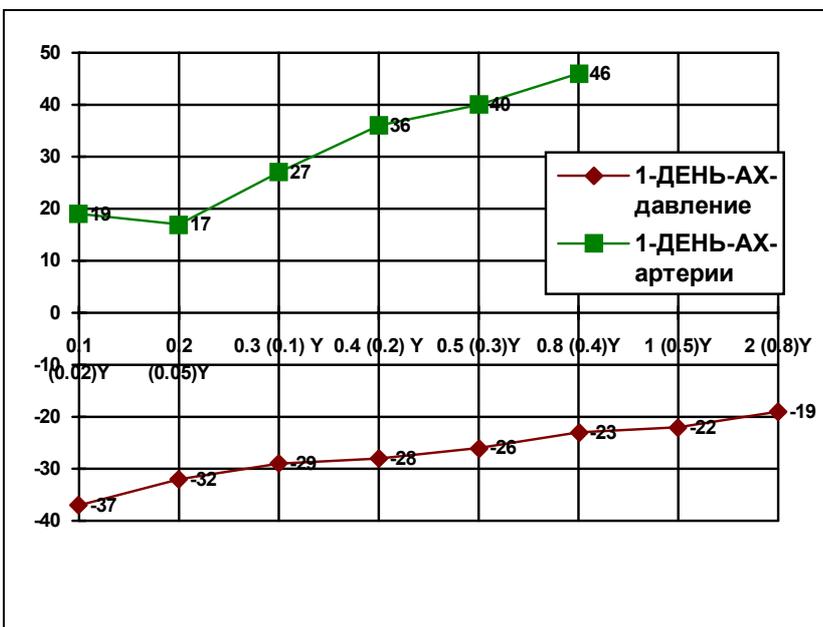


Рис. 27 Изменение величины артериального давления (ромб, при в/в введении) и перфузионного давления артерий конечности (квадрат, при в/а введении) восьми возрастающих доз ацетилхолина в (+-%, ось ординат) по сравнению с соответствующими дозами контрольной группы животных после однократного охлаждения. По оси абсцисс дозы ацетилхолина в мкг/кг при в/в введении, а в скобках дозы при в/а введении при перфузии в артерии конечности.

В артериях расположены МЗ-холинорецепторы, возбуждение которых приводит к расширению артериальных сосудов и снижению артериального давления. Ацетилхолин возбуждает МЗ-холинорецепторы артериальных сосудов и в результате этого происходит расширение артериальных сосудов. По величине снижения перфузионного давления в артериях задней конечности на введение восьми возрастающих доз ацетилхолина оценивали холинореактивность артериальных сосудов.

Для выяснения механизмов изменения холинореактивности артериальных сосудов кролика после однократной холодовой экспозиции к ацетилхолину и количественной оценки взаимодействия медиатор-рецептор на рис.26 представлен график изменения перфузионного давления в двойных обратных координатах. Как видно из рис.26 прямая, отражающая реактивность артерий животных после однократного охлаждения (ОХС), пересекает ось ординат при $1/P_m = -0.006$, что соответствует $P_m = -166.7 \pm 20$ мм.рт.ст. Эта цифра характеризует количество активных МЗ-холинорецепторов. Таким образом, количество активных МЗ-холинорецепторов после однократного охлаждения увеличилось с $P_m = -100$ мм.рт.ст. в контроле до $P_m = -166.6$ мм.рт.ст. после (ОХС), то есть количество активных МЗ-холинорецепторов увеличилось на 66.6% по сравнению с контрольной группой ($P < 0.05$).

Для характеристики чувствительности взаимодействия ацетилхолина с МЗ-холинорецепторами артерий прямая, характеризующая группу животных после однократного охлаждения (ОХС), была экстраполирована до пересечения с осью абсцисс (рис.26). Это позволило получить параметр $1/K = 4 \pm 0.4$, который характеризует чувствительность взаимодействия ацетилхолина с МЗ-холинорецепторами артерий и который был меньше чем в контрольной группе на 33.3%, где $1/K = 6 \pm 0.5$ ($P < 0.05$).

Таким образом, проведенные исследования показали, что после однократного охлаждения возрастает депрессорное действие ацетилхолина на артериальные сосуды исключительно за счет увеличения количества активных (P_m) МЗ-холинорецепторов сосудов на 66.6%, хотя и снижена чувствительность ($1/K = 4$) МЗ-холинорецепторов на 33.3%. В результате [$E = (P_m/2) * K$] эффективность взаимодействия ацетилхолина с МЗ-холинорецепторами сосудов возросла на 11% с $E = -300 \pm 7$ (мм.рт.ст./1 мкг.кг) в контрольной группе до $E = -333 \pm 8$ после однократного охлаждения.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕАКТИВНОСТИ СИСТЕМНОГО И РЕГИОНАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА АЦЕТИЛХОЛИН ПОСЛЕ 10-И ДНЕЙ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ

Как видно из рис.28 на все дозы ацетилхолина от 0.1 мкг/кг до 2 мкг/кг при в/в введении депрессорная реакция артериального давления была достоверно меньше ($P < 0.05$) у животных после 10-и дней адаптации к холоду по сравнению с контрольной группой.

Для количественной характеристики действия различных доз ацетилхолина на системное давление после 10-и дней холодовой адаптации на рис.28 представлен график изменения системного давления в двойных обратных координатах .

Как видно из рис.28 прямая, отражающая реактивность системного давления животных после 10-и дней адаптации к холоду, пересекает ось ординат при $1/P_m=0.024$, что соответствует $P_m=-41,6\pm 1,8$ мм.рт.ст.

Контрольная группа животных представлена на рис.28 прямой (N), которая пересекает ось ординат при $1/P_m=0.01626$, что соответствует $P_m=-61,5\pm 1.6$ мм.рт.ст. Таким образом, максимально возможная депрессорная реакция артериального давления на ацетилхолин уменьшилась с $P_m=-61,5$ мм.рт.ст. в контроле до $P_m=-46,6$ мм.рт.ст. после 10-и дней адаптации к холоду.

Для характеристики чувствительности депрессорной реакции системного давления с ацетилхолином прямая, характеризующая группу животных после 10-и дней адаптации к холоду (рис.28), была экстраполирована до пересечения с осью абсцисс, что позволило получить параметр $1/K=7\pm 0.22$, который был больше чем в контрольной группе на 49% ($P<0.05$). Откуда доза (K), вызывающая 50% от максимально возможного эффекта (P_m) была $K=0.1428$ мкг/кг.

Таким образом можно сделать заключение, что после 10-и дней адаптации к холоду чувствительность ($1/K$) депрессорной реакции системного давления к ацетилхолину увеличилась на 49%, но снизилась максимально возможная депрессорная реакция (P_m) на 32%, а эффективность (E) реактивности системного давления достоверно не отличалась от контроля. В результате на все исследуемые дозы ацетилхолина после 10-и дней холодовой адаптации артериальное давление снижалось меньше чем в контрольной группе.

Сравнение средних величин снижения перфузионного давления в контрольной группе и после 10-и дней холодовой адаптации показало, что после адаптации к холоду депрессорная реакция на все соответствующие дозы ацетилхолина была достоверно больше ($P<0.001$) (рис.29).

Для выяснения механизмов изменения холинореактивности артериальных сосудов кролика после 10-и дней холодовой адаптации к ацетилхолину и количественной оценки взаимодействия медиатор-рецептор на рис.29 представлен график изменения перфузионного давления в двойных обратных координатах. Как видно из рис.29 прямая, отражающая животных после 10-и дней холодовой адаптации, пересекает ось ординат при $1/P_m=-0.006$, что соответствует $P_m=-166.6\pm 12$ мм.рт.ст., что характеризует количество активных M3-холинорецепторов. Таким образом, количество активных M3-холинорецепторов после 10-и дней холодовой адаптации увеличилось с $P_m=-100$ мм.рт.ст. в контроле до $P_m=-166.6$ мм.рт.ст. после 10-и дней холодовой адаптации, то есть количество активных M3-холинорецепторов увеличилось на 66.6% по сравнению с контрольной группой ($P<0.05$).

Для характеристики чувствительности взаимодействия ацетилхолина с M-холинорецепторами артерий прямая, характеризующая группу животных после 10-и дней холодовой адаптации, была экстраполирована до пересечения с осью абсцисс. Это позволило получить параметр $1/K=20\pm 11.4$, который характеризует чувствительность (рис.29) взаимодействия ацетилхолина с M3-холинорецепторами и который был на 233% больше чем в контрольной группе, где $1/K=6$ ($P<0.05$).

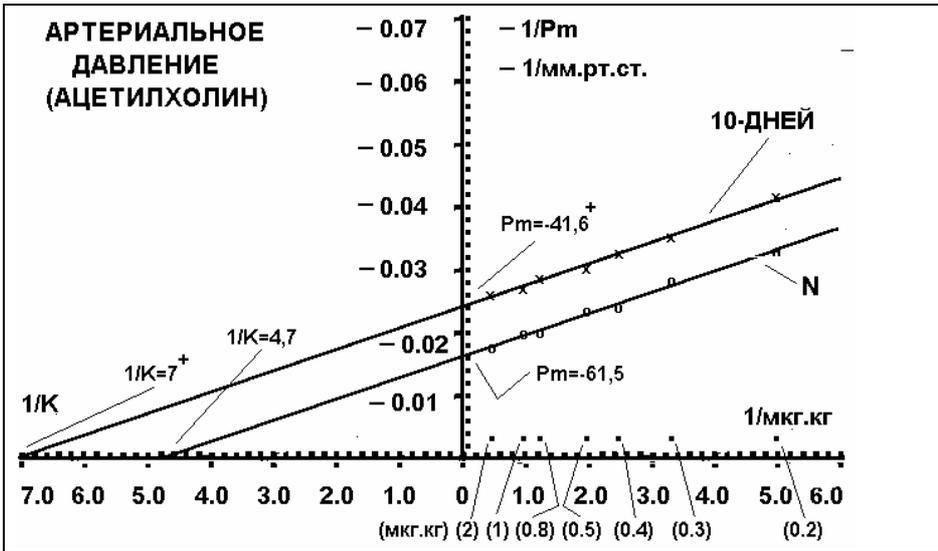


Рис. 28 Снижение артериального давления кролика на ацетилхолин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 10-дневной холодной адаптации.

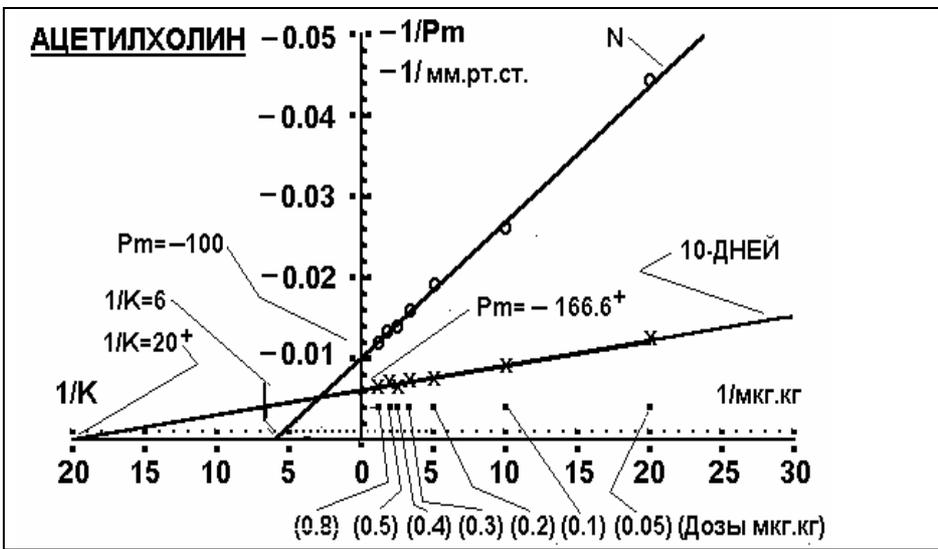


Рис. 29 . Снижение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на ацетилхолин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 10-дневной холодной адаптации (10-ДНЕЙ).

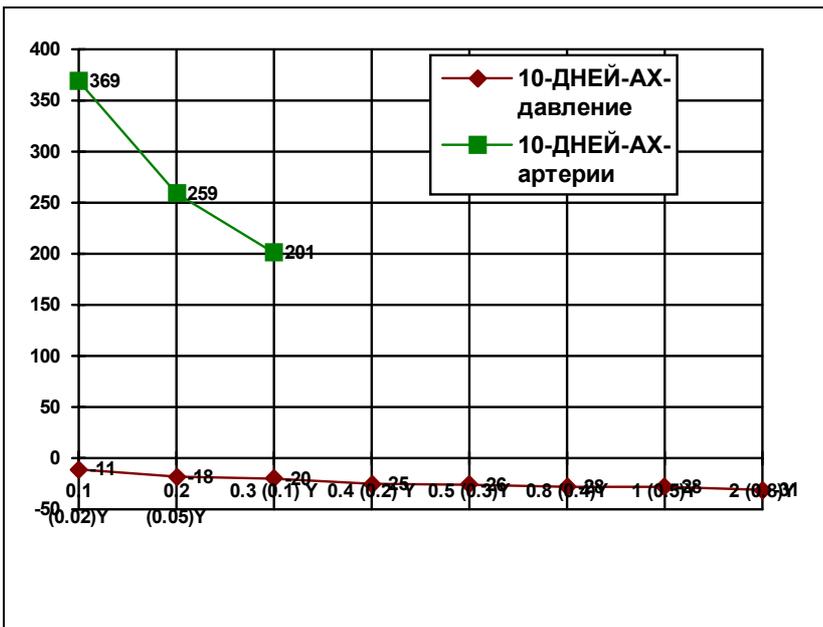


Рис. 30 Изменение величины артериального давления (ромб, при в/в введении) и перфузионного давления артерий конечности (квадрат, при в/а введении) восьми возрастающих доз ацетилхолина в (+-%, ось ординат) по сравнению с соответствующими дозами контрольной группы животных после 10-дневной холодной адаптации. По оси абсцисс дозы ацетилхолина в мкг/кг при в/в введении, а в скобках дозы при в/а введении при перфузии в артерии конечности.

Таким образом, проведенные исследования показали, что после 10-и дней холодной адаптации возрастает депрессорное действие ацетилхолина на артери-

альные сосуды как за счет увеличения количества активных (P_m) МЗ-холинорецепторов сосудов на 67%, так и увеличения чувствительности МЗ-холинорецепторов на 233% по сравнению с контролем ($P < 0.05$). В результате $[E = (P_m/2) * K]$ эффективность взаимодействия ацетилхолина с МЗ-холинорецепторами сосудов возросла на 455% (в 5,55 раза) с $E = -300$ (мм.рт.ст./1мкг.кг) в контрольной группе до $E = -1666 \pm 30$ после 10-и дней холодовой адаптации ($P < 0.05$).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕАКТИВНОСТИ СИСТЕМНОГО И РЕГИОНАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА АЦЕТИЛХОЛИН ПОСЛЕ 30-И ДНЕЙ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ

Как видно из рис.31 на все дозы ацетилхолина от 0.1 мкг/кг до 2 мкг/кг депрессорная реакция артериального давления была достоверно меньше ($P < 0.05$) у животных после 30-и дней адаптации к холоду по сравнению с контрольной группой.

Для количественной характеристики действия различных доз ацетилхолина на системное давление после 30-и дней холодовой адаптации на рис.31 представлен график изменения системного давления в двойных обратных координатах, где прямая, отражающая величины системного давления животных после 30-и дней адаптации к холоду на разные дозы ацетилхолина, пересекает ось ординат при $1/P_m = 0.01626$, что соответствует $P_m = -61,5 \pm 1,7$ мм.рт.ст. Контрольная группа животных представлена на рис.31 прямой (N), которая пересекает ось ординат при $1/P_m = 0.01626$, что соответствует $P_m = -61,5 \pm 1.6$ мм.рт.ст. Таким образом, максимально возможная депрессорная реакция артериального давления на ацетилхолин после 30-и дней адаптации к холоду нормализовалась.

Для характеристики чувствительности депрессорной реакции системного давления с ацетилхолином прямая, характеризующая группу животных после 30-и дней адаптации к холоду (рис.31), была экстраполирована до пересечения с осью абсцисс, что позволило получить параметр $1/K = 1.3 \pm 0.08$, который был меньше чем в контрольной группе на 72% ($P < 0.05$). Откуда доза (K), вызывающая 50% от максимально возможного эффекта (P_m) была $K = 0.769 \pm 0.03$ мкг/кг.

Таким образом можно сделать заключение, что после 30-и дней адаптации к холоду чувствительность ($1/K$) депрессорной реакции системного давления к ацетилхолину уменьшилась в 3,61 раза (или на 72%), а максимально возможная депрессорная реакция (P_m) нормализовалась, в результате эффективность (E) реактивности системного давления была меньше контроля на 72%.

Для выяснения механизмов изменения холинореактивности артериальных сосудов кролика после 30-и дней холодовой адаптации к ацетилхолину и количественной оценки взаимодействия медиатор-рецептор на рис.32 представлен график изменения перфузионного давления в двойных обратных координатах. Как видно из рис.32 прямая, отражающая животных после 30-и дней холодовой адаптации, пересекает ось ординат при $1/P_m = -0.017$, что соответствует $P_m = -58.8 \pm$ мм.рт.ст., что характеризует количество активных МЗ-холинорецепторов. Таким образом, количество активных МЗ-холинорецепторов после 30-и дней холодовой адаптации уменьшилось с $P_m = -100$ мм.рт.ст. в контроле до $P_m = -58.8$ мм.рт.ст.

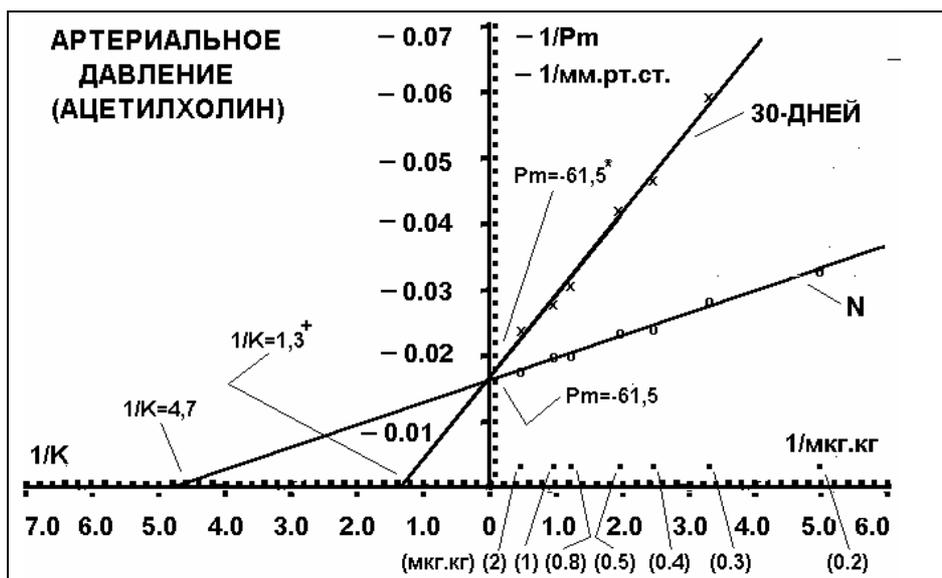


Рис. 31 Снижение артериального давления кролика на ацетилхолин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 30-дневной холодной адаптации.

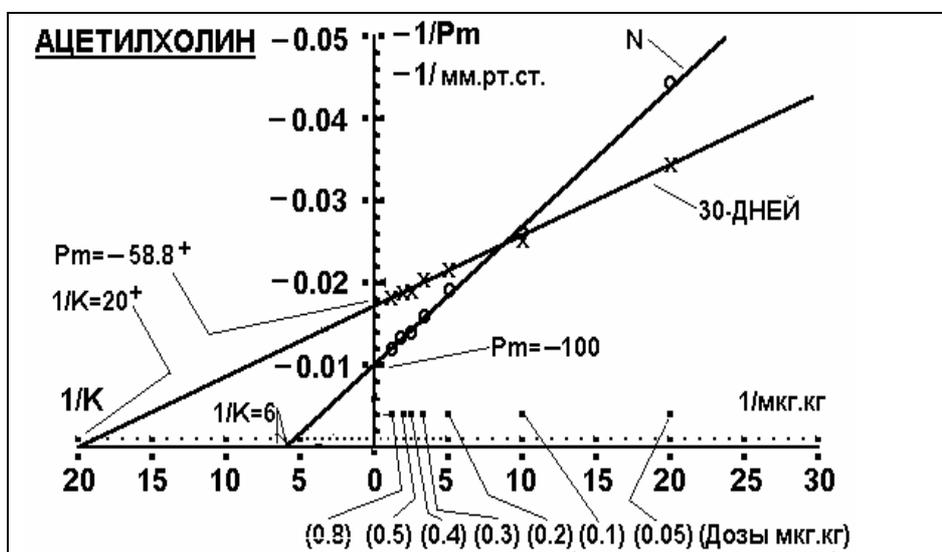


Рис. 32 . Снижение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на ацетилхолин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 30-дневной холодной адаптации (30-ДНЕЙ).

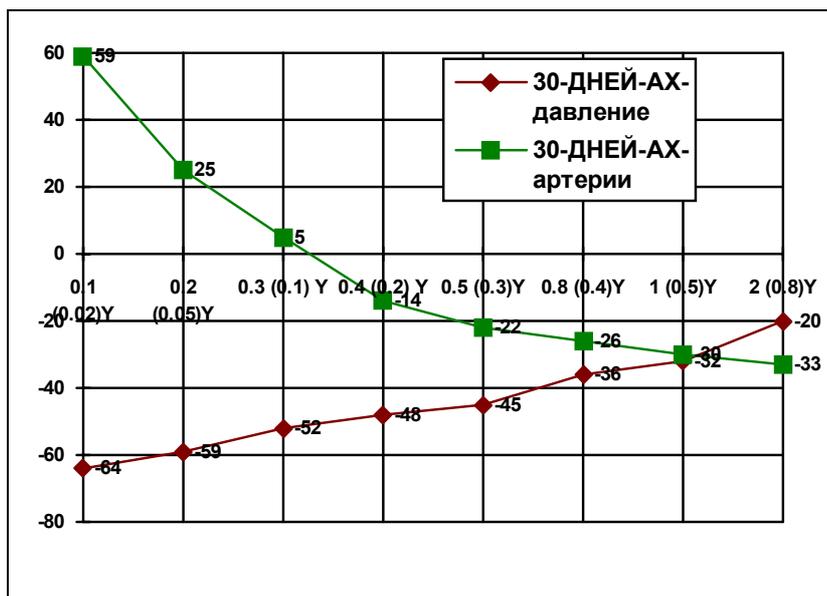


Рис. 33 Изменение величины артериального давления (ромб, при в/в введении) и перфузионного давления артерий конечности (квадрат, при в/а введении) восьми возрастающих доз ацетилхолина в (+-%, ось ординат) по сравнению с соответствующими дозами контрольной группы животных после 30-дневной холодной адаптации. По оси абсцисс дозы ацетилхолина в мкг/кг при в/в введении, а в скобках дозы при в/а введении при перфузии в артерии конечности.

после 30-и дней холодовой адаптации, то есть количество активных МЗ-холинорецепторов уменьшилось на 41% по сравнению с контрольной группой ($P < 0.05$).

Для характеристики чувствительности взаимодействия ацетилхолина с МЗ-холинорецепторами артерий прямая, характеризующая группу животных после 30-и дней холодовой адаптации, была экстраполирована до пересечения с осью абсцисс. Это позволило получить параметр $1/K = 20 \pm 1.2$, который характеризует чувствительность взаимодействия ацетилхолина с МЗ-холинорецепторами и который был на 233% больше чем в контрольной группе, где $1/K = 6$ ($P < 0.05$).

Таким образом, проведенные исследования показали, что после 30-и дней холодовой адаптации возрастает депрессорное действие ацетилхолина (при дозах 0.02-0.05 мкг.кг) на артериальные сосуды исключительно за счет увеличения чувствительности МЗ-холинорецепторов на 233% (рис.34). Уменьшение депрессорного действия ацетилхолина при дозах 0.2-0.8 мкг.кг на артерии объясняется снижением количества активных МЗ-холинорецепторов на 30-й день холодовой адаптации на 41% по отношению к контрольной группе. В результате $[E = (P_m/2) * K]$ эффективность взаимодействия ацетилхолина с МЗ-холинорецепторами сосудов возросла на 96% с $E = -300$ (мм.рт.ст./1мкг.кг) в контрольной группе до $E = -588 \pm 14$ после 30-и дней холодовой адаптации ($P < 0.05$).

ВЫВОДЫ

1. После однократного охлаждения реактивность системного и регионального кровообращения к адреналину изменилась противоположно. Реактивность системного давления стала меньше чем в контрольной группе исключительно за счет уменьшения количества активных бета1-адренорецепторов сердца на 16%, а реактивность артерий к адреналину была увеличена на большие дозы адреналина ($>0,5$ мкг/кг) за счет увеличения количества активных альфа-адренорецепторов артерий на 182%, хотя чувствительность альфа-адренорецепторов артерий уменьшилась в 4 раза, в результате чего на низкие дозы адреналина ($<0,5$ мкг/кг) отмечалась меньшая прессорная реакция артерий на адреналин по сравнению с контрольной группой.

2. Сравнительный анализ реактивности системного давления и артериального русла задней конечности показал их противоположные изменения друг другу на 10-й день холодовой адаптации. Получено, что реактивность системного давления к адреналину была меньше контроля, а реактивность артерий конечности больше контроля на все дозы адреналина. Снижение реактивности системного давления на 10-й день холодовой адаптации произошло в результате уменьшения количества активных бета1-адренорецепторов сердца в 2 раза, а повышение реактивности артерий конечности за счет увеличения на 32% количества активных альфа-адренорецепторов и одновременного увеличения их чувствительности на 50%.

3. Изучение реактивности к адреналину на 30-й день холодовой адаптации показало, что прессорная реакция артериального русла конечности была на все дозы адреналина больше контроля на 32%-33% исключительно за счет увеличения количества активных альфа-адренорецепторов артерий при нормализации чувствительности рецепторов. Системное давление на 30-й день адаптации к холоду повышалось больше контроля на дозы адреналина больше чем 9 мкг/кг, а при дозах меньших этой прессорное действие адреналина было меньше контроля. Такая реактивность системного давления была результатом повышения количества активных бета1-адренорецепторов на 58% при одновременном снижении чувствительности бета1-адренорецепторов сердца на 56%.

4. Сравнительный анализ действия норадреналина с адреналином показал, что после однократного охлаждения на все дозы обоих нейромедиаторов прессорная реакция системного давления была меньше контроля исключительно за счет уменьшения бета1-адренорецепторов сердца на 15%-16%. Анализ реактивности артериального русла конечности к норадреналину и адреналину выявил, что после однократного охлаждения прессорные реакции артерий возросли больше на адреналин, чем на норадреналин, что объясняется увеличением количества активных альфа-адренорецепторов к адреналину на 182%, а к норадреналину только на 101%. Чувствительность же альфа-адренорецепторов артерий после однократного охлаждения к норадреналину и адреналину снизилось одинаково в 4 раза.

5. Десятый день холодовой адаптации показал, что количество активных бета1-адренорецепторов сердца уменьшилось для норадреналина и адреналина одинаково на 51%, а чувствительность бета1-адренорецепторов сердца увеличилась

больше к норадреналину (на 233%) по сравнению с контролем, а у адреналина чувствительность к бета1-адренорецепторам сердца увеличилась лишь на 118%. В результате этих функциональных изменений свойств рецепторов прессорные реакции системного давления на все дозы адреналина на 10-й день холодовой адаптации были меньше контроля; а вот у норадреналина на малые дозы эти реакции были больше контроля, а на большие дозы меньше контроля.

Сравнительный анализ реактивности артериального русла конечности на норадреналин с адреналином показал, что на 10-й день холодовой адаптации прессорные реакции на адреналин возросли гораздо больше чем на норадреналин и у обоих нейромедиаторов были больше контроля. Это было как результатом одинакового увеличения чувствительности альфа-адренорецепторов артерий к норадреналину и адреналину на 50%, так и увеличения количества активных альфа-адренорецепторов артерий к адреналину на 32%, при снижении количества альфа-адренорецепторов к норадреналину на 10%.

6. Впервые, сравнительный анализ реактивности системного давления на норадреналин с адреналином показал, что на 30-й день холодовой адаптации действие норадреналина возросло больше чем адреналина до дозы 12 мкг/кг, по сравнению с контрольными группами. Это было результатом увеличения чувствительности бета1-адренорецепторов сердца к норадреналину на 233% при одновременном снижении чувствительности бета1-адренорецепторов сердца к адреналину на 56%. А количество активных бета1-адренорецепторов сердца, наоборот, к адреналину возросло на 58%, а к норадреналину уменьшилось на 35%.

Сравнительный анализ реактивности регионального кровообращения на норадреналин с адреналином показал, что на 30-й день холодовой адаптации прессорные реакции артерий на адреналин возросли на 33%, а на норадреналин снизились на 21%-23%. Было установлено, что эти изменения реактивности артерий результат увеличения количества активных альфа-адренорецепторов к адреналину на 32%, при их снижении для норадреналина на 20%. Чувствительность же альфа-адренорецепторов артерий для обоих нейромедиаторов нормализовалась.

7. Сравнительный анализ реактивности системного давления и реактивности артериального русла задней конечности к ацетилхолину показал, что после однократного охлаждения реактивность этих сосудистых регионов изменилась противоположно по сравнению с контрольными группами. Так, реактивность системного давления на все дозы ацетилхолина была меньше контроля, что было результатом снижения количества активных М2-холинорецепторов сердца на 25% и уменьшением чувствительности М2-холинорецепторов сердца на 32%.

А холинореактивность артериального русла конечности после однократного охлаждения резко возросла за счет увеличения количества активных М3-холинорецепторов артерий на 32%. Таким образом, после однократного охлаждения депрессорное действие ацетилхолина на М3-холинорецепторы артерий усиливается, а действие ацетилхолина на М2-холинорецепторы сердца уменьшается.

8. Сравнительный анализ реактивности системного давления и реактивности артериального русла задней конечности к ацетилхолину показал, что после 10-и дней холодовой адаптации реактивность артерий резко увеличилась и была больше контроля, а реактивность системного давления стала меньше контроля.

Уменьшение реактивности системного давления было связано с уменьшением количества активных М2-холинорецепторов сердца на 32%, а увеличение реактивности артерий к ацетилхолину было результатом увеличения количества М3-холинорецепторов на 67% и увеличением их чувствительности на 233%.

9. Нами впервые при сравнительном анализе реактивности системного давления и реактивности артериального русла задней конечности к ацетилхолину получено, что после 30-и дней холодовой адаптации резко снизилось депрессорное действие ацетилхолина на системное давление, что было обусловлено уменьшением чувствительности М2-холинорецепторов сердца в 3,6 раза, при нормализации количества активных М2-холинорецепторов сердца.

Функциональная активность М3-холинорецепторов артерий изменялась противоположно чем в М2-холинорецепторах сердца. Так чувствительность (1/К) М3-холинорецепторов артерий на 30-й день холодовой адаптации увеличилась 3,3 раза, а количество активных М3-холинорецепторов артерий уменьшилось на 41%, в результате депрессорное действие ацетилхолина на артерии было больше контроля на его низкие дозы (от 0,02 мкг/кг до 0,1 мкг/кг), а в дозах больших 0,1 мкг/кг депрессорное действие ацетилхолина было меньше контроля.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты проведенных исследований могут служить основой для индивидуального подбора лекарственных средств, действующих на альфа- и бета-адренорецепторы при нарушении функции сердечно-сосудистой системы при снижении температуры окружающей среды как у больных, так и для улучшения адаптации людей при вахтово-экспедиционной форме труда.

2. Разработанный в работе метод количественной оценки взаимодействия препаратов с рецепторами позволяет более глубоко выяснить не только механизмы холодовой адаптации, но и может быть применен для анализа различных других воздействий на организм.

3. Полученные в работе компьютерные программы определения чувствительности рецепторов и их количества по кривым "доза-эффект" к лекарственным препаратам целесообразно применять и для подбора индивидуальной дозы лекарства при лечении различных заболеваний.

4. Применение разработанного метода количественной оценки реактивности системного давления и периферического кровообращения создает научную базу для разработки и внедрения новых лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистой патологии и коррекции дизадаптаций при воздействии низких температур.

5. Полученные данные могут быть использованы для профилактики отморожений при проведении работ на открытом воздухе, при проведении спортивных мероприятий при низкой температуре окружающей среды у людей с различными периодами холодовой адаптации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Воздействие холода на функциональную систему кровообращения.// Областная межвузовская конференция молодых ученых и специалистов. -Тюмень, 1985.С.102-103. (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева)
2. Нейрогуморальная регуляция сосудистого тонуса при холодовой адаптации.// Всесоюзная конференция.Проблемы нейрогуморальной регуляции деятельности висцеральных систем. Ленинград, 1987.С.7. (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева)
3. Регуляция тонуса сердца и сосудов при холодовой адаптации.//Медицина и охрана здоровья: Мат. Международного симпозиума.- Тюмень, 1996.-С.73. (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева)
4. Вегетативная регуляция тонуса сердца и сосудов при адаптации к холоду.//Вариабельность сердечного ритма: Тезисы международного симпозиума.-Ижевск, 1996.-С.137-138. (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева)
5. Холинореактивность артерий при адаптации к холоду.// Медицина и охрана здоровья: Мат.Международного симпозиума -Тюмень,1997.-С.173. (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева, П.Н.Жвавий)
6. Гуморальная и рефлекторная регуляция системного давления и тонуса сосудов при адаптации к низким температурам.// 2-я Международная научно-практическая конференция "Безопасность жизнедеятельности в Сибири и на Крайнем Севере." -Тюмень,1997,С.19-20 (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева, П.Н.Жвавий)
7. Рефлекторные и рецепторные механизмы адаптации к низким температурам сердечно-сосудистой системы.//2-я Международная научно-практическая конференция "Безопасность жизнедеятельности в Сибири и на Крайнем Севере." -Тюмень,1997,С.22-23 (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева, В.П.Дыба, П.Н.Жвавий)
8. Изменение количества и чувствительности адрено- и холинорецепторов при адаптации к холоду.// 5-Российский национальный конгресс "Человек и лекарство Москва, 1998.-543 с. (В.Н.Ананьев,О.В.Ананьева,В.В.Быкова)
9. Фармакодинамика адрено- и холинорецепторов при адаптации к низким температурам.// Актуальные теоретические и практические аспекты восстановления и сохранения здоровья человека. -Тюмень: Из-во "Вектор Бук", 1998. - С. 33-35. (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева, Н.Я.Прокопьев)
10. Влияние холодовой адаптации на рецепторы сердечно-сосудистой системы.// Спорт, физическая культура, здоровье: состояние и перспективы совершенствования. Выпуск 1. -Тюмень: Из-во ТГУ, 1998,С.3-6. (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева, Н.Я.Прокопьев)
11. Изменение количества и чувствительности адрено- и холинорецепторов при адаптации к холоду.// 5-Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". -Москва, 1998.- С.542. (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева, П.Н.Жвавий)
12. Периферические и центральные механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы при низких температурах.// 5-Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". -Москва, 1998.- С.542. (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева)
13. Нервная и гуморальная регуляция сердечно-сосудистой системы при гипотермии и адаптации к низким температурам.// Медицина и охрана здоровья: Мат.Международного симпозиума -Тюмень,1998.-С.289- 290. (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева, Ю.С.Муравьева)
14. Альфа-1-адренореактивность артериальных сосудов различных сосудистых регионов при адаптации к холоду.// Медицина и охрана здоровья: Мат.Международного симпозиума -Тюмень,1998.-С.294- 295. (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева, Ю.С.Муравьева)
15. Показатели реактивности системного и регионального кровообращения к ацетилхолину после 30 дней адаптации к низким температурам // Сб. научных тру-

дов российской научно-практической конференции "Актуальные теоретические и практические аспекты восстановления и сохранения здоровья человека", Тюмень, Изд-во ТГУ, 1999, Выпуск 3, -С.54-58. (О.В.Ананьева)

16. Реактивность системного и регионального кровообращения на адреналин после однократного охлаждения // Сб. научных трудов российской научно-практической конференции "Актуальные теоретические и практические аспекты восстановления и сохранения здоровья человека", Тюмень, Изд-во ТГУ, 1999, Выпуск 3, -С.62-65. (О.В.Ананьева, В.Н.Ананьев, Н.Я.Прокопьев)

17. Количественная оценка бета-адренореактивности артериальных сосудов кожно-мышечной области при холодовой адаптации // Актуальные вопросы дерматовенерологии - Тюмень, 1999. -С. 143-155. (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева, Ю.С.Муравьева)

18. Влияние холодовой адаптации на адренореактивность системного и регионального кровообращения // Научный вестник Тюменской медицинской академии N3-4. - Тюмень, 1999, - С. 133. (В.В. Быкова., В.Н. Ананьев, С.А. Орлов, Н.Я. Прокопьев, О.В. Ананьева)

19. Функциональная система вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при холодовой адаптации // Мат.Международного симпозиума "Медицина и охрана здоровья 2000" -Тюмень, Научный вестник тюменской медицинской академии N4,2000.-С.39. (В.Н.Ананьев, Н.Я.Прокопьев, О.В.Ананьева)

20. Адрено- и холинореактивность сердечно-сосудистой системы при адаптации к холоду // Материалы X Международного симпозиума <Экологофизиологические проблемы адаптации>. 29-31 января 2001 года. - Москва: Изд-во РУДН, 2001.- С. 24-25. (В.Н.Ананьев, Н.Я.Прокопьев, О.В.Ананьева)

21. Регуляция рецепторов при адаптации к холоду // Материалы X Международного симпозиума <Эколого-физиологические проблемы адаптации>. 29-31 января 2001 года. - Москва: Изд-во РУДН, 2001.-С. 26-27. (О.В.Ананьева, В.Н.Ананьев, Н.Я.Прокопьев, А.Н.Ерохин)

22. Анализ реактивности кровообращения к ацетилхолину при адаптации к холоду // Сб.трудов российской научно-практической конференции "Актуальные теоретические и практические аспекты восстановления и сохранения здоровья человека", Тюмень, 2001,-С. 3-5. (О.В.Ананьева)

23. Реактивность системного кровообращения после 10-и дней адаптации к низким температурам к холоду // Сб.трудов российской научно-практической конференции "Актуальные теоретические и практические аспекты восстановления и сохранения здоровья человека", Тюмень, 2001,-С. 5-6. (О.В.Ананьева)

24. Влияние холодовой адаптации на лиганд-рецепторные взаимоотношения в сердечно-сосудистой системе // Медицина и охрана здоровья: Мат.Международного симпозиума -Тюмень, 2001. Научный вестник ТГМА N4,2001.- С.63 (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева, А.Н.Ерохин)

25. Сравнительный анализ системного давления и периферического кровообращения в различные периоды адаптации к холоду // Медицина и охрана здоровья: Мат.Международного симпозиума -Тюмень, 2001. Научный вестник ТГМА N4,2001.-С.63(О.В.Ананьева)

26. Рецепторы сердечно-сосудистой системы при адаптации к низким температурам // Тюменский медицинский журнал, N 2, 2001 28-29 С. (В.Н.Ананьев, Н.Я.Прокопьев О.В.Ананьева, Ю.С.Муравьева)
27. Реактивность системного давления на адреналин после 30-и дней адаптации к холоду // Материалы региональной научно-практической конференции "Физическая культура и спорт на рубеже тысячелетий", Тюмень, Изд-во "Вектор бук", 2001, - С.160-163. (О.В.Ананьева)
28. Действие холода на адренорецепторы // 1 Всероссийская конференция "актуальные проблемы эволюционной и популяционной физиологии человека", Тюмень, 2001, 7-9 С. (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева, Н.Я.Прокопьев Ю.С.Муравьева)
29. Реактивность артерий кожно-мышечной области на адреналин после 30 дней адаптации к холоду // Материалы региональной научно-практической конференции "Физическая культура и спорт на рубеже тысячелетий", Тюмень, Изд-во "Вектор бук", 2001, -С.163-166. (О.В.Ананьева)
30. Холинореактивность системного и регионального кровообращения после 30-и дней адаптации к холоду // Сб. научных трудов российской научно-практической конференции "Актуальные теоретические и практические аспекты восстановления и сохранения здоровья человека", Тюмень, 2002, -С.42-45. (О.В.Ананьева)
31. Реактивность к адреналину системного и периферического кровообращения на 30-й день адаптации к холоду // Медицина и охрана здоровья: Мат.Международного симпозиума -Тюмень. Научный вестник ТГМА N7-8,2002.- С.85 (В.Н. Ананьев, О.В.Ананьева, В.С Соловьев)
32. Реактивность артерий кожно-мышечной области на адреналин после 30-и дней адаптации к холоду // Сб. научных трудов российской научно-практической конференции "АКТУАЛЬНЫЕ Теоретические и практические аспекты восстановления и сохранения здоровья человека", Тюмень, 2003, Выпуск 6, -С.5-7. (О.В.Ананьева)
33. Реактивность системного кровообращения на адреналин после 30-и дней адаптации к холоду // Сб. научных трудов российской научно-практической конференции "Актуальные теоретические и практические аспекты восстановления и сохранения здоровья человека", Тюмень, 2003, Выпуск 6, -С.7-9. (О.В.Ананьева)
34. Реактивность системного и регионарного кровообращения на адреналин и норадреналин после 30-и дней адаптации к холоду // Сб. научных трудов российской научно-практической конференции "Актуальные теоретические и практические аспекты восстановления и сохранения здоровья человека", Тюмень, 2003, Выпуск 6, -С.9-14. (О.В.Ананьева)
35. Сравнительный анализ адренореактивности системного давления и регионального кровообращения при адаптации к низким температурам // Сб. научных трудов российской научно-практической конференции "Актуальные теоретические и практические аспекты восстановления и сохранения здоровья человека", Тюмень, 2003, Выпуск 6, -С.14-17. (О.В.Ананьева)
36. Реактивность системного кровообращения к ацетилхолину после 30-и дней адаптации к холоду // Сб. научных трудов российской научно-практической конференции "Актуальные теоретические и практические аспекты восстановления и

- сохранения здоровья человека", Тюмень, 2003, Выпуск 6, -С.17-19. (О.В.Ананьева)
- 37.Изменение функциональной активности м2-холинорецепторов и м3-холинорецепторов сердечно-сосудистой системы после 30-и дней адаптации к холоду // Материалы XI Международного симпозиума <Экологофизиологические проблемы адаптации>. 27-28 января 2003 года. - М.: Изд-во РУДН, 2003. 26 - С. (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева)
- 38.Регуляция чувствительности и количества альфа-адренорецепторов различных сосудистых регионов при 30-дневной холодовой адаптации // 2-Съезд российского научного общества фармакологов, Москва, 2003, том 1, -С.32. (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева)
- 39.Реактивность системного и регионального кровообращения к адреналину на 30-й день холодовой адаптации // Материалы XI Международного симпозиума <Эколого-физиологические проблемы адаптации>. 27-28 января 2003 года. - М.: Изд-во РУДН, 2003. 27- С. (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева)
- 40.Количественная оценка адренореактивности системного и регионального кровообращения после 30-дней холодовой адаптации //Сб. научных трудов "Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 165-летию П.Ф.Лесгафта", Изд-во "Вектор бук", Тюмень, 2003, -С.4-8. (О.В.Ананьева)
- 41.Сравнительный анализ реактивности системного и регионального кровообращения к адреналину при адаптации к низким температурам //Мат.Международного симпозиума "Медицина и охрана здоровья 2003" - Тюмень, Научный вестник тюменской медицинской академии N5-6,2003.-С.99-100. (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева, М.И.Ворновская, А.И.Жмурова)
- 42.Изменение количества и чувствительности рецепторов сердечно-сосудистой системы при адаптации к холоду и других воздействиях// 2-съезд российского научного общества фармакологов, Москва, 2003, том 1, -С.33. (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева)
- 43.Сравнительный анализ адренореактивности системного давления и регионального кровообращения в различные периоды адаптации к низким температурам //Материалы межрегиональной научно-практической конференции УРАЛФО, посвященной 40-летию фармацевтического факультета. Изд-во "Академия", Тюмень, 2004, -С. 61-62. (М.И.Ворновская, В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева, А.И.Жмурова)
- 44.Активность м2- и м3-холинорецепторов сердечно-сосудистой системы после 30-и дней адаптации к холоду //Материалы межрегиональной научно-практической конференции УРАЛФО, посвященной 40-летию фармацевтического факультета. Изд-во "Академия", Тюмень, 2004, -С. 60-61. (В.Н.Ананьев, М.И.Ворновская, О.В.Ананьева, А.И.Жмурова)
- 45.Сравнительная реактивность адреналина с норадреналином сердечно-сосудистой системы при адаптации к холоду //Материалы межрегиональной научно-практической конференции "Здоровая образовательная среда - здоровый ребенок", Тюмень, 2004, -С. 162-167. (О.В.Ананьева)
- 46.М2-Холинорецепторы и М3-холинорецепторы сердечно-сосудистой системы при адаптации к холоду //Сб. трудов "Инновации и проблемы в формировании

здорового образа жизни", Изд-во "Вектор бук", Тюмень, 2004, -С.261-263. (О.В.Ананьева)

47. Сравнительный анализ реактивности системного и регионального кровообращения к адреналину при адаптации к холоду // Медицинская наука и образование Урала. Тюмень, N3-4, 2004, -С. 185-186. (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева, С.В.Соловьев, А.И.Жмурова, М.И.Ворновская)

48. Рецепторы сердечно-сосудистой системы при адаптации к холоду // IXX-Съезд физиологов, Екатеринбург, 2004, -С.260. (В.Н.Ананьев, М.И.Ворновская, О.В.Ананьева, А.И.Жмурова)

49. Реактивность рецепторов сердечно-сосудистой системы при адаптации к холоду // Материалы 4-терапевтического форума "Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики наиболее распространенных заболеваний внутренних органов". Тюмень: Издат. центр "Академия", 2005, 9-10 С. (О.В.Ананьева, В.Н.Ананьев, Р.Ш.Аминев, А.И.Жмурова, М.И.Ворновская)

Публикации в журналах, включенных в список ВАК и монографии

50. Особенности симпатико-адреналового контроля физиологических функций при описторхозе // Бюллетень Сибирского отделения академии медицинских наук СССР. Журнал, N4. - Новосибирск, 1988. -С.35-40. (А.Г.Гиновкер, В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева)

51. М-Холинергическая реакция артериального давления сосудов задних конечностей кролика при адаптации к холоду // ДОКЛАДЫ АКАДЕМИИ НАУК, 2001, том 381, N2, -С. 1-3 (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева, Т.П.Кичикулова, Б.Н.Манухин)

52. Вегетативная регуляция системного и регионального кровообращения при адаптации к низким температурам // Вестник Тюменского государственного университета. Тюмень, 2001, N3, -С. 96-104 (О.В.Ананьева, Н.Я.Прокопьев, В.Н.Ананьев)

53. Изменения α_1 -, α_2 - и β -адренергических реакций артериального давления в сосудах задних конечностей кроликов при адаптации к холоду // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова 87, N 12, 2001, -С.1634-1642 (Б.Н.Манухин, В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева, Т.П.Кичикулова)

54. Effect of Cold Adaptation on the M-Cholinergic Response of Arterial Blood Pressure in Rabbit Hind Limb Vessels. // Doklad Biological Sciences Akademii Nauk, Vol.381, 2001 pp, 519-521. (V.N.Ananiev O.V.Ananieva T.P.Kichikulova, B.N.Manukhin)

55. Реактивность системного и регионального кровообращения к адреналину при 30-дневной адаптации к холоду // Вестник тюменского государственного университета. Тюмень, 2002, N4, -С.126-131 (соавт. О.В.Ананьева, В.С.Соловьев, В.Н.Ананьев)

56. Влияние адаптации к холоду на α_1 и β_1 -адренергические реакции артериальных сосудов тонкой кишки кролика // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова 89, N 1, 2003, -С.90-98 (В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева, Т.П.Кичикулова, Б.Н.Манухин,)

57. Изменение реакции системного артериального давления кролика на норадреналин при адаптации к холоду // ДОКЛАДЫ АКАДЕМИИ НАУК, 2003, том 391, N 4, -С. 559 - 561 (соавт. О.В.Ананьева, В.Н.Ананьев, Т.П.Кичикулова, Б.Н.Манухин)
58. Изменение мускариновой холинергической реакции системного артериального давления кролика при адаптации к холоду // ДОКЛАДЫ АКАДЕМИИ НАУК, 2004, том 398, N 2, -С. 269-271 (О.В.Ананьева, В.Н.Ананьев, Б.Н.Манухин)
59. Роль ацетилхолина в реактивности системного и регионального кровообращения при адаптации к холоду // Вестник тюменского государственного университета. Тюмень, 2004, N3, -С. 146-148 (О.В.Ананьева)
60. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ N2004612412 "Программа ввода и регистрации в компьютер изменения артериального давления и тонуса артериальных сосудов" // В.С.Соловьев, В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева, М.И.Ворновская; заявка N2004611883, поступило 31 августа 2004, зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 26 октября 2004 г.
61. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ N2005610468 "Определение уровня достоверности величины критерия Фишера между двумя сериями опытов при изучении реактивности артериальных сосудов при различных сроках холодовой адаптации" // В.Н.Ананьев, В.С.Соловьев, О.В.Ананьева, В.Ф.Бабинова, А.Н.Ерохин, М.И.Ворновская; заявка N2004612669, поступило 23 декабря 2004, зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 18 февраля 2005 г.
62. Адreno-и холинореактивность системного и регионального кровообращения при адаптации к холоду. (Монография). Москва, изд. фирм. <Крук>, 2002.-132 с (Ананьев В.Н. Манухин Б.Н. Ананьева О.В.)
63. Реактивность системного и регионального кровообращения к медиаторам симпатической и парасимпатической нервной системы в различные периоды холодовой адаптации. (Монография). Москва, изд-во "Медицинская книга",- 2004.-88 с (Ананьева О.В.)

Рационализаторские предложения

64. Удостоверение N 9 :2004 г. на рационализаторское предложение "Устройство для ввода данных системного давления и перфузионного давления артерий конечности в компьютер" / Ананьева О.В., ГОУ ВПО Тюменской Государственной медицинской академии
65. Удостоверение N 10 :2004 г. на рационализаторское предложение "Способ определения количества активных адренорецепторов артерий" / Ананьева О.В., ГОУ ВПО Тюменской Государственной медицинской академии
66. Удостоверение N 11 :2004 г. на рационализаторское предложение "Способ определения реактивности М3-холинорецепторов артерий" / Ананьева О.В., ГОУ ВПО Тюменской Государственной медицинской академии
67. Удостоверение N 15 2004 г. на рационализаторское предложение "Модификация перфузионного насоса для исследования тонуса артериальных сосудов" / Ананьева О.В., ГОУ ВПО Тюменской Государственной медицинской академии

Подписано в печать 15.05.2005 г. Усл.печ.л. 2,0. Тираж 100 экз. Заказ N 211. Отпечатано в типографии ТГМА, Тюмень, Одесская, 54.