

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФГБОУ ВПО «Нижевартовский государственный университет»

В.М. Чиглинец

**ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯЦИИ
БЛУЖДАЮЩИХ НЕРВОВ
НА ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И СОДЕРЖАНИЕ
ОКСИДА АЗОТА У РАСТУЩИХ
ГИПОКИНЕЗИРОВАННЫХ
И ДЕСИМПАТИЗИРОВАННЫХ КРЫС**

Монография



Издательство
Нижевартовского
государственного
университета
2013

ББК 28.693.36

Ч-58

Печатается по постановлению Редакционно-издательского совета
Нижевартовского государственного университета

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор *В.С.Соловьев*;
доктор биологических наук, профессор *Т.А.Аникина*

Чиглинцев В.М.

**Ч-58 Влияние стимуляции блуждающих нервов на показатели
сердечной деятельности и содержание оксида азота у расту-
щих гипокинезированных и десимпатизированных крыс:**
Монография. — Нижневартовск: Изд-во Нижневарт. гос. ун-та,
2013. — 189 с.

ISBN 978–5–00047–096–1

Монография посвящена изучению взаимоотношения влияния парасимпатической и симпатической нервной системы на регуляцию содержания NO в тканях сердца растущих крыс при гипокинезии и десимпатизации. Полученные данные могут быть использованы для трактовки результатов физиологических исследований на крысах в зависимости от их возраста и дают представление о сроках формирования механизмов экстракардиальной регуляции УОК и ЧСС в раннем постнатальном онтогенезе.

Материалы исследований представляют интерес для специалистов по нормальной и возрастной физиологии, кардиологов. Полученные экспериментальные данные используются при чтении лекций по общей и возрастной физиологии, физиологии физических упражнений, теории физической культуры.

ББК 28.693.36

ISBN 978–5–00047–096–1

© Чиглинцев В.М., 2013

© Издательство НВГУ, 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список используемых сокращений.....	5
Введение	6
Глава 1. Взаимоотношения парасимпатической и симпатической нервной системы в регуляции сердечной деятельности. Содержание оксида азота в тканях сердца растущих крыс при гипокинезии и десимпатизации	9
1.1. Нервная регуляция сердечной деятельности	9
1.2. Симпатическая регуляция сердца	10
1.3. Влияние блуждающих нервов на сердечную деятельность.....	16
1.4. Изменение частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения крыс в постнатальном онтогенезе	22
1.5. Становление симпатических и парасимпатических влияний на показатели сердечной деятельности крыс в онтогенезе	26
1.6. Влияние фармакологической десимпатизации на сердечную деятельность	30
1.7. Влияние гипокинезии на показатели сердечной деятельности растущего организма.....	35
1.8. Проблема оксида азота в медицине и биологии	37
1.9. Роль оксида азота в регуляции сердечно-сосудистой системы	44
Глава 2. Методы исследования сердечной деятельности при различных воздействиях на организм крыс	48
2.1. Объект исследований	48
2.2. Организация и методы экспериментов	49
2.3. Методы регистрации электрокардиограммы и анализ кардиоинтервалов	51
2.4. Методы регистрации дифференцированной реограммы и определения ударного объема крови.....	52
2.5. Методы фармакологической десимпатизации животных	53
2.6. Методы постепенного ограничения двигательной активности (гипокинезия)	54
2.7. Методы определения содержания оксида азота.....	55
2.8. Статистическая обработка результатов исследования	57

Глава 3. Результаты экспериментальных воздействий на сердечно-сосудистую систему крыс	58
3.1. Динамика частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения у растущих интактных, десимпатизированных и гипокинезированных крысят	58
3.2. Влияние одномоментной двусторонней стимуляции блуждающих нервов на сердечную деятельность растущих десимпатизированных крыс	64
3.3. Изменение частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения у десимпатизированных крыс при введении обзидана	78
3.4. Динамика частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения в ответ на стимуляцию блуждающих нервов на фоне действия обзидана у десимпатизированных крыс	91
3.5. Влияние одномоментной двусторонней стимуляции блуждающих нервов на сердечную деятельность крыс, растущих в условиях гипокинезии	106
3.6. Изменение частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения при введении обзидана растущим крысам в условиях гипокинезии	116
3.7. Динамика частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения на стимуляцию блуждающих нервов на фоне действия обзидана у гипокинезированных крысят	127
3.8. Исследование содержания NO методом ЭПР-спектроскопии сердца растущих интактных, десимпатизированных и гипокинезированных крыс	138
Заключение	144
Список литературы	150
Приложение	182

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АМо — амплитуда моды кардиоинтервалов
АХ — ацетилхолин
БН — блуждающий нерв
В — вольт
ГК — гипокинезированные
Гц — герц
ДНКЖ — динитрозильные комплексы железа
ДС — десимпатизированные
ДЭТК-На — диэтилдитиокарбамат натрия
МНКЖ — моонитрозильные комплексы железа
мл/мин — миллилитр в минуту
МОК — минутный объем кровообращения
М-ХР — м-холинорецепторы
НА — норадреналин
нед. — неделя
NO — оксид азота
n — количество животных
ИН — интактные
с — секунда
уд/мин — ударов в минуту
УОК — ударный объем крови
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиограмма

ВВЕДЕНИЕ

Изучению нервной регуляции деятельности сердца посвящено большое количество исследований (О.Д.Курмаев, 1966; Э.Ф.Адольф, 1971; М.Г.Удельнов, 1975; Б.С.Кулаев, 1981; И.А.Аршавский, 1982; Р.А.Абзалов, 1987, 2005; Р.И.Гильмутдинова, 1991, 2008; Р.Р.Нигматуллина, 1991, 1999, 2004; Т.А.Аникина, 1991, 2007; В.М.Смирнов, 1995, 2000; Ф.Г.Ситдилов, 1998, 2006; Т.Л.Зефилов, 1999, 2007; Р.Р.Миннахметов, 1999; В.Н.Швалев и др., 2001, 2002; Г.А.Билалова, 2002; Ю.Р.Шейх-Заде и др., 2002; А.Р.Гиззатулин, 2002, 2007; В.М.Покровский, 2003; Н.Н.Алипов и др., 2006; А.Д.Димитриев и др., 2006; M.N.Levy, 1989; R.B.Robinson, 1996; O.Y.Liu et al., 2001; C.A.Swenne, 2002 и др.).

По мнению некоторых авторов, изменения деятельности сердца с возрастом связаны с усилением парасимпатических и ослаблением симпатических влияний (И.А.Аршавский и др., 1982). Согласно исследованиям других ученых, в филогенезе парасимпатические влияния на сердце устанавливаются раньше симпатических (Б.С.Кулаев, 1981; В.Н.Швалев и др., 1992; E.Mackenzie, N.B.Standen, 1980; L.S.Sun et al., 1988). Большое значение в регуляции сердца имеет внутрисердечная нервная система (М.Г.Удельнов, 1961; А.Д.Ноздрачев, 1983, 2001, 2005; Г.И.Косицкий, 1984). Предполагается также, что возрастные особенности деятельности сердца связаны с изменением реактивности рецепторных структур сердца (L.S.Sun et al., 1994; V.Kuznetsov et al., 1995; S.F.Steinberg et al., 1996). Известно, что симпатические и парасимпатические нервы в онтогенезе раньше начинают осуществлять регуляцию частоты сердцебиений, а позднее — сократительных свойств миокарда (Ф.Г.Ситдилов, 1974; Р.Р.Нигматуллина, 1991, 2004).

Противоречивые результаты имеются и относительно стимуляции блуждающих нервов. Стимуляция может вызвать как учащение, так и урежение сердечного ритма (Н.А.Соколова, М.Г.Удельнов, 1978; В.М.Смирнов, 1989; О.Е.Осадчий, 1997; В.М.Покровский, 2003). Установлена функциональная асимметрия влияний блуждающих нервов на показатели ударного объема крови и частоты сердечных сокращений (Ю.В.Новак, 1941; Ф.Г.Ситдилов, 1974; Т.Л.Зефилов, М.С.Самигуллина, 1988; Р.Р.Миннахметов, 1999; А.Р.Гиззатулин, 2002, 2007; M.N.Levy,

1989). Показано, что правый блуждающий нерв оказывает преимущественное влияние на синоатриальный узел, а левый — на атриовентрикулярный узел (Ф.Г.Ситдиков, 1998; Р.Р.Миннахметов, 1999; P.L.Page et al., 1995).

Значительный интерес представляют исследования с выключением или нарушением одного из компонентов вегетативной нервной системы, симпатической или парасимпатической. Выключение центральных парасимпатических нервных влияний на сердце достигается перерезкой блуждающих нервов, а выключение симпатических влияний хирургическим путем получить гораздо сложнее, и оно не достигает желаемого результата (Е.М.Крохина, 1973; I.D.Boyd, 1957; A.R.Wakade, 1979). Однако, исключить симпатические влияния на сердечную деятельность можно при использовании фармакологической десимпатизации животных (М.М.Борисов и др., 1976, 1977; Ф.Г.Ситдиков, 1987; Р.Р.Нигматуллина, 1993; Е.Г.Аккуратов, 1995; И.М.Родионов и др., 1996; В.Ф.Лысов, 1998; Т.Л.Зефилов, 1999; И.А.Дюкарев, 2000; А.Р.Гиззатуллин, 2002, 2007; Т.Г.Глушкова, 2004; Т.Р.Ковригина и др., 2007).

Особый интерес в изучении механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы представляет один из режимов двигательной активности — гипокинезия и ее влияние на растущий организм (Е.А.Коваленко, 1980, 2000; Р.А.Абзалов, 1985, 2005; Р.И.Гильмутдинова, 1991, 2008; Н.А.Фомин, 1991; Р.Р.Нигматуллина, 1991, 2004; М.В.Князева, 1992; И.Х.Вахитов, 1993, 1996; А.С.Чинкин, 1995; В.П.Акопян, 1999; Ю.Г.Камскова, 2000; А.Я.Тизул, 2001; Е.Г.Цапов, 2002; Н.Н.Килинкарлова, 2004; Т.Н.Руденко, 2004; И.Б.Козловская, 2006; В.А.Агеева, 2007 и др.). Гипокинезия приводит к увеличению напряженности и снижению экономичности работы сердца (Р.И.Гильмутдинова, 1991, 2008; Р.Р.Нигматуллина, 2004; Р.А.Абзалов, 2005).

Наиболее значимым направлением физиологических исследований на сегодняшний день является изучение роли и содержания оксида азота в организме и в сердце (К.С.Раевский, 1997; А.Л.Зефилов и др., 1999; Х.Л.Гайнутдинов и др., 2004; Г.Ф.Ситдикова, А.Л.Зефилов, 2006). На данный момент известно действие NO на сердце посредством регуляции внесердечных (Х.М.Марков, 1996) и коронарных сосудов (X.Han et.al., 1998).

Показано прямое влияние NO на миоциты и рецепторы сердца (Р.Р.Нигматуллина, А.Г.Насырова, 2005). Доказано токсическое действие NO на кардиомиоциты при патологических состояниях (В.А.Невзорова и др., 1997). Является актуальным определение количественного содержания NO — как внутри-, межклеточного, тканевого и межорганного посредника (Х.Л.Гайнутдинов и др., 2006; С.В.Юртаева и др., 2006; A.I.Ismailova et al., 2004). Однако, количество NO в тканях миокарда десимпатизированных и гипокинезированных растущих животных не исследовано.

В связи с вышеизложенным особый интерес представляет изучение взаимоотношения парасимпатической и симпатической нервной системы в регуляции содержания NO в тканях сердца растущих крыс при гипокинезии и десимпатизации.

Впервые проведены исследования динамики частоты сердечных сокращений и ударного объема крови у гипокинезированных и десимпатизированных крысят с 21 до 120-дневного возраста при одномоментной двусторонней стимуляции блуждающих нервов и при стимуляции блуждающих нервов на фоне действия обзидана. Выявлено, что электрическая стимуляция обоих блуждающих нервов вызывает снижение ЧСС и УОК у гипокинезированных и десимпатизированных крыс всех изученных возрастных групп. При одномоментной двусторонней стимуляции блуждающих нервов у десимпатизированных крыс отсутствует реакция ЧСС в 28-дневном возрасте. При этом выявлено наименьшее снижение ЧСС на стимуляцию блуждающих нервов у десимпатизированных крыс по сравнению с интактными и гипокинезированными животными. Обнаружено, что у гипокинезированных крыс одномоментная двусторонняя стимуляция блуждающих нервов на фоне действия обзидана вызывает менее выраженное снижение ЧСС и УОК, чем без него. Выявлено, что интенсивность сигнала R- и T-конформеров Hb-NO в сердце у гипокинезированных крыс с 49 до 100-дневного возраста увеличивается. Показано, что у десимпатизированных животных сигнал ЭПР R- и T-конформеров Hb-NO в сердце с 28-дневного до 49-дневного возраста постепенно уменьшается, а к 100-дневному возрасту наблюдается его увеличение. Обнаружено, что фармакологическая десимпатизация и гипокинезия приводят к незначительным изменениям содержания NO в тканях сердца 70-дневных крыс.

ГЛАВА 1

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПАРАСИМПАТИЧЕСКОЙ И СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ. СОДЕРЖАНИЕ ОКСИДА АЗОТА В ТКАНЯХ СЕРДЦА РАСТУЩИХ КРЫС ПРИ ГИПОКИНЕЗИИ И ДЕСИМПАТИЗАЦИИ

1.1. Нервная регуляция сердечной деятельности

Регуляция деятельности сердца в связи с изменяющимися потребностями организма осуществляется интракардиальными (В.С.Мархасин и др., 1999; А.Д.Ноздрачев и др., 2005), экстракардиальными (G.A.Ng et al., 2001; Н.И.Шлык, 2006) и гуморальными механизмами (В.А.Ткачук, 2000; М.Л.Дическул, 2001). К внутрисердечным регуляторным механизмам относятся внутриклеточные механизмы регуляции, регуляция межклеточных взаимодействий и внутрисердечные периферические рефлекторные механизмы (Г.И.Косицкий, И.А.Червова, 1968; Б.С.Кулаев, 1972; Ф.Г.Ситдинов, 1974; А.А.Мойбенко, 1980; Т.Л.Зефилов, 1999, 2006).

Внутрисердечные нервные сплетения формируются за счет афферентных симпатических и парасимпатических элементов. Синапсы адренергических нервных терминалей с дендритами холинергических нейронов были выявлены во внутрисердечных ганглиях кролика, кошки и крысы (В.Н.Швалев и др., 1992).

Постганглионарные симпатические и парасимпатические нервные окончания в сердце часто располагаются близко друг к другу, что является анатомической особенностью для сложных взаимодействий между двумя отделами вегетативной нервной системы (P.Duchene-Marullaz et al., 1966; C.B.Higgins et al., 1973; K.Loffelholz, 1981; A.M.Watanabe et al., 1982; M.N.Levy et al., 1995, 1997). Установлено множество различных видов симпатопарасимпатических взаимодействий, и в том числе в форме акцентированного антагонизма, согласно которому ингибирующий

эффект парасимпатической деятельности выражен тем сильнее, чем выше уровень симпатической активности (M.N.Levy, 1971, Т.Л.Зефилов, 1999).

Акцентированный антагонизм обусловлен взаимодействием как на пресинаптическом, так и на постсинаптическом уровне. Пресинаптический механизм состоит в ингибировании высвобождения НА из окончаний постганглионарных симпатических волокон под действием АХ. Постсинаптический механизм опосредован взаимодействиями на уровне самих эффекторных клеток, и, по-видимому, обусловлен циклическими нуклеотидами цАМФ и гАМФ.

Вторая группа представляет собой внесердечные механизмы, куда входят экстракардиальные нервные и гуморальные факторы регуляции сердечной деятельности (М.Г.Удельнов, 1975; В.Н.Швалев с соавт., 1992).

Экстракардиальные нервные влияния осуществляются парасимпатическими и симпатическими нервами, исследованию которых посвящено огромное количество работ (М.Г.Удельнов, 1961, 1975; А.В.Лебеденский, 1963; О.Д.Курмаев, 1966; И.А.Аршавский, 1970, 1982; Э.Ф.Адольф, 1971; Б.С.Кулаев, 1972, 1981; Е.М.Крохина, 1973; Ф.Г.Ситдилов, 1974, 1981, 1984, 1987, 1991; Г.И.Косицкий, 1975; В.Г.Лебедев, 1975; В.В.Фролькис, 1975, 1980; Г.Н.Кассиль, 1983; Я.А.Росин, 1984; Р.А.Абзалов, 1985, 1987, 2005; Т.А.Аникина, 1990; М.С.Самигуллина, 1991; Р.И.Гильмутдинова, 1991, 2008; В.М.Смирнов, 1984, 1990, 1991, 1995, 2000; А.С.Чинкин, 1995; А.А.Гайнуллин, 1995; Н.В.Святова, 1997; Т.Л.Зефилов, 1999; Р.Р.Миннахметов, 1999; Г.А.Билалова, 2000, А.Р.Гиззатуллин, 2002). Основными методами исследования роли иннервации сердца является изучение эффектов раздражения и перерезки сердечных нервов, использование фармакологических агентов, оказывающих стимулирующее или блокирующее действие на различные рецепторы.

1.2. Симпатическая регуляция сердца

Стимулирующее значение симпатической нервной системы в регуляции сердечной деятельности было установлено впервые А.Н.Орловским (1857). Позже Бецольд (1863) в опытах на кроликах наблюдал увеличение частоты сердцебиения после раздражения

шейной части спинного мозга. Этот эффект он считал результатом раздражения симпатических нервных волокон, проходящих через продолговатый мозг и шейную часть спинного мозга к сердцу.

Характер действия симпатических нервов на деятельность сердца был впервые изучен братьями Цион (1866). Проведенные ими эксперименты положили начало систематическому изучению влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы на сердечную деятельность. Ускорение сердцебиений брата Цион вызывали раздражением ветвей подключичной петли, которые получили затем название ускорителей. Аналогичный эффект наблюдался при раздражении не только указанных нервов, но и симпатических нервных узлов, участвующих в иннервации сердца.

Энгельман (1900) установил, что симпатические нервы оказывают положительное влияние на ино-, хроно-, батмо-, дромотропную функции сердца. Были высказаны предположения, что должны быть и специфические волокна для регуляции всех этих функций. Однако, позднее И.П.Павловым было найдено только два типа нервных волокон. Одни волокна влияли на силу сокращения сердца, а другие действовали на частоту сокращения сердца.

Влияние усиливающего нерва на трофику сердечной мышцы подтверждалось во многих исследованиях (М.Е.Райскина, З.Т.Самойлов, 1956; З.В.Уразаева, 1957; В.П.Хватова, 1971). Нормальная регуляция функций организма за счет адаптационно-трофического влияния симпатической нервной системы изучалась и в работах В.А.Говырина (1967). Многие исследователи указывают на регулируемую функцию симпатического отдела вегетативной нервной системы на ранних этапах постнатального онтогенеза (Е.М.Крохина, 1973; Дж.Бэрнсток, М.Коста, 1979; Ф.Г.Ситдилов, В.Ф.Савин, 1987; D.C.Tucker, 1985).

Электрофизиологические исследования идущих к сердцу симпатических нервных волокон выявили наличие в них тонической активности (D.Bronk et al., 1936; J.Wurster, 1977). При этом частота импульсации снижалась при вдохе. При исследовании как преганглионарных, так и постганглионарных симпатических волокон, идущих от нейронов звездчатого ганглия, электрическая активность соответствовала частоте сердцебиений.

Тоническое влияние центров симпатических нервов на сердце изучалось в некоторых работах (D.Bronk et al., 1936; K.Chapman et al., 1977; P.Duchene-Marrulaz et al., 1966, 1968, 1973). После удаления звездчатых узлов уменьшалась спонтанная и максимально производимая частота сокращения желудочков. Однако не все исследователи наблюдали замедление частоты сердечных сокращений после удаления звездчатого ганглия или перерезки симпатических нервов. Ряд авторов указывает, что даже полное выключение преганглионарных сердечных симпатических волокон мало отражается на частоте сердцебиений, если животное находится в состоянии функционального покоя (R.M.Moore, W.B.Cannon, 1930; L.Brouha et al., 1939). Некоторые исследователи, проводя аналогичные эксперименты, наблюдали, наоборот, небольшое учащение сердцебиения (А.М.Чернух и др., 1974; A.Samaan, 1935; L.Brouha et al., 1939; P.Duchene-Marrulaz, 1973; M.Vassale, 1977). Блокада β -адренорецепторов в экспериментах на собаках и человеке или не влияла на сердечный ритм, или незначительно снижала частоту сокращений сердца (E.Lepeschkin, 1957; B.Ekblom et al., 1973). Другими исследователями было установлено весьма существенное урежение частоты сердцебиения при введении β -адреноблокаторов собакам (F.Urthaler et al., 1973). Существует ряд работ, где показано тоническое влияние симпатической иннервации сердца на длительность рефрактерной фазы миокарда желудочков и проводимость в предсердно-желудочковом узле проводящей системы сердца (M.C.Rogers et al., 1973).

Показано, что кроме положительного хронотропного эффекта симпатические нервы обладают и положительным дромотропным действием (P.Arnould et al., 1964). Правые и левые симпатические нервы не равнозначны по влиянию на деятельность сердца: правый в большей степени увеличивает частоту сердечных сокращений, а стимуляция левого звездчатого ганглия или левого симпатического нерва изменяет длительность предсердно-желудочкового интервала (W.C.Randall et al., 1957, 1963, 1964; A.Wallace, S.Sarnoff, 1964).

Важным механизмом изменения сократительной способности сердца при симпато-адреналовых влияниях является увеличение синхронизации сокращений отдельных миокардиальных волокон, увеличение скорости проведения возбуждения в предсердиях,

атриовентрикулярном узле и желудочках, более быстрое развитие деполяризации, укорочение рефрактерного периода (B.F.Hoffman, P.F.Cranefield, 1962). При раздражении звездчатого узла происходит резкое увеличение скорости изменения давления в обоих желудочках во время систолы и диастолы. Таким образом, положительное инотропное действие симпатических нервов на сердце является не только результатом увеличения силы сокращения каждого волокна, но и следствием большей синхронизации их деятельности.

Преганглионарные симпатические волокна, участвующие в иннервации сердца, расположены в боковых рогах серого вещества спинного мозга на уровне I—VI сегментов грудного отдела (В.И.Скок, 1970; С.А.Mitchell, 1956). Их отростки оканчиваются на нейронах шейных и верхнего грудного ганглиев пограничного симпатического ствола. Показано, что наибольшее количество ветвей к сердцу отдает нижний симпатический ганглий (М.Е.Райскина, 1956). Симпатические нервы имеют короткие преганглионарные и длинные постганглионарные волокна. Физиологическая сущность удаленного от органа перерыва состоит в том, что короткие преганглионарные и длинные постганглионарные волокна симпатического нерва обеспечивают обширное распространение центрального и периферического влияний (В.Н.Швалев с соавт., 1992).

У животных выявлены видовые различия симпатической иннервации сердца, которые изучены И.Догелем и его сотрудниками (И.Догель, 1895). Для симпатического отдела вегетативной нервной системы характерно то, что средний и нижний шейные ганглии сливаются в один, от которого отходят ветви к спинному мозгу и плечевому сплетению. От верхушки ганглия к сердцу отходит ветвь, содержащая постганглионарные симпатические волокна, которые заканчиваются в области предсердий, направляясь в дальнейшем к межпредсердной перегородке и желудочкам. Согласно мнению ряда авторов, симпатические постганглионары контактируют со всеми без исключения рабочими элементами сердца, в то время как парасимпатическая иннервация желудочков достаточно бедная (В.А.Говырин, 1967; Е.М.Крохина, 1973; Р.А.Стропус, 1982; D.C.Smith, 1970; A.J.Harris, 1974). Дополнительным источником симпатической иннервации сердца являются

адренергические нейроны внутрисердечных ганглиев (Е.К.Плечкова, 1948; Е.М.Крохина, Е.К.Плечкова, 1963; Е.М.Крохина, 1973).

Применение различных методов исследования показало, что к 35—45 дням постнатальной жизни крысят адренергическая иннервация приобретает дефинитивные черты и характеризуется значительной концентрацией катехоламинов в нервных волокнах, наибольшее количество которых выявляется в структурах проводящей системы сердца (Л.П.Заярная, 1972; И.И.Новиков, 1990). Некоторыми авторами установлено наличие выраженных симпатических влияний на ЧСС у крысят уже в первые недели жизни после рождения (В.Ф.Савин, 1988; Р.Р.Нигматуллина, 1991, 1999, 2004; D.C.Tucker, 1985). По мнению других исследователей, симпатические влияния на ЧСС наблюдаются даже у плодов крыс (Э.Ф.Адольф, 1971; Е.В.Сюткина, 1985).

Известно, что разные типы и подтипы рецепторов совместно регулируют симпатическую активность в сердце (N.Yamaguchi et al., 1977). В настоящее время является доказанным наличие в сердце α_1 и α_2 , β_1 и β_2 -адренорецепторов.

Адренергические рецепторы разделяются на пре- и постсинаптические в зависимости от того, на какой из мембран симпатического синапса они располагаются. Пресинаптические α_2 и β_2 -адренорецепторы выполняют регуляторные функции, контролируя высвобождение НА в синаптическую щель. При стимуляции α_2 -адренорецепторов высвобождение НА уменьшается, а при стимуляции β_2 -рецепторов, наоборот, увеличивается. Возбуждение пресинаптических β -адренорецепторов приводит к увеличению количества высвобождаемого медиатора по принципу положительной обратной связи (S.Z.Langer, 1977; C.Dahlof, 1981). Блокада пресинаптических β -адренорецепторов приводит к обратному явлению (M.Wienstock, 1976). Доказано присутствие в пресинаптических участках и β_1 -адренорецепторов.

Постсинаптические адренергические рецепторы (α_1 , α_2 и β_1 , β_2) расположены на мембранах клеток-мишеней и выполняют эффекторные функции. Норадреналин, высвобождающийся из окончаний постганглионарных симпатических нервов, стимулирует β_1 и α_1 -адренорецепторы. Циркулирующий в крови адреналин стимулирует главным образом β -адренорецепторы, причем

β_1 -рецепторы в большей степени, чем β_2 -рецепторы, кроме того, адреналин стимулирует α_2 -адренорецепторы (Б.А.Сидоренко, Д.В.Преображенский, 1994). С помощью радиолигандного метода исследования установлено, что подтипы адренорецепторов (β_1 и β_2) находятся не только в одном и том же органе (O.E.Brodde et al., 1999), но и в клетках одного типа (V.Homburger et al., 1981).

Катехоламины, взаимодействуя с β -рецепторами миокарда, вызывают активацию гуанилнуклеотид-связывающего протеина (Gs), который стимулирует фермент аденилатциклазу. Этот фермент переводит аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ) в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Повышение внутриклеточной концентрации цАМФ вызывает активацию цАМФ-зависимой протеинкиназы, которая катализирует фосфорилирование белков. Реакции фосфорилирования приводят к возрастанию входящего медленного кальциевого тока и к увеличению вследствие этого продолжительности фазы «плато» потенциала действия кардиомиоцита. В результате сократимость миокарда повышается.

Поскольку накопление цАМФ вызывает увеличение входящего кальциевого тока, вследствие этого повышается и скорость спонтанной диастолической деполяризации в клетках синусного узла и учащается частота сердечных сокращений. При этом уменьшается продолжительность диастолы.

Таким образом, возбуждение β -адренорецепторов сердца приводит к росту частоты сокращений, сократимости миокарда, значительному увеличению потребления им кислорода и уменьшению продолжительности диастолы.

В настоящее время исследуются и механизмы регуляции активности и плотности подтипов β -адренорецепторов в разных отделах сердца (F.D.Russell et al., 1994; L.F.Wang et al., 1995; V.Dangel et al., 1996; K.Hakim et al., 1997). Число β -рецепторов изменяется в зависимости от интенсивности их стимуляции. Плотность β -рецепторов увеличивается при низком уровне и уменьшается при высоком уровне стимуляции. Такие изменения плотности рецепторов делают их либо гипочувствительными, либо гиперчувствительными к катехоламинам. Чем выше уровень активности симпатической нервной системы (выше концентрация

катехоламинов в области рецепторов), тем сильнее выражено уменьшение плотности β -рецепторов. Препараты, уменьшающие стимуляцию β -рецепторов, а также блокаторы β -рецепторов вызывают увеличение плотности этих рецепторов. А с другой стороны, хроническая фармакологическая стимуляция β -адренергических рецепторов приводит к уменьшению плотности рецепторов. Плотность β -рецепторов в сердце связана также с состоянием щитовидной железы. Число β_2 -адренорецепторов составляет 17—25% (S.Golf, V.Hanson, 1986; A.Kammereit et al., 1975), и локализованы они преимущественно в области синусного узла (J.E.Brown et al., 1986).

1.3. Влияние блуждающих нервов на сердечную деятельность

Согласно классическим положениям физиологии, блуждающие нервы оказывают на сердце тормозящее действие. Влияние их на частоту сердцебиений было установлено раньше (братья Вебер, 1845), чем на силу сердечных сокращений (И.П.Павлов, 1883).

Тормозное влияние блуждающего нерва к настоящему времени изучено в достаточной степени (Г.П.Конради, 1980; В.В.Фролькис, 1980; Г.И.Косицкий, 1983; А.А.Гайнуллин, Т.Л.Зефиоров, 1994, 1998; Н.В.Святова, 1997; В.М.Покровский, 2003; А.Р.Гиззатулин, 2007; Ю.Р.Шейх-Заде и др., 2008 и др.).

Парасимпатические нервные влияния на сердце осуществляются только за счет волокон, проходящих в составе блуждающих нервов. Парасимпатические преганглионарные нейроны, участвующие в эфферентной иннервации сердца, являются аксонами нейронов, ядра которых лежат в продолговатом мозге (М.И.Гуревич, Л.Н.Шаповал, 1963; Е.М.Крохина, 1973; С.А.Mitchell, 1956; J.Schwaber, N.Schneiderman, 1974; R.M.Mc Allen, K.M.Spyer, 1975). Последующими исследованиями на крысах удалось выяснить, что тела эфферентных нейронов, чьи отростки проходят в составе блуждающего нерва крыс, локализованы, главным образом, в дорсальном моторном ядре блуждающего нерва (М.Е.Thompson et al., 1987; Р.М.Plecha et al., 1988). Кроме того, установлены видовые

электрофизиологические особенности нейронов этого ядра у крыс (P.Sah, E.M.Mc Lachlen, 1993). В меньшей степени для них характерна локализация в двояком, ретроамбигуальном и дорсомедиальном ядрах продолговатого мозга (M.Kalia, 1992).

Известно, что эфферентные нейроны блуждающего нерва в продолговатом мозге образуют полисинаптические связи с афферентными чувствительными волокнами аортального и синусного нервов с ядром одиночного тракта, а также с нейронами ядер гипоталамуса (F.R.Calaresu, M.Thomas, 1975; L.C.Michelini, 1994; S.I.Hochstenbach, 1994). Также установлена связь преганглионарных парасимпатических нейронов с корой головного мозга и спинным мозгом (С.С.Мусящикова, В.Н.Черниговский, 1973; J.L.Henry, F.R.Calaresu, 1975; A.Wiersma et al., 1993).

Нервные сплетения, иннервирующие сердце, формируются в основном за счет нейронов шейного ганглия отдела симпатического ствола и парасимпатических волокон шейного и грудного отделов блуждающих нервов. Следует отметить наличие симпатических волокон в составе блуждающих нервов крыс (В.М.Смирнов, 1991; Р.В.Белоусов, 1994). Известно, что блуждающий нерв содержит весьма значительное количество чувствительных нервных волокон (E.Agostini et al., 1957).

Блуждающий нерв у крыс выходит из черепа через рваное отверстие и, спускаясь позади шиловидного отростка, входит в состав сосудисто-нервного пучка шеи. Преганглионарные волокна вагуса оканчиваются на нейронах интрамуральных ганглиев, что впервые установлено на лягушках В.В.Николаевым (1894) и подтверждено на млекопитающих В.И.Лаврентьевым (1944). Аксоны постганглионарных нейронов парасимпатического пути идут к узлам проводящей системы сердца, мышцам предсердий, а желудочки иннервируются в меньшей степени. Кроме того, БН обеспечивают иннервацию кровеносных и лимфатических сосудов (В.Н.Швалев и др., 1992; S.J.Crick et al., 1994; P.L.Page et al., 1995).

Блуждающие нервы имеют большое количество длинных преганглионарных волокон и значительно меньше — коротких постганглионарных, которые осуществляют большую концентрацию, дифференциальность и ограниченность связи периферического органа с центральной нервной системой (В.Н.Швалев с соавт., 1992).

В литературе имеются данные об асимметрии влияния блуждающих нервов на сердце. Считается, что правый вагус преимущественно действует на синоартериальный узел, вызывая замедление или остановку сердечных сокращений, а левый — на атриовентрикулярный узел, определяя проведение возбуждения в другие отделы сердца (И.А.Аршавский, 1948; В.А.Павлов, 1960; Л.Г.Амиров, 1966; Э.И.Аухадеев, 1971; C.J.Rothberger, 1910; G.W.Kreutzberger, 1969; B.G.Pamela Celler et al., 1984; P.L.Page et al., 1995).

По мнению некоторых исследователей, парасимпатическая иннервация желудочков выражена слабо и оказывает свое влияние косвенно за счет торможения симпатических эффектов (Р.Шмидт, Г.Тевс, 1996). При этом показано, что блуждающий нерв, влияя на состояние вставочных дисков, может регулировать силу сокращений миокарда. Также предполагается, что функция вставочных дисков регулируется и внутрисердечной нервной системой (Г.И.Косицкий, И.А.Червова, 1968; И.А.Червова, 1976).

Раздражение продолговатого мозга или периферического отрезка блуждающего нерва ведет к сильному торможению сердцебиений. Выраженность отрицательного хронотропного влияния блуждающего нерва зависит от силы и частоты его стимуляции. При определенной частоте стимуляции вагуса можно наблюдать и учащение ритма сердца, что получило название «парадоксального» эффекта. К настоящему времени выявлено два вида ускорительных феноменов: один из них возникает при стимуляции блуждающего нерва одиночными импульсами или пачками импульсов в определенной фазе каждого сердечного цикла, а также в условиях навязывания ритма сердцу при определенной частоте раздражающих залпов (Ю.Р.Шейх-Заде и др., 1980, 2005; В.М.Покровский и др., 1986; В.М.Покровский, 1988; M.N.Levy et al., 1969; W.Wallick Den et al., 1981; Yang Tianen et al., 1986); другой наблюдается при непрерывном раздражении блуждающего нерва (М.Г.Удельнов, 1961, 1975; Г.И.Косицкий, И.А.Червова, 1968; Г.И.Косицкий, 1975, 1980, 1983, 1984; В.М.Смирнов и др., 1976, 1984, 1995, 2000).

Необходимо отметить, что рядом исследователей была обнаружена зависимость эффекта раздражения блуждающего нерва от вида животных (М.Г.Удельнов, 1961; В.М.Смирнов и др., 1976,

1984, 1995, 2000; В.В.Фролькис, 1980; Л.П.Яшина и др., 1982). Механизмы вагусного ускорения у различных видов животных могут быть различны. У крыс, например, ускорительный эффект является результатом возбуждения постганглионарных симпатических нервных волокон, идущих к сердцу в составе блуждающего нерва, а у мышей — следствием возбуждения преганглионарных парасимпатических волокон, синаптически связанных с внутрисердечными адренергическими нейронами (В.М.Смирнов и др., 1976, 1984, 1995, 2000). В многочисленных экспериментах ряда авторов на черепахах, голубях и кроликах в условиях раздражения чисто парасимпатического нерва ускорительный эффект не наблюдался (В.М.Смирнов, 1983, 1984, 1989; V.M.Smironov, 1980; T.W.Ford, P.N.Me William, 1986; T.W.Ford et al., 1987). Повидимому, вагусное ускорение сердцебиений имеется только у тех животных, у которых выражен тонус блуждающего нерва, например, у крыс, кошек, собак, голубей (В.М.Смирнов, 1984, 1989, 1990, 2000; J.E.Faber, M.J.Brody, 1983; A.J.Gelsema et al., 1983; H.Machado Benedito et al., 1983; G.E.Samonina, M.O.K.Hakumaki, 1983; Klossek Hartmut et al., 1988).

Согласно сложившемуся представлению, блуждающий нерв имеет тормозной тонус, так как наблюдается учащение сердцебиений после его перерезки. Учащение сердцебиений после ваготомии известно достаточно давно (И.Ф.Цион, 1873; P.Duchene-Marrulaz, 1973). В работах В.Ю.Новак (1941), Ф.Г.Ситдикова (1974) и др. показано, что у собак правый блуждающий нерв более возбудим. Согласно исследованиям перерезка правого вагуса у крыс приводит к более выраженным изменениям большинства параметров вариабельности сердечного ритма (М.С.Самигуллина, 1991; Т.Л.Зефилов, 1999; Р.Р.Миннахметов, 1999).

Выключение парасимпатических влияний на сердце осуществляется не только перерезкой блуждающих нервов, но и возможно охлаждением, кокаинизацией, а также введением атропина, являющегося неспецифическим блокатором холинэргической передачи нервных импульсов. Известно, что введение атропина собакам приводит к резкому увеличению частоты сердечных сокращений (И.П.Павлов, 1951; H.Stone, V.Bishop, 1968; P.Duchene-Marrulaz, 1973). Следует отметить, что блокада β -адренорецепторов по данным ряда авторов не оказывает существенного

влияния на эффект действия атропина (R.M.Moore, W.B.Cannon, 1930; A.Samaan, 1935; D.Donald et al., 1967). Однако, некоторые исследователи показали влияние удаления симпатических ганглиев и блокады β -адренорецепторов сердца кошек и собак на эффект ваготомии (И.И.Тахтарева, 1971; М.Г.Никольская и др., 1975; R.M.Moore, W.B.Cannon, 1930).

На основании многочисленных исследований все же сделано предположение об отсутствии участия симпатических волокон в механизмах ваготомической тахикардии (V.M.Smirnov, 1993). Многие исследователи пришли к заключению о том, что в естественных условиях по блуждающим нервам к сердцу постоянно идут нервные импульсы, подтормаживающие деятельность сердца (И.И.Тахтарева, 1971; Э.И.Аухадеев, О.Д.Курмаев, 1971; Г.П.Конради, 1980; Г.И.Косицкий, 1984; В.М.Смирнов, 1989, 1995; 2000). Другими словами, нейроны вагуса постоянно находятся в состоянии некоторого возбуждения, называемого тонусом, устранение которого в результате перерезки блуждающих нервов и служит причиной учащения сердцебиений.

Известно, что тонус центра блуждающих нервов неодинаково выражен у разных животных и варьирует в широких пределах даже у одного и того же вида, а у некоторых животных совсем отсутствует (P.Martin, 1977). По данным А.И.Смирнова (1928), А.И.Смирнова и В.Ф.Широкого (1929), у кошек тонус вагуса носит периодический характер, но рефлекторное замедление частоты сердечных сокращений у них выражено даже сильнее. Показано, что у кроликов и мелких животных (мышей, морских свинок и крыс) тонус блуждающих нервов выражен слабо (А.И.Смирнов, 1967).

Согласно исследованиям И.А.Аршавского (1967), В.Д.Розановой (1968), В.П.Праздниковой (1971), у крыс в онтогенезе отсутствует тоническое влияние блуждающего нерва на хронотропную функцию сердца. Следует также отметить работы М.Г.Удельнова и его учеников, которые считали, что у крыс тонус блуждающих нервов не выражен (М.Г.Удельнов, 1975; М.Г.Никольская, Г.Е.Самонина, 1975; Н.А.Соколова и др., 1976; Н.А.Соколова, М.Г.Удельнов, 1978). По их мнению, причиной ваготомической тахикардии является не выключение тормозного тонуса блуждающих нервов, а возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы,

которое развивается вследствие нарушения чувствительной иннервации сердца при перерезке афферентных проводников в составе вагуса. В то же время Л.А.Александровой (1982) показано существование постоянного тонуса блуждающих нервов у взрослых крыс и отмечается его становление в возрасте 3,5—4 месяцев.

В последнее время стали накапливаться факты, свидетельствующие о том, что блуждающие нервы не только тормозят, но при определенных условиях и стимулируют сердечную деятельность. Еще в начале XX в. русские ученые получили учащение и усиление сокращений сердца лягушки при слабых и редких раздражениях вагуса (Н.Е.Введенский, 1913). Одни исследователи полагают, что ускорение сердечной деятельности является результатом возбуждения симпатических волокон, которые имеются в составе блуждающего нерва (А.И.Смирнов, 1967; Т.А.Armour, 1975). Другие авторы считают, что парадоксальный эффект вагуса обусловлен выделением катехоловых аминов МИФ-клетками сердца при воздействии на них ацетилхолина (Н.Н.Алипов, 1985).

Имеется концепция о двузначном механизме влияния блуждающего нерва на сердце, согласно которой блуждающий нерв с помощью одних и тех же холинергических нервных волокон оказывает на сердце как тормозное, так и стимулирующее влияние (М.Г.Удельнов, 1961, 1975). Также показано положительное инотропное влияние ацетилхолина на сократимость миокарда человека и крысы (E.Nadler et al., 1993). Часть ученых считает, что ускоряющий эффект стимуляции вагуса на сердце связан с количеством одновременно возбуждающихся нейронов (М.Г.Удельнов, 1961, 1975; Г.И.Косицкий, И.А.Червова, 1968; В.М.Смирнов, 1976, 1979, 1983, 1984). Некоторые исследователи считают, что ритм сердца определяется частотой залповой активности в эфферентных волокнах блуждающего нерва (В.М.Покровский. и др., 1986; О.Е.Осадчий, 1998; M.N.Levy et al, 1969; A.Mokrane et al., 1995). Согласно этим данным урежение ЧСС наблюдается при непрерывном раздражении вагуса, а учащение — при стимуляции блуждающего нерва одиночными импульсами или пачками импульсов, в определенной фазе каждого сердечного цикла. В пользу этой гипотезы другие авторы приводят результаты опытов, в которых обнаружено, что малые дозы ацетилхолина вызывают

ускорение, а более высокие — торможение сердечного ритма (I.L.Cobb, 1973). Согласно исследованиям последних лет выявлено, что регуляция деятельности сердца крысы осуществляется за счет взаимного модулирующего влияния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы друг на друга. При этом парасимпатические постганглионары интегрируют на себе многочисленные интра- и экстракардиальные влияния и выполняют роль эфферентных нейронов внутрисердечных рефлекторных дуг, регулируя спонтанную активность пейсмекера сердца (Т.Л.Зефилов, 1999).

Таким образом, мнения различных исследователей о природе ваготомического учащения и усиления деятельности сердца разнообразны и даже иногда весьма противоречивы. Однако все же многие исследователи (И.И.Тахтарева, 1964, 1971; Э.И.Аухадеев, 1969; Э.И.Аухадеев, О.Д.Курмаев, 1971; Г.П.Конради, 1980; Л.А.Александрова, 1982; Г.И.Косицкий, 1984; В.М.Смирнов, 1989, 1995; P.Friocourt, 1979) склонны считать, что в состоянии покоя у здорового организма преобладают тонические влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. По мнению М.Г.Удельнова и сотр. (1961), эфферентные парасимпатические влияния через интракардиальную нервную систему могут регулировать силу и частоту сокращений сердца как положительно, так и отрицательно.

1.4. Изменение частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения крыс в постнатальном онтогенезе

В литературных данных не существует единого мнения относительно изменения частоты сердечных сокращений в онтогенезе крыс (И.А.Аршавский, 1967; И.М.Тригулов, 1970; В.Я.Русин с соавт., 1980; Р.А.Абзалов, 1987, 2005; Р.Р.Нигматуллина и др., 1988, 1999, 2004; В.Ф.Савин, 1988; Т.Л.Зефилов, 1999).

Известно, что ЧСС у плодов и новорожденных крыс является низкой и находится в пределах 240—315 уд/мин (Д.У.Эрматова, 1965; И.А.Аршавский, 1967; Э.Ф.Адольф, 1971; В.Ф.Савин, 1988; Р.Р.Нигматуллина, 1991). Затем, уже на первой неделе постнатального развития, наблюдается увеличение ЧСС и к пятому дню

составляет 370—380 уд/мин (Э.Ф.Адольф, 1971). Однако, в литературных источниках также указываются и более низкие значения ЧСС для животных этого возраста в пределах 315—320 уд/мин (Р.Р.Нигматуллина, 1991, 2004).

Согласно исследованиям других авторов, к концу первой недели постнатального развития ЧСС составляет 300—390 уд/мин (Э.Ф.Адольф, 1971; Г.А.Антонова, 1972). К возрасту 2-х недель наблюдается увеличение ЧСС до 370—430 уд/мин (Э.Ф.Адольф, 1971; Г.А.Антонова, 1972; Р.Р.Нигматуллина, 1991, 2004).

К периоду, когда у крыс происходит созревание и повышение двигательной активности, т.е. в 20-дневном возрасте, наблюдается дальнейшее увеличение ЧСС. По данным разных авторов, ЧСС в этом возрасте составляет 380—460 уд/мин (Э.Ф.Адольф, 1971; В.Ф.Савин, 1988; Р.Р.Нигматуллина, 1991, 1999, 2004; Р.И.Гильмутдинова, 1991, 2008; И.Х.Вахитов, 1993 и др.).

По мнению большинства авторов, в ходе постнатального развития крыс к 30-дневному возрасту наблюдаются максимальные величины ЧСС, значения которых составляют 413—569 уд/мин. По данным Л.А.Александровой (1982), ЧСС у крыс после рождения увеличивается и достигает максимума к 1—1,5 месяцам развития (в пределах 488—500 уд/мин), затем к 3—4-месячному возрасту несколько снижается и сохраняется приблизительно на этом уровне до 8—13 месяцев. Результаты, полученные Р.А.Абзаловым (1987), показывают, что у крыс к 10-недельному возрасту, по сравнению с 3-недельным, происходит снижение частоты сердечного ритма. Согласно исследованиям В.Ф.Савина (1988), у крыс в онтогенезе наблюдается повышение ЧСС в течение семи недель развития после рождения. Однако, по мнению большинства авторов, максимальное значение частоты сердечбиений у крыс регистрируется именно в 4-недельном возрасте (Д.У.Эрматова, 1965; Э.Ф.Адольф, 1971; Г.А.Антонова, 1972; Р.Р.Нигматуллина с соавт., 1988; М.С.Самигуллина, 1991; Р.И.Гильмутдинова, 1991, 2008; Н.В.Святова, 1997; Т.Л.Зефилов, 1999; Р.Р.Миннахметов, 1999).

В процессе дальнейшего роста крысят к 70-дневному возрасту ЧСС снижается до 420—380 уд/мин (В.Ф.Савин, 1988; Р.И.Гильмутдинова, 1991, 2008; Р.А.Абзалов, 2005;). Далее, в 3,5—4-месячном возрасте крыс ЧСС снижается до показателей взрослых животных и в дальнейшем существенно не изменяется

(Л.А.Александрова, 1982; Ф.Г.Ситдилов, В.Ф.Савин, 1984; Р.Р.Нигматуллина с соавт., 1988, 2004; Р.И.Гильмутдинова, 1991, 2008).

Таким образом, становлению показателей ЧСС и формированию механизмов их регуляции в онтогенезе посвящено большое количество исследований, что свидетельствует о значимости данной проблемы (И.А.Аршавский, 1967, 1982; В.Д.Розанова, 1968; Э.Ф.Адольф, 1971; Ф.Г.Ситдилов, 1974; Б.С.Кулаев, 1981; Л.А.Александрова, 1982; Р.А.Абзалов, 1987; Т.Л.Зефилов, 1999). Вместе с тем большой разброс исходных показателей ЧСС, вероятно, можно объяснить тем, что одни авторы проводили исследования на наркотизированных крысах, а другие же не использовали наркотические средства. Известно, что некоторые виды наркотика оказывают различное воздействие на деятельность сердечно-сосудистой системы (В.М.Смирнов, 1995).

Вероятно, в регуляции хронотропной функции сердца крыс кроме экстракардиальных нервных влияний в онтогенезе формируются и участвуют и иные механизмы (возможно, внутрисердечные), взаимодействие которых и определяет максимальное значение ЧСС в 4-недельном возрасте с последующим ее снижением у 6—20-недельных животных.

Исследованию особенностей становления УОК в развивающемся организме крысят посвящены работы Г.Ф.Ковалева и соотр. (1985), Р.А.Абзалова (1987), Р.Р.Нигматуллиной (1988, 1991), Р.И.Гильмутдиновой (1991), И.Х.Вахитова (1993) и др. Р.А.Абзаловым (1987) установлено, что у 3-недельных крысят величина УОК невелика и составляет всего 0,041—0,05 мл. В ходе роста и развития крыс к 70 дневному возрасту показатели УОК возрастают в 6 раз и составляют 0,227 мл. Восьминедельные крысы относятся к животным пубертатного возраста и в данном периоде отмечается значительное увеличение УОК с последующей его стабилизацией к 12 и 16—20-недельному возрасту (Г.В.Ковалев, С.В.Грачева, С.А.Никитин и др., 1985).

Изучение показателей УОК в более детальной возрастной классификации крысят (Р.Р.Нигматуллина, Р.А.Абзалов, 1991) позволяет значительно уточнить закономерности его становления в процессе индивидуального развития животных. В возрастном этапе от рождения до 100 дней величина УОК возрастает с 0,012

до 0,255 мл (в 20 раз). Следует отметить, что наиболее выраженный среднесуточный прирост УОК у крысят наблюдается в возрастном диапазоне от 30 до 42 дней. В дальнейшем темпы среднесуточного прироста показателей УОК снижаются (Р.Р.Нигматуллина, 1995, 2004).

Интегральным показателем деятельности сердца является минутный объем кровообращения. Как известно, МОК определяется двумя параметрами: частотой сердечных сокращений и величиной ударного объема крови. В процессе роста и развития организма эти два показателя деятельности сердца изменяются в противоположном направлении: частота сердцебиений уменьшается, а величина ударного объема крови, наоборот, увеличивается (Р.А.Абзалов, 1987, 2005). Однако, есть данные и об уменьшении сердечного выброса в постнатальном онтогенезе (D.Teitel et al, 1982).

Изучению становления МОК в растущем организме крыс посвящены исследования Р.А.Абзалова (1984, 1985, 1987, 2005), А.М.Бадаквы (1986), Р.Р.Нигматуллиной (1991, 2004), Р.И.Гильмутдиновой (1991, 2008), И.Х.Вахитова (1993), А.И.Зиятдиновой (1994), Н.В.Васенкова (1995) и др. Согласно экспериментальным данным Р.А.Абзалова (1987), МОК 3-недельных крысят составляет 20,4 мл/мин, а к 10-недельному возрасту увеличивается в 5,4 раза и достигает 110,2 мл/мин. По данным других авторов, МОК 4-недельных крысят составляет 34,5 мл/мин, а к 12 нед. увеличивается до 64,4 мл/мин (Г.В.Ковалев, С.В.Грачева, С.А.Никитин и др., 1985). В дальнейшем у крыс 12-, 16—24-недельного возраста происходит стабилизация показателей сердечного выброса, вероятно, за счет функциональной зрелости организма (Г.Ф.Ковалев и др., 1985). По данным Р.Р.Нигматуллиной, Ф.Г.Ситдикова, Р.А.Абзалова (1988), значение МОК новорожденных крысят не высок и равняется 3,39 мл/мин, а к 100-дневному возрасту увеличивается в 31 раз и достигает величины 105,2 мл/мин.

Таким образом, имеются расхождения показателей сердечного выброса, приведенного разными авторами, что, вероятно, связано с использованием различных методов исследования и с применением разных наркотических препаратов. На наш взгляд, данная проблема требует дальнейшего, более детального исследования, особенно с появлением современных программ для обработки гемодинамических показателей.

1.5. Становление симпатических и парасимпатических влияний на показатели сердечной деятельности крыс в онтогенезе

Исследованиям механизмов экстракардиальной регуляции сердца в процессе роста и развития организма посвящены многочисленные работы И.А.Аршавского и др., Э.Ф.Адольфа, Б.С.Кулаева и др., Ф.Г.Ситдикова и др., Р.А.Абзалова и др. и других. Однако, до настоящего времени нет единого мнения о становлении экстракардиальных нервных влияний на деятельность сердца в онтогенезе.

Согласно мнению Б.С.Кулаева и соотр. (1981), парасимпатическая нервная система возникает и начинает функционировать раньше, чем симпатическая (С.Haddad, J.A.Armour, 1997). Ранняя готовность к функционированию периферического аппарата вагуса показана в работах И.А.Аршавского (1936). Дальнейшие исследования выявили, что на разных этапах развития имеется расхождение между готовностью центральных и периферических механизмов регуляции деятельности сердца (И.А.Аршавский, 1967). Функциональное созревание периферического нервного аппарата миокарда заканчивается в эмбриональном периоде до возникновения центральных симпатических и парасимпатических влияний. По данным Е.В.Сюткиной (1985), отрицательное хронотропное влияние блуждающих нервов проявляется еще до рождения, и введение атропина увеличивает ЧСС у плодов крыс на 12,4%.

Известно, что уже в эмбриональном периоде развития в кардиомиоцитах крыс были выявлены несколько подтипов мускариновых холинорецепторов (L.S.Sun et al., 1996). Стимуляция блуждающего нерва матери вызывает снижение сердечного ритма у плодов морских свинок, кошек, кроликов, собак (И.А.Аршавский, 1967 и др.). Урежение частоты сердечных сокращений наступает в результате перехода ацетилхолина в плод через плаценту. Следует обратить внимание на то, что сердечные эффекты при стимуляции блуждающего нерва у новорожденных крыс слабо выражены и быстро ослабляются. Ацетилхолин реализует влияние блуждающего нерва, участвуя в механизме синусного автоматизма. Согласно исследованиям других авторов, участие ацетилхолина в

запуске и поддержании ритмической активности миокарда возникает еще на донервных этапах развития сердца (В.Н.Швалев и др., 1992). Способность отвечать изменением ритма сердечных сокращений при раздражении блуждающего нерва появляется позже, чем реакция на ацетилхолин. Следовательно, сердце начинает реагировать на нейромедиаторы значительно раньше установления влияний со стороны центральных механизмов регуляции его деятельности. Видно, что в раннем онтогенезе наблюдается определенная последовательность в формировании отдельных звеньев нейрогуморальных влияний на деятельность сердца (Я.И.Ажипа, 1990). Также показаны особенности развития в постнатальном периоде крыс нескольких подтипов никотиновых холинорецепторов, обеспечивающих восприятие ацетилхолина в парасимпатических ганглиях сердца (M.Zoli et al., 1995). Показано, что парасимпатический контроль над ЧСС устанавливается после 11—12 дней жизни крысят (I.Slavikowa, S.Tucek, 1982; D.C.Tucker, A.K.Johnson, 1984). Известно, что в регуляции УОК и МОК холинергические влияния впервые достоверно выражены в 14-дневном возрасте (Р.Р.Нигматуллина, 1988, 1991, 1999, 2004).

В то же время встречаются данные и об отсутствии реакции на атропин в раннем постнатальном периоде жизни крыс (Э.Ф.Адольф, 1971). Повышение холинергических влияний на ЧСС в течение первых двух недель жизни крысят установлено и в других работах (В.Ф.Савин, 1988). Это согласуется с морфологическими исследованиями внутрисердечных ганглиев, которые свидетельствуют о развитии внутрисердечных парасимпатических нейронов в первые недели постнатального развития (В.Н.Швалев и др., 1992; I.Slavikowa, S.Tucek, 1982). Согласно исследованиям, у неполовозрелых крысят с 21 по 70 день жизни наблюдается повышение холинергических влияний на частоту сердцебиений (Р.А.Абзалов, 1985, 2005; Р.Р.Нигматуллина, 1991, 1999, 2004), что сопровождается снижением чувствительности и повышением реактивности хронотропных функций сердца к экзогенному ацетилхолину (Л.А.Александрова, 1982; Р.А.Абзалов, 1987; В.Ф.Савин, 1988; Р.И.Гильмутдинова, 1991; Ф.Г.Ситдииков и др., 1998).

По мнению Р.А.Абзалова (1987), тоническое влияние блуждающих нервов на УОК крысят с возрастом увеличивается, однако

это противоречит утверждениям о том, что выключение активности парасимпатических нервов не влияет на величину систолического объема крови. Полного созревания холинергическая иннервация сердца крыс в постнатальном периоде развития достигает к 2—2,5 месяцам, когда устанавливаются постоянные тонические влияния блуждающих нервов (Е.М.Крохина, 1973).

Согласно исследованиям других авторов, на ранних этапах онтогенеза симпатические влияния являются наиболее важными факторами, регулирующими хронотропную функцию сердца (Е.М.Крохина, 1973; Д.Ж.Бэрнсток и др., 1979; D.C.Tucker, 1985). Известно, что регулирующее влияние симпатических нервов на хронотропию сердца проявляется раньше парасимпатических (И.А.Аршавский, 1936; В.Д.Розанова, 1968; С.И.Еникеева, 1971). Однако, это не согласуется с данными Б.С.Кулаева и Л.И.Анциферовой (1981), Р.Р.Нигматуллиной и Р.А.Абзалова (1991). Их исследования свидетельствуют об обратном, т.е. парасимпатические влияния в онтогенезе млекопитающих проявляются раньше симпатических. В то же время показано, что симпатические влияния на частоту сердцебиений проявляются уже у плодов крыс (Э.Ф.Адольф, 1971; Е.В.Сюткина, 1985). Ряд авторов отмечает наличие выраженных симпатических влияний на ЧСС в первые недели развития крысят (В.Ф.Савин, 1988; D.C.Tucker, 1984 и др.). Установленным фактом является отсутствие полноценной системы симпатической иннервации сердца не только у плодов крыс, но и у крысят первого месяца постэмбрионального развития (Е.М.Крохина, 1973; И.И.Новиков, 1990). По их мнению, уровня, характерного для взрослых животных, гистоархитектоника симпатического компонента иннервации миокарда у крысят достигает в 3—4-недельном возрасте. Показано, что количество синапсов в синаптических ганглиях новорожденных крысят приблизительно в 20 раз меньше числа синапсов у зрелых крыс (А.А.Сосунов, 1988; В.Н.Швалев и др., 1992).

Многими исследователями высокий уровень адренергических влияний на ЧСС крысят отмечается в возрасте от 3—4 нед. до 1,5—2 месяцев (Р.А.Абзалов, 1985; В.Ф.Савин, 1988; М.С.Самигуллина и др., 1990; E.F.Adolf, 1965, 1967). Этими авторами показано, что с возрастом происходит снижение симпатических влияний на ЧСС, что сопровождается увеличением

чувствительности (Л.А.Александрова, 1982; Р.А.Абзалов, 1987, 2005) и реактивности частоты сердцебиений к экзогенным катехоламинам (Р.А.Абзалов, 1987).

Имеются данные о гетерохронности становления экстракардиальных влияний на хроно- и инотропную функции сердца. Согласно исследованиям симпатические и парасимпатические нервные влияния в онтогенезе раньше начинают осуществлять регуляцию ЧСС, а позднее — сократительных свойств миокарда (Ф.Г.Ситдиков, 1981, 1987; Р.Р.Нигматуллина, 1991, 2004).

Как видно из литературных данных, до сих пор сохраняются разногласия о первичности становления симпатических и парасимпатических влияний в регуляции сердца. По данным одних исследователей, из двух отделов вегетативной нервной системы, иннервирующих сердце, раньше начинает функционировать симпатическая нервная система и позднее — парасимпатическая. По мнению других авторов, в онтогенезе млекопитающих парасимпатические нервные влияния на сердце возникают раньше симпатических.

Исходя из вышеприведенных весьма противоречивых результатов в отношении становления механизмов регуляции деятельности сердца в онтогенезе можно отметить, что гуморальные влияния экзогенных медиаторов на функциональные показатели сердца крыс отмечаются уже в середине эмбрионального развития. Экстракардиальные же регуляторные влияния начинают проявляться в конце внутриутробного развития и сохраняются в течение всей постнатальной жизни. Поэтому для уточнения особенностей проявления симпатических и парасимпатических регуляторных влияний на деятельность сердца и первичности их влияния на силу или частоту сердечных сокращений крыс в постнатальном онтогенезе необходимы дальнейшие исследования в этой области.

1.6. Влияние фармакологической десимпатизации на сердечную деятельность

К классу веществ, способных вызывать деструкцию симпатических окончаний и нейронов, относятся 6-гидроксидофамин, гуанетидин, резерпин и т.д. (Л.Н.Зефилов, Г.М.Рахманкулова, 1975; И.М.Родионов и др., 1988). Относительно химической десимпатизации опубликовано большое количество работ (Е.Г.Аккуратов, 1995; Т.Л.Зефилов, 1997; Н.В.Святова, 1997; В.Ф.Лысов, 1998; И.А.Дюкарев, 2000; А.Р.Гиззатуллин, 2002, 2007; Т.Г.Глушкова, 2004; Т.Р.Ковригина и др., 2007; Р.И.Гильмутдинова и др., 2008; Н.Thoenen, 1972; Н.Thoenen, I.P.Tranzer, 1973; R.M.Kostrzewa, D.M.Jacobowitz, 1974; E.M.Johnson, P.T.Manning, 1984). В 1959 г. появилось сообщение Максвелла и других (R.A.Maxwell et al., 1959) о фармакологических свойствах гуанетидина. Первое сообщение о значительных деструктивных изменениях в симпатических ганглиях взрослых животных после введения гуанетидина сделали Бэрнсток и соавторы (G.Burnstock et al., 1971). Вводя крысам гуанетидин внутривентриально (ежедневно в течение 6 недель в дозах 25—30 мг/кг массы), они обнаружили уменьшение на 98% числа нейронов в верхнем шейном ганглии этих животных по сравнению с контрольными крысами. Такой же степени десимпатизации другая группа авторов достигла после применения гуанетидина в более высокой дозе (40 мг/кг массы), но за менее продолжительный период — в течение 5 недель (E.M.Johnson, F.O.Brien, 1976). Уменьшение срока введения гуанетидина до 4 недель приводит к менее выраженной десимпатизации. При этом в верхнем шейном ганглии крыс остается 50% интактных нейронов (G.D.Nielsen, 1977). По сведениям Нильсона (G.D.Nielsen, 1977), полной десимпатизации не удастся достичь даже после 13-недельного ежедневного введения гуанетидина взрослым крысам в дозе 40 мг/кг массы. В этих условиях в верхнем шейном ганглии сохраняется примерно 5% неповрежденных клеток.

Дегенеративные изменения в нервных клетках у новорожденных животных после введения гуанетидина обнаружили О.Эранко и Л.Эранко (O.Eranko, L.Eranko, 1971). Они установили, что ежедневное введение гуанетидина новорожденным крысам,

начиная с 1-го дня после рождения в дозе 20 мг/кг массы на протяжении 14 суток приводит к уменьшению числа нейронов симпатических ганглиев на 90% от контрольного уровня. По другим данным, при аналогичных условиях применения гуанетидина наблюдалась гибель более 70% нейронов симпатического ганглия (М.М.Борисов и др., 1975, 1976, 1977), по данным Клайна (R.M.Klein, 1979) в симпатических ганглиях оставалось 14% интактных нервных клеток. Другие же авторы (I.I.Singh et al., 1981) в результате 8-кратной инъекции гуанетидина новорожденным крысам в дозе 20 мг/кг массы обнаружили уменьшение числа нейронов в симпатических ганглиях на 74%. Вместе с тем, анализ литературных данных и сопоставление их с результатами собственных исследований привело М.М.Борисова и соавт. (1977) и А.А.Мухаммедова (1982) к выводу о значительном расхождении результатов химической десимпатизации и невозможности получения животных, абсолютно лишенных симпатических нейронов. Установлено, что гуанетидин, будучи введенным в организм взрослым животным, уменьшает содержание норадреналина (НА) в периферических органах и не действует на центральную нервную систему (R.Cass et al., 1960).

Гуанетидин при введении взрослым животным накапливается в органах, обильно иннервированных симпатической нервной системой, например, в сердце и бурой жировой ткани (D.R.Tomlinson, D.Mayor, 1973; J.E.Johnson, P.T.Manning, 1984; I.Vik et al., 1984; H.Hiroshi et al., 1985), а также в симпатических ганглиях (P.Juul, O.Sand, 1971).

Введение низких доз гуанетидина (5—10 мг/кг массы) взрослым животным даже в течение 13 недель не вызывает морфологических изменений в адренергических нейронах (G.D.Nielsen, 1977; B.K.Evans, G.Burnstock, 1979), а приводит лишь к временному снижению содержания норадреналина в периферических органах (I.F.Gerkens, 1974). Только применение высоких доз гуанетидина (20—100 мг/кг массы) в течение 2—6 недель и более вызывает дегенеративные изменения в симпатических ганглиях (J.Jensen-Holm, P.Juul, 1971; I.W.Heath et al., 1973; Ch.Hyem, D.Grube, 1975; B.Collier et al., 1984). Парасимпатические нейроны, пуринергические и чувствительные нейроны в результате длительного применения гуанетидина не повреждаются (I.W.Heath,

G.Burnstock, 1977; J.E.Johnson, P.T.Manning, 1984). Необходимо подчеркнуть, что хотя гуанетидин и накапливается в высоких концентрациях в клетках надпочечников, однако дегенеративных изменений в них при этом не наблюдается (Е.М.Johnson, F.O.Brien, 1976; J.E.Johnson, P.T.Manning, 1984). Содержание ацетилхолина в периферических органах и активность холинацетилтрансферазы в верхнем шейном ганглии при этом не меняются (Л.А.Князева и др., 1982; S.Consolo et al., 1972; B.Collier et al., 1984).

Химическая десимпатизация гуанетидином задерживает развитие массы надпочечников. После десимпатизации резко возрастает выделение катехоламинов надпочечниками (Р.А.Абзалов, 1984, 1986, 2005; Р.А.Абзалов, Ф.Г.Ситдилов, 1986).

Действие гуанетидина, по данным Джонсона и соавторов, эффективно только по отношению к крысам: введение препарата новорожденным кошкам (37,5 мг/кг массы в течение 6 недель), кроликам (100 мг/кг массы в течение 6 недель), хомякам (50 мг/кг массы в течение 3 недель) и мышам не вызывает гибели симпатических клеток. Между тем, гуанетидин в симпатических нейронах вышеперечисленных животных аккумулируется так же, как и у крыс, вызывает набухание митохондрий, вакуолизацию нейронов (J.E.Johnson, P.T.Manning, 1984).

Нарушения нервного аппарата органа приводят не только к изменениям нервной регуляции сердечной деятельности, но и изменяют нервно-трофические влияния на миокард и кровеносные сосуды. После хирургической десимпатизации гистохимическими методами в сердце обнаружены изменения активности некоторых ферментов и увеличение содержания нуклеиновых кислот. Эти изменения особенно отчетливо выражены в стенках коронарных сосудов. Полагают, что нарушение кровеносного русла — основное проявление десимпатизации сердца (О.В.Волкова, 1978).

У десимпатизированных животных отмечается выраженное снижение активности ферментов, участвующих в синтезе катехоламинов. Активность тирозингидроксилазы и дофамингидроксилазы в верхнем шейном ганглии не могла быть определена в течение 36—71 суток после прекращения введения гуанетидина (I.R.Duglas et al., 1975; Е.М.Johnson, F.O.Brien, 1976). По данным ряда авторов, после применения гуанетидина морфологических

изменений головного и спинного мозга не наблюдается, содержание норадреналина в тканях головного и спинного мозга не ниже нормального уровня (Е.М. Johnson, F.O. Brien, 1976; B.E. Levin et al., 1984), а в мозжечке даже увеличивается (на 18%). Однако другие исследователи отмечают уменьшение содержания норадреналина и дофамина в мозге на 7—30-е сутки после введения гуанетидина (A. Liuzzi et al., 1974; I. Nomura et al., 1975).

По данным Р.А. Абзалова с сотрудниками (1986), химическая десимпатизация гуанетидином в течение 21 дня, начиная с первого дня жизни крысят, существенных изменений в содержании адреналина в сердце не вызывала. Однако к 10-недельному возрасту у десимпатизированных крыс наблюдается некоторое отставание в приросте содержания адреналина в миокарде. У химически десимпатизированных крысят как 3-х, так и 10-недельного возраста не удалось обнаружить НА в сердце. Эти же авторы при десимпатизации гуанетидином отмечали снижение концентрации НА в крови в 2,9 раза. В то же время концентрация А в крови увеличивается почти в 2 раза. Суммарная концентрация катехоловых аминов в крови 3—10-недельных десимпатизированных крысят значительно ниже, чем у интактных животных этого возраста (Р.А. Абзалов, 1984, 1986, 2005).

По данным Т.Л. Зефинова, Н.В. Святковой (1999), химическая десимпатизация гуанетидином сульфата не изменяет ЧСС у крыс в возрасте 28, 56 и 140 дней жизни, а в 42-дневный период происходит достоверное повышение ЧСС у десимпатизированных животных относительно интактных крысят. Введение обзидана приводило к выраженному достоверному урежению сердечной деятельности у десимпатизированных животных 28, 42, 56-дневного возраста.

Исследования, проведенные А.Р. Гиззатуллиным (2003), показывают, что химическая десимпатизация крыс приводит к уменьшению объема сердечного выброса, который компенсируется более высокими значениями ЧСС. У десимпатизированных крыс одномоментная двусторонняя стимуляция обоих блуждающих нервов вызывала снижение ЧСС и УОК, а у интактных крыс — только уменьшение ЧСС. У десимпатизированных крыс, в отличие от интактных, отсутствуют возрастные особенности реакции сердца на блокаду β -адренорецепторов.

Адреналин, циркулирующий в крови, вырабатывается клетками мозгового слоя надпочечников (I.Euler, N.Hillarp, 1956; Б.Н.Манухин, 1968), так как в окончаниях симпатических нейронов млекопитающих он не синтезируется. У десимпатизированных животных содержание катехоламинов в крови значительно выше, чем в группе контроля (A.Cargi, A.Oliverio, 1964; M.I.Brody, 1966). Из этого следует, что наблюдаемое увеличение адреналина в крови у десимпатизированных животных зависит от изменения режима его синтеза в надпочечниках и, очевидно, носит компенсаторный характер. В надпочечнике увеличивается активность тирозин-гидроксилазы — фермента, лимитирующего скорость синтеза катехоламинов, и фенил-этаноламин — N-метилтрансферазы (R.A.Mueller et al., 1969; H.Thoenen et al., 1973).

Механизм действия гуанетидина, в результате которого вызывается деструкция в симпатических нейронах, не установлен. Предполагается, что вещество, активно поглощаясь адренергическими нейронами, оказывает на них прямое цитотоксическое действие (I.W.Heath et al., 1972; R.L.Woosley, A.S.Niels, 1976).

При введении гуанетидина повышается ионная проницаемость мембран адренергических нейронов, в результате чего происходит стойкая деполяризация. Некоторые исследователи считают, что это обстоятельство является одним из факторов, способствующих разрушению нейронов симпатической системы (Т.Носотани, I.Misu, 1976).

Десимпатизация приводит к полному или почти полному исчезновению ответов органов, иннервируемых симпатической системой, при раздражении симпатических ганглиев или нервов (Т.П.Вакулина и др., 1983; В.Ф.Савин, 1984; M.I.Brody, 1963, 1964; E.Zaimis et al., 1965). Вместе с тем происходит увеличение чувствительности к катехоламинам, которое отмечается при всех формах десимпатизации (В.Ф.Савин, 1988; E.Zaimis et al., 1965; R.Brus et al., 1970; G.D.Nielsen, 1977; I.Extrom, M.Elmen, 1983). Также десимпатизация вызывает увеличение чувствительности к ацетилхолину у 4-х и 8-недельных крыс, с некоторым снижением к 10—12-недельному возрасту, чем у контрольных крыс. Следует отметить, в 14-недельном возрасте у интактных и десимпатизированных животных реакция на АХ одинаковая, но к 20-недельному

возрасту отмечается некоторое увеличение чувствительности у десимпатизированных животных (В.Ф.Савин, 1988).

Данные авторов, исследовавших уровень артериального давления у десимпатизированных животных, неоднозначны. По данным одних авторов, уровень давления и частоты сердцебиений у химически десимпатизированных животных без наркоза не отличается от контрольных (М.І.Броды, 1964, 1972; F.Berti et al., 1965). На более высокие значения частоты сердечных сокращений у десимпатизированных крыс указывают многие авторы (М.М.Борисов, 1975; И.М.Родионов и др., 1981; М.І.Броды, 1964). В исследованиях Р.А.Абзалова с сотрудниками (1986) уже в раннем постнатальном онтогенезе десимпатизированных крысят, т.е. через 20 дней после их рождения, установлено повышение частоты сердцебиений, что является несколько парадоксальным фактом, так как высокие показатели ЧСС в развивающемся организме многие исследователи объясняют повышенным тоническим влиянием симпатической нервной системы на сердце, тогда как у десимпатизированных крысят эти влияния ослаблены (М.М.Борисов, 1975). В исследованиях Родионова и сотрудников как на один из механизмов обеспечения высокого уровня ЧСС в десимпатизированном организме крысят указывается на уменьшение периферического сопротивления — снижение тонуса периферических сосудов из-за уменьшения симпатического влияния (И.М.Родионов и др., 1982).

1.7. Влияние гипокинезии на показатели сердечной деятельности растущего организма

Исследованию воздействия гипокинезии на сердечно-сосудистую и другие системы взрослого организма посвящено несколько монографий и исследований (В.В.Тявокин, 1975; Н.Е.Панферова, 1977; Е.А.Коваленко, Н.Н.Гуровский, 1980; Е.А.Коваленко, 1980, 2000; Р.А.Абзалов, 1986, 2005; Р.И.Гильмутдинова, 1991, 2008; Р.Р.Нигматуллина, 1991, 1995, 2004; И.Х.Вахитов, 1993, 1996; А.С.Чинкин, 1995; И.В.Благовещенская, 1997; В.А.Кульчицкий, 1997; Г.П.Ганченкова, 1997; Л.Н.Самойлова, 1997; А.Воронов, 1998; И.Г.Хурамшин, 1998; И.М.Ларина, 1998; М.А.Попкова,

1998; Н.А.Белоусова, 1999; В.П.Акопян, 1999; Ю.Г.Камскова, 2000; А.Я.Тизул, 2001; С.А.Сергеева, 2001; Е.Г.Цапов, 2002; Н.Н.Кишинкина, 2004; Т.Н.Руденко, 2004; Э.И.Шигабутдинова, 2004; И.Б.Козловская, 2006; В.А.Агеева, 2007). Длительное ограничение двигательной активности сопровождается повышением ЧСС в условиях покоя (Е.А.Коваленко, Н.Н.Гуровский, 1980). Гипокинезия увеличивает напряженность и снижает экономичность работы сердца. Даже 10-суточное ограничение физической активности повышает ЧСС на 10—12 уд/мин, а 30-суточная гипокинезия — на 26—27 уд/мин (Г.И.Косицкий, 1987). Однако, существует и противоположное мнение о том, что гипокинезия кроликов приводит к снижению частоты сердечных сокращений (Л.А.Покровская, О.П.Добромыслова, С.А.Левшин, 1981).

Имеются немногочисленные работы о возрастных изменениях ЧСС у животных под влиянием ограничения двигательной активности (С.И.Еникеева, 1971, Л.М.Лобанок, Л.А.Русяев, А.П.Кирилук, 1982; Р.А.Абзалов, 1986, 2005). Известно, что при гипокинезии растущих щенят и крысят наблюдается возрастное урежение ЧСС, но все же ЧСС у перенесших гипокинезию животных выше, чем в группе контроля (Р.А.Абзалов, 1985, 1987, 2005). Например, показано, что с 21 по 70 день жизни крысят возрастное снижение ЧСС составило 88 уд/мин, а при гипокинезии в те же сроки — 51 уд/мин (Р.А.Абзалов 2005).

Изучению влияния гипокинезии на показатели центральной гемодинамики посвящено немало работ, однако полученные результаты нередко диаметрально противоположны. Показано, что при гипокинезии наблюдается снижение УОК (Г.П.Звонарев, 1971; В.С.Лобзин, А.А.Михайленко, Н.Е.Панферова, 1977; А.С.Чинкин, 1987, 1995). При ограничении двигательной активности взрослых крыс УОК снижается на 25%, а снижение МОК незначительно (А.С.Чинкин, 1988). Однако имеются данные, указывающие на значительное снижение МОК при гипокинезии (Г.П.Звонарев, 1971). Известно, что у молодых подверженных гипокинезии крыс 10—12-недельного возраста МОК снижается на 36%, а у взрослых — не изменяется (Л.М.Лобанок, Л.А.Русяев, А.П.Кирилук, 1982). В то же время имеются сведения об отсутствии закономерных изменений МОК и УОК в процессе гипокинезии (Н.Е.Панферова, 1977). Однако некоторыми авторами приводятся

данные по увеличению УОК и МОК при гипокинезии разной длительности (Л.И.Какурин, 1968). Имеются данные о том, что ограничение двигательной активности снижает работоспособность и выносливость к функциональным нагрузкам (Л.И.Какурин, 1968; В.И.Кузнецов, 1974; И.А.Корниенко, В.И.Демин, Г.М.Маслова, 1989; В.С.Лобзин, А.А.Михайленко, Р.А.Абзалов, Р.Р.Нигматуллина, Р.И.Гильмутдинова, Л.Сабилова, 1990). К отрицательным последствиям гипокинезии относят также и уменьшение объема циркулирующей крови, неэкономное функционирование миокарда (В.С.Лобзин, А.А.Михайленко, А.Г.Панов, 1979; В.Н.Садовников, 1985), снижение сократительных свойств миокарда (В.Н.Боер, 1972, В.И.Кузнецов, 1974, А.С.Чинкин, 1988, 1995). Следовательно, нет единого мнения о влиянии гипокинезии на показатели центральной гемодинамики во взрослом организме.

Влияние гипокинезии на показатели сердечного выброса неполовозрелого организма и механизмы его регуляции в настоящее время остаются малоизученными. Исследованию воздействия гипокинезии на УОК и МОК растущих крысят посвящены работы Р.А.Абзалова (1985, 1987, 2005). Автором разработана оригинальная методика постепенного ограничения двигательной активности крысят на ранних этапах постнатальной жизни, которая позволяет в значительной мере избежать развития видимых стрессовых реакций (Р.А.Абзалов, Г.Г.Салихова, 1983).

Установлено, что у 70-дневных неполовозрелых крысят УОК на 33%, а МОК на 22,7% ниже при гипокинезии по сравнению с животными неограниченной двигательной активности. Из чего сделано заключение о том, что хотя гипокинезия растущих крысят привела к возрастному увеличению УОК и МОК, но оно выражено в меньшей мере, чем у животных неограниченной двигательной активности (Р.А.Абзалов, 1987).

1.8. Проблема оксида азота в медицине и биологии

Оксид азота (NO) — газообразный химический мессенджер, являющийся свободным радикалом, рассматривается в настоящее время как новая сигнальная молекула, играющая роль универсального регулятора многих физиологических процессов в организме. Открытие NO явилось следствием развития ряда научных

направлений, в том числе в иммунологии, физиологии и фармакологии сердечно-сосудистой системы, токсикологии, нейробиологии и др. (Х.Соломон, С.Дейвид Бредт, 1992; А.В.Гурин, 1997; А.В.Гурин, 1998). Роль оксида азота определяется, прежде всего, его физико-химическими свойствами. Это высоколабильный, короткоживущий, реактивный свободный радикал. Молекула NO синтезируется в ответ на физиологическую потребность из его метаболического предшественника аминокислоты L-аргинина. Тем самым именно синтез оксида азота является, по-видимому, ключевым звеном в регуляции функциональной активности этого мессенджера. Свойство NO вызывать биологический эффект в большой степени зависит от малой величины его молекулы, ее высокой реактивности и способности к диффузии в тканях. Это послужило основанием назвать NO ретроградным мессенджером (А.Х.Уразаев, 1995; А.Х.Уразаев, С.Т.Магсумов, Н.В.Науменко, Г.И.Полетаев, 1996; А.Х.Уразаев, А.Л.Зефилов, 1999).

В 1980—90 гг. сразу несколько групп исследователей, работающих на различных биологических объектах (макрофаги, кровеносные сосуды, мозг и др.), обнаружили наличие низкомолекулярного вещества, которое активировало растворимую гуанилатциклазу и образовывалось из аминокислоты L-аргинина под действием специфического фермента. Это вещество оказалось оксидом азота, а фермент получил название NO-синтазы (А.Х.Уразаев, С.Т.Магсумов, Н.В.Науменко, Г.И.Полетаев, 1996). В настоящее время известно, что *NOS* представляет собой не один фермент, а семейство или группу ферментов, способных образовывать NO. Синтезировать и выделять NO способно большинство клеток человека и животных, однако, наиболее изучены три клеточных популяции *NOS*: эндотелия кровеносных сосудов, клеток нервной ткани и макрофагов. В связи с этим традиционно выделяют три типа *NOS* по уровню экспрессии в клетках, кодируемые различными генами: нейрональный (*nNOS*), макрофагальный (*iNOS*) и эндотелиальный (*eNOS*) тип. Нейрональная и эндотелиальная изоформы постоянно присутствуют в клетках и называются конститутивными, а вторая изоформа (макрофагальная) является индуцибельной — фермент синтезируется в ответ на определенное внешнее воздействие на клетку (В.П.Реутов, Е.Г.Сорокина, 1998; А.К.Горен, Ф.Б.Майер, 1998; А.А.Сосунов, 2000; Е.М.Schuman,

P.V.Madison, 1991; E.M.Schuman, D.V.Madison, 1994; R.A.Kelly, J.L.Balligand, T.W.Smith, 1996). Например, при хронической блокаде NO-синтаз неспецифическим блокатором N^G -нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) в панкреатических островках поджелудочной железы вызывается активация *iNOS* и восстанавливается продукция NO (R.Henningsson, P.Alm, E.Lindstrom, 2000).

NO-синтазы в организме распространены широко. Так, нейрональная *NOS* кроме нервной ткани встречается в мышечной, в области атриовентрикулярного, синатриального узла и в эпикардиальной коронарной артерии сердца, а *iNOS* идентифицирована в миокарде, в глиальных клетках и в клетках гладких мышц кровеносных сосудов (R.A.Kelly, J.L.Balligand, T.W.Smith, 1996). Эндотелиальная *NOS* имеет высокий уровень экспрессии в головном мозге (нейроны гиппокампа), в миоцитах и в тромбоцитах (R.A.Kelly, J.L.Balligand, T.W.Smith, 1996; O.Feron, L.Belhassen, L.Kobzic et al., 1996; T.Michel, O.Feron, 1997). В нервно-мышечном соединении различных позвоночных животных *nNOS* локализуется в пресинаптических шванновских клетках (L.M.Descarries, S.Cai, R.Robitaille, 1998) и предположительно в пресинаптической нервной терминали (J.Ribera, J.Marsal, A.Casanovas, M.Hukkanen, O.Tarabal, J.E.Esquerda, 1998), а в мышечном волокне содержится нейрональная NO-синтаза μ -типа, которая немного тяжелее в отличие от NO-синтаз в нейронах и концентрируется в сарколемме (A.Buisson, N.Lakhmeche, C.Verrecchia, M.Plotkine, R.G.Boulou, 1993). Хотя *NOS* впервые была идентифицирована как растворимый в цитоплазме белок, почти все внутриклеточные органеллы имеют в своем составе NO-синтазы (R.A.Kelly, J.L.Balligand, T.W.Smith, 1996). Так, например, *NOS* обнаружены в митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме, аппарате Гольджи и цитоскелете (T.Michel, O.Feron, 1997; J.S.Stamper, G.Meissner, 2001).

В мозге самый высокий уровень NO, NO-синтазы и гуанилатциклазы наблюдается в мозжечке. Более низкие концентрации определяются в гипоталамусе, среднем мозге, стриатуме, коре, гиппокампе, продолговатом мозге (А.Л.Зефилов, Р.Р.Халиуллина, А.А.Анучин, 1999). Определяя продукт синтеза NO — L-цитруллин, было показано, что активация нейронов в срезах мозжечка увеличивает образование NO на несколько сотен процентов (А.Х.Уразаев,

С.Т.Магсумов, Н.В.Науменко Г.И.Полетаев, 1996). NO-синтаза — фермент, синтезирующий NO, регулируется нейромедиаторами. Она осуществляет Ca^{2+} -зависимый синтез NO из L-аргинина. Синтез NO модулируется поглощением, рециклизацией и деградацией аргинина (M.Mori, T.Gotoh, 2000). Контроль активности NO-синтаз может осуществлять сам NO, ингибируя собственный синтез во всех трех типах NOS через отрицательную обратную связь, или увеличивая концентрацию NO в цитоплазме клетки через положительную обратную связь и систему гуанилатциклазы (K.Hallen, C.Olgart, L.E.Gustafsson., N.P.Wiklund, 2001). Концентрация NO в клетке контролирует не только количество активных ферментов в цитоплазме, но и скорость активации NOS и образования NO (Y.Zhao, P.E.Brandish, D.P.Ballou, M.A.Marletta, 1999). Скорость образования NO NOS-ой зависит также от внутриклеточной концентрации ионов кальция или кальцемодулина, кроме того, фосфорилирование концевых остатков серина NOS цАМФ-зависимой протеинкиназой изменяет кинетику работы фермента (E.M.Schuman, P.V.Madison, 1991; D.S.Bredt, S.H.Snider, 1992; D.S.Bredt, C.D.Ferris, S.H.Snyder, 1992; E.M.Schuman, D.V.Madison, 1994).

Оксид азота, свободно-радикальный газ со временем полужизни в биологических объектах порядка 5 секунд, выполняет многочисленные функции в различных тканях. NO участвует в воспалении при ревматических, аутоиммунных и вирусных заболеваниях, модулирует образование тканевой жидкости и отеков, играет роль в росте опухолей, участвует в расслаблении сосудов, пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток стенки сосудов. NO регулирует функцию желудочно-кишечного тракта и эрекцию, а также участвует в возникновении атеросклероза и гипертонии, в поддержании внутриглазного давления, в обеспечении адекватной циркуляции крови в коже человека и многом другом (В.П.Реутов, 1995, 2007).

Способность NO взаимодействовать с самыми разнообразными веществами — тиолами, белками, сахарами, ионами металлов, гемами протеинов и т.д., локализованными в самых различных тканях и органеллах, предполагает наличие NO и его комплексов в межклеточных жидкостях. Учитывая, что концентрация NO, необходимая для активации растворимой гуанилатциклазы и

повышения клеточного уровня цГМФ, весьма незначительна, можно полагать, что NO и его комплексы непрерывно циркулируют в кровотоке, т.е. имеют гуморальную функцию. NO образуется также в различных нейрональных клетках центральной и периферической нервной системы (В.Г.Граник, Н.Б.Григорьев, 2002).

Нейрофизиологов и нейрохимиков NO интересует в связи с тем, что при выделении из пресинаптической мембраны многих медиаторов (например, ацетилхолина, глутамата, пептидов и др.) и связывании их с соответствующими рецепторами постсинаптической мембраны (мускариновыми холинергическими рецепторами, NMDA-рецепторами, пептидергическими рецепторами и др.) наблюдается активация систем внутри- и межклеточной сигнализации (В.П.Реутов, Е.Г.Сорокина, В.Е.Охотин, Н.С.Косицин, 1998).

Имеются данные о том, что в нервной системе оксид азота участвует в развитии, созревании и старении мозга, формирует процессы обучения и памяти, играет роль в нейротоксичности при ишемии мозга. В настоящее время считают, что NO играет роль сигнальной молекулы в различных отделах нервной системы, влияя на функцию синаптических образований (А.В.Гурин, 1997).

Одной из функций NO является нейромодуляция. Модулируя ионный ток через каналы, NO может оказывать существенное влияние на многие кальций-регулируемые процессы. Имеется ряд примеров модулирующего действия NO на нейросекрецию. Примером такой модуляции может служить способность NO синтезироваться в нейронах или в глиальных клетках и, диффундируя в соседние клетки, активизировать в них образование цГМФ, способного влиять на проводимость ионных каналов и, таким образом, изменять электрогенез нейронов (D.S.Bredt, C.D.Ferris, 1992). Каналы глутаматных рецепторов NMDA-типа пропускают в клетку ионы Ca^{2+} и, следовательно, модулируя ионный ток через эти каналы, NO может оказывать существенное влияние на многие нейрональные кальций-активируемые процессы, такие как синаптическая передача, пластичность и развитие нервной системы. Активация NMDA-рецепторов вызывает вход Ca^{2+} в цитоплазму нейронов и активацию NO-синтазы. SIN-1, SNP, SNOC и нитроглицерин

действуют на каналы NMDA-рецепторов, снижая ионный ток через них (А.В.Гурин, 1997). NO в разных тканях активируют или ингибируют Ca-каналы. Так, в нейронах коры головного мозга NO усиливает кальциевый ток через L- и P-тип кальциевые каналы, но блокирует работу Ca^{2+} -каналов в гладкой мускулатуре и N-тип Ca^{2+} -каналов в коре. Активация NO-синтазы в мембране сарколеммы изопод также вызывает усиление кальциевого тока (С.Егхлебен, А.Германн, 2001). NO и цГМФ облегчают кальциевый ток через нуклеотид-зависимые каналы, деполяризующий нервную клетку до уровня, необходимого для активации потенциал-зависимого кальциевого канала (S.A.Andric, T.S.Kostic, M.Tomi et al., 2001).

В различных системах оксид азота может как стимулировать, так и угнетать их функции (А.Л.Зефилов, Р.Р.Халиуллина, А.А.Анучин, 1999; R.R.Khaliullina, A.A.Anuchin, A.V.Yacovlev, A.L.Zefirov, 1999). Теоретически такие разнонаправленные эффекты могут быть объяснены действием NO на одну какую-то молекулу или фермент, чьи модуляционные состояния и определяют, каким будет изменение. Кроме того, известно, что NO способен диффундировать в межклеточное пространство и воздействовать на соседние клетки. При этом NO легко проходит через мембрану клеток и, оказавшись внутри клетки, повреждает ДНК клетки-мишени путем ее дезаминирования (D.A.Wink, K.S.Kasparzak, C.M.Maragos et al., 1991), а также ингибирования рибонуклеотидредуктазы (M.Lepoivre, J.M.Flaman, Y.Henry, 1992), регулирующей скорость репликации ДНК. Кроме того, NO инактивирует глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу, блокируя этим гликолитический синтез АТФ, ингибирует электронный транспорт в митохондриях (C.J.Lowenstein, C.S.Glatt, D.S.Bredt, S.H.Snyder, 1992).

Действие, оказываемое NO на клетки, во многом зависит от количества газа. В небольших количествах, продуцирующихся обычно конститутивными формами NO-синтазы, эффект NO в основном связан с влиянием на гемовую группу растворимой формы гуанилатциклазы. Активированный фермент синтезирует циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), выступающий активным внутриклеточным посредником, регулирующим работу мембранных ионных каналов, процессы фосфорилирования белков

(через протеинкиназы), активность фосфодиэстеразы, а также другие реакции (А.А.Сосунов, 2000).

В больших концентрациях, образующихся, как правило, индуцибельной изоформой NO-синтазы, NO может оказывать на клетки токсических эффект, связанный как с прямым действием на железосодержащие ферменты, так и с образованием сильного окислителя, очень реакционного и токсичного свободнорадикального соединения пероксинитрита. Пероксинитрит ($\text{ONOO}^\cdot$) образуется при взаимодействии NO с радикальным супероксид-анионом ($\text{O}_2^\cdot$): $\text{NO} + \text{O}_2^\cdot = \text{ONOO}^\cdot$.

Избыточное образование NO в клетке может вызывать повреждение ДНК и поддерживать воспаление при эндотоксмии, септическом шоке, воспалительных заболеваниях легких (В.А.Невзорова, М.В.Зуга, Б.И.Гельцер, 1997). Токсический эффект NO проявляется, прежде всего, в ингибировании митохондриальных ферментов, что приводит к снижению выработки АТФ, а также ферментов, участвующих в репликации ДНК. Кроме того, NO и пероксинитрит могут непосредственно повреждать ДНК, это приводит к активации защитных механизмов, в частности, стимуляции фермента полисинтетазы, что еще больше снижает уровень АТФ и может приводить к клеточной гибели. Повреждение ДНК под влиянием NO является одной из причин развития апоптоза, особого вида клеточной смерти, регулирующейся геномом клетки (А.А.Сосунов, 2000).

Остается невыясненным и вопрос о том, почему большие дозы синтезированного газа не оказывают токсического влияния на клетки, в которых они образуются. Одним из возможных объяснений такого парадокса может быть то, что в нейронах, содержащих NO-синтазу, определяется высокая активность фермента супероксиддисмутазы, катализирующей распад токсических радикалов и защищающей, таким образом, клетку от их губительного действия (А.А.Сосунов, 2000).

1.9. Роль оксида азота в регуляции сердечно-сосудистой системы

Кардиологов и специалистов, изучающих систему кровообращения, оксид азота интересует потому, что это соединение участвует в расслаблении гладких мышц и сосудов, а также участвует в синтезе «белков теплового шока» HSP-70, обладающих протекторными свойствами при ишемии сердца. Более того, многие физиологические вазодилататоры оказывают свое сосудорасширяющее действие через активацию синтеза NO (В.П.Реутов, Е.Г.Сорокина, 1998).

В сердечно-сосудистой системе NO контролирует сосудистый тонус, артериальное давление, пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки (J.P.Guo, M.M.Panday, P.M.Consigny, A.M.Lefter, 1995; D.M.Lloyd-Jones, K.D.Bloch, 1996; F.Tronc, M.Wassef, B.Esposito et al., 1996). NO участвует в возникновении атеросклероза и гипертензий, регулирует сократимость миокарда (A.C.Ingles, F.J.Ruiz, M.G.Salom, T.Quesada, L.F.Carbonell, 1995; J.P.Cooke, 1996). В этих системах NO выполняет роль сигнальной молекулы, модулируя адренергические и холинергические влияния на сердце (T.M.Dawson, S.H.Snyder, 1994; E.M.Schuman, D.V.Madison, 1994).

Эффекты оксида азота в сердечно-сосудистой системе многогранны. Прежде всего, NO — мощный сосудорасширяющий агент, а в миокарде NO модулирует пейсмекерные и кальциевые токи (R.A.Kelly, J.L.Balligand, T.W.Smith, 1996). В сердечных волокнах у лягушки и крысы доноры NO SNAP и SNP вызывают положительный хронотропный (G.Kojda, K.Kottenberg, E.Noak, 1997) и отрицательный инотропный эффекты (J.M.Chesnais, R.Fischmeister, P.F.Mry, 1999). Кроме того, доноры оксида азота модулируют работу сердца через контроль секреции адреналина и норадреналина из симпатических нейронов (R.Schwarz, R.Diem, N.J.Dun, U.Förstermann, 1997).

Кардиомиоциты экспрессируют два типа NOS: eNOS и iNOS. В норме основная роль в регуляции сердечно-сосудистой системы принадлежит eNOS, которая обнаружена в эндотелии сосудов, миокарде, эндокарде, гладких мышцах, надпочечниках, тромбоцитах, нейронах ЦНС и некоторых других тканях (U.Forstermann,

E.I.Closs, J.S.Pollok, 1998). Вместе с тем, имеющиеся данные не позволяют однозначно ответить на вопрос о локализации и распределении различных изоформ NOS в предсердиях и желудочках сердца, в рабочем миокарде и проводящей системе сердца в условиях нормы, а тем более при инфаркте миокарда.

Источником NO в миокарде могут служить эндотелиальные клетки коронарных сосудов (H.Drexler, B.J.Horing, 1996; O.Feron, L.Belhassen, L.Kobzic et al., 1996). При образовании в тканях чрезмерно большого количества NO он способен оказывать повреждающее действие на клетки, вызывая даже их гибель. NO способен запускать процесс апоптоза гладкомышечных клеток (E.Nishio, K.Fukushima, M.Shiozaki, Y.Watanabe, 1996) и кардиомиоцитов (M.Szabolcs, R.E.Michler, X.Yang et al., 1996). Избыточная продукция NO снижает тонус гладкомышечных клеток и прямо угнетает сократительную функцию миокарда, что наблюдается при септическом и геморрагическом шоке, остром инфаркте миокарда. Существует и противоположная точка зрения, согласно которой избыток NO служит компенсаторным фактором, способствует поддержанию тканевой перфузии и оказывает антиаритмическое действие при реперфузии (Е.Б.Манухина, И.Ю.Малышев, 2001). Следовательно, можно говорить о двух диаметрально противоположных влияниях NO: во-первых — стимулирующее, положительное, а во-вторых, он способен оказывать токсическое, повреждающее действие, приводить к гибели клеток. В конечном итоге эффект зависит от количества образующегося NO. Исходя из этого, неясно, какие количества NO считать небольшими, а какие увеличенными. Вместе с тем, практически не исследовано влияние NO на регуляцию таких функций сердца как автоматия, проводимость, а данные о сократительной функции миокарда единичны и разрозненны. Отсутствуют данные о содержании оксида азота в предсердиях и желудочках, в рабочем и атипическом миокарде сердца в условиях нормы. Таким образом, NO, свободно-радикальный газ со временем полужизни в биологических объектах порядка 5 секунд, продуцируемый различными изоформами NOS, оказывает чрезвычайно важное действие на функции сердца. Применение в клинике и экспериментальных исследованиях доноров оксида азота, блокаторов его синтеза не сопровождается измерением истинного содержания оксида азота в тканях

сердца, что имеет чрезвычайно важное значение, поскольку эти вещества могут обладать собственным эффектом, не связанным с оксидом азота. Предполагается, что эндогенный оксид азота за счет изменения активности NOS может участвовать в развитии инфаркта миокарда и восстановительных процессах после его возникновения (Е.Б.Манухина, И.Ю.Малышев, 2001).

Вследствие бурного роста исследований в области биологии NO задача надежного обнаружения и точного измерения NO в биологических системах становится все более важной. Исходя из этого, на первое место при диагностике инфаркта миокарда встает вопрос об использовании современного, точного метода количественного определения оксида азота в тканях сердца.

Проводились и проводятся ряд исследований для выявления действия ингибиторов NO-синтазы на сердечно-сосудистую систему (Л.Р.Одыванова, А.А.Сосунов, Я.Гатчев, 1997; Д.И.Утепбергенов, 1999).

Предпринята попытка изучения механизмов центрального действия блокатора NO-синтазы и периферического действия различных доноров NO на сердечно-сосудистые функции в условиях хронического и острого эмоционального стресса. Было показано, что повышение содержания в организме NO путем внутрибрюшинного введения ее предшественника L-аргинина способствовало активации запасных механизмов, в результате чего устойчивость миокарда к стрессовым воздействиям повышалась. L-аргинин влияет на характеристики степени хаотичности процесса, повышая его синхронизацию и способствуя спонтанному прекращению фибрилляции желудочков. Выявлено положительное инотропное действие предшественника NO L-аргинина, которое коррелировало с увеличением диастолической длины сердечных волокон. Наиболее выраженный эффект действия L-аргинина выявлен на сердцах крыс, перенесших хронический эмоциональный стресс. Поведенческие критерии, регистрируемые по методике «открытого поля», позволяют с высокой степенью вероятности прогнозировать исход реализации стрессорной программы при условии, что стрессовое воздействие для данного вида животных является пороговым в плане выживаемости. Хронический эмоциональный стресс, в основе которого лежит агрессивно-конфликтное поведение, не приводит к существенному снижению

порогов возникновения фибрилляции желудочков сердца крыс, что указывает на активизацию механизмов защиты сердца, на фоне которых нормализующий эффект L-аргинина выражен слабо (Е.Б.Манухина, 1998, 2001).

Хронический эмоциональный стресс на фоне блокады NO-синтазы в мозге сопровождается снижением порогов возникновения фибрилляции желудочков, что указывает на важное значение структур ЦНС в формировании механизмов защиты сердца. Острый эмоциональный стресс приводит к быстрому и значительному снижению порогов фибрилляции желудочков сердца крыс, что свидетельствует об инертности включения механизмов защиты сердца. Нормализация порогов возникновения фибрилляции желудочков сердца крыс, сниженных в условиях острого эмоционального стресса, при периферическом воздействии доноров NO свидетельствует о существовании NO-зависимых механизмов защиты сердца (Е.Б.Манухина, 1998, 2001).

ГЛАВА 2

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ НА ОРГАНИЗМ КРЫС

2.1. Объект исследований

Исследования проводились на белых лабораторных беспородных крысах, которые содержались в виварии Татарского государственного гуманитарно-педагогического университета. Животные находились в стандартных пластмассовых клетках по 3—4 особи. Условия содержания для всех крыс были одинаковыми. Клетки, поилки, кормушки и весь необходимый инвентарь систематически обрабатывались с использованием специальных дезинфицирующих средств. В качестве подстилки использовали опилки и мелкую стружку, которые менялись по мере загрязнения, но не реже 1 раза в неделю. В состав суточного рациона крыс включались зерновая смесь (пшеница, рис, горох, овес, гречка, ячмень, перловая и манная крупы), яйца, мясо или свежемороженая рыба, хлеб, овощи (морковь, свекла, капуста). В осенне-зимний период в рацион включались витамины А, В1, В2, С, Д. В весенне-летний период ежедневно давалась свежая зелень (злаковые, листья одуванчика и т.д.).

Для разведения использовали специально отобранных животных, строго следя за исключением смешивания родственных связей. Беременных самок после случки рассаживали в отдельные клетки. После рождения крысят делили на три группы: интактные, десимпатизированные и гипокинезированные. В возрасте 28—30 дней крысята выходят из гнезда, переходят на общий корм, и в это время их отделяли от матери. По достижении животными 5—6-недельного возраста самки и самцы отделялись друг от друга и помещались в отдельные клетки по 3—4 особи.

В своих экспериментах мы придерживались общепринятой в настоящее время классификации постнатального развития белых лабораторных крыс: 21-дневный возраст — период молочного кормления, 28 и 42-дневный — неполовозрелый (причем

42-дневный возраст соответствует предпубертатному периоду), 49-дневный — первый этап пубертатного периода развития, 70-дневный — пубертатный и 100—120-дневные — половозрелые крысы (И.А.Аршавский, 1982; И.П.Западнюк и др., 1983). При таком подходе, на наш взгляд, удастся охватить основные периоды развития крыс и проследить формирование регуляции сердечной деятельности в разные этапы постнатального онтогенеза.

2.2. Организация и методы экспериментов

Эксперименты проводили на разнополых лабораторных беспородных белых крысах стадного разведения (291 животное), из которых составили 3 группы: интактные, десимпатизированные и гипокинезированные. Исследования проводили на 6 возрастных группах крысят: 21, 28, 42, 70, 100 и 120-тидневного возраста. При проведении экспериментов на животных обоего пола учитывали данные, свидетельствующие об отсутствии половых различий в деятельности сердца у самцов и самок белых крыс (В.Е.Osborn, 1981).

В качестве наркоза использовали 25% раствор уретана из расчета 1200 мг/кг массы животного, который вводился внутривентрально. В литературе имеются данные об особенностях влияния различных наркотических препаратов, применяемых в научных экспериментах, на отдельные функциональные показатели животных (В.М.Смирнов, 1995). При выборе в качестве наркотического вещества уретана нами учитывались сроки действия наркоза, отсутствие влияний на деятельность сердечно-сосудистой системы крыс, используемых нами в качестве объекта исследований.

Показателями наступившего наркоза для нас являлись исчезновение мигательных движений век при легком раздражении внутреннего угла глазной щели, ровное дыхание, прекращение колебаний вибрисс. Наркотизированную крысу фиксировали на операционном столе, после стабилизации сердечного ритма проводили препаровку обоих блуждающих нервов с использованием бинокулярного микроскопа МБС-2. Операционное поле на передней поверхности шеи предварительно обрабатывали, выстригая шерсть и дезинфицируя спиртовым раствором йода. Затем по срединной линии шеи производили разрез кожи длиной 1—2 см.

Далее при помощи специально изготовленных препаровальных игл и хирургических пинцетов весьма осторожно раздвигали слюнные железы, фасции и мышцы, не допуская их повреждений и возможных кровотечений. Сначала обнажали от кровеносных сосудов блуждающий нерв справа, далее обнажали и брали на шелковую лигатуру левый блуждающий нерв. Во избежание высыхания тканей операционное поле закрывали марлей, смоченной в физиологическом растворе. После препаровки, дождавшись стабилизации сердечного ритма, в зависимости от цели и задачи осуществлялись следующие экспериментальные воздействия:

- а) исходная запись ЧСС и УОК;
- б) двусторонняя стимуляция блуждающих нервов;
- в) внутривенное введение обзидана;
- г) двусторонняя стимуляция блуждающих нервов на фоне действия обзидана.

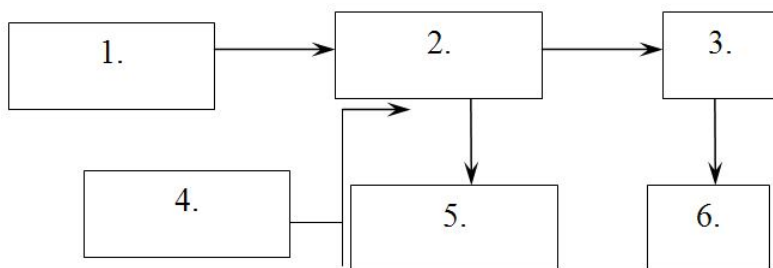
После препаровки и стабилизации деятельности сердца блуждающие нервы накладывали на биполярные платиновые электроды, которые закреплялись в штативе, позволяющем перемещать их во всех плоскостях. В качестве источника раздражающих импульсов использовали электростимулятор ЭСЛ-2. Время стимуляции продолжалось в течение регистрации 100 кардиоинтервалов. Амплитуда раздражающих импульсов подбиралась индивидуально для каждой крысы и составляла 0,5—5 В, частота 1—12 Гц, а длительность 1 мс. Время стимуляции БН продолжалось в течение регистрации 100 кардиоинтервалов. Для визуального контроля за изменением реограммы и электрокардиограммы использовали осциллограф С1-83. Для внутривенного введения блокатора β -адренорецепторов обзидана открывали доступ к бедренной вене. Для этого на внутренней поверхности нижней конечности выстригали шерстный покров, обрабатывали кожу раствором спирта, затем производили разрез кожи и обнажали вену. Для внутривенного введения использовали 0,1% раствор обзидана из расчета 0,8 мг/кг. Для анализа сердечной деятельности параллельно регистрировали дифференцированную реограмму и электрокардиограмму в покое, после препаровки до стабилизации сердечного ритма и после каждого экспериментального вмешательства в течение 15 минут.

Регистрацию и анализ сердечной деятельности проводили на комплексной электрофизиологической лаборатории, обладающей возможностью обработки электрокардиограммы по методике Р.М.Баевского и дифференцированной реограммы для расчета УОК по формуле Kubicek (1974), МОК находился расчетным путем.

2.3. Методы регистрации электрокардиограммы и анализ кардиоинтервалов

В наших исследованиях животные после введения наркоза в течение 30—45 мин находились в «покое». Далее, с помощью стальных игольчатых электродов электрические сигналы отводились на электрокардиограф ЭК1Т- 04, с которого сигналы через аналого-цифровой преобразователь передавались на память ЭВМ и для визуального контроля параллельно поступали в осциллограф С1-83. Управление работой осуществлялось комплексно с пульта управления. Последующий анализ R-R интервалов и реограммы осуществлялся путем вызова сигналов из памяти машины.

Схема электрофизиологической установки



**1. Электрокардиограф; 2. Аналого-цифровой преобразователь;
3. Компьютер; 4. Реограф; 5. Осциллограф; 6. Принтер**

В настоящее время вариационная пульсометрия является наиболее распространенным методом математического анализа сердечного ритма, которая дает возможность оценки состояния

вегетативного равновесия, взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, автономного и центрального контуров управления ритмом сердца (Р.М.Баевский, 1976). Дальнейшей статистической обработке подвергались ЧСС, УОК и МОК.

2.4. Методы регистрации дифференцированной реограммы и определения ударного объема крови

В последние годы для определения ударного объема крови в физиологических исследованиях широкое применение получил метод тетраполярной импедансной реоплетизмографии. По мнению многих исследователей, данный метод обладает информативностью и малотравматичен (Ю.Т.Пушкарь и др., 1977; М.И.Гуревич, 1982; Ш.И.Исмаилов и др., 1982; И.А.Гундаров и др., 1983; В.И.Полешук и др., 1983; В.В.Карпицкий, 1986; О.С.Медведев, 1986; Р.Р.Нигматуллина и др., 1999; I.C.Denniston et al., 1976; B.I.Chapman et al., 1977; S.N.Mohapatra et al., 1977 и другие). Методика тетраполярной импедансной реоплетизмографии для определения УОК успешно используется в научных исследованиях, как на взрослых людях, так и на детях (М.И.Тищенко, 1971; В.Н.Аринчин, 1980; А.И.Завьялов, 1981; В.К.Жученко, 1985; С.В.Догадкина, 1986; Н.В.Исмаилова, 1997).

В лаборатории кровообращения ИМБП под руководством проф. Б.С.Кулаева, Р.А.Абзалова и А.М. Бадаквы усовершенствован данный метод для исследования сердечной деятельности мелких лабораторных животных. Это позволило в дальнейшем регистрировать УОК крысят в широком возрастном диапазоне и при различных воздействиях (Р.Р.Нигматуллина, 1991; Р.И.Гильмутдинова, 1991). Учитывая вышеперечисленные преимущества, мы в своих исследованиях применили метод тетраполярной импедансной реоплетизмографии для определения величины ударного объема крови сердца растущих крыс. Возможности и преимущества данного метода позволили нам использовать его в широком возрастном диапазоне и при различных воздействиях. Регистрация дифференцированной реограммы у наркотизированных крысят осуществлялась параллельно с электрокардиограммой при естественном дыхании с помощью реоплетизмографа РПГ — 204.

Для снятия дифференцированной реограммы мы использовали игольчатые электроды, которые укрепляли подкожно, предварительно обработав спиртом. Первый и четвертый — токовые электроды устанавливали подкожно на нижнюю челюсть и бедро, второй и третий — потенциальные, укрепляли параллельно друг другу над ключицей и серединой мечевидного отростка. Сигналы от реографа через аналого-цифровой преобразователь поступали в ЭВМ и анализировались в дальнейшем, извлекаясь из памяти компьютера.

Определение УОК проводилось по формуле Kubicek et al (1974), которая заранее была введена в память ЭВМ.

$$V_0 = p * L^2 / R^2 * Ad * Tu,$$

где V_0 — величина УОК, см³;

p — удельное сопротивление крови, Ом/см;

L — расстояние между токоизмеряющими электродами, см;

R — межэлектродный импеданс, Ом;

Ad — амплитуда дифференцированной реограммы, Ом/с;

Tu — время изгнания крови, с.

Параллельное исследование дифференцированной реограммы с ЭКГ позволяло нам при анализе записей получать более точные значения Ad и Tu , благодаря их одновременному изображению на мониторе в едином временном интервале. Начало резкого подъема амплитуды реографической кривой всегда совпадает с пиком Т зубца электрокардиограммы. При вычислении УОК усредняли показатели 100 кардиоинтервалов. Значение удельного сопротивления крови (p), которое входит в формулу расчета УОК, индивидуально для каждого возраста животных (Р.А.Абзалов, 1985), и мы использовали данные, полученные Р.Р.Нигматуллиной и др. (1988). Минутный объем кровообращения находили расчетным путем.

2.5. Методы фармакологической десимпатизации животных

В настоящее время существует множество химических препаратов, уменьшающих симпатические влияния. Наиболее распространенными являются резерпин, бритаптин, 6-гидроксидофамин, гуанетидин (Л.Н.Зефирова, Г.М.Рахманкулова, 1975;

И.М.Родионов и др., 1988; I.P.Tranzer, H.Thoenen, 1967, 1968; P.U.Angeletti, R.Levi-Montalcini, 1970; O.Eranko, L.Eranko, 1971; G.Burnstock et al., 1971; I.L.Lachenmayer, H.P.Groth, 1973; H.G.Baumgarten et al., 1974; E.M.Johnson et al., 1979; A.R.Wakade, 1979). Для фармакологической десимпатизации крыс наиболее эффективным и распространенным препаратом является гуанетидин, который вызывает гибель свыше 90% симпатических нейронов.

Раствор гуанетидина сульфата производства SIGMA (Германия) готовили в концентрации 2,5 мг/мл. Новорожденным крысам ежедневно, в течение 28 суток, подкожно в область выи вводился подогретый до 38 °С раствор гуанетидина сульфата из расчета 10 мл на кг массы (А.А.Мухамедов, 1975; М.М.Борисов и др., 1977).

2.6. Методы постепенного ограничения двигательной активности (гипокинезия)

Ограничения двигательной активности растущих крысят добивались помещением их в клетки-пеналы (Р.А.Абзалов, 1985, 1987), которые состоят из вкладывающихся друг в друга плексигласовой и алюминиевой пластин в форме усеченной пирамиды. Через определенные промежутки на верхней и нижней пластине имеются прорезы для вентиляции камеры и закрепления в них вертикальных перегородок. Передвигая заднюю перегородку, изменяли объем камеры в соответствии с размерами животного. Гипокинезию крысят начинали с 21-дневного возраста. Первые два дня время гипокинезии составляло 1 час, а в дальнейшем увеличилось на 2 часа через каждые 2 дня. К 25-му дню гипокинезии время пребывания в клетках-пеналах достигло 23 часов и оставалось постоянным до 100-дневного возраста. При 22—23 часовой гипокинезии животных выпускали из пеналов-клеток на 1—2 часа. При необходимости крыс мыли теплой водой, клетки мыли и сушили. Пеналы располагали в картонной коробке на деревянных подставках для оптимального температурного режима.

Режим ограничения двигательной активности:

1—2-е сутки	— 1 час	15—16-е сутки	— 14 часов
3—4-е	— 2	17—18-е	— 16
5—6-е	— 4	19—20-е	— 18
7—8-е	— 6	21—22-е	— 20
9—10-е	— 8	23—24-е	— 22
11—12-е	— 10	25—26-е	— 23
13—14-е	— 12	27—29-е	— 23

2.7. Методы определения содержания оксида азота

Эксперименты проводили на крысах трех групп: интактных, десимпатизированных и гипокинезированных 28, 49, 70 и 100-дневного возраста.

Содержание NO в органах крыс определялось методикой, разработанной в институте химической физики РАН профессором А.Ф.Ваниным и сотрудниками (1967; 1993), в которой используется так называемый метод спинового захвата. Метод спинового захвата основан на реакции радикала (в данном случае NO) со спиновой ловушкой. Используя свойство большого сродства NO к переходным ионам, был применен комплекс Fe^{2+} с диэтилдитиокарбаматом (ДЭТК) для захвата NO и формирования устойчивого тройного комплекса $(\text{ДЭТК})_2\text{-Fe}^{2+}\text{-NO}$ и затем методом ЭПР спектроскопии этот комплекс определяли при 77 оК (V.V.Khrantsov, L.B.Volodarsky, 1998). Эти комплексы характеризуются легко распознаваемым спектром ЭПР со значением g-фактора $g = 2,035$ и триплетной сверхтонкой структурой. Данный комплекс является парамагнитным ($S_{\text{Fe}} = 1/2$, и $IN = 3/2$) и может быть зарегистрирован методом ЭПР. Количество NO оценивалось по интенсивности характерного сигнала ЭПР, принадлежащего комплексу $((\text{ДЭТК})_2\text{-Fe}^{2+}\text{-NO})$.

Для образования в организме данного комплекса животным вводился водный раствор ДЭТК-Na в дозе 500 мг/кг в 2,5 мл воды внутривентрально и раствор цитрата железа (II) (сульфат железа (II) $(\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O})$, Sigma, USA) в дозе 37,5 мг/кг + цитрат натрия, 187,5 мг/кг) подкожно. ДЭТК-Na при взаимодействии с цитратом железа (сульфат железа (FeSO_4) + цитрат натрия) образует

водонерастворимый комплекс ДЭТК-Fe (II), который в свою очередь взаимодействует с NO, в результате чего образуется стабильный радикал (ДЭТК)₂-Fe²⁺-NO. Через 40 минут после введения препаратов крысы декапитировали. Извлеченное сердце быстро просушивалось и замораживалось в жидком азоте в специальных одноразовых шприцах для измерений. Регистрация спектров ЭПР приготовленных образцов проводилась на спектрометре ЭПР X-диапазона ER-200E-SRC фирмы «Bruker» при 77 К°. Во всех экспериментах сохранялись постоянными следующие параметры: СВЧ мощность — 30 мВт, модуляция — 5 Гс, усиление — 4·10⁴, постоянная времени — 100 мс, время записи спектра — 50 с и число накоплений — 8. При накоплениях и регистрации спектра использовался компьютер спектрометра «Aspect 3000» фирмы «Bruker». Данная работа проводилась совместно с сотрудниками Казанского физико-технического института КазНЦ РАН: В.В.Андриановым, Х.Л.Гайнутдиновым, С.В.Юртаевой, Г.Г.Яфаровой, Л.Н.Мурановой, А.А.Обычным, В.С.Июдиным.

Дальнейшая обработка и вывод спектров производились с помощью программы WINEPR на персональном компьютере ATHLON-2000. Эта серия экспериментов проводилась совместно с к.б.н. Г.Г.Яфаровой и к.ф.-м.н. С.В.Юртаевой. Для обработки ЭПР-спектров использовалась компьютерная программа, разработанная к.б.н. В.В.Андриановым. При этом учитывалось наличие в спектрах ЭПР трех типов парамагнитного комплекса иона железа с оксидом азота: спектр ЭПР комплекса на основе спиновой ловушки (ДЭТК)₂-Fe-NO и два типа комплексов гемового железа с оксидом азота: R- и T-конформеры Hb-NO, которые в литературе интерпретируются как 6-координированный и 5-координированный комплексы гемового железа в гемоглобине (Н.Кон, 1968; A.Szabo et.al., 1976). Для оценки их количества при помощи компьютерной программы выполнялось разложение наблюдаемого спектра на три основные компоненты: спектр ЭПР спиновой ловушки (ДЭТК)₂-Fe-NO, спектр ЭПР R-конформера Hb-NO и спектр ЭПР T-конформера Hb-NO. Сигналы сравнивали по величине интегральной интенсивности, так как интегральная интенсивность сигнала ЭПР прямо пропорциональна концентрации парамагнитных комплексов (Ингрэм, 1972).

2.8. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в редакторе Microsoft Excel, где вычисляли: среднее значение (M), среднее квадратическое отклонение (δ), ошибку средней (m). Достоверность различий проводили с использованием парного и t -критерия Стьюдента.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ КРЫС

3.1. Динамика частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения у растущих интактных, десимпатизированных и гипокинезированных крысят

Согласно нашим исследованиям, у крыс с 28 до 120-дневного возраста происходит постепенное урежение ЧСС, а УОК и МОК увеличиваются с 21 до 120-дневного возраста у всех исследованных нами групп крыс (рис. 1, табл. 1).

У 21-дневных интактных крысят ЧСС равнялась $419 \pm 5,1$ уд/мин, у десимпатизированных составляла $438 \pm 9,6$ уд/мин, что больше на 19 уд/мин. В 21-дневном возрасте УОК у интактных и десимпатизированных крысят равнялся $0,028 \pm 0,003$ мл, а МОК у интактных крысят составил $12,0 \pm 1,6$ мл/мин, у десимпатизированных — $12,4 \pm 1,7$ мл/мин (рис. 1).

К 28-дневному возрасту происходит повышение ЧСС у всех исследованных нами крысят: у интактных — до $448 \pm 4,0$ уд/мин, что достоверно больше по сравнению с 21-дневным возрастом ($p < 0,05$), а у десимпатизированных — до $455 \pm 5,1$ уд/мин, что больше относительно 21-дневного возраста. А у гипокинезированных крысят ЧСС составила $459 \pm 2,8$ уд/мин, что больше по сравнению с интактными 28-дневными крысятами на 11 уд/мин (рис. 1). У 28-дневных интактных крысят УОК практически не изменяется по сравнению с предыдущим возрастом, у десимпатизированных крысят произошло повышение с $0,028 \pm 0,003$ мл до $0,041 \pm 0,003$ мл, что выше по сравнению с интактной группой на 0,014 мл ($p < 0,05$). У гипокинезированных крысят УОК составил $0,034 \pm 0,003$ мл, что больше, чем у интактных крысят на 0,007 мл (рис. 1). Минутный объем кровообращения у 28-дневных крысят повышался: у интактных — с $12,0 \pm 1,6$ мл/мин до $12,2 \pm 1,5$ мл/мин, у десимпатизированных — с $12,4 \pm 1,7$ мл/мин до $18,7 \pm 1,5$ мл/мин, что больше по сравнению с интактными животными на 6,5 мл/мин

($p < 0,05$), а у гипокинезированных равнялся $15,9 \pm 1,7$ мл/мин, что по сравнению с интактными больше на $3,7$ мл/мин (рис. 1, табл. 1).

В предпубертатном возрасте, соответствующем 42-дневному возрасту, происходит незначительное урежение ЧСС и достоверное увеличение УОК. Следовательно, у 42-дневных интактных крысят ЧСС равняется $442 \pm 3,8$ уд/мин, у десимпатизированных — $456 \pm 5,4$ уд/мин, что больше по сравнению с интактными крысятами на 14 уд/мин. У гипокинезированных крысят ЧСС равнялась $456 \pm 3,8$ уд/мин, что больше по сравнению с интактными на 14 уд/мин. К 42-дневному возрасту УОК увеличивается у интактных крысят с $0,027 \pm 0,003$ мл до $0,071 \pm 0,003$ мл, что выше на $0,044$ мл по сравнению с 28-дневным возрастом ($p < 0,05$). У десимпатизированных крысят УОК повышался с $0,041 \pm 0,003$ мл до $0,065 \pm 0,002$ мл, что больше на $0,024$ мл по сравнению с предыдущим возрастом ($p < 0,05$), а у гипокинезированных — с $0,034 \pm 0,003$ мл до $0,066 \pm 0,003$ мл, что больше на $0,032$ мл ($p < 0,05$) относительно 28-дневного возраста. Минутный объем кровообращения к 42-дневному возрасту увеличивается у интактных крысят до $31,7 \pm 1,4$ мл/мин ($p < 0,05$), у десимпатизированных крыс до $29,9 \pm 1,2$ мл/мин ($p < 0,05$), т.е. на $11,2$ мл/мин по сравнению с 28-дневным возрастом. У гипокинезированных крысят МОК повышается до $30,5 \pm 1,8$ мл/мин ($p < 0,05$), что больше по сравнению с 28-дневным периодом развития крысят на $14,6$ мл/мин ($p < 0,05$) (рис. 1).

В 70-дневном возрасте ЧСС у интактных крыс составляла $382 \pm 6,2$ уд/мин, что меньше по сравнению с 42-дневным возрастом на 60 уд/мин ($p < 0,05$), у десимпатизированных — $406 \pm 4,1$ уд/мин, что меньше по сравнению с предыдущим возрастом на 49 уд/мин ($p < 0,05$) и больше (на 24 уд/мин) по сравнению с 70-дневными интактными крысами. У гипокинезированных животных ЧСС равняется $392 \pm 6,3$ уд/мин, что достоверно меньше по сравнению с 42-дневными крысятами (на 64 уд/мин) ($p < 0,05$) и больше по сравнению с 70-дневными интактными крысятами на 10 уд/мин. Ударный объем крови у интактных крыс равнялся $0,083 \pm 0,005$ мл, что больше по сравнению с 42-дневным возрастом на $0,012$ мл, а у десимпатизированных — $0,085 \pm 0,008$ мл, что выше по сравнению с предыдущим возрастом на $0,02$ мл, у гипокинезированных крысят — $0,077 \pm 0,005$ мл. У 70-дневных интактных крыс МОК составил

32,0±2,2 мл/мин, у десимпатизированных — 34,6±3,4 мл/мин, что по сравнению с интактными животными больше на 2,6 мл/мин, а у гипокинезированных крыс — 30,4±2,4 мл/мин, что незначительно меньше по сравнению с интактными крысами (табл. 1).

В дальнейшем в процессе роста и развития крыс до 100-дневного возраста наблюдается снижение ЧСС у интактных животных до 342±3,1 уд/мин, что достоверно меньше по сравнению с 70-дневными крысами ($p < 0,05$), у десимпатизированных крыс — до 376±17 уд/мин, что также достоверно меньше относительно предыдущего возраста ($p < 0,05$), и разница 34 уд/мин достоверна по сравнению с интактными крысами этого же возраста. А у гипокинезированных крыс ЧСС равнялся 367±14,5 уд/мин, что достоверно меньше по сравнению с 70-дневными крысами ($p < 0,05$) и достоверно больше, чем у интактных крыс данного возраста ($p < 0,05$). У 100-дневных крыс наблюдается дальнейшее достоверное повышение УОК по сравнению с 70-дневными крысами: у интактных — до 0,141±0,009 мл ($p < 0,05$), у десимпатизированных — до 0,119±0,006 мл ($p < 0,05$), и у гипокинезированных — до 0,13±0,006 мл ($p < 0,05$). Минутный объем кровообращения увеличивался с 70 до 100-дневного возраста: достоверно увеличивается у интактных крыс до 48,7±0,7 мл/мин ($p < 0,05$), у десимпатизированных — 43,4±0,7 мл/мин относительно предыдущего возраста ($p < 0,05$) и у гипокинезированных — 48,1±3,2 мл/мин, что больше относительно предыдущего возраста. В 100-дневном возрасте МОК у гипокинезированных крыс относительно интактных крыс изменился незначительно, а у десимпатизированных крыс МОК по отношению к интактным крысам был меньше на 5,3 мл/мин (рис. 1).

В 120-дневном возрасте наблюдается незначительное повышение ЧСС у интактных животных с 342±3,1 уд/мин до 358±4,4 уд/мин (на 16 уд/мин), у десимпатизированных — понижение с 376±17 уд/мин до 363±5,9 уд/мин (на 13 уд/мин) и у гипокинезированных крыс — с 367±14,5 уд/мин до 359±1,6 уд/мин (на 8 уд/мин). Ударный объем крови у интактных крыс к 120-дневному возрасту практически не изменяется по сравнению со 100-дневными: у десимпатизированных увеличивается с 0,119±0,006 мл до 0,148±0,01 мл (на 0,029 мл) и у гипокинезированных изменяется незначительно. В 120-дневном возрасте МОК у интактных

крыс равняется $49,6 \pm 6,2$ мл/мин, у десимпатизированных — $53,9 \pm 3,7$ мл/мин, а у гипокинезированных — $42,6 \pm 4,3$ мл/мин, что меньше по сравнению с интактными крысами (табл. 1).

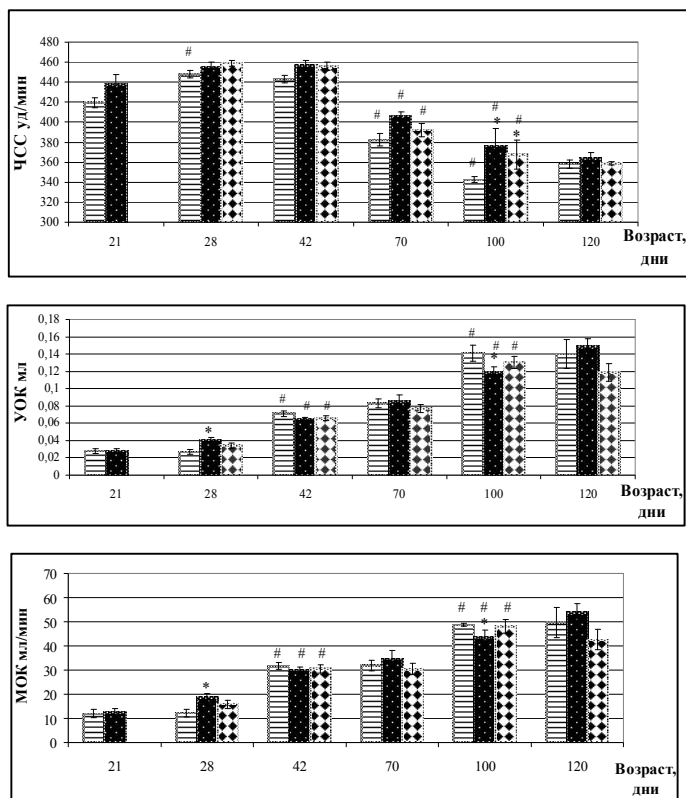


Рис. 1. Динамика частоты сердечных сокращений, ударного объема крови, минутного объема кровообращения крысят в постнатальном онтогенезе

— Интактные
 — Десимпатизированные
 — Гипокинезированные

Примечание: * — разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с интактными; # — разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с предыдущим возрастом.

Таблица 1

**Динамика показателей сердечной деятельности крыс
в постнатальном онтогенезе**

Экспери- ментальные группы	Показате- ли	21 день	28 дней	42 дня	70 дней	100 дней	120 дней
ИН	ЧСС, уд/мин	419±5,1	448±4,0 #	442±3,8	382±6,2 #	342±3,1 #	358±4,4
	УОК, мл	0,028± 0,003	0,027± 0,003	0,071± 0,003#	0,083± 0,005	0,141± 0,009#	0,140± 0,01
	МОК, мл/мин	12,0±1,7	12,2±1,5	31,7±1,4#	32±2,2	48,7±0,7#	49,6±6,2
ДС	ЧСС, уд/мин	438±9,6	455±5,1	456±5,4	406±4,1 #	376±17,0 #	363±5,9
	УОК, мл	0,028± 0,003	0,041± 0,00*	0,065± 0,002#	0,085± 0,008	0,119± 0,006* #	0,148± 0,01
	МОК, мл/мин	12,4±1,7	18,7±1,5*	29,9±1,2#	34,6±3,4	43,4±0,7* #	53,9±3,7
ГК	ЧСС, уд/мин		459±2,8	456±3,8	392±6,3 #	367±16,2 *#	359±1,6
	УОК, мл		0,034± 0,003	0,066± 0,003#	0,077± 0,005	0,130± 0,006 #	0,119± 0,01
	МОК, мл/мин		15,9±1,7	30,5±1,8#	30,4±2,4	48,1±3,2#	42,6±4,3

Примечание: * — разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с интактными;

— разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с предыдущим возрастом.

Таким образом, у крысят с 21-дневного до 28-дневного возраста происходит достоверное увеличение ЧСС у интактных — с $419 \pm 5,1$ уд/мин до 448 ± 4 уд/мин ($p < 0,05$), а у десимпатизированных — с $438 \pm 9,6$ уд/мин до $455 \pm 5,1$ уд/мин, что не достоверно. С 28 по 42-дневный возраст наблюдаются незначительные изменения ЧСС во всех исследованных нами группах крысят. В 42-дневном возрасте ЧСС у десимпатизированных и гипокинезированных крысят больше по сравнению с интактными животными.

В период с 42 по 70-дневный возраст происходит достоверное уменьшение ЧСС у всех исследованных нами групп крысят. С 70-и до 100-дневного возраста происходит дальнейшее достоверное урежение ЧСС у всех исследованных нами групп крыс ($p < 0,05$). У десимпатизированных крыс происходит снижение ЧСС, по сравнению с 70-дневным возрастом с $406 \pm 4,1$ уд/мин до 376 ± 17 уд/мин ($p < 0,05$), у гипокинезированных также достоверно понижалась с $392 \pm 6,3$ уд/мин до $367 \pm 14,5$ уд/мин. Также ЧСС у десимпатизированных крыс была достоверно выше на 34 уд/мин, а у гипокинезированных — на 25 уд/мин по сравнению с интактными крысами ($p < 0,05$). К 120-дневному возрасту ЧСС у всех исследованных нами групп крысят меняется незначительно.

Ударный объем крови у интактных и десимпатизированных крысят с 21-дневного до 28-дневного возраста меняется незначительно. В 28-дневном возрасте у десимпатизированных крысят УОК достоверно больше по сравнению с интактными крысятами ($p < 0,05$). С 28-дневного по 42-дневный период наблюдается достоверное повышение УОК во всех исследованных нами группах по сравнению с 28-дневными крысами. С 42-дневного до 70-дневного возраста происходит незначительное увеличение УОК только у десимпатизированных крыс. В диапазоне с 70 по 100-дневный возраст происходит достоверное увеличение УОК у всех изученных нами групп крыс. В данном возрасте у десимпатизированных крыс УОК меньше по сравнению с интактными крысами. Со 100 до 120-дневного возраста наблюдаются незначительные изменения УОК.

Минутный объем кровообращения у крысят с 21 до 28-дневного возраста меняется незначительно. Однако, МОК у 28-дневных десимпатизированных крысят по сравнению с интактными крысами больше на 6,5 мл/мин ($p < 0,05$). С 28 до 42-дневного возраста крысят МОК достоверно повышается у всех исследованных нами групп. В возрастном диапазоне с 42 до 70-ти дней особых изменений МОК у исследуемых нами групп крыс не произошло. С 70-дневного до 100-дневного возраста происходит достоверное увеличение МОК у всех изученных нами групп крыс. Со 100 до 120-дневного возраста происходят незначительные повышения МОК у интактных и гипокинезированных крыс и частичное снижение у гипокинезированных животных.

3.2. Влияние одномоментной двусторонней стимуляции блуждающих нервов на сердечную деятельность растущих десимпатизированных крыс

В литературе исследований с одномоментной двусторонней стимуляцией обоих блуждающих нервов у растущих десимпатизированных крысят мало, и поэтому, на наш взгляд, данная серия экспериментов представляет научный интерес.

У 21-дневных интактных крысят одномоментная двусторонняя стимуляция БН вызывает достоверное снижение ЧСС с $417 \pm 6,1$ уд/мин до 350 ± 25 уд/мин (на 16,06%), ($p < 0,05$) и у десимпатизированных крысят с $437 \pm 9,6$ уд/мин до $378 \pm 25,2$ уд/мин (на 13,5%), ($p < 0,05$). Снижение ЧСС у десимпатизированных крысят в ответ на стимуляцию БН оказалось меньшим. Восстановление ЧСС у интактных крысят произошло к 15 мин эксперимента, а у десимпатизированных крысят произошло некоторое повышение ЧСС до $463 \pm 10,0$ уд/мин по сравнению с исходным ее значением к 10 мин (табл. 2). Ударный объем крови при стимуляции БН достоверно снижается у интактных крысят с $0,028 \pm 0,003$ мл до $0,021 \pm 0,003$ мл (на 25%), ($p < 0,05$) с последующим быстрым восстановлением к 30 с и незначительным понижением к 15 мин до $0,025 \pm 0,005$ мл. А у десимпатизированных крысят УОК снижается с $0,025 \pm 0,003$ мл до $0,022 \pm 0,002$ мл (на 12%), с последующим восстановлением к 30 с и понижением к 15 мин эксперимента до $0,021 \pm 0,003$ мл (табл. 3). Минутный объем кровообращения у интактных крысят достоверно снижается с $12,0 \pm 1,7$ мл/мин до $7,3 \pm 1,6$ мл/мин (на 39,1%), ($p < 0,05$), а у десимпатизированных крысят с $11,3 \pm 1,5$ мл/мин до $9,1 \pm 1,4$ мл/мин (на 19,4%), ($p < 0,05$). Восстановление МОК у интактных крысят происходит к 30 с до исходных величин с дальнейшим понижением к 15 мин до $10,6 \pm 2,1$ мл/мин, а у десимпатизированных восстановление произошло к 1 мин с понижением к 15 мин до $9,8 \pm 1,5$ мл/мин (табл. 4, рис. 2).

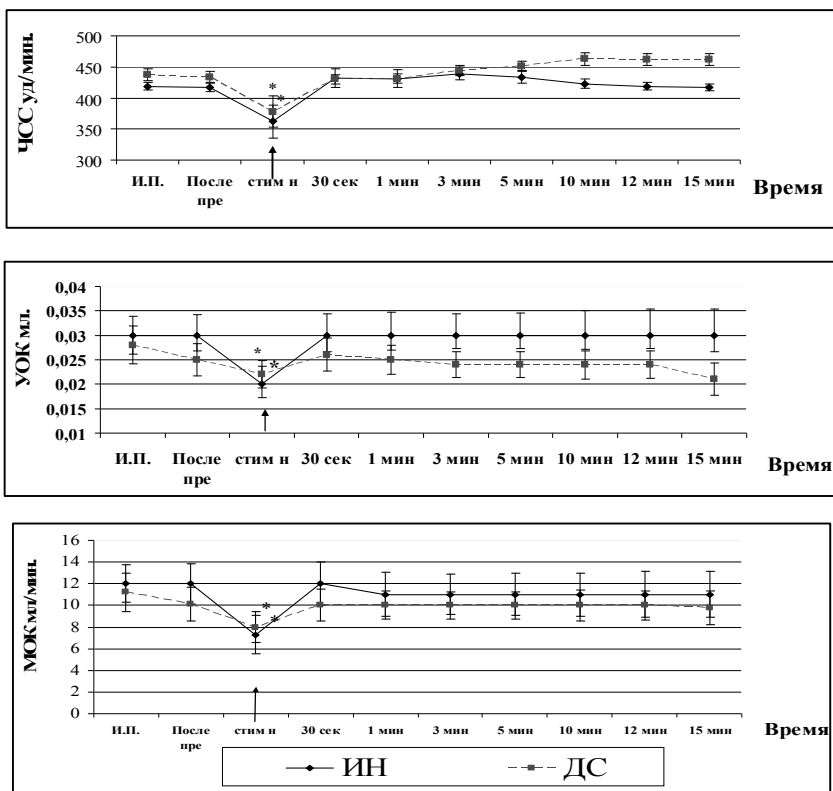


Рис. 2. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 21-дневных интактных и десимпатизированных крысят на стимуляцию блуждающих нервов

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после препаровки и последующим значениями.

Во время двусторонней стимуляции БН у 28-дневных интактных крысят наблюдается достоверное урежение ЧСС с $449 \pm 4,7$ уд/мин до $374 \pm 23,7$ уд/мин (на 16,7%), ($p < 0,05$) с последующим восстановлением к 10 мин, и у десимпатизированных крысят — с $453 \pm 4,5$ уд/мин до $421 \pm 7,1$ уд/мин (на 7,06%), что недостоверно, с дальнейшим повышением к 10 мин до $482 \pm 6,9$ уд/мин, что больше, по сравнению с исходным ее значением, на 29 уд/мин (табл. 2). При стимуляции БН УОК достоверно снижается у интактных крысят с $0,029 \pm 0,004$ мл до $0,022 \pm 0,003$ мл (на 24,1%),

($p < 0,05$) с последующим восстановлением к 3 мин, а у десимпатизированных крысят снижение происходит с $0,037 \pm 0,004$ мл до $0,028 \pm 0,005$ мл (на 24,3%), ($p < 0,05$) с восстановлением лишь к 5 мин эксперимента до исходных величин с дальнейшим повышением к 10 мин до $0,390 \pm 0,003$ мл (табл. 3). При одномоментной двусторонней стимуляции БН происходит снижение МОК у интактных крысят с $12,9 \pm 1,8$ мл/мин до $8,3 \pm 1,3$ мл/мин (на 35,6%), что является достоверным по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$), и восстановление происходит постепенно к 12 мин. А у десимпатизированных крысят в ответ на стимуляцию БН происходит уменьшение МОК с $17,1 \pm 1,8$ мл/мин до $12,0 \pm 2,3$ мл/мин (на 29,8%), ($p < 0,05$) с последующим повышением к 15 минуте до $19,1 \pm 1,6$ мл/мин (табл. 4, рис. 3).

Одномоментная двусторонняя стимуляция БН приводит у 42-дневных интактных животных к достоверному урежению ЧСС с $444 \pm 4,2$ уд/мин до $392 \pm 10,6$ уд/мин (на 10,5%), ($p < 0,05$) с последующим восстановлением к 3 мин, и у десимпатизированных крысят — с $458 \pm 9,2$ уд/мин до $414 \pm 12,6$ уд/мин (на 9,6%), ($p < 0,05$) (табл. 2). Ударный объем крови снижается в ответ на одномоментную двустороннюю стимуляцию БН у интактных крысят с $0,066 \pm 0,003$ мл до $0,043 \pm 0,002$ мл (на 34,8%), ($p < 0,05$) с его повышением к 5 мин до $0,074 \pm 0,007$ мл и незначительным снижением к 15 мин до $0,070 \pm 0,005$ мл. А у десимпатизированных крысят в момент стимуляции БН происходит достоверное уменьшение УОК с $0,075 \pm 0,005$ мл до $0,056 \pm 0,002$ мл (на 16%), ($p < 0,05$) с дальнейшим постепенным увеличением к 15 мин до $0,082 \pm 0,005$ мл (табл. 3). При одномоментной стимуляции обоих БН происходит снижение МОК у интактных крысят с $29,5 \pm 1,8$ мл/мин до $17,1 \pm 1,3$ мл/мин (на 42,0%), ($p < 0,05$) с повышением к 5 мин до $32,8 \pm 3,5$ мл/мин и дальнейшим незначительным снижением к 15 мин до $31,3 \pm 2,4$ мл/мин. У десимпатизированных крысят происходит достоверное снижение МОК на стимуляцию БН с $34,4 \pm 2,5$ мл/мин до $25,8 \pm 1,5$ мл/мин (на 25%), ($p < 0,05$) с последующим повышением к 12 мин до $37,9 \pm 2,2$ мл/мин ($p < 0,05$) (табл. 4, рис. 4).

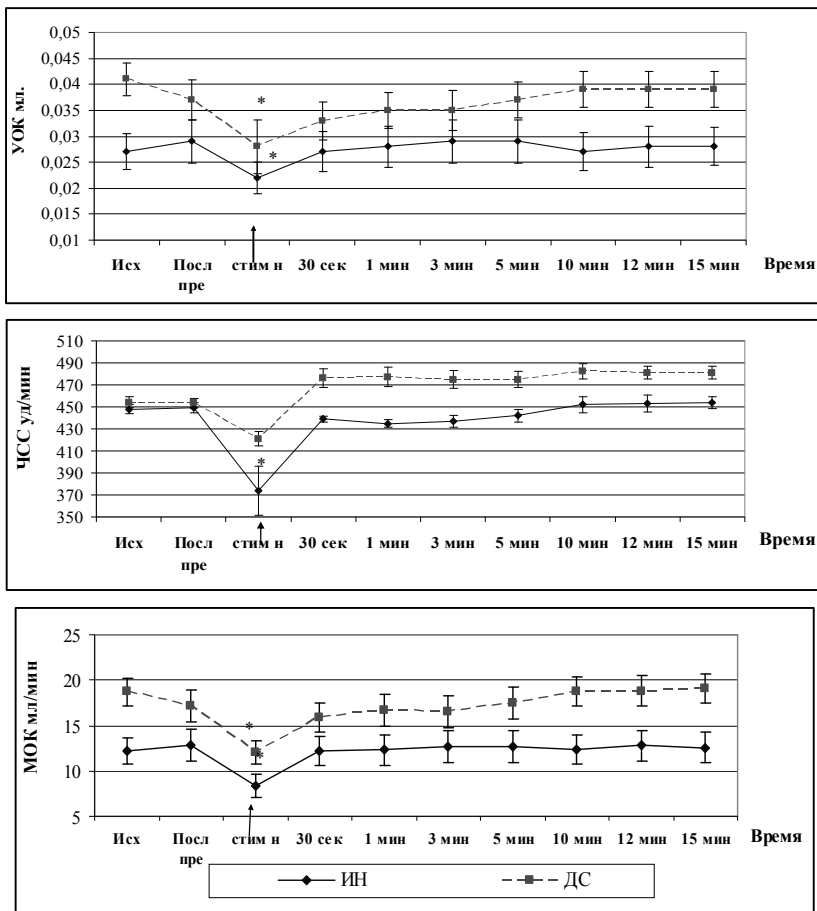


Рис. 3. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 28-дневных интактных и десимпатизированных крысят на стимуляцию блуждающих нервов

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после препаровки и последующим значениями.

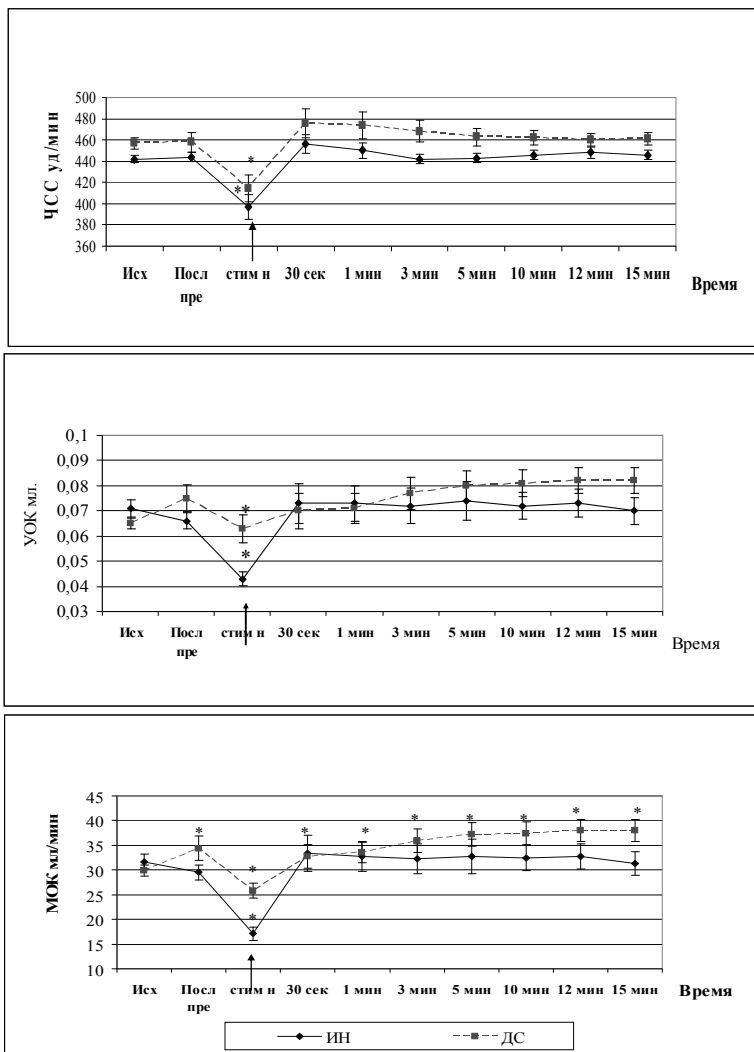


Рис. 4. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 42-дневных интактных и десимпатизированных крысят на стимуляцию блуждающих нервов

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после препаровки и последующим значениями.

Двусторонняя стимуляция БН вызывает достоверное снижение ЧСС у 70-дневных интактных крыс с $401 \pm 8,1$ уд/мин до 323 ± 20 уд/мин (на 19,4%), ($p < 0,05$) с восстановлением к 30 с, а у десимпатизированных — с $419 \pm 6,2$ уд/мин до $361 \pm 9,1$ уд/мин (на 13,8%), ($p < 0,05$) с дальнейшим достоверным повышением к 10 мин до $457 \pm 9,4$ уд/мин ($p < 0,05$) (табл. 2). Ударный объем крови в ответ на стимуляцию БН также достоверно снижается у интактных крыс с $0,075 \pm 0,004$ мл до $0,056 \pm 0,006$ мл (на 25,3%), ($p < 0,05$) с дальнейшим увеличением к 1 мин до $0,080 \pm 0,007$ мл, а у десимпатизированных крыс происходит снижение с $0,070 \pm 0,004$ мл до $0,056 \pm 0,006$ мл (на 20,0%), ($p < 0,05$) с последующим восстановлением к 3 мин (табл. 3). Минутный объем кровообращения достоверно снижается в ответ на одномоментную стимуляцию БН у интактных крыс с $29,9 \pm 1,6$ мл/мин до $18,7 \pm 2,6$ мл/мин (на 37,4%), ($p < 0,05$) с последующим восстановлением к 10 мин, а у десимпатизированных — с $29,4 \pm 1,8$ мл/мин до $20,3 \pm 2,1$ мл/мин (на 30,9%), ($p < 0,05$) с дальнейшим повышением к 10 мин до $32,4 \pm 3,2$ мл/мин и незначительным снижением к 15 мин (табл. 4, рис. 5).

У 100-дневных крыс одномоментная стимуляция обоих БН приводит к достоверному снижению ЧСС у интактных крыс с $373 \pm 5,1$ уд/мин до $301 \pm 19,7$ уд/мин (на 19,3%), ($p < 0,05$) с последующим восстановлением к 1 мин эксперимента до исходных величин, и у десимпатизированных — с $477 \pm 18,7$ уд/мин до $431 \pm 24,8$ уд/мин (на 9,6%), ($p < 0,05$) с восстановлением к 5 мин (табл. 2). При одномоментной двусторонней стимуляции БН наблюдается достоверное понижение УОК у интактных крыс с $0,117 \pm 0,008$ мл до $0,060 \pm 0,004$ мл (на 48,7%), ($p < 0,05$) с дальнейшим восстановлением к 1 мин до $0,105 \pm 0,007$ мл и к 10 мин до $0,095 \pm 0,006$ мл. А у десимпатизированных крыс при данном экспериментальном вмешательстве происходит достоверное понижение УОК с $0,116 \pm 0,005$ мл до $0,081 \pm 0,009$ мл (на 30,1%), ($p < 0,05$) с восстановлением к 5 мин и дальнейшим снижением к 10 мин до $0,082 \pm 0,005$ мл и незначительным повышением к 15 мин (табл. 3). Стимуляция БН вызывала достоверное снижение МОК у интактных крыс с $45,7 \pm 3,4$ мл/мин до $18,7 \pm 3,6$ мл/мин (на 59,9%), ($p < 0,05$) с последующим незначительным повышением к 15 мин до $34,3 \pm 3,6$ мл/мин, а у десимпатизированных —

с $53,0 \pm 5,3$ мл/мин до $33,0 \pm 3,9$ мл/мин (на 37,7%), ($p < 0,05$) с некоторым восстановлением к 5 мин до $53,6 \pm 3,0$ мл/мин (табл. 4, рис. 6).

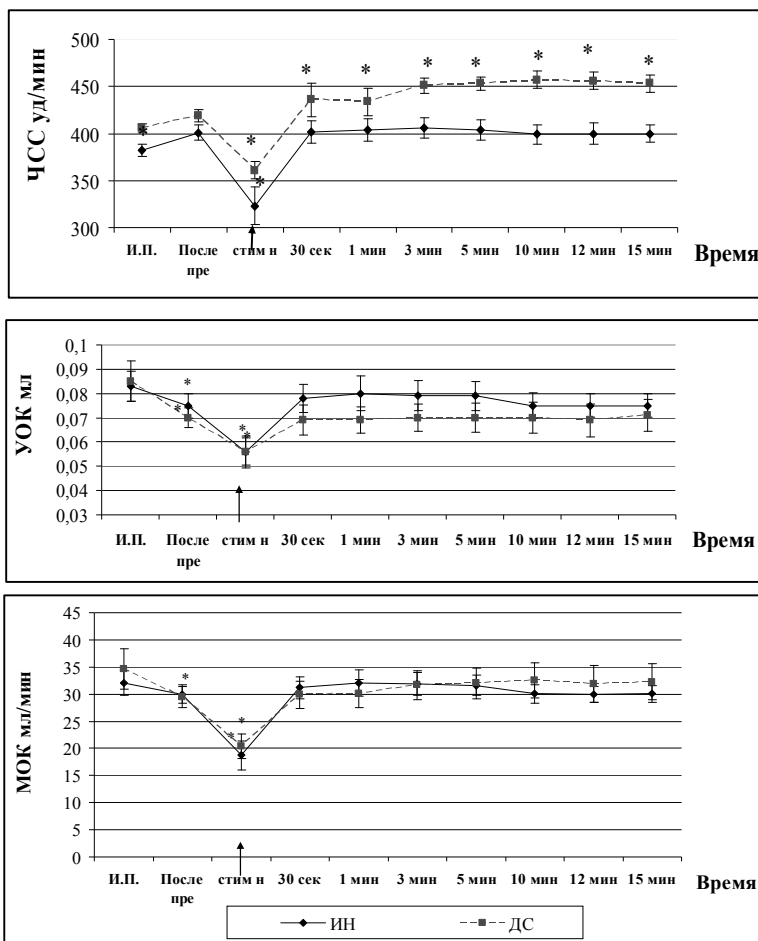


Рис. 5. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 70-дневных интактных и десимпатизированных крыс на стимуляцию блуждающих нервов

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после препаровки и последующим значениями.

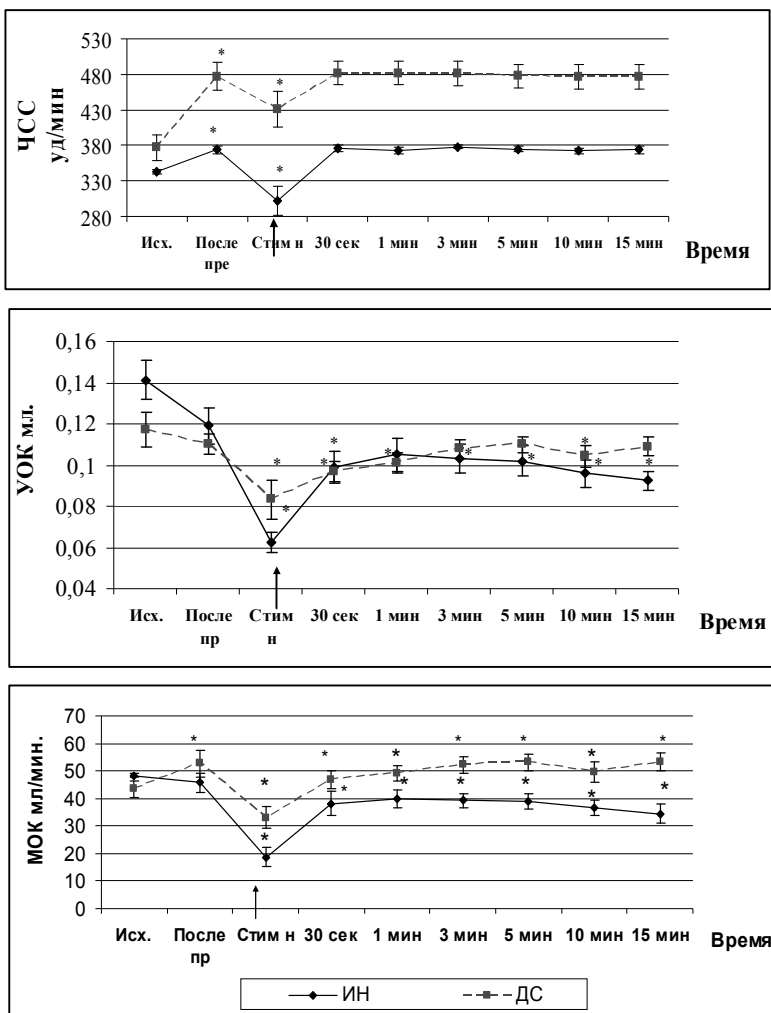


Рис. 6. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 100-дневных десимпатизированных и интактных крыс на стимуляцию блуждающих нервов

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после препаровки и последующим значениями.

Одномоментная стимуляция обоих БН у взрослых 120-дневных интактных крыс вызывает достоверное кратковременное урежение частоты сердцебиений с $383 \pm 8,1$ уд/мин до $334 \pm 19,4$ уд/мин (на 12,7%), ($p < 0,05$) с последующим частичным восстановлением до $387 \pm 10,1$ уд/мин, и у десимпатизированных — с $392 \pm 9,3$ уд/мин до $348 \pm 10,8$ уд/мин (на 11,2%) ($p < 0,05$), у них к 15 мин восстановления не наблюдается (табл. 2). Ударный объем крови достоверно снижается на одномоментную двустороннюю стимуляцию БН у интактных крыс с $0,090 \pm 0,01$ мл до $0,061 \pm 0,005$ мл (на 32,2%), ($p < 0,05$) с восстановлением к 3 минуте и дальнейшем снижением к 10 мин до $0,087 \pm 0,01$ мл. А у десимпатизированных крысят УОК на стимуляцию БН снижается с $0,120 \pm 0,01$ мл до $0,108 \pm 0,01$ мл (на 10%), ($p < 0,05$) с последующим незначительным повышением к 12 мин до $0,129 \pm 0,01$ мл (табл. 3). При стимуляции БН наблюдалось достоверное снижение МОК у интактных крыс с $35,3 \pm 4,5$ мл/мин до $25,6 \pm 1,8$ мл/мин (на 27,4%), ($p < 0,05$) с восстановлением к 1 мин до исходных величин и последующим снижением к 15 мин до $33,8 \pm 5,0$ мл/мин. У десимпатизированных крыс МОК в ответ на стимуляцию БН снижается с $46,7 \pm 6,5$ мл/мин до $37,4 \pm 5,7$ мл/мин (на 19,9%), ($p < 0,05$) с дальнейшим увеличением МОК к 15 мин до $51,9 \pm 7,3$ мл/мин (табл. 4, рис. 7).

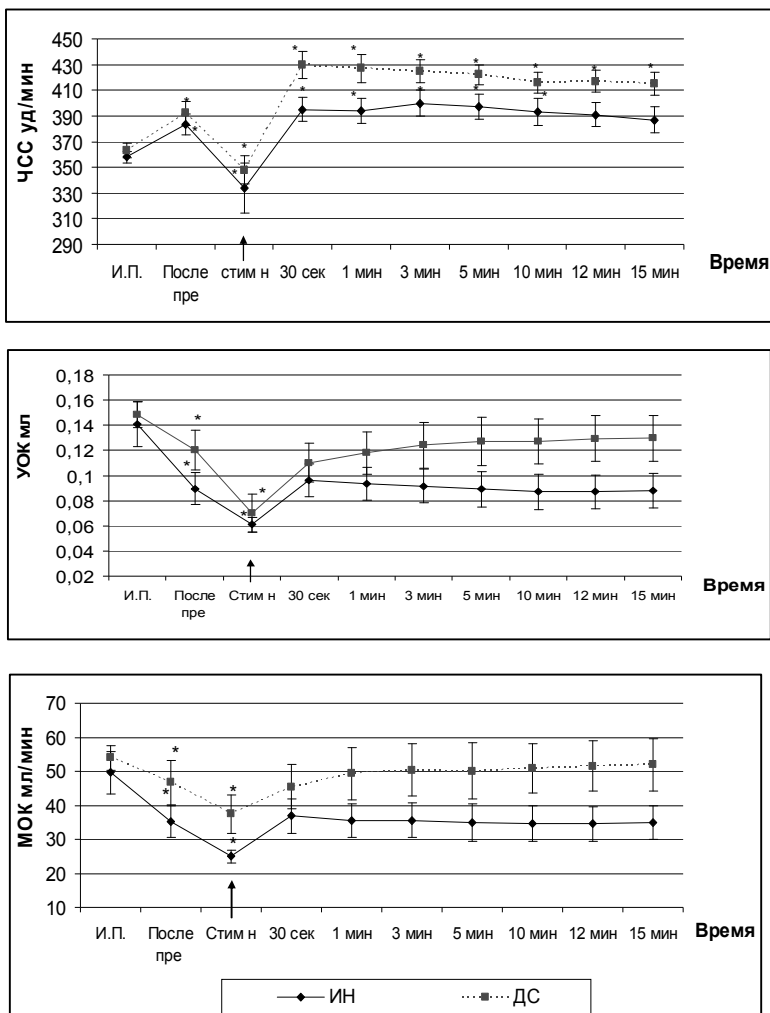


Рис. 7. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 120-дневных интактных и десимпатизированных крыс на стимуляцию блуждающих нервов

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после препаровки и последующим значениями.

Таблица 2

**Изменение ЧСС при стимуляции блуждающих нервов у растущих интактных
и десимпатизированных крыс**

Возраст (дни)	Экс. гр.	п крыс	Исх.	После преп.	Стим.	30 с	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	12 мин	15 мин
21	ИН	8	419±5,1	417 ±6,1	350±25,0*	432±14,9	431±13,9	439±10,2	434±10,5	423±7,6	419±6,5	416±5,6
	ДС	8	438±9,6	437±9,6	378±25,2*	430±7,5	431±7,1	444±8,5	451±8,2	463±10,0	462±9,7	462±9,6
28	ИН	9	448±4,0	449±4,7	374±23,7*	439±2,8	435±3,6	437±5,1	442±5,5	452±7,2	453±7,4	454±5,2
	ДС	10	455±5,1	453±4,5	421±7,1	476±8,5	477±8,8	475±7,8	475±7,6	482±6,9	481±5,9	481±5,6
42	ИН	9	442±3,8	444±4,2	397±11,9*	456±8,8	450±7,5	442±4,2	443±4,5	446±4,6	448±5,0	446±4,5
	ДС	10	456±5,4	458±9,2	414±12,6*	476±13,5	474±12,8	468±10,2	463±8,2	462±6,9	460±6,0	461±6,1
70	ИН	11	382±6,2	401±8,1	323±20,0*	402±11,9	404±11,6	406±10,8	404±10,9	399±10,4	400±10,9	400±9,7
	ДС	8	406±4,1	419±6,2	361±9,1 *	436±17,7*	434±14,5*	451±8,0*	453±6,9*	457±9,4*	456±9,1*	453±9,1*
100	ИН	10	342±3,1	373±5,1 *	301±20,8*	375±4,3	372±4,2	377±2,0	374±4,0	372±4,6	374±5,3	374±5,3
	ДС	11	376±17,0	477±18,7*	431±24,8*	481±16,7	481±16,5	481±16,8	477±16,9	476±17,0	476±16,9	476±16,9
120	ИН	15	358±4,4	383±8,1*	334±19,4*	395±9,3*	394±9,5*	400±10,2*	397±9,5*	391±10,6*	391±9,1*	387±10,1
	ДС	18	363±5,9	392±9,3*	348±10,8*	430±10,4*	427±11,0*	425±8,7*	422±7,8*	416±7,9*	417±8,3*	415±8,6*

Примечание: * — достоверность различий ($p < 0,05$) между исходным после препаровки и последующим значениями.

Таблица 3

**Изменение УОК при стимуляции блуждающих нервов у растущих интактных
и десимпатизированных крыс**

Возраст (дни)	Экс. гр.	п крыс	Исх.	После преп.	Стим.	30 с	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	12 мин	15 мин
21	ИН	8	0,028 ±0,003	0,028 ±0,003	0,021 ±0,003*	0,027 ±0,004	0,025 ±0,004	0,024 ±0,004	0,024 ±0,004	0,028 ±0,004	0,026 ±0,005	0,025 ±0,005
	ДС	8	0,028 ±0,003	0,025 ±0,003	0,022 ±0,002*	0,026 ±0,003	0,025 ±0,002	0,024 ±0,002	0,024 ±0,002	0,024 ±0,002	0,023 ±0,002	0,021 ±0,003
28	ИН	9	0,027 ±0,003	0,029 ±0,004	0,022 ±0,003*	0,027 ±0,003	0,028 ±0,004	0,029 ±0,004	0,029 ±0,004	0,027 ±0,003	0,028 ±0,003	0,028 ±0,003
	ДС	10	0,041 ±0,003	0,037 ±0,004	0,028 ±0,005*	0,033 ±0,003	0,035 ±0,003	0,035 ±0,003	0,037 ±0,003	0,039 ±0,003	0,039 ±0,003	0,039 ±0,003
42	ИН	9	0,071 ±0,003	0,066 ±0,003	0,043 ±0,002*	0,073 ±0,008	0,073 ±0,007	0,072 ±0,006	0,074 ±0,007	0,072 ±0,005	0,073 ±0,005	0,070 ±0,005
	ДС	10	0,065 ±0,002	0,075 ±0,005	0,063 ±0,005*	0,070 ±0,006	0,071 ±0,005	0,077 ±0,006	0,080 ±0,006	0,081 ±0,005	0,082 ±0,005	0,082 ±0,005
70	ИН	11	0,083 ±0,005	0,075 ±0,004*	0,056 ±0,006*	0,078 ±0,005	0,080 ±0,007	0,079 ±0,006	0,079 ±0,005	0,075 ±0,005	0,075 ±0,004	0,075 ±0,004
	ДС	8	0,085 ±0,008	0,070 ±0,004*	0,056 ±0,005*	0,069 ±0,006	0,069 ±0,005	0,070 ±0,005	0,070 ±0,005	0,070 ±0,006	0,069 ±0,006	0,071 ±0,006

100	ИН	10	0,141 ±0,009	0,117 ±0,008	0,06 ±0,004*	0,094 ±0,007*	0,105 ±0,007*	0,103 ±0,007*	0,103 ±0,007*	0,095 ±0,006*	0,095 ±0,006*	0,096 ±0,004*
	ДС	11	0,119 ±0,006	0,116 ±0,005	0,081 ±0,009*	0,093 ±0,004*	0,10 ±0,004	0,103 ±0,004	0,111 ±0,003	0,082 ±0,005*	0,104 ±0,004	0,104 ±0,004
120	ИН	15	0,140 ±0,01	0,09 ±0,01*	0,061 ±0,005*	0,096 ±0,01	0,093 ±0,01	0,091 ±0,01	0,089 ±0,01	0,087 ±0,01	0,087 ±0,01	0,087 ±0,01
	ДС	18	0,148 ±0,01	0,12 ±0,01*	0,108 ±0,01*	0,110 ±0,01	0,117 ±0,01	0,124 ±0,01	0,127 ±0,01	0,126 ±0,01	0,129 ±0,01	0,129 ±0,01

Примечание: * — достоверность различий ($p < 0,05$) между исходным после препаровки и последующим значениями.

Таблица 4

**Изменение МОК при стимуляции блуждающих нервов у растущих интактных
и десимпатизированных крыс**

Возраст (дни)	Экс. гр.	n крыс	Исх.	После преп.	Стим.	30 с	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	12 мин	15 мин
21	ИН	8	12,0±1,7	12,0±1,8	* 7,3±1,67	11,9±2,0	10,9±2,0	10,5±1,8	10,6±1,9	11,8±2,0	10,7±2,1	10,6±2,1
	ДС	8	12,4±1,7	11,3±1,5	* 9,1±1,4	11,6±1,4	11,3±1,3	11,2±1,2	11,2±1,2	11,5±1,4	11,2±1,3	9,8±1,5
28	ИН	9	12,2±1,5	12,9±1,8	* 8,3±1,3	12,2±1,6	12,3±1,7	12,7±1,7	12,7±1,7	12,4±1,5	12,8±1,6	12,6±1,6
	ДС	10	18,7±1,5	17,1±1,8	* 12,0±2,3	15,9±1,7	16,7±1,6	16,5±1,8	17,5±1,6	18,7±1,6	18,8±1,6	19,1±1,6

42	ИН	9	31,7±1,4	29,5±1,4	17,1±1,3*	33,4±3,7	32,7±3,0	32,2±3,0	32,8±3,5	32,4±2,5	32,7±2,5	31,3±2,4
	ДС	10	29,9±1,2	34,4±2,5*	25,8±1,5*	32,8±2,3*	33,6±2,0*	36,0±2,3*	37,2±2,4*	37,4±2,3*	37,9±2,2*	37,9±2,2*
70	ИН	11	32±2,2	29,9±1,6*	18,7±2,6*	31,1±2,0	32,0±2,4	31,8±2,1	31,6±1,9	30,0±1,7	29,9±1,4	30,0±1,5
	ДС	8	34,6±3,4	29,4±1,8*	20,3±2,1*	29,8±2,4	30,1±2,5	31,6±2,6	32,0±2,8	32,4±3,2	31,9±3,4	32,2±3,3
100	ИН	10	48,7±0,7	45,7±3,4	18,7±3,6*	38,1±4,4*	40,5±3,2*	39,2±2,6*	38,7±2,6*	36,3±2,8*	34,3±3,6*	35,3±2,4*
	С	11	43,4±0,7	53,0±5,3*	33,0±3,9*	45,2±3,2*	49,1±2,9*	51,6±2,9*	53,6±3,0*	47,0±3,8*	53,9±3,1*	53,8±3,1*
120	ИН	15	49,6±6,2	35,3±4,5*	25,6±1,8*	36,8±5,0	35,4±4,9	35,5±5,1	34,9±5,4	34,0±5,2	34,0±5,0	33,8±5,0
	ДС	18	53,9±3,7	46,7±6,5*	37,4±5,7*	45,4±6,4*	49,3±7,7	50,4±7,7	52,0±8,2	50,8±7,2	51,5±7,4	51,9±7,3

Примечание: * — достоверность различий ($p < 0,05$) между исходным после препаровки и последующим значениями.

Таким образом, одномоментная стимуляция обоих БН вызывает урежение ЧСС и снижение УОК у всех исследованных нами групп животных. При этом наибольшее урежение ЧСС в ответ на одномоментную двустороннюю стимуляцию БН наблюдается у интактных крыс 70 и 100-дневного возраста, а наиболее выраженное снижение УОК — у 100-дневных интактных крыс. Наименьшее снижение ЧСС в ответ на одномоментную стимуляцию обоих БН наблюдается у десимпатизированных крысят в 28-дневном возрасте, у которых практически отсутствует реакция. По-видимому, эти особенности реакции показателей деятельности сердца десимпатизированных крыс связаны с деструкцией симпатической нервной системы.

3.3. Изменение частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения у десимпатизированных крыс при введении обзидана

Для исследования возрастных особенностей роли β -адренорецепторов в регуляции деятельности сердца в постнатальном онтогенезе нами была проделана серия экспериментов на крысах с введением обзидана.

Введение обзидана 21-дневным крысятам приводит к достоверному, постепенному снижению ЧСС к 15 мин эксперимента: у интактных крысят с $416 \pm 5,6$ уд/мин до $264 \pm 20,9$ уд/мин, что достоверно ниже исходного значения (на 36,2%), ($p < 0,05$), а у десимпатизированных крысят ЧСС достоверно снижалась с $462 \pm 9,6$ мл до $251 \pm 8,5$ мл ($p < 0,05$), что ниже на 45,6% (табл. 5). После введение обзидана достоверно увеличивается УОК у интактных крысят с $0,025 \pm 0,005$ мл до $0,034 \pm 0,006$ мл к 10 мин (на 36%), ($p < 0,05$), после этого наблюдалось незначительное снижение до $0,032 \pm 0,006$ мл, а у десимпатизированных крысят повышение происходит с $0,021 \pm 0,003$ мл до $0,025 \pm 0,002$ мл к 10 мин (на 23,8%), после чего происходит незначительное понижение к 15 мин до $0,022 \pm 0,003$ мл (табл. 6). Минутный объем кровообращения в ответ на введение обзидана незначительно увеличивался у интактных крысят с $10,6 \pm 5,5$ мл/мин до $11,6 \pm 1,7$ мл/мин к 1 мин эксперимента (на 9,4%), а у десимпатизированных крысят повышение МОК происходило к 5 мин с $9,8 \pm 1,6$ мл/мин до $10,9 \pm 0,9$ мл/мин (на 11,2%),

далее к 15 мин эксперимента наблюдалось незначительное понижение до $9,6 \pm 1,2$ мл/мин (рис. 8, табл. 7).

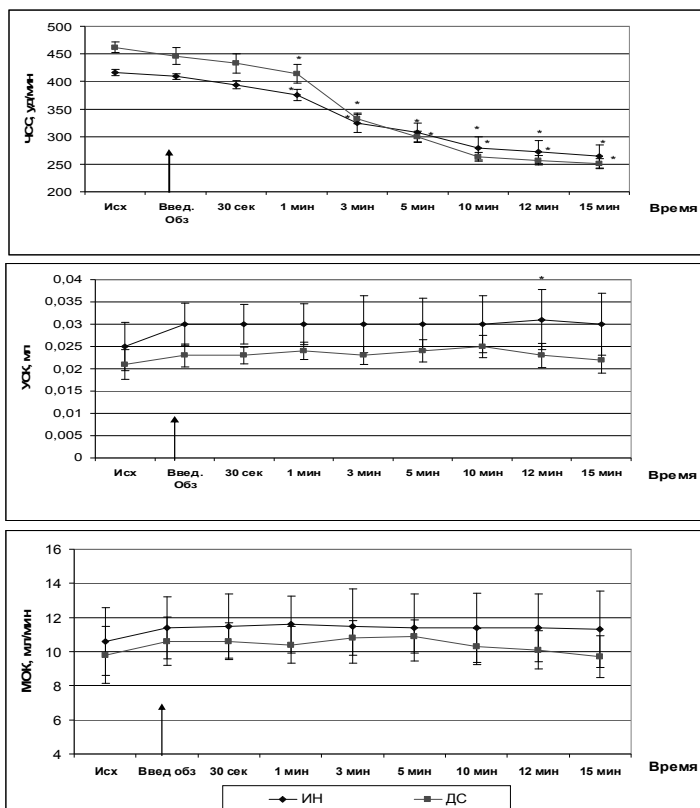


Рис. 8. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 21-дневных интактных и десимпатизированных крысят на введение обизидана

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным и последующим значениями.

У 28-дневных интактных крысят введение обизидана вызывает постепенное достоверное снижение ЧСС с $454 \pm 5,2$ уд/мин до $310 \pm 7,8$ уд/мин ($p < 0,05$) к 15 мин (на 31,7%), а у десимпатизированных крысят снижение ЧСС происходит с $482 \pm 5,9$ уд/мин до $370 \pm 7,4$ уд/мин (на 23,2%), ($p < 0,05$) (табл. 5). Ударный объем крови после введения обизидана достоверно повышался у интактных крыс

с $0,028 \pm 0,003$ мл до $0,036 \pm 0,004$ мл к 12 мин (на 21,4%), ($p < 0,05$), после этого незначительно снизился и у десимпатизированных крысят увеличился с $0,039 \pm 0,003$ мл до $0,047 \pm 0,003$ мл к 10 мин (на 20,5%), ($p < 0,05$) и дальше до 15 мин не менялся (табл. 6). Введение обзидана 28-дневным крысятам приводит в нашем эксперименте к достоверному понижению МОК у интактных крысят с $12,6 \pm 1,6$ мл/мин до $10,4 \pm 1,0$ мл/мин (на 17,4%), ($p < 0,05$), а у десимпатизированных крысят происходит незначительное повышение МОК с $19,1 \pm 1,6$ мл/мин до $19,5 \pm 1,4$ мл/мин на введение обзидана с дальнейшим достоверным снижением к 3 мин до $16,1 \pm 1,2$ мл/мин (на 15,7%), ($p < 0,05$) и последующим некоторым повышением до $17,2 \pm 1,2$ мл/мин (рис. 9, табл. 7).

Введение блокатора β -адренорецепторов обзидана 42-дневным крысятам приводит к достоверному урежению ЧСС у интактных с $446 \pm 4,8$ уд/мин до $362 \pm 6,9$ уд/мин к 15 мин эксперимента (на 18,8%), ($p < 0,05$), у десимпатизированных крысят наблюдается достоверное понижение ЧСС до 15 мин с $461 \pm 6,1$ уд/мин до $361 \pm 8,7$ уд/мин ($p < 0,05$) (табл. 5). Ударный объем крови у интактных крысят достоверно повышается с $0,070 \pm 0,005$ мл к 5 мин до $0,088 \pm 0,006$ мл (на 25,7%), ($p < 0,05$) и незначительно повышается у десимпатизированных крысят к 30 с с $0,082 \pm 0,005$ мл до $0,085 \pm 0,006$ мл (на 3,6%), с дальнейшим восстановлением до исходного уровня (табл. 6). Минутный объем кровообращения у интактных крысят незначительно повышается с $31,3 \pm 2,4$ мл/мин до $33,8 \pm 2,4$ мл/мин к 1 мин, далее наблюдаются незначительные изменения, а у десимпатизированных крысят МОК достоверно понижается к 15 мин с $37,9 \pm 2,2$ мл/мин до $29,8 \pm 1,6$ мл/мин (на 21,3%), ($p < 0,05$) (рис. 10, табл. 7).

После внутривенной инъекции обзидана ЧСС у 70-дневных интактных крыс достоверно уменьшилась к 15 мин с $400 \pm 9,7$ уд/мин до $311 \pm 18,5$ уд/мин (на 22,2%), ($p < 0,05$), у десимпатизированных крыс достоверно снизилась с $453 \pm 9,1$ уд/мин до $321 \pm 7,9$ уд/мин (на 29,1%), ($p < 0,05$) (табл. 5). Введение обзидана интактным крысам приводит к достоверному увеличению УОК к 10 мин с $0,075 \pm 0,004$ мл до $0,093 \pm 0,004$ мл (на 24%), ($p < 0,05$), с последующим незначительным снижением к 15 мин и у десимпатизированных крыс с $0,071 \pm 0,006$ мл до $0,090 \pm 0,007$ мл к 5 мин (на 28,1%), ($p < 0,05$) с последующим незначительным понижением (табл. 6).

При введении обзидана происходит некоторое повышение МОК у интактных крыс с $30,0 \pm 1,5$ мл/мин до $32,6 \pm 2,0$ мл/мин с последующим понижением до $29,4 \pm 2,5$ мл/мин (на 9,8%) к 10 мин, а у десимпатизированных крыс МОК снижался к 12 мин с $32,2 \pm 3,3$ мл/мин до $28,9 \pm 2,9$ мл/мин (на 10,2%), что является достоверным по сравнению с исходным показателем ($p < 0,05$) (рис. 11, табл. 7).

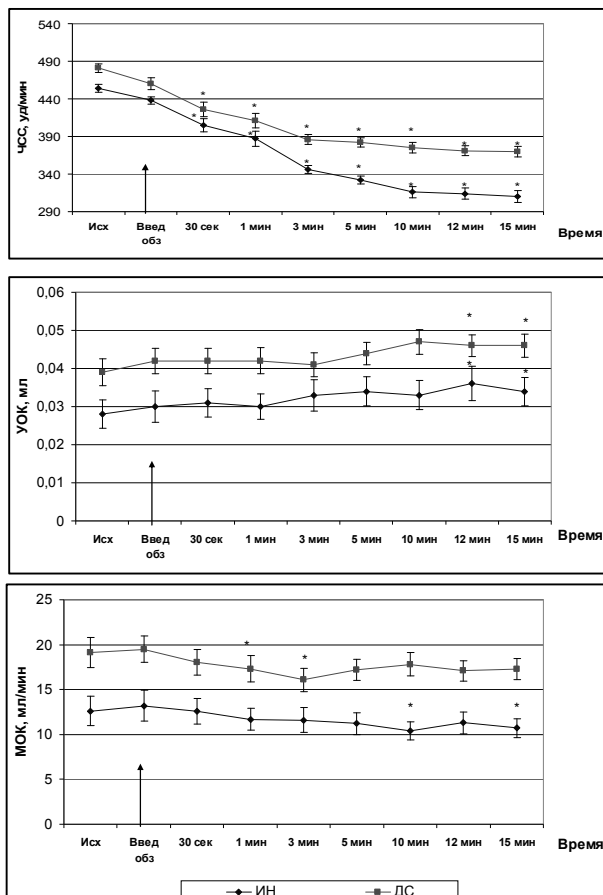


Рис. 9. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 28-дневных интактных и десимпатизированных крысят на введение обзидана

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным и последующим значениями.

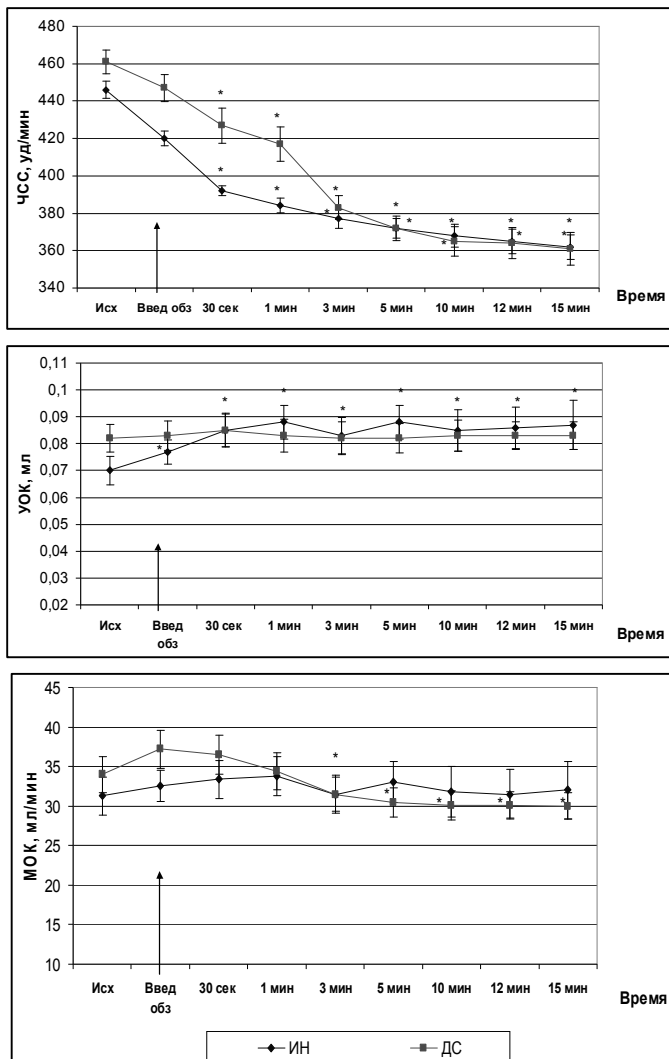


Рис. 10. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 42-дневных интактных и десимпатизированных крысят на введение обидана

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным и последующим значениями.

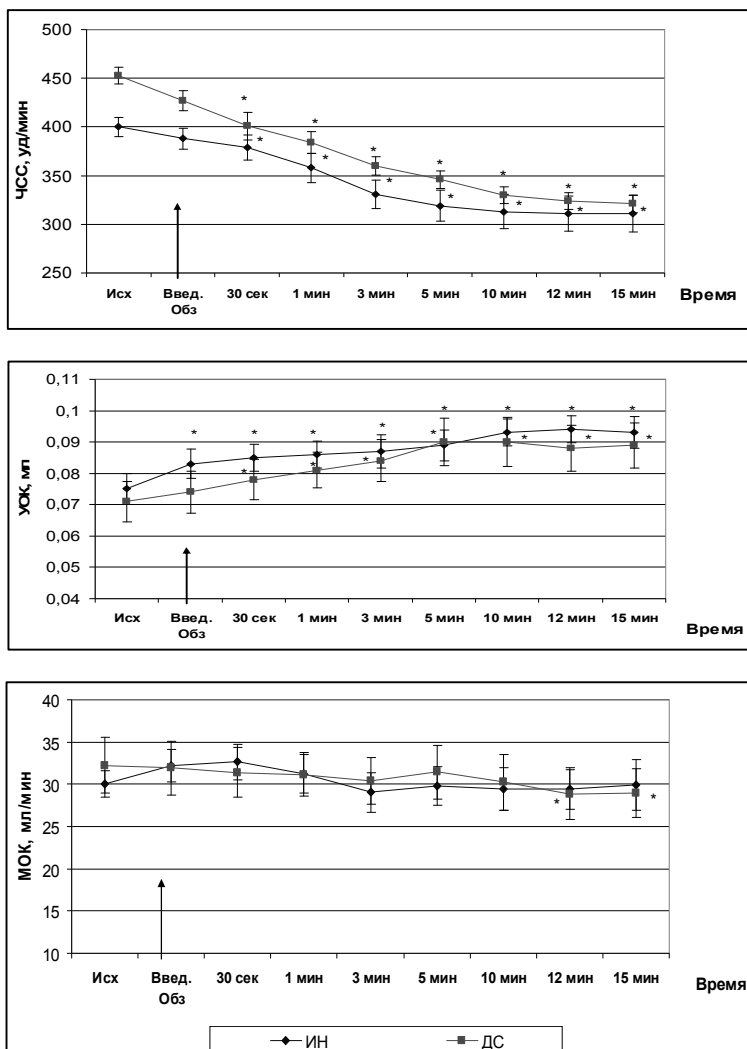


Рис. 11. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 70-дневных интактных и десимпатизированных крыс на введение обзидана

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным и последующим значениями.

У 100-дневных интактных крыс внутривенное введение обзидана вызывает к 15 мин достоверное снижение ЧСС с $374 \pm 5,3$ уд/мин до $320 \pm 3,3$ уд/мин (на 14,4%), ($p < 0,05$), а у десимпатизированных крыс с $476 \pm 16,9$ уд/мин до $380 \pm 11,1$ уд/мин к 10 мин (на 20,1%), ($p < 0,05$) (Табл. 5). Ударный объем крови в ответ на введение обзидана у интактных крыс снижается к 10 мин с $0,096 \pm 0,004$ мл до $0,092 \pm 0,005$ мл (на 4,1%), у десимпатизированных крыс повышается с $0,104 \pm 0,004$ мл до $0,108 \pm 0,003$ мл к 10 мин эксперимента (на 3,8%) с последующим восстановлением к 15 мин до исходного значения (табл. 6). Минутный объем кровообращения у интактных крыс повышается с $35,3 \pm 2,4$ мл/мин до $37,5 \pm 3,4$ мл/мин с последующим понижением к 12 мин до $31,2 \pm 4,8$ мл/мин (на 16,8%). У десимпатизированных крыс МОК достоверно понижается с $53,8 \pm 3,1$ мл/мин до $41,9 \pm 1,6$ мл/мин (на 22,1%), ($p < 0,05$) с незначительными последующими изменениями (рис. 12, табл. 7).

Введение блокатора β -адренорецепторов обзидана взрослым 120-дневным интактным крысам вызывает постепенное достоверное урежение ЧСС с $390 \pm 10,6$ уд/мин до $331 \pm 9,7$ уд/мин к 12 мин (на 15,1%), ($p < 0,05$), у десимпатизированных крыс ЧСС достоверно снижается с $415 \pm 8,6$ уд/мин до $358 \pm 6,9$ уд/мин к 10 мин (на 13,7%), ($p < 0,05$) (табл. 5). После введения обзидана УОК у интактных крыс незначительно повышается к 10 мин с $0,087 \pm 0,01$ мл до $0,095 \pm 0,01$ мл (на 9,1%) и остается постоянной, а у десимпатизированных крыс УОК повышается к 10 мин с $0,129 \pm 0,01$ мл до $0,135 \pm 0,02$ мл (на 4,4%) с последующим некоторым снижением к концу эксперимента (табл. 6). Минутный объем кровообращения на введение обзидана у интактных крыс снижается с $33,8 \pm 5,0$ мл/мин до $29,7 \pm 3,9$ мл/мин к 15 мин (на 12,1%), а у десимпатизированных крыс также происходит понижение с $51,9 \pm 7,3$ мл/мин до $46,7 \pm 7,6$ мл/мин к 15 мин (на 13,9%) (рис. 13, табл. 7).

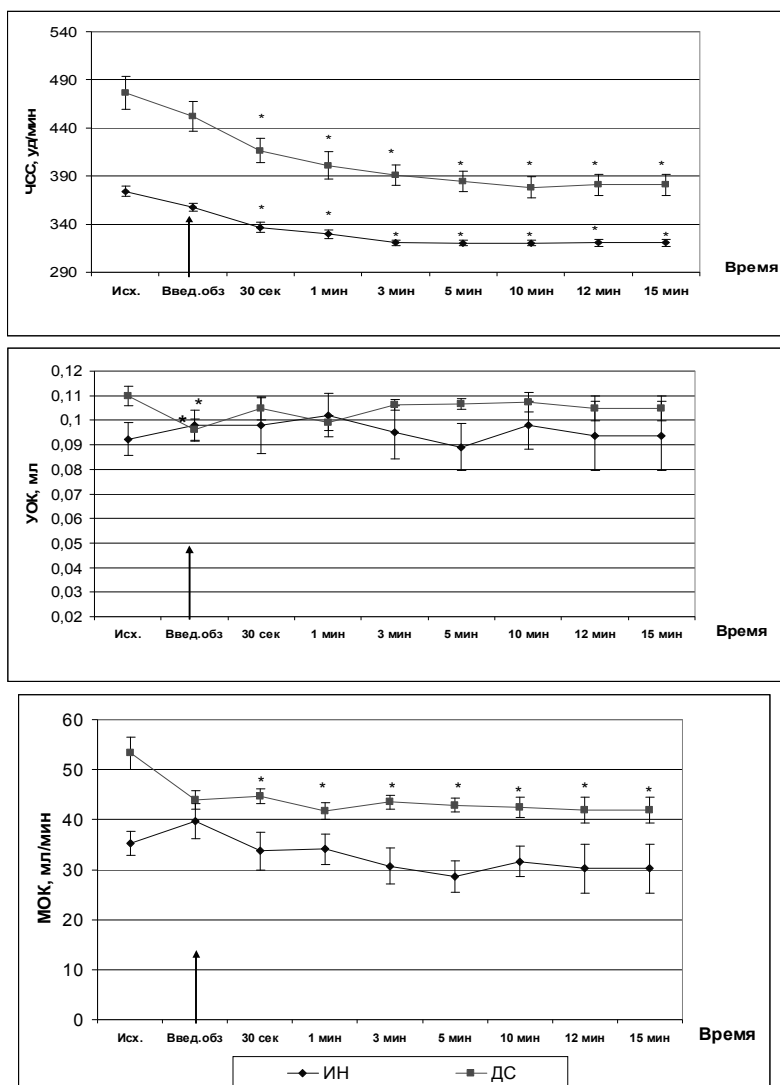


Рис. 12. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 100-дневных интактных и десимпатизированных крыс на введение обзидана

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным и последующим значениями.

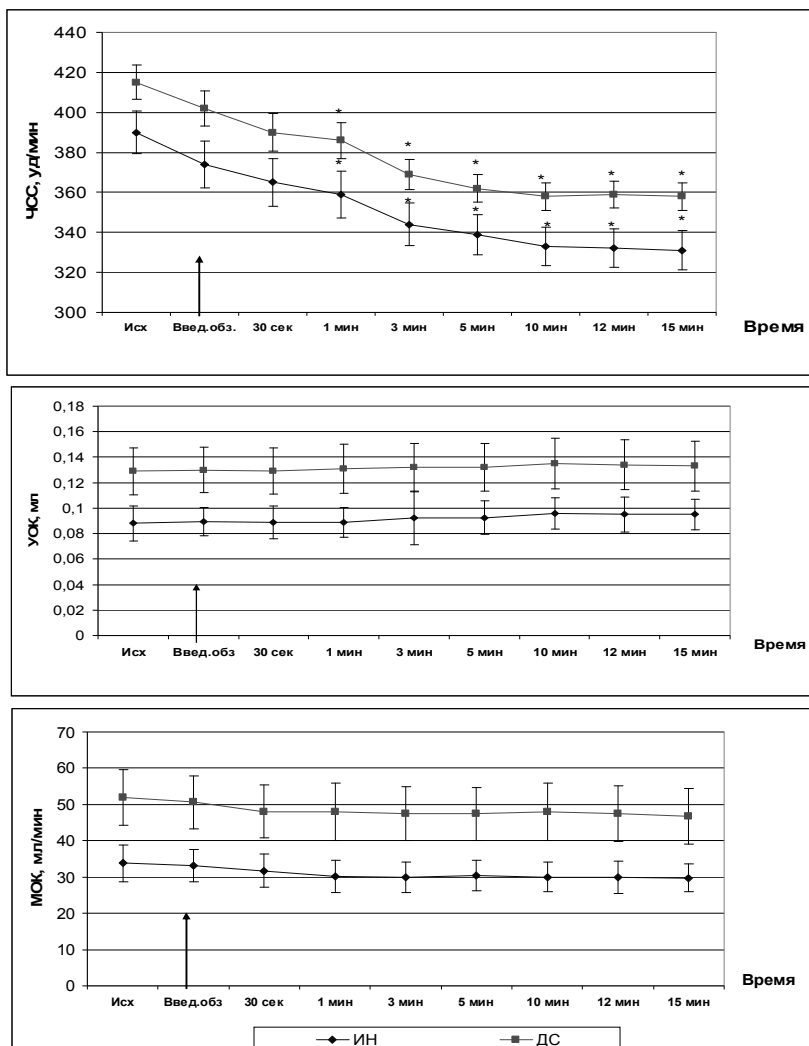


Рис. 13. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 120-дневных интактных и десимпатизированных крыс на введение обидана

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным и последующим значениями.

Таблица 5

Изменение ЧСС при введении обзидана растущим интактным и десимпатизированным крысам

Возраст (дни)	Экс. гр.	n крыс	Исх., после 15 мин стим.	Введ. обзи- дана	30 с	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	12 мин	15 мин
21	ИН	8	416±5,6	409±4,9	394±7,5	376±10,1*	324±16,4*	307±17,4*	279±20,7*	272±20,7*	264±20,9*
	ДС	8	462±9,6	446±15,1	433±17,3	414±16,9*	333±9,9*	300±9,3*	263±8,0*	257±8,7*	251±8,5*
28	ИН	9	454±5,2	438±4,7	405±8,9*	387±10,0*	346±5,1*	332±4,9*	316±7,4*	314±7,1*	310±7,8*
	ДС	10	482±5,9	460±8,1	426±9,5*	411±9,4*	386±6,5*	382±6,0*	375±6,6*	371±6,5*	370±7,4*
42	ИН	9	446±4,8	420±3,8	392±2,7*	384±3,9*	377±5,1*	372±5,2*	368±6,3*	365±6,6*	362±6,9*
	ДС	10	461±6,1	447±7,1	427±9,3*	417±9,1*	383±6,3*	372±6,5*	365±7,7*	364±8,3*	361±8,7*
70	ИН	11	400±9,7	388±10,4	379±12,8*	358±14,8*	331±14,5*	319±15,7*	313±17,5*	311±17,8*	311±18,5*
	ДС	8	453±9,1	427±15,0	401±12,3*	384±13,1*	360±10,0*	346±10,2*	330±9,3*	324±9,0*	321±7,9*
100	ИН	10	374±5,3	357±3,8	335±5,0*	328±4,5*	320±2,9*	320±3,0*	378±11,0*	320±3,1*	320±3,4*
	ДС	11	476±16,9	451±15,7	416±12,6*	401±14,3*	389±10,7*	384±10,5*	378±11,0*	380±11,1*	380±11,1*
120	ИН	15	390±10,6	374±11,8	365±12,0	359±11,6*	344±10,6*	339±10,0*	333±9,7*	332±9,6*	331±9,7*
	ДС	18	415±8,6	402±8,9	390±9,3	386±9,0*	369±7,3*	362±6,8*	358±6,8*	359±6,7*	358±6,9*

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты стимуляции БН и последующим значениями.

Таблица 6

Изменение УОК при введении обзидана растущим интактным и десимпатизированным крысам

Возраст (дни)	Экс. гр.	n крыс	Исх., после 15 мин стим.	Введ. обзи- дана	30 с	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	12 мин	15 мин
21	ИН	8	0,025± 0,005	0,028± 0,004	0,025± 0,004	0,026 ±0,004	0,029 ±0,006	0,028 ±0,005	0,032 ±0,006	0,034 ±0,006*	0,032 ±0,006
	ДС	8	0,021 ±0,003	0,023 ±0,002	0,023 ±0,001	0,024 ±0,001	0,022 ±0,001	0,024 ±0,002	0,025 ±0,002	0,023 ±0,002	0,022 ±0,003
28	ИН	9	0,028 ±0,003	0,030 ±0,004	0,031 ±0,003	0,030 ±0,003	0,033 ±0,004	0,034 ±0,003	0,033 ±0,003	0,036 ±0,004*	0,034 ±0,003*
	ДС	10	0,039 ±0,003	0,042 ±0,003	0,042 ±0,003	0,042 ±0,003	0,041 ±0,003	0,044 ±0,002	0,047 ±0,003	0,046 ±0,002*	0,046 ±0,003*
42	ИН	9	0,070 ±0,005	0,077 ±0,004*	0,085 ±0,006*	0,088 ±0,006*	0,083 ±0,006*	0,088 ±0,006*	0,085 ±0,007*	0,086 ±0,007*	0,087 ±0,009*
	ДС	10	0,082 ±0,005	0,083 ±0,005	0,085 ±0,006	0,083 ±0,006	0,082 ±0,006	0,082 ±0,005	0,082 ±0,005	0,083 ±0,005	0,083 ±0,005
70	ИН	11	0,075 ±0,004	0,083 ±0,004*	0,085 ±0,004*	0,086 ±0,004*	0,087 ±0,005*	0,089 ±0,004*	0,093 ±0,004*	0,094 ±0,004*	0,093 ±0,005*
	ДС	8	0,071 ±0,006	0,074 ±0,006	0,078 ±0,006*	0,081 ±0,005*	0,084 ±0,006*	0,090 ±0,007*	0,090 ±0,007*	0,088 ±0,007*	0,089 ±0,007*

100	ИН	10	0,096 ±0,004	0,051 ±0,003*	0,102 ±0,009	0,105 ±0,006	0,093 ±0,006	0,091 ±0,006	0,093 ±0,006	0,092 ±0,005	0,092 ±0,005
	ДС	11	0,104 ±0,004	0,093 ±0,004*	0,103 ±0,004	0,098 ±0,003	0,106 ±0,002	0,104 ±0,002	0,108 ±0,003	0,104 ±0,004	0,104 ±0,004
120	ИН	15	0,087 ±0,01	0,089 ±0,01	0,089 ±0,01	0,085 ±0,01	0,092 ±0,02	0,092 ±0,01	0,095 ±0,01	0,095 ±0,01	0,095 ±0,01
	ДС	18	0,129 ±0,01	0,130 ±0,01	0,129 ±0,01	0,131 ±0,01	0,132 ±0,01	0,132 ±0,01	0,135 ±0,02	0,134 ±0,01	0,133 ±0,01

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты стимуляции БН и последующим значениями.

Таблица 7

Изменение МОК при введении обзидана растущим интактным и десимпатизированным крысам

Возраст (дни)	Экс. гр.	п крыс	Исх., после 15 мин стим.	Введ. обзи- дана	30 с	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	12 мин	15 мин
21	ИН	8	10,6±5,5	11,4±1,9	11,5±2,0	11,6±1,7	11,4±2,3	11,3±2,0	11,3±2,1	11,4±2,1	11,2±2,3
	ДС	8	9,8±1,6	10,6±1,4	10,6±1,0	10,4±1,0	10,8±1,0	10,9±0,9	10,2±1,0	10,0±1,1	9,6±1,2
28	ИН	9	12,6±1,6	12,6±1,7	12,6±1,4	11,7±1,2	11,6±1,3	11,2±1,2	10,4±1,0*	11,3±1,2	10,7±1,0*
	ДС	10	19,1±1,6	19,5±1,4	18,0±1,4	17,3±1,4*	16,1±1,2*	17,2±1,2	17,8±1,3	17,1±1,1	17,3±1,1

42	ИН	9	31,3±2,4	32,6±1,9	33,4±2,4	33,8±2,4	31,5±2,4	32,9±2,5	31,8±3,2	31,5±3,1	31,8±3,6
	ДС	10	37,9±2,2	37,2±2,4	36,5±2,4	34,4±2,3	31,5±2,1*	30,4±1,8*	30,1±1,8*	30,1±1,6*	29,8±1,6*
70	ИН	11	30,0±1,5	32,2±1,8	32,6±2,0	31,2±2,3	29,0±2,3	29,8±2,2	29,4±2,5	29,4±2,4	29,8±2,9
	ДС	8	32,2±3,3	31,9±3,1	31,4±2,9	31,1±2,6	30,3±2,8	31,4±3,1	30,2±3,2	28,7±2,9*	28,9±2,9*
100	ИН	10	35,3±2,4	37,5±3,4	33,0±3,8	34,4±3,0	30,2±3,6	28,7±3,1	31,6±3,0	31,2±4,8	31,2±4,8
	ДС	11	53,8±3,1	44,8±1,8	44,2±1,5*	41,9±1,6*	43,3±1,4*	43,4±1,4*	42,3±2,0*	42,3±2,5*	42,3±2,5*
120	ИН	15	33,8±5,0	33,1±4,3	31,7±4,5	30,2±4,4	29,9±4,1	30,3±4,2	30,0±4,1	29,9±4,3	29,7±3,9
	ДС	18	51,9±7,3	50,6±7,3	48,0±7,3	48,0±7,9	47,4±7,3	47,3±7,3	48,0±7,8	47,5±7,5	46,7±7,6

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты стимуляции БН и последующим значениями.

Таким образом, введение неспецифического блокатора β -адренорецепторов обзидана у всех исследуемых групп животных вызывает достоверное снижение ЧСС, продолжающееся до 10—15 мин регистрации, свидетельствуя о важном значении этих рецепторов в механизмах регуляции деятельности сердца. Более выраженное урежение ЧСС на введение препарата наблюдается у крыс молочного периода развития, что, вероятно, связано с повышенной чувствительностью β -адренорецепторов растущих крысят при низкой их плотности (Fraser J. et al., 1981; Fleisch J.H., 1981; Stiles G.L., 1984). После внутривенной инъекции обзидана в бедренную вену на фоне снижения ЧСС наблюдается некоторое увеличение УОК у интактных и десимпатизированных крыс, кроме 100-дневных интактных, у которых произошло снижение УОК.

3.4. Динамика частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения в ответ на стимуляцию блуждающих нервов на фоне действия обзидана у десимпатизированных крыс

Во время стимуляции БН на фоне действия обзидана у 21-дневных ИН крысят наблюдается незначительное снижение ЧСС с $265 \pm 19,1$ уд/мин до $249 \pm 21,8$ уд/мин (на 6%), в последующем после стимуляции БН ЧСС восстанавливается к 30 с эксперимента до исходных значений, а у ДС крысят — с $251 \pm 8,5$ уд/мин до $242 \pm 8,3$ уд/мин (на 3,3%) и после стимуляции происходит повышение к 12 мин до $259 \pm 9,1$ уд/мин (табл. 8). Стимуляция БН на фоне действия обзидана вызывает достоверное снижение УОК у ИН крысят с $0,032 \pm 0,006$ мл до $0,026 \pm 0,006$ мл (на 18,7%), ($p < 0,05$), затем наблюдается незначительное понижение с $0,032 \pm 0,006$ мл до $0,027 \pm 0,007$ мл с последующим некоторым повышением к 15 мин до $0,029$ мл. У ДС крысят в момент стимуляции БН УОК снижается незначительно с $0,022 \pm 0,002$ мл до $0,019 \pm 0,006$ мл (на 13,6%), ($p < 0,05$), и в дальнейшем УОК понижается к 10 мин до $0,018 \pm 0,002$ мл (табл. 9). Минутный объем кровообращения в ответ на одномоментную двустороннюю стимуляцию БН на фоне действия обзидана снижается: у ИН крысят с $11,2 \pm 2,3$ мл/мин до $9,7 \pm 2,1$ мл/мин (на 13,3%) с последующим восстановлением к 30 с, а у ДС крысят — с $9,6 \pm 1,2$ мл/мин до $8,8 \pm 1,0$ мл/мин (на

8,3%) с последующим незначительным снижением МОК до $8,6 \pm 1,3$ мл/мин (табл. 10, рис. 14).

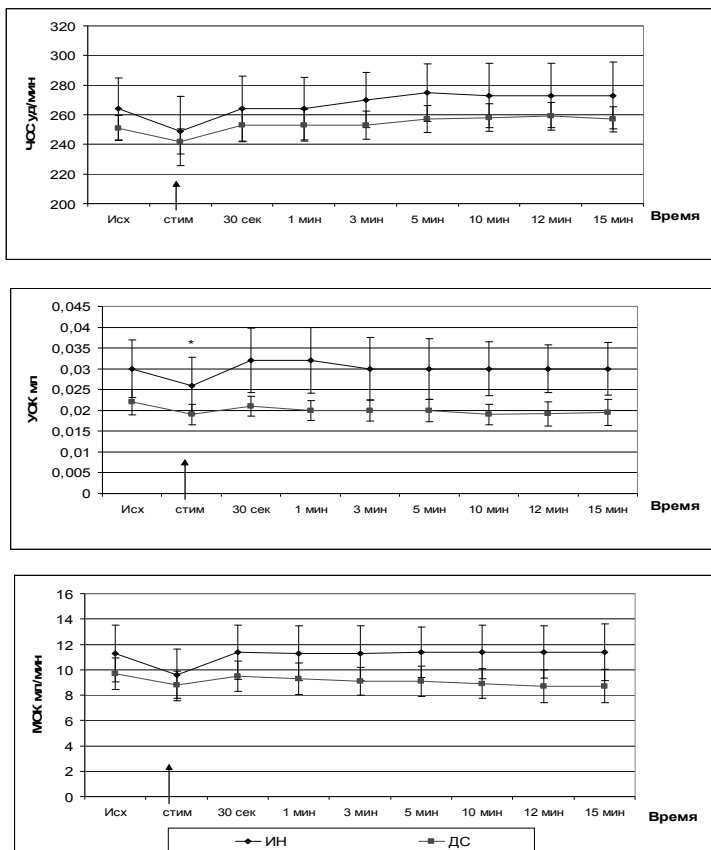


Рис. 14. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 21-дневных интактных и десимпатизированных крысят на стимуляцию БН на фоне действия обзидана

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты действия обзидана и последующим значениями.

Одномоментная двусторонняя стимуляция БН на фоне обзидана у 28-дневных ИН крысят вызывает снижение ЧСС с $310 \pm 7,8$ уд/мин до $290 \pm 7,5$ уд/мин (на 6,4%) с последующим восстановлением к 1 мин и дальнейшим повышением к 12 мин до $321 \pm 11,6$ уд/мин,

а у ДС крысят наблюдается тенденция к урежению ЧСС с $370 \pm 7,4$ уд/мин до $363 \pm 7,9$ уд/мин (на 1,8%) с восстановлением к 3 мин до исходного значения и незначительным повышением к 15 мин до $374 \pm 9,0$ уд/мин (табл. 8). Ударный объем крови снижается у ИН крысят с $0,034 \pm 0,003$ мл до $0,027 \pm 0,003$ мл (на 20,5%), ($p < 0,05$) с последующим их восстановлением к 30 с после стимуляции, а у ДС крыс — с $0,046 \pm 0,003$ мл до $0,041 \pm 0,003$ мл (на 10,8%), ($p < 0,05$) с последующим восстановлением УОК к 3 мин до исходного значения после стимуляции блуждающих нервов (табл. 9). При стимуляции БН на фоне обзидана наблюдается достоверное снижение МОК у ИН крысят с $10,7 \pm 1,0$ мл/мин до $7,7 \pm 0,9$ мл/мин (на 28,6%), ($p < 0,05$), с дальнейшим восстановлением к 3 мин эксперимента до исходного значения, у ДС крысят снижение в ответ на стимуляцию достоверности не достигает (с $17,3 \pm 1,1$ мл/мин до $14,9 \pm 1,1$ мл/мин) (на 13,8%), после стимуляции БН восстановление происходит лишь к 15 мин до исходных значений (табл. 10, рис. 15).

У 42-дневных ИН крысят двусторонняя стимуляция БН на фоне действия обзидана приводит к урежению ЧСС с $362 \pm 6,9$ уд/мин до $334 \pm 6,7$ уд/мин (на 7,4%), и после стимуляции происходит некоторое повышение к 3 мин до $360 \pm 5,3$ уд/мин и к 15 мин незначительно снижается до $358 \pm 7,2$ уд/мин. У ДС крысят снижение ЧСС происходило с $361 \pm 8,7$ уд/мин до $346 \pm 9,8$ уд/мин (на 4,1%) с последующим восстановлением к 12 мин до исходных величин (табл. 8). Стимуляция БН на фоне действия обзидана вызывает достоверное снижение УОК у ИН крысят с $0,087 \pm 0,009$ мл до $0,073 \pm 0,008$ мл (на 16%), ($p < 0,05$) с дальнейшим повышением к 5 мин до $0,097 \pm 0,009$ мл, а у ДС крысят достоверно снижается с $0,083 \pm 0,005$ мл до $0,073 \pm 0,005$ мл (на 12%) с восстановлением к 30 с до исходного значения и последующим незначительным повышением к 12 мин до $0,089 \pm 0,006$ мл (табл. 9). Одномоментная двусторонняя стимуляция БН на фоне обзидана у 42-дневных ИН крысят вызывает достоверное снижение МОК с $31,8 \pm 3,6$ мл/мин до $24,6 \pm 3,0$ мл/мин (на 22,6%), ($p < 0,05$) с последующим повышением к 15 мин до $34,8 \pm 4,0$ мл/мин, а у ДС крысят также происходит достоверное снижение МОК с $29,8 \pm 1,6$ мл/мин до $25,2 \pm 1,5$ мл/мин (на 15,4%) с дальнейшим незначительным увеличением к 3 мин до $32,4 \pm 1,7$ мл/мин и с незначительными изменениями до 15 мин (табл. 10, рис. 16).

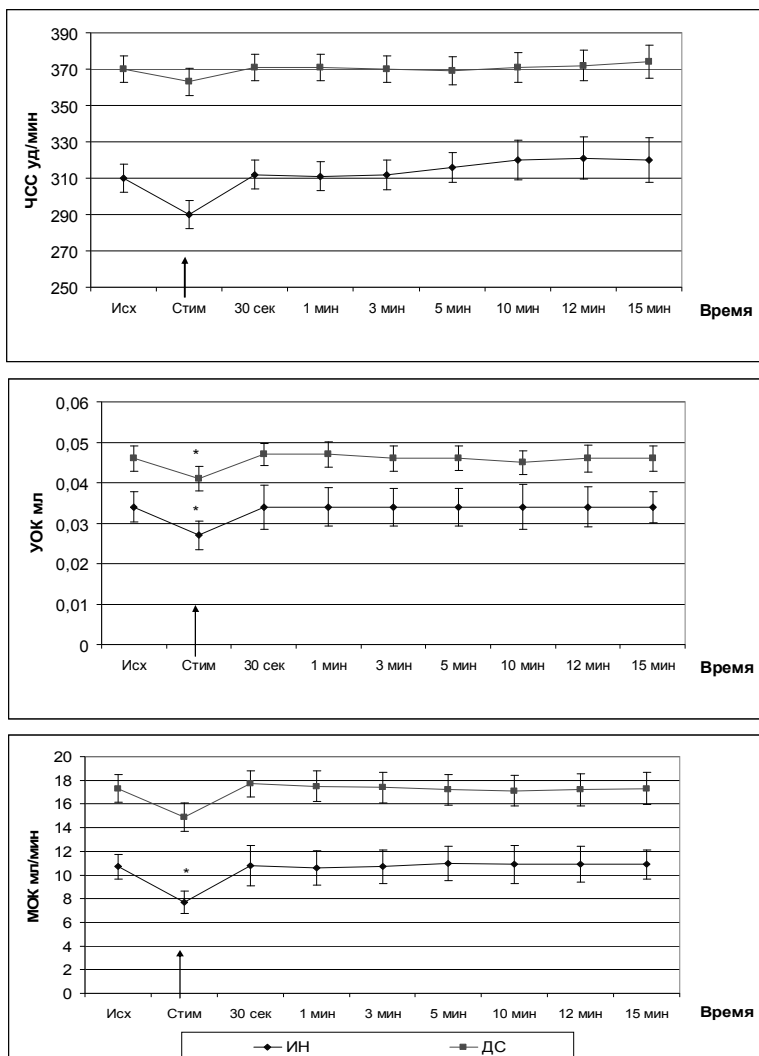


Рис. 15. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 28-дневных интактных и десимпатизированных крысят на стимуляцию БН на фоне действия обзидана

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты действия обзидана и последующим значениями.

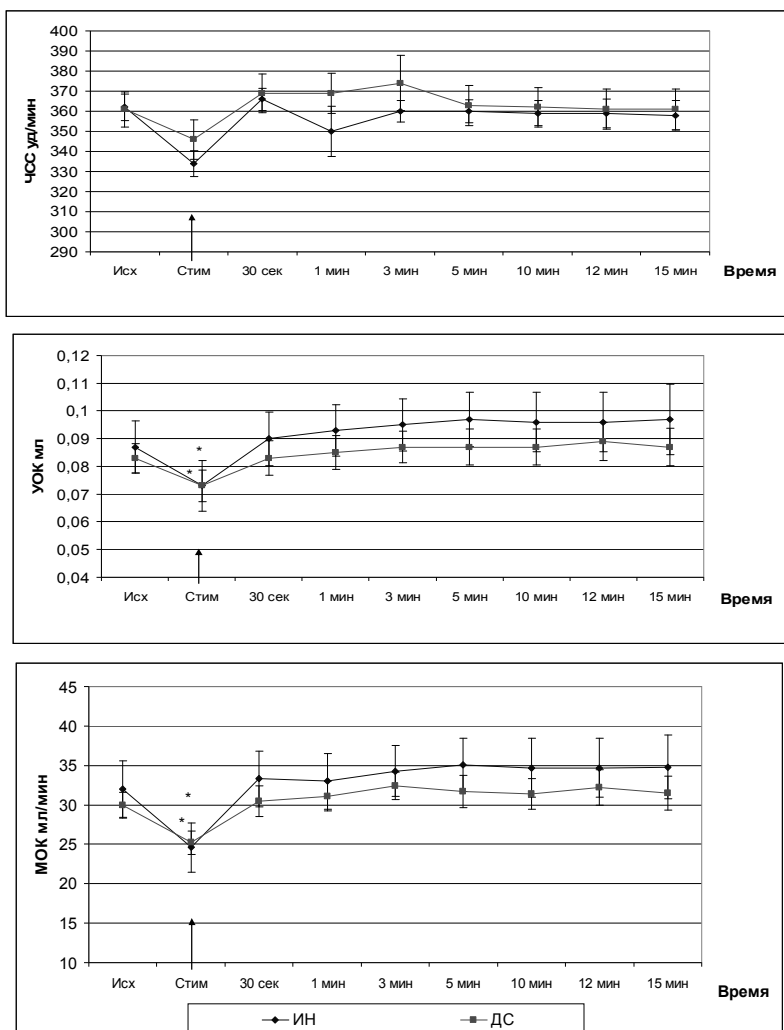


Рис. 16. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 42-дневных интактных и десимпатизированных крысят на стимуляцию БН на фоне действия обзидана

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты действия обзидана и последующим значениями.

Во время одномоментной двусторонней стимуляции БН на фоне обзидана у 70-дневных ИН крыс наблюдается кратковременное снижение ЧСС с $311 \pm 18,5$ уд/мин до $283 \pm 19,7$ уд/мин (на 9%) с дальнейшим частичным повышением к 10 мин до $318 \pm 20,1$ уд/мин, а у ДС крыс наблюдается урежение ЧСС с $321 \pm 7,9$ уд/мин до $301 \pm 10,3$ уд/мин (на 6,2%), и после стимуляции БН происходит достоверное повышение к 10 мин до $338 \pm 8,4$ уд/мин ($p < 0,05$) (табл. 8). Стимуляция БН на фоне действия обзидана приводит к достоверному снижению УОК у ИН крыс с $0,093 \pm 0,005$ мл до $0,073 \pm 0,004$ мл (на 21,5%), ($p < 0,05$) с последующим восстановлением к 5 мин до исходного значения, а у ДС крыс происходит также достоверное понижение с $0,089 \pm 0,007$ мл до $0,083 \pm 0,007$ мл (на 6,7%) с незначительным повышением к 3 мин до $0,096 \pm 0,006$ мл (табл. 9). Минутный объем кровообращения при стимуляции БН на фоне действия обзидана достоверно снижается у ИН крыс с $29,8 \pm 2,9$ мл/мин до $20,3 \pm 1,3$ мл/мин (на 31,8%) с восстановлением к 5 мин до исходного значения, а у ДС крыс МОК достоверно снижается с $28,9 \pm 2,9$ мл/мин до $25,6 \pm 3,1$ (на 11,4%) с дальнейшим достоверным повышением к 3 мин до $32,2 \pm 2,8$ мл/мин и последующим частичным понижением к 12 мин до $30,8 \pm 2,6$ мл/мин (табл. 10, рис. 17).

У 100-дневных крыс одномоментная двусторонняя стимуляция БН на фоне действия обзидана приводит к достоверному снижению ЧСС у ИН крыс с $320 \pm 3,4$ уд/мин до $261 \pm 16,3$ уд/мин (на 18,4%), ($p < 0,05$) с последующим восстановлением к 10 мин до исходного значения, а у ДС крыс происходит незначительное урежение с $380 \pm 11,1$ уд/мин до $370 \pm 8,4$ уд/мин (на 2,6%). После прекращения стимуляции БН происходит достоверное повышение ЧСС выше исходного уровня к 1 мин до $410 \pm 16,5$ уд/мин ($p < 0,05$) (табл. 8). Во время данного экспериментального вмешательства наблюдается достоверное снижение УОК у ИН крыс с $0,092 \pm 0,008$ до $0,051 \pm 0,003$ мл (на 44,5%), ($p < 0,05$), который к 3 мин восстанавливается к исходному значению, а у ДС крыс УОК на стимуляцию БН достоверно снижался с $0,104 \pm 0,004$ мл до $0,083 \pm 0,009$ мл (на 20,3%), ($p < 0,05$), к 5 мин — до $0,077 \pm 0,003$ мл ($p < 0,05$) с повышением к 12 мин до $0,088 \pm 0,004$ мл (табл. 9). При двусторонней стимуляции БН на фоне действия обзидана МОК у 100-дневных ИН крыс достоверно снижался с $31,2 \pm 4,8$ мл/мин до $21,1 \pm 0,9$ мл/мин (на 32,3%), ($p < 0,05$) с последующим незначительным повышением к 30 с до

32,7±2,4 мл/мин и некоторым снижением к 3 мин до 28,5±1,8 мл/мин с незначительными дальнейшими изменениями. А у ДС крыс МОК достоверно снижался с 42,3±2,8 мл/мин до 34,1±4,4 мл/мин (на 19,3%), и после стимуляции БН на фоне обзидана происходит достоверное понижение к 10 мин эксперимента до 32,0±0,8 мл/мин ($p < 0,05$) с дальнейшим повышением к 12 мин до 34,7±1,3 мл/мин ($p < 0,05$), что также достоверно по сравнению с исходным показателем (табл. 10, рис. 18).

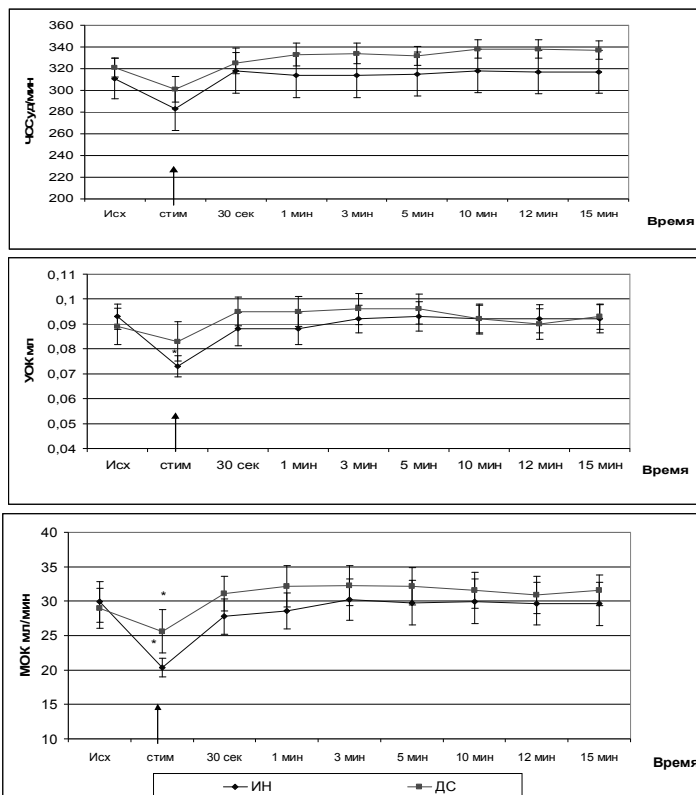


Рис. 17. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 70-дневных интактных и десимпатизированных крыс на стимуляцию БН на фоне действия обзидана

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты действия обзидана и последующим значениями.

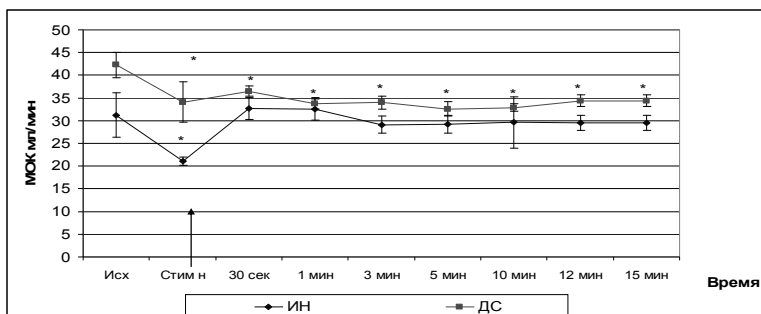
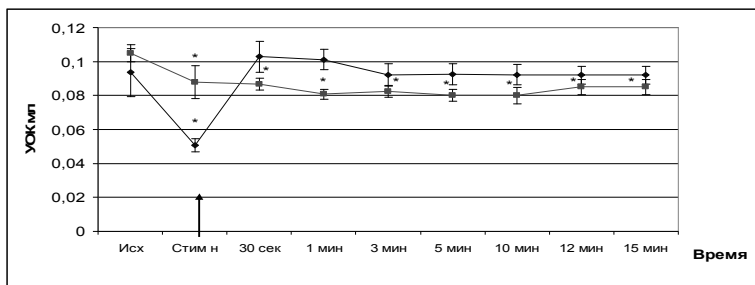
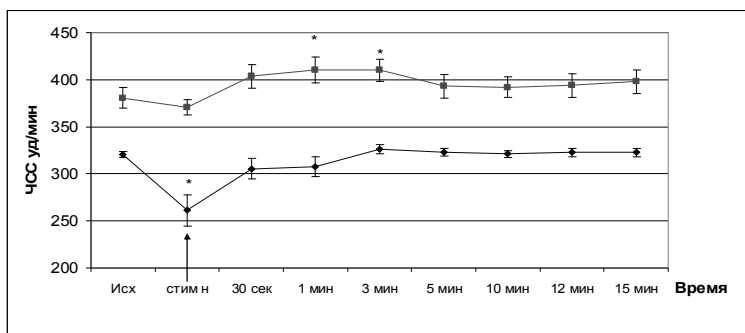


Рис. 18. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 100-дневных интактных и десимпатизированных крыс на стимуляцию БН на фоне действия обзидана

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты действия обзидана и последующим значениями.

Во время двусторонней стимуляции БН на фоне действия обзидана у взрослых 120-дневных ИН крыс наблюдается достоверное снижение ЧСС с $331 \pm 9,7$ уд/мин до $286 \pm 14,2$ уд/мин (на 13,5%), ($p < 0,05$) с последующим незначительным повышением к 30 с до $336 \pm 9,5$ уд/мин, а у ДС крыс ЧСС снижается с $358 \pm 6,9$ уд/мин до $335 \pm 7,1$ уд/мин (на 6,4%), после стимуляции БН наблюдалось незначительное повышение к 15 мин до $370 \pm 9,8$ уд/мин относительно к исходному показателю (табл. 8). Ударный объем крови в ответ на стимуляцию БН достоверно снижается у ИН крыс с $0,091 \pm 0,01$ мл до $0,065 \pm 0,007$ мл (на 31,5%), ($p < 0,05$) с восстановлением к 10 мин до исходного значения, а у ДС крыс достоверное снижение наблюдается на стимуляцию БН с $0,133 \pm 0,01$ мл до $0,112 \pm 0,01$ мл (на 15,7%), ($p < 0,05$) с восстановлением к 1 мин эксперимента до исходного значения и незначительным повышением к 15 мин до $0,140 \pm 0,02$ мл (табл. 9). Минутный объем кровообращения при действии стимуляции БН на фоне обзидана достоверно снижается у ИН крыс с $29,7 \pm 3,9$ мл/мин до $20,2 \pm 2,8$ мл/мин (на 31,9%), ($p < 0,05$) и к 1 мин незначительно повышается до $33,9 \pm 4,6$ мл/мин с последующим незначительным понижением к 15 мин до $30,2 \pm 4,4$ мл/мин, а у ДС крыс стимуляция приводит к достоверному понижению МОК с $46,7 \pm 7,6$ мл/мин до $38,5 \pm 7,1$ мл/мин (на 17,5%), ($p < 0,05$) с восстановлением к 30 сек до исходного значения и последующим незначительным повышением к 15 мин до $50,5 \pm 8,9$ мл/мин (табл. 10, рис. 19).

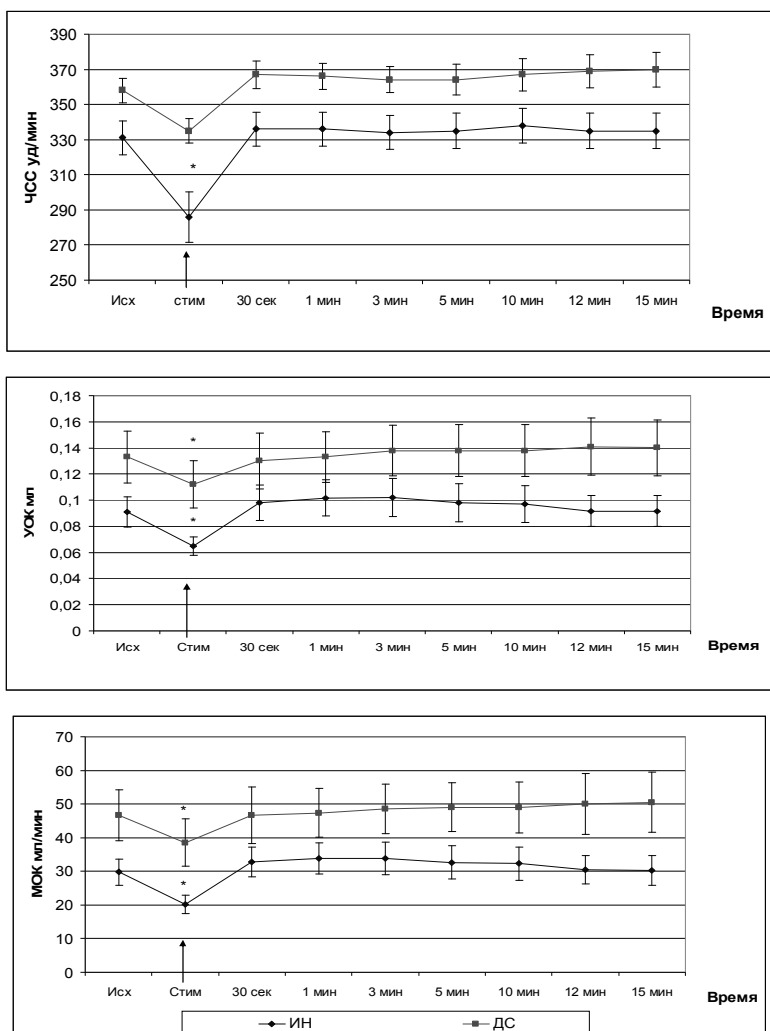


Рис. 19. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 120-дневных интактных и десимпатизированных крыс на стимуляцию БН на фоне действия обзидана

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты действия обзидана и последующим значениями.

Таблица 8

**Изменение ЧСС при стимуляции блуждающих нервов на фоне действия обзидана
у растущих интактных и десимпатизированных крысят**

Возраст (дни)	Экс. гр.	п крыс	Исх. после обзид.	Стим.	30 с	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	12 мин	15 мин
21	ИН	8	264±20,9	249 ±23,3	264±21,9	264± 21,1	270±18,7	275±19,4	273±21,7	273±21,7	274±22,6
	ДС	8	251±8,5	242±8,3	253±11,0	253±10,7	253±9,5	257±9,0	258 ±9,3	259±9,1	257±8,4
28	ИН	9	310±7,8	290±7,5	312±7,9	311±7,9	312±8,1	316±8,1	320±11,0	321±11,6	320±12,4
	ДС	10	370±7,0	363±7,5	371±7,3	371±7,2	370±7,2	369±7,5	371±8,2	372±8,3	374±9,0
42	ИН	9	362±6,5	334±6,3	366±5,5	350±12,6	360±5,3	360±5,5	359±6,2	359±7,2	358±7,2
	ДС	10	361±8,7	346±9,8	369±9,7	369±9,9	374±13,7	363±9,9	362±9,9	361±10,0	361±10,1
70	ИН	11	311±18,5	283±19,7	318±20,7	314±20,4	314±20,4	315±20,2	318±20,1	317±19,9	317±19,7
	ДС	8	321±7,9	301±10,3	325±8,7	333±13,3	334±9,2	332±8,0	338±8,4	338±7,9	337±6,9
100	ИН	10	320±3,4	261±16,3*	304±10,7	306±10,7	326±4,8	323±4,0	321±3,7	323±4,6	323±4,6
	ДС	11	380±11,1	370±8,4	403±12,6	410±16,5*	410±13,7*	393±12,0	392±12,2	394±10,7	398±12,4
120	ИН	15	331±9,7	286±14,2*	336±9,5	336±9,6	334±9,6	335±10,1	335±9,7	335±9,9	335±9,9
	ДС	18	358±6,9	335±7,1	367±7,8	366±7,5	364±7,3	364±8,7	367±9,1	369±9,3	370±9,8

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты действия обзидана и последующим значениями.

Таблица 9

**Изменение УОК при стимуляции блуждающих нервов на фоне действия обзидана
у растущих интактных и десимпатизированных крысят**

Возраст (дни)	Экс. гр.	n крыс	Исх. после 15 мин обз.	Стим.	30 с	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	12 мин	15 мин
21	ИН	8	0,032± 0,006	0,026± 0,006*	0,027± 0,007	0,027± 0,007	0,028± 0,007	0,028± 0,007	0,028± 0,006	0,028± 0,005	0,029± 0,006
	ДС	8	0,022± 0,003	0,019± 0,002	0,021± 0,002	0,020± 0,002	0,020± 0,002	0,019± 0,002	0,018± 0,002	0,019± 0,002	0,019± 0,003
28	ИН	9	0,034± 0,003	0,027± 0,003*	0,034± 0,005	0,034± 0,004	0,034± 0,004	0,034± 0,004	0,034± 0,005	0,034± 0,004	0,034± 0,003
	ДС	10	0,046± 0,003	0,041± 0,003*	0,047± 0,002	0,047± 0,003	0,046± 0,003	0,046± 0,003	0,045± 0,002	0,046± 0,003	0,046± 0,003
42	ИН	9	0,087± 0,009	0,073± 0,009*	0,090± 0,009	0,093± 0,009	0,095± 0,009	0,097± 0,009	0,096± 0,010	0,097± 0,010	0,096± 0,012
	ДС	9	0,083± 0,005	0,073± 0,005*	0,083± 0,006	0,085± 0,006	0,087± 0,005	0,087± 0,006	0,087± 0,006	0,089± 0,006	0,087± 0,006

70	ИН	9	0,093± 0,005	0,073± 0,004*	0,088± 0,006	0,091± 0,006	0,094± 0,005	0,093± 0,005	0,092± 0,005	0,092± 0,005	0,091± 0,005
	ДС	9	0,089± 0,007	0,083± 0,007	0,095± 0,005	0,095± 0,006	0,096± 0,006	0,096± 0,006	0,092± 0,005	0,090± 0,006	0,093± 0,005
100	ИН	9	0,092± 0,005	0,051± 0,003*	0,102± 0,009	0,105± 0,006	0,093± 0,006	0,091± 0,006	0,093± 0,006	0,092± 0,005	0,092± 0,005
	ДС	9	0,104± 0,004	0,083± 0,009*	0,083± 0,003*	0,082± 0,002*	0,083± 0,003*	0,077± 0,003*	0,079± 0,004*	0,088± 0,004*	0,088± 0,004*
120	ИН	9	0,091± 0,01	0,065± 0,007*	0,098± 0,01	0,101± 0,01	0,102± 0,01	0,098± 0,01	0,097± 0,01	0,091± 0,01	0,091± 0,01
	ДС	9	0,133± 0,01	0,112± 0,01*	0,130± 0,02	0,133± 0,01	0,138± 0,01	0,138± 0,01	0,138± 0,01	0,141± 0,02	0,140±0,02

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты действия обзидана и последующим значениями.

Таблица 10

**Изменение МОК при стимуляции блуждающих нервов на фоне действия обзидана
у растущих интактных и десимпатизированных крысят**

Возраст (дни)	Экс. гр.	п крыс	Исх. после 15 мин. обз.	Стим.	30 с	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	12 мин	15 мин
21	ИН	8	11,2±2,3	9,7±2,1	11,4±2,2	11,3±2,2	11,3±2,3	11,4±2,1	11,4±2,2	11,4±2,2	11,3 ±2,3
	ДС	8	9,6±1,2	8,8±1,0	9,4±1,1	9,3±1,2	9,0±1,1	9,1±1,1	8,8±1,1	8,7±1,2	8,6±1,3
28	ИН	9	10,7±1,0	7,7±0,9*	10,8±1,6	10,6±1,4	10,7±1,4	11,0±1,4	10,9±1,6	10,9±1,5	10,4±1,2
	ДС	10	17,3±1,1	14,9±1,1	17,7±1,0	17,5±1,2	17,4±1,2	17,2±1,2	17,1±1,2	17,2±1,3	17,3±1,3
42	ИН	9	31,8±3,6	24,6±3,0*	33,3±3,5	32,9±3,5	34,3±3,2	35,1±3,3	34,7±3,7	34,7±3,7	34,8±4,0
	ДС	9	29,8±1,6	25,2±1,5*	30,5±1,9	31,1±1,8	32,4±1,7	31,7±2,0	31,4±1,9	32,2±2,2	31,5±2,1
70	ИН	9	29,8±2,9	20,3±1,3*	27,7±2,5	28,5±2,6	30,1±2,9	29,7±3,2	29,9±3,2	29,6±3,1	29,6±3,1
	ДС	9	28,9±2,9	25,6±3,1*	31,0±2,4	32,1±2,9	32,2±2,8	32,1±2,7	31,6±2,6	30,8±2,6	31,5±2,2
100	ИН	9	31,2±4,8	21,1±0,9*	32,7±2,4	32,3±2,5	28,5±1,8	29,2±1,9	29,9±1,6	29,9±1,6	29,9±1,6
	ДС	9	42,3±2,8	34,1±4,4*	35,9±1,1*	33,9±1,1*	34,1±1,3*	32,9±1,6*	32,0±0,8*	34,7±1,3*	34,7±1,3*
120	ИН	9	29,7±3,9	20,2±2,8*	32,7±4,5	33,9±4,6	33,8±4,8	32,6±4,9	32,2±4,9	30,4±4,2	30,2±4,4
	ДС	9	46,7±7,6	38,5±7,1*	46,7±8,4	47,3±7,3	48,5±7,3	49,0±7,4	49,0±7,6	50,1±9,0	50,5±8,9

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты действия обзидана и последующим значениями.

Следовательно, одномоментная двусторонняя стимуляция БН на фоне действия обзидана вызывает как урежение ЧСС, так и снижение УОК и МОК крысят. Наибольшее снижение ЧСС, УОК и МОК крыс наблюдается при стимуляции БН на фоне действия обзидана, в наших исследованиях мы получили в 100-дневном возрасте у ИН крыс. При стимуляции блуждающих нервов на фоне действия обзидана у интактных крыс достоверное снижение ЧСС происходит в 100 и 120-дневном возрасте, у десимпатизированных крыс реакция практически отсутствует. После стимуляции БН на фоне действия обзидана ЧСС у ИН крыс восстанавливается в 21, 28, 100-дневном возрасте, а в 42, 70 и 120-дневном наблюдается тенденция к повышению. Ударный объем крови после стимуляции БН на фоне обзидана восстанавливается практически во всех изученных нами возрастах, а у 21 и 42-дневных крысят наблюдается незначительное повышение. Минутный объем кровообращения у ИН крыс после одномоментной двусторонней стимуляции БН восстанавливается у 21, 28, 70-дневных животных, у 42 и 120-дневных наблюдалось частичное повышение, а у 100-дневных — понижение.

У десимпатизированных крысят после одномоментной двусторонней стимуляции БН восстановление ЧСС происходит в 28, 42-дневном возрасте, а во всех остальных изученных нами возрастах ЧСС повышается. Ударный объем крови у ДС крысят после стимуляции БН на фоне обзидана восстанавливался в 28, 42 и 120-дневном возрасте. Во всех остальных изученных нами возрастах УОК сохранялся на более высоком уровне по сравнению с исходными показателями. Минутный объем кровообращения восстанавливается после стимуляции БН на фоне обзидана в 28 и 120-дневном возрасте, в 21 и 100-дневном происходило незначительное понижение МОК у десимпатизированных животных и в 28 и 70-дневном возрасте происходит повышение.

3.5. Влияние одномоментной двусторонней стимуляции блуждающих нервов на сердечную деятельность крыс, растущих в условиях гипокинезии

В доступной нам литературе исследований о становлении влияний блуждающих нервов на деятельность сердца растущего организма в условиях гипокинезии мы не нашли, и поэтому, на наш взгляд, данная серия экспериментов представит научный интерес.

При одномоментной двусторонней стимуляции БН у 28-дневных ИН крысят наблюдается достоверное снижение ЧСС с $449 \pm 4,7$ уд/мин до $374 \pm 23,7$ уд/мин (на 16,7%), ($p < 0,05$) с последующим восстановлением к 10 мин, а у ГК крысят — с $461 \pm 3,2$ уд/мин до 388 ± 12 уд/мин (на 15,8%), ($p < 0,05$) с последующим постепенным восстановлением к 15 мин до $452 \pm 8,3$ уд/мин (табл. 11). Одномоментная двусторонняя стимуляция БН вызывает достоверное снижение УОК у интактных крысят с $0,029 \pm 0,004$ мл до $0,022 \pm 0,003$ мл (на 24,1%), ($p < 0,05$) с последующим восстановлением к 3 мин, а у гипокинезированных крысят — с $0,035 \pm 0,005$ мл до $0,024 \pm 0,003$ мл (на 20%), ($p < 0,05$) с восстановлением к 30 с до исходного значения (табл. 12). При одномоментной двусторонней стимуляции происходит снижение МОК у интактных крысят с $12,9 \pm 1,8$ мл/мин до $8,3 \pm 1,3$ мл/мин (на 35,6%), ($p < 0,05$), восстановление происходит постепенно к 12 мин. У гипокинезированных крысят также происходит достоверное снижение МОК с $16,3 \pm 2,5$ мл/мин до $9,9 \pm 1,4$ мл/мин (на 39,2%), ($p < 0,05$) с последующим его повышением к 30 с (табл. 13, рис. 20).

Стимуляция обоих блуждающих нервов у 42-дневных интактных крысят приводит к достоверному урежению ЧСС с $444 \pm 4,2$ уд/мин до $397 \pm 11,9$ уд/мин (на 10,5%), ($p < 0,05$) с последующим восстановлением к 3 мин, у гипокинезированных крысят — с $456 \pm 7,2$ уд/мин до $401 \pm 9,5$ уд/мин (на 12,06%), ($p < 0,05$) с последующим повышением к 1 мин до $478 \pm 15,9$ уд/мин, и в дальнейшем к 15 мин наблюдается некоторое снижение ЧСС до $467 \pm 13,7$ уд/мин (табл. 11).

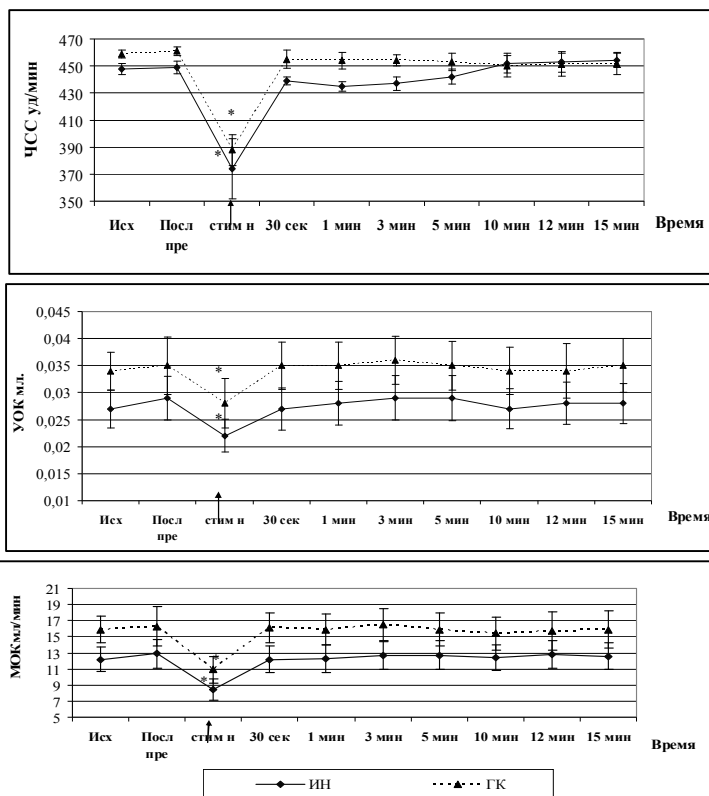


Рис. 20. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 28-дневных гипокинезированных и интактных крысят на стимуляцию блуждающих нервов

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после препаровки и последующим значениями.

Одномоментная двусторонняя стимуляция БН приводит к достоверному понижению УОК у интактных крысят с $0,066 \pm 0,003$ мл до $0,043 \pm 0,002$ мл (на 34,8%), ($p < 0,05$) с повышением УОК к 5 мин до $0,074 \pm 0,007$ мл и незначительным снижением к 15 мин до $0,070 \pm 0,005$ мл. А у гипокинезированных крысят произошло достоверное снижение с $0,076 \pm 0,005$ мл до $0,054 \pm 0,004$ мл (на 28,9%) ($p < 0,05$), и в дальнейшем к 1 мин наблюдается восстановление УОК до $0,065 \pm 0,009$ мл, после чего УОК повышается к 15 мин до $0,081 \pm 0,005$ (табл. 12). При односторонней стимуляции

обоих БН происходит снижение МОК у интактных крысят с $29,5 \pm 1,8$ мл/мин до $17,1 \pm 1,3$ мл/мин (на 42%), ($p < 0,05$), далее происходит повышение к 5 мин до $32,8 \pm 3,5$ мл/мин с дальнейшим незначительным снижением к 15 мин до $31,3 \pm 2,4$ мл/мин, у гипокинезированных крысят происходит достоверное снижение на стимуляцию БН с $34,7 \pm 2,4$ мл/мин до $22,0 \pm 2,7$ мл/мин (на 36,5%), ($p < 0,05$) с последующим достоверным повышением к 12 мин до $37,8 \pm 2,7$ мл/мин ($p < 0,05$) (табл. 13, рис. 21).

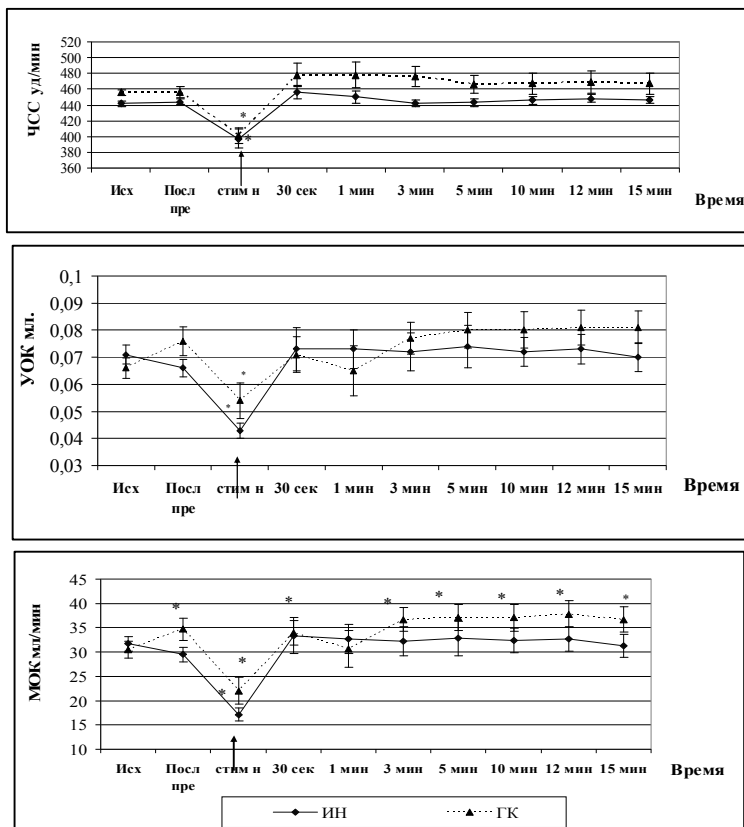


Рис. 21. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 42-дневных гипокинезированных и интактных крысят на стимуляцию блуждающих нервов

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после препаровки и последующим значениями.

Одномоментная двусторонняя стимуляция БН у 70-дневных интактных крыс вызывает достоверное снижение ЧСС с $401 \pm 8,1$ уд/мин до $323 \pm 20,0$ уд/мин (на 19,4%), ($p < 0,05$) с восстановлением к 30 с, и у гипокинезированных крыс — с $399 \pm 10,8$ уд/мин до $338 \pm 10,7$ уд/мин (на 15,2%), ($p < 0,05$) с дальнейшим повышением ЧСС к 3 мин до $435 \pm 8,7$ уд/мин и незначительным снижением к 15 мин до $424 \pm 8,9$ уд/мин (табл. 11). Ударный объем крови в ответ на стимуляцию БН также достоверно снижается: у интактных крыс с $0,075 \pm 0,004$ мл до $0,056 \pm 0,006$ мл (на 25,3%), ($p < 0,05$) с дальнейшим увеличением к 1 мин до $0,080 \pm 0,007$ мл по сравнению с исходным значением, а у гипокинезированных крыс — с $0,068 \pm 0,005$ мл до $0,041 \pm 0,00$ мл (на 39,7%), ($p < 0,05$) (табл. 12). Минутный объем кровообращения достоверно снижается в ответ на стимуляцию обоих БН у интактных крыс с $29,9 \pm 1,6$ мл/мин до $18,7 \pm 2,6$ мл/мин (на 37,4%), ($p < 0,05$) с последующим восстановлением к 10 мин, и у гипокинезированных крыс — с $27,4 \pm 2,5$ мл/мин до $13,9 \pm 1,4$ мл/мин (на 49,2%), ($p < 0,05$) с дальнейшим повышением к 3 мин до $29,6 \pm 2,6$ мл/мин и последующим восстановлением до исходного значения к 12 мин (табл. 13, рис. 22).

В 100-дневном возрасте одномоментная стимуляция обоих БН приводит к достоверному снижению ЧСС: у интактных крыс с $373 \pm 5,1$ уд/мин до $301 \pm 20,8$ уд/мин (на 19,3%), ($p < 0,05$) с последующим восстановлением к 1 мин, и у гипокинезированных крыс — с $426 \pm 7,2$ уд/мин до $376 \pm 14,6$ уд/мин (на 11,7%), ($p < 0,05$) с восстановлением к 30 с (табл. 11). При одномоментной стимуляции обоих БН наблюдается достоверное снижение УОК у интактных крыс — с $0,117 \pm 0,008$ мл до $0,060 \pm 0,004$ мл (на 48,7%), ($p < 0,05$) с повышением к 1 мин до $0,105 \pm 0,007$ мл и к 10 мин до $0,095 \pm 0,006$ мл, а у гипокинезированных крыс — с $0,116 \pm 0,005$ мл до $0,049 \pm 0,005$ мл (на 57,7%), ($p < 0,05$), а к 3 мин восстанавливается, после этого к 15 мин волнообразно меняется (табл. 12). Одномоментная стимуляция БН вызывала достоверное снижение МОК у интактных крыс с $45,7 \pm 3,4$ мл/мин до $18,7 \pm 3,6$ мл/мин (на 59%), ($p < 0,05$) с увеличением к 12 мин до $34,3 \pm 3,6$ мл/мин, и у гипокинезированных крыс — с $31,6 \pm 2,5$ мл/мин до $18,4 \pm 2,1$ мл/мин (на 41,7%), ($p < 0,05$) с последующим повышением к 1 мин до $29,0 \pm 2,9$ мл/мин и к 3 мин до $33,5 \pm 2,4$ мл/мин, также дальнейшим

снижением до 10 мин до $25,3 \pm 3,0$ мл/мин и частичным повышением к 15 мин до $32,8 \pm 3,1$ мл/мин (табл. 13, рис. 23).

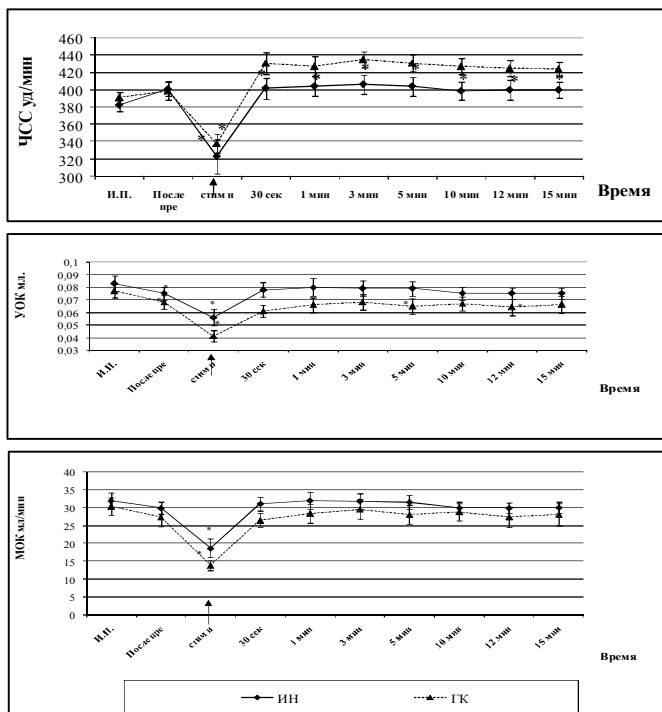


Рис. 22. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 70-дневных гипокинезированных и интактных крыс на стимуляцию блуждающих нервов

Примечание: * — разница достоверна ($p < 0,05$) между исходным после препаровки и последующим значениями.

Одномоментная двусторонняя стимуляция БН у взрослых 120-дневных интактных крыс вызывает достоверное урежение сердцебиений с $383 \pm 8,1$ уд/мин до $334 \pm 19,4$ уд/мин (на 12,7%), ($p < 0,05$) с частичным восстановлением до $387 \pm 10,1$ уд/мин, а у гипокинезированных крыс — с $370 \pm 6,0$ уд/мин до $309 \pm 10,5$ уд/мин (на 16,4%), ($p < 0,05$) с увеличением к 5 мин до $400 \pm 8,7$ уд/мин и дальнейшим постепенным урежением к 15 мин до $378 \pm 6,9$ уд/мин (табл. 11). Ударный объем крови достоверно снижается на двустороннюю стимуляцию БН у интактных крыс — с $0,09 \pm 0,01$ мл

до $0,061 \pm 0,005$ мл (на 32,2%), ($p < 0,05$) с восстановлением к 3 мин и снижением к 10 мин до $0,087 \pm 0,01$ мл и у гипокинезированных крыс — с $0,098 \pm 0,01$ мл до $0,066 \pm 0,01$ мл (на 32,6%), ($p < 0,05$) и восстановлением к 30 с (табл. 12). При стимуляции БН наблюдалось достоверное снижение МОК у интактных крыс с $35,3 \pm 4,5$ мл/мин до $25,6 \pm 1,8$ мл/мин (на 27,4%), ($p < 0,05$) с восстановлением к 1 мин и последующим снижением к 15 мин до $33,8 \pm 5,0$ мл и у гипокинезированных крыс — с $35,7 \pm 4,5$ мл/мин до $19,7 \pm 3,2$ мл (на 44,8%), ($p < 0,05$) с увеличением МОК к 3 мин до $38,1 \pm 4,8$ мл/мин и урежением к 12 мин до $35,9 \pm 4,0$ мл/мин с последующим увеличением к 15 мин до $36,4 \pm 4,2$ мл/мин (табл. 13, рис. 24).

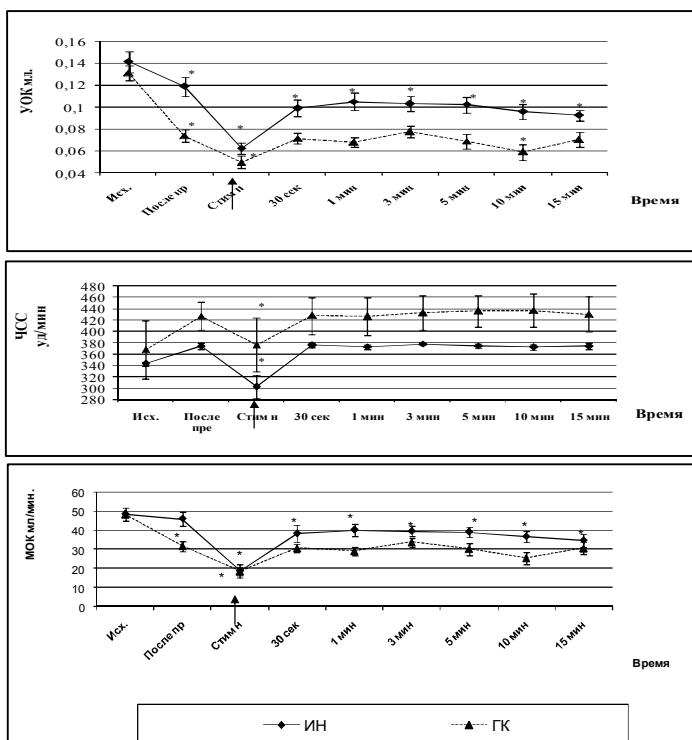


Рис. 23. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 100-дневных гипокинезированных и интактных крыс на стимуляцию блуждающих нервов

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после препаровки и последующим значениями.

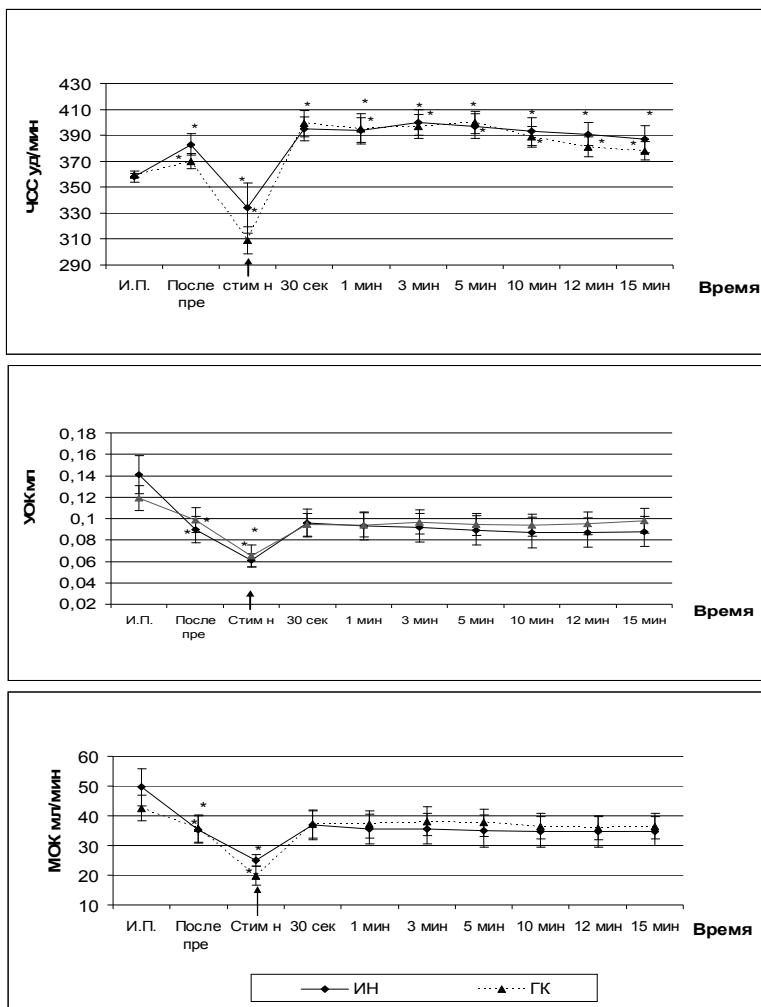


Рис. 24. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 120-дневных гипокинезированных и интактных крыс на стимуляцию блуждающих нервов

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после препаровки и последующим значениями.

Таблица 11

**Изменение ЧСС при стимуляции блуждающих нервов у растущих интактных
и гипокинезированных крысят**

Возраст (дни)	Экс. гр.	п крыс	Исх.	После преп.	Стим.	30 с	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	12 мин	15 мин
28	ИН	9	448±4,0	449±4,7	374±23,7*	439±2,8	435±3,6	437±5,1	442±5,5	452±7,2	453±7,4	454±5,2
	ГК	10	459±2,8	461±3,2	388±12,0*	455±6,9	454±6,1	454±4,1	453±6,4	450±7,9	451±8,2	452±8,3
42	ИН	9	442±3,8	444±4,2	397±11,9*	456±8,8	450±7,5	442±4,2	443±4,5	446±4,6	448±5,0	446±4,5
	ГК	9	456±3,8	456±7,2	401±9,5 *	478±14,6	478±15,9	476±12,3	466±11,0	467±13,7	469±14,3	467±13,5
70	ИН	11	382±6,2	401±8,1	323±20,0*	402±11,9	404±11,6	406±10,8	404±10,9	399±10,4	400±10,9	400±9,7
	ГК	11	392±6,3	399±10,8	338±10,7*	431±12,5*	427±11,5*	435±8,7*	431±9,6*	427±9,1*	425±8,9*	424±8,8*
100	ИН	10	342±3,1	373±5,1	301±20,8*	375±4,3	372±4,2	377±2,0	374±4,0	372±4,6	374±5,3	374±5,3
	ГК	10	367±16,2	426±7,2	376±14,6*	427±9,7	426±10,1	432±9,1	435±8,3	436±8,8	430±9,1	430±9,1
120	ИН	15	358±4,4	383±8,1	334±19,4*	395±9,3*	394±9,5*	400±10,2*	397±9,5*	391±10,6*	391±9,1*	387±10,1
	ГК	17	359±1,6	370±6,0	309±10,5*	399±10,2*	395±11,6*	397±9,1*	400±8,7*	389±7,9*	381±7,6	378±6,9

Примечание: * — достоверность различий ($p < 0,05$) между исходным после препаровки и последующим значениями.

Таблица 12

**Изменение УОК при стимуляции блуждающих нервов у растущих интактных
и гипокинезированных крысят**

Возраст (дни)	Экс. гр.	п крыс	Исх.	После преп.	Стим.	30 с	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	12 мин	15 мин
28	ИН	9	0,027±0,003	0,029± 0,004	0,022± 0,003*	0,027± 0,003	0,028± 0,004	0,029± 0,004	0,029± 0,004	0,027± 0,003	0,028± 0,003	0,028± 0,003
	ГК	10	0,034±0,003	0,035± 0,005	0,028± 0,003*	0,035± 0,004	0,035± 0,004	0,036± 0,004	0,035± 0,004	0,034± 0,004	0,034± 0,005	0,035± 0,004
42	ИН	9	0,071± 0,003	0,066± 0,003	0,043± 0,002*	0,073± 0,008	0,073± 0,007	0,072± 0,006	0,074± 0,007	0,072± 0,005	0,073± 0,005	0,070± 0,005
	ГК	9	0,066± 0,003	0,076± 0,005	0,054± 0,006*	0,071± 0,006	0,065± 0,009	0,077± 0,005	0,080± 0,006	0,080± 0,006	0,081± 0,006	0,079± 0,005
70	ИН	11	0,083± 0,005	0,075± 0,004*	0,056± 0,006*	0,078± 0,005	0,080± 0,007	0,079± 0,006	0,079± 0,005	0,075± 0,005	0,075± 0,004	0,075± 0,004
	ГК	11	0,077± 0,005	0,068± 0,005 *	0,041± 0,004*	0,061± 0,004 *	0,066± 0,005	0,068± 0,006	0,065± 0,006*	0,067± 0,005	0,064± 0,006*	0,066± 0,006
100	ИН	10	0,141± 0,009	0,117± 0,008*	0,06± 0,004*	0,094± 0,007*	0,105± 0,007*	0,103± 0,007*	0,103± 0,007*	0,095± 0,006*	0,095± 0,006*	0,096± 0,004*
	ГК	10	0,130± 0,006	0,116± 0,005*	0,049± 0,005*	0,071± 0,004	0,067± 0,004	0,077± 0,005	0,068± 0,006	0,058± 0,007	0,070± 0,006	0,070± 0,006

120	ИН	15	0,140± 0,01	0,090± 0,01*	0,061± 0,005*	0,096± 0,01	0,093± 0,01	0,091± 0,01	0,089± 0,01	0,087± 0,01	0,087± 0,01	0,087± 0,01
	ГК	17	0,119± 0,01	0,098± 0,01*	0,066± 0,01*	0,094± 0,01	0,093± 0,01	0,096± 0,01	0,094± 0,01	0,094± 0,01	0,095± 0,01	0,097± 0,01

Примечание: * — достоверность различий ($p < 0,05$) между исходным после препаровки и последующим значениями.

Таблица 13

**Изменение МОК при стимуляции блуждающих нервов у растущих интактных
и гипокинезированных крысят**

Возраст (дни)	Экс. гр.	n крыс	Исх.	После преп.	Стим.	30 с	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	12 мин	15 мин
28	ИН	9	12,2±1,5	12,9±1,8	8,3±1,3*	12,2±1,6	12,3±1,7	12,7±1,7	12,7±1,7	12,4±1,5	12,8±1,6	12,6±1,6
	ГК	10	15,9±1,7	16,3±2,5	9,9±1,6*	16,0±1,8	15,9±1,9	16,5±2,0	15,9±2,0	15,4±2,0	15,7±2,4	15,9±2,3
42	ИН	9	31,7±1,4	29,5±1,4	17,1±1,3*	33,4±3,7	32,7±3,0	32,2±3,0	32,8±3,5	32,4±2,5	32,7±2,5	31,3±2,4
	ГК	9	30,5±1,8	34,7±2,4*	22,0±2,7*	33,9±2,5*	30,7±3,7	36,7±2,4*	37,1±2,7*	37,1±2,7*	37,8±2,7*	36,7±2,6*
70	ИН	11	32±2,2	29,9±1,6	18,7±2,6*	31,1±2,0	32,0±2,4	31,8±2,1	31,6±1,9	30,0±1,7	29,9±1,4	30,0±1,5
	ГК	11	30,4±2,4	27,4±2,5	13,9±1,4*	26,4±1,9	28,4±2,6	29,6±2,6	28,2±2,6	28,8±2,4	27,4±2,8	28,1±3,0
100	ИН	10	48,7±0,7	45,7±3,4	18,7±3,6*	38,1±4,4*	40,5±3,2*	39,2±2,6*	38,7±2,6*	36,3±2,8*	34,3±3,6*	35,3±2,4*
	ГК	10	48,1±3,2	31,6±2,5*	18,4±2,1*	30,4±2,1	29,0±2,1	33,5±2,4	30,1±3,1	25,3±3,0	30,4±3,1	32,8±3,1
120	ИН	15	49,6±6,2	35,3±4,5*	25,6±1,8*	36,8±5,0	35,4±4,9	35,5±5,1	34,9±5,4	34,0±5,2	34,0±5,0	33,8±5,0
	ГК	17	42,6±4,3	35,7±4,5*	19,7±3,2*	37,1±4,4	37,1±4,6	38,1±4,8	37,7±4,5	36,4±4,3	35,9±4,0	36,4±4,2

Примечание: * — достоверность различий ($p < 0,05$) между исходным после препаровки и последующим значениями.

Исходя из вышеизложенного, можно сказать, что одномоментная двусторонняя стимуляция БН вызывает урежение ЧСС, УОК и МОК крыс у всех исследуемых нами возрастов. При этом наибольший процент снижения ЧСС в ответ на действие одномоментной двусторонней стимуляции БН наблюдалось у 70 и 100-дневных интактных крыс, чем у гипокинезированных, а наиболее выраженное снижение УОК на стимуляцию обоих БН происходит у 100-дневных гипокинезированных и интактных крыс.

3.6. Изменение частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения при введении обзидана растущим крысам в условиях гипокинезии

Для исследования возрастных особенностей роли β -адренорецепторов в регуляции деятельности сердца в постнатальном онтогенезе нами была проделана серия экспериментов на крысах с введением обзидана.

Введение 28-дневным крысятам обзидана вызывает постепенное достоверное снижение ЧСС у интактных крысят с $454 \pm 5,2$ уд/мин до $310 \pm 7,8$ уд/мин (на 31,7%), ($p < 0,05$) к 15 мин, а у гипокинезированных крысят — с $452 \pm 8,3$ уд/мин до $310 \pm 13,6$ уд/мин (на 31,4%), ($p < 0,05$) (табл. 14). Ударный объем крови в момент введения обзидана достоверно повышался у интактных крысят с $0,028 \pm 0,003$ мл до $0,036 \pm 0,004$ мл (на 21,4%), ($p < 0,05$), к 12 мин после этого незначительно снизился, а у гипокинезированных крысят УОК увеличился с $0,035 \pm 0,004$ мл до $0,041 \pm 0,006$ мл к 15 мин эксперимента (на 17,1%), ($p < 0,05$) (табл. 15). Введение обзидана 28-дневным крысятам приводит к достоверному понижению МОК у интактных крысят с $12,6 \pm 1,6$ мл/мин до $10,4 \pm 1,0$ мл/мин (на 17,4%), ($p < 0,05$), а у гипокинезированных крысят происходит незначительное повышение МОК с $15,9 \pm 2,3$ мл/мин до $16,3 \pm 2,5$ мл/мин (на 2,5%) с дальнейшим достоверным снижением к 12 мин до $12,8 \pm 1,8$ мл/мин (на 21,4%), ($p < 0,05$) (рис. 25, табл. 16).

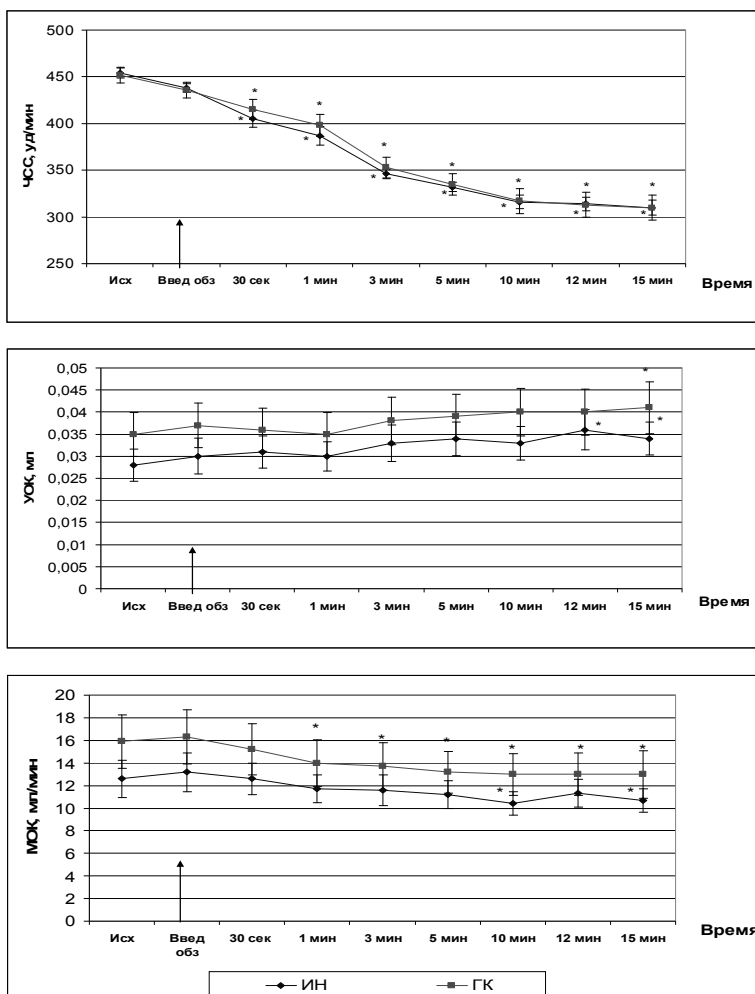


Рис. 25. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 28-дневных гипокинезированных и интактных крысят на введение обидана

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты стимуляции и последующим значениями.

Введение блокатора β -адренорецепторов обидана 42-дневным крысятам приводит к достоверному урежению ЧСС у интактных

с $446 \pm 4,8$ уд/мин до $362 \pm 6,9$ уд/мин (на 18,8%), ($p < 0,05$) к 15 мин эксперимента и у гипокинезированных крысят — с $467 \pm 13,5$ уд/мин до $348 \pm 11,7$ уд/мин к 10 мин (на 25,4%), ($p < 0,05$) (табл. 14). Ударный объем крови у интактных крысят достоверно повышается с $0,070 \pm 0,005$ мл до $0,088 \pm 0,006$ мл к 5 мин (на 25,7%), ($p < 0,05$) и у гипокинезированных крысят с $0,079 \pm 0,005$ мл до $0,096 \pm 0,004$ мл к 15 мин эксперимента (на 21,5%), ($p < 0,05$) (табл. 15). Минутный объем кровообращения у интактных крысят незначительно повышается с $31,3 \pm 2,4$ мл/мин до $33,8 \pm 2,4$ мл/мин к 1 мин, далее наблюдаются незначительные изменения, а у гипокинезированных крысят МОК незначительно повышается с $36,7 \pm 2,6$ мл/мин до $37,5 \pm 2,5$ мл/мин и в дальнейшем понижается к 1 мин до $31,2 \pm 3,2$ мл/мин (на 14,9%), с повышением к 15 мин до $33,5 \pm 1,3$ мл/мин (рис. 26, табл. 16).

После внутривенной инъекции обзидана ЧСС у 70-дневных интактных крыс достоверно уменьшилась к 15 мин с $400 \pm 9,7$ уд/мин до $311 \pm 18,5$ уд/мин (на 22,2%), ($p < 0,05$) и у гипокинезированных крыс — с $424 \pm 8,4$ уд/мин до $299 \pm 8,8$ уд/мин к 15 мин (на 29,4%), ($p < 0,05$) (табл. 14). Введение обзидана приводит к достоверному увеличению УОК к 10 мин у ИН крыс с $0,075 \pm 0,004$ до $0,093 \pm 0,004$ мл (на 24%), ($p < 0,05$) с последующим незначительным снижением к 15 мин и у гипокинезированных крыс — с $0,066 \pm 0,006$ до $0,081 \pm 0,006$ мл к 10 мин (на 22,7%), ($p < 0,05$) и дальнейшим незначительным снижением к 15 мин до $0,078 \pm 0,007$ мл с $0,071 \pm 0,006$ мл (табл. 15). При введении обзидана происходит частичное повышение МОК у интактных крыс с $30,0 \pm 1,5$ мл/мин до $32,6 \pm 2,0$ мл/мин с последующим понижением к 10 мин до $29,4 \pm 2,5$ мл/мин (на 9,8%), а у гипокинезированных крыс МОК достоверно снижался с $28,1 \pm 3,0$ мл/мин до $24,2 \pm 3,0$ мл/мин к 15 мин (на 13,8%), ($p < 0,05$) (рис. 27, табл. 16).

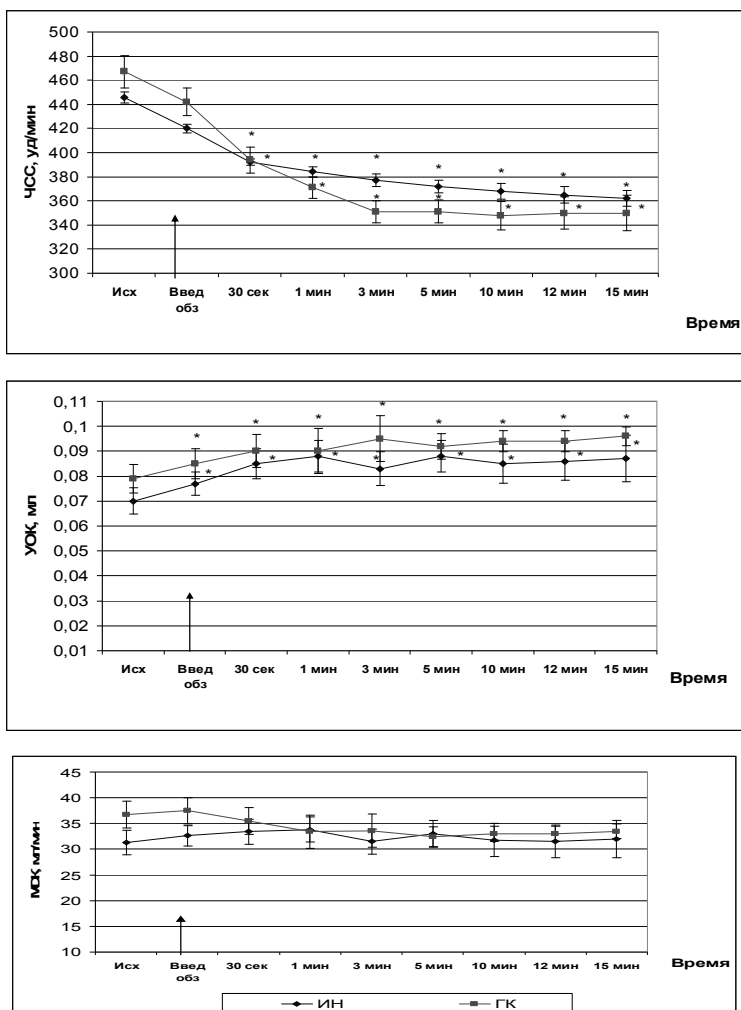


Рис. 26. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 42-дневных гипокинезированных и интактных крысят на введение обзидана

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты стимуляции и последующим значениями.

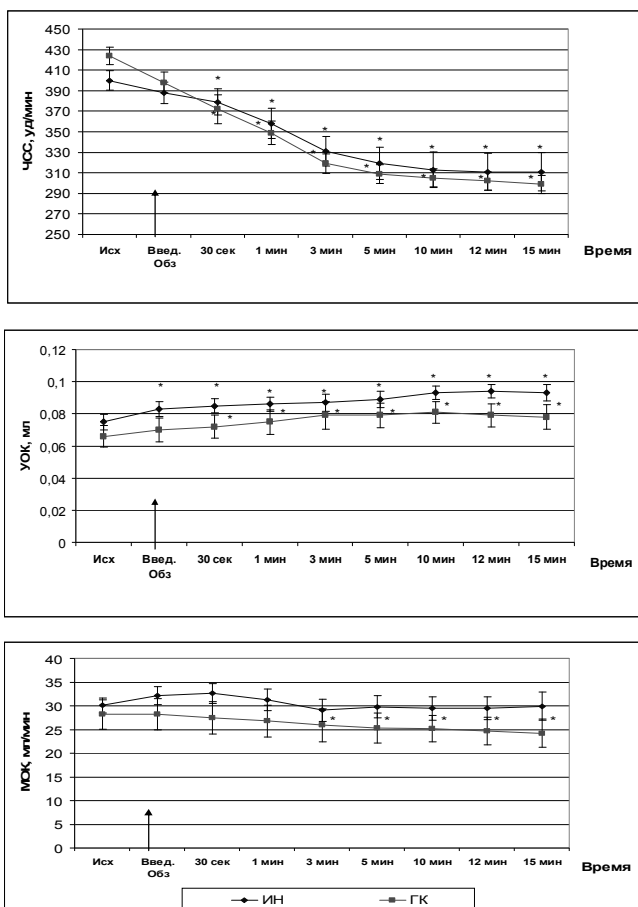


Рис. 27. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 70-дневных гипокинезированных и интактных крыс на введение обзидана

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты стимуляции и последующим значениями.

У 100-дневных интактных крыс внутривенное введение обзидана вызывает достоверное снижение ЧСС с $374 \pm 5,3$ уд/мин до $320 \pm 3,3$ уд/мин к 15 мин (на 14,4%), ($p < 0,05$), а у гипокинезированных крыс — с $430 \pm 9,1$ уд/мин до $329 \pm 6,7$ уд/мин к 12 мин (на 23,4%), ($p < 0,05$) (табл. 14). Ударный объем крови в ответ

на введение обзидана у intactных крыс снижается с $0,096 \pm 0,004$ мл до $0,092 \pm 0,005$ мл к 10 мин (на 4,1%), у гипокинезированных крыс наблюдается достоверное повышение УОК к 10 мин эксперимента с $0,070 \pm 0,006$ мл до $0,103 \pm 0,004$ мл (на 47,1%), ($p < 0,05$), далее УОК не меняется до 15 мин (табл. 15). Минутный объем кровообращения у intactных крыс повышается с $35,3 \pm 2,4$ мл/мин до $37,5 \pm 3,4$ мл/мин с последующим понижением к 12 мин до $31,2 \pm 4,8$ мл/мин (на 16,8%), у гипокинезированных крыс — с $32,8 \pm 3,1$ мл/мин до $36,3 \pm 1,6$ мл/мин к 5 мин (на 10,6%), ($p < 0,05$) с незначительными последующими изменениями (рис. 28, табл. 16).

Введение блокатора β -адренорецепторов обзидана взрослым 120-дневным intactным крысам вызывает постепенное достоверное урежение ЧСС с $390 \pm 10,6$ уд/мин до $331 \pm 9,7$ уд/мин до 12 мин (на 15,1%), ($p < 0,05$) и у гипокинезированных крыс — с $378 \pm 7,2$ уд/мин до $303 \pm 5,0$ уд/мин к 15 мин (на 19,8%), ($p < 0,05$) (табл. 14). После введения обзидана УОК у intactных крыс незначительно повышается с $0,087 \pm 0,01$ мл до $0,095 \pm 0,01$ мл к 10 мин (на 9,1%) и остается постоянным, а у гипокинезированных крыс — с $0,097 \pm 0,01$ мл до $0,103 \pm 0,01$ мл к 12 мин (на 6,1%) (табл. 15). Минутный объем кровообращения на введение обзидана у intactных крыс снижается с $33,8 \pm 5,0$ мл/мин до $29,7 \pm 3,9$ мл/мин (на 12,1%), а у гипокинезированных крыс происходит достоверное понижение с $36,4 \pm 4,3$ мл/мин до $30,9 \pm 3,3$ мл/мин к 15 мин (на 15,1%), ($p < 0,05$) (рис. 29, табл. 16).

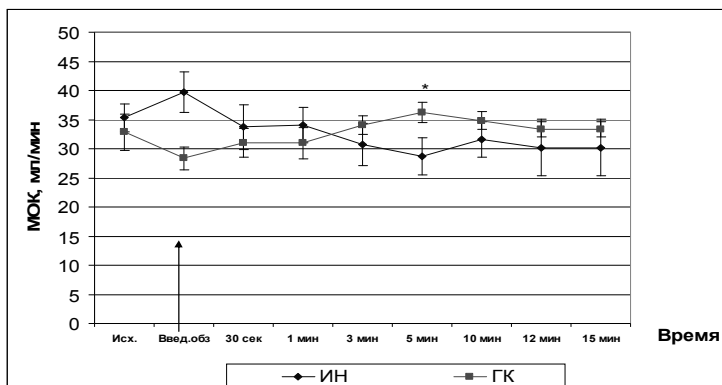
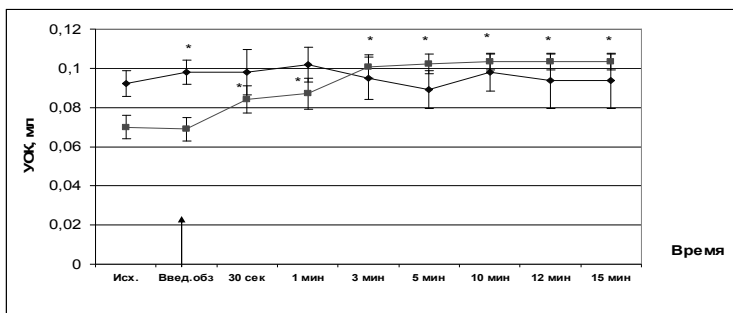
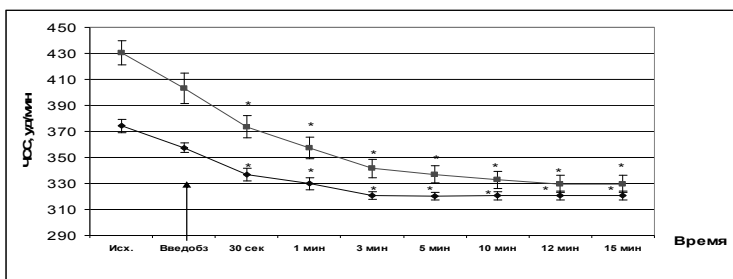


Рис. 28. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 100-дневных гипокинезированных и интактных крыс на введение обзидана

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты стимуляции и последующим значениями.

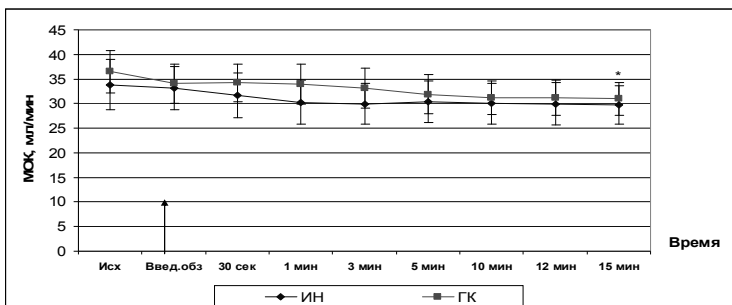
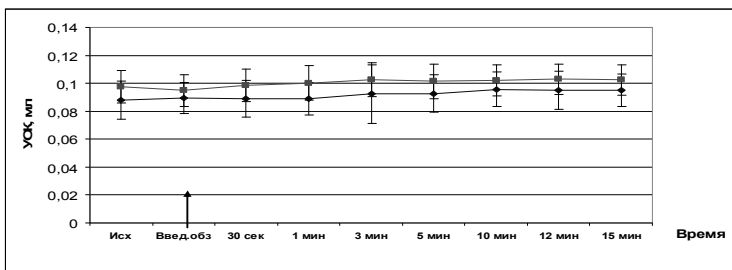
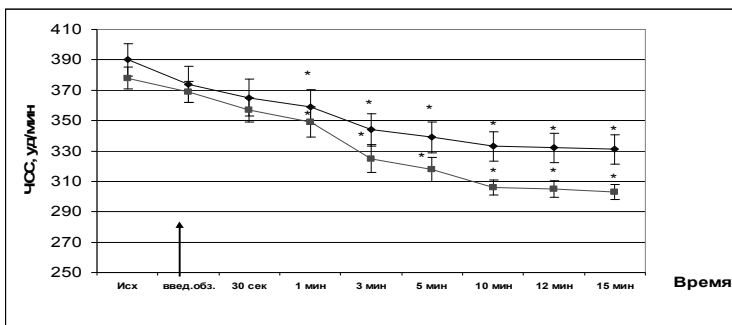


Рис. 29. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 120-дневных гипокинезированных и интактных крыс на введение обзидана

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты стимуляции и последующим значениями.

Таблица 14

Изменение ЧСС при введении обзидана растущим интактным и гипокинезированным крысам

Возраст (дни)	Экс. гр.	n крыс	Исход. после 15 мин. стим. БН	Введение обзидана	30 с	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	12 мин	15 мин
28	ИН	9	454±5,2	438±4,7	405±8,9*	387±10,0*	346±5,1*	332±4,9*	316±7,4*	314±7,1*	310±7,8*
	ГК	10	452±8,3	436±8,5	415±10,8*	398±11,7*	353±11,0*	335±11,4*	317±13,3*	313±13,3*	310±13,6*
42	ИН	9	446±4,8	420±3,8	392±2,7*	384±3,9*	377±5,1*	372±5,2*	368±6,3 *	365±6,6 *	362±6,9 *
	ГК	9	467±13,5	442±11,5	394±10,7*	371±8,8*	351±9,2*	351±9,4*	348±11,7*	350±13,5*	350±14,7*
70	ИН	11	400±9,7	388±10,4	379±12,8*	358±14,8*	331±14,5*	319±15,7*	313±17,5*	311±17,8*	311±18,5*
	ГК	11	424±8,8	398±9,9	372±14,0*	349±11,5*	319±9,2 *	309±9,1 *	305±8,7 *	302±8,7 *	299±8,8 *
100	ИН	10	374±5,3	357±3,8	335±5,0 *	328±4,5 *	320±2,9 *	320±3,0 *	378±11,0*	320±3,1 *	320±3,4 *
	ГК	10	430±9,1	403±11,6	373±8,5 *	357±8,4 *	341±6,9 *	337±6,7 *	332±6,3 *	329±6,6 *	329±6,7 *
120	ИН	15	390±10,6	374±11,8	365±12,0	359±11,6*	344±10,6*	339±10,0*	333±9,7*	332±9,6*	331±9,7*
	ГК	17	378±6,9	369±6,9	357±8,0	349±9,7 *	325±9,3 *	318±8,0 *	306±5,1*	305±5,3*	303±5,0*

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты стимуляции БН и последующим значениями.

Таблица 15

Изменение УОК при введении обзидана растущим интактным и гипокинезированным крысам

Возраст (дни)	Экс. гр.	п крыс	Исход. после 15 мин стим. БН	Введение обзидана	30 с	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	12 мин	15 мин
28	ИН	9	0,028± 0,003	0,030± 0,004	0,031± 0,003	0,030± 0,003	0,033± 0,004	0,034± 0,003	0,033± 0,003	0,036± 0,004*	0,034± 0,003*
	ГК	10	0,035± 0,004	0,037± 0,005	0,036± 0,004	0,035± 0,004	0,038± 0,005	0,039± 0,005	0,040± 0,005	0,040± 0,005	0,041± 0,005*
42	ИН	9	0,070± 0,005	0,077± 0,004*	0,085± 0,006*	0,088± 0,006*	0,083± 0,006*	0,088± 0,006*	0,085± 0,007*	0,086± 0,007*	0,087± 0,009*
	ГК	9	0,079± 0,005	0,085± 0,005*	0,090± 0,006*	0,090± 0,009*	0,095± 0,009*	0,092± 0,005*	0,094± 0,004*	0,094± 0,004*	0,096± 0,003*
70	ИН	11	0,075± 0,004	0,083± 0,004*	0,085± 0,004*	0,086± 0,004*	0,087± 0,005*	0,089± 0,004*	0,093± 0,004*	0,094± 0,004*	0,093± 0,005*
	ГК	11	0,066± 0,006	0,070± 0,007	0,072± 0,007*	0,075± 0,007*	0,079± 0,008*	0,079± 0,007*	0,081± 0,006*	0,079± 0,007*	0,078± 0,007*
100	ИН	10	0,096± 0,004	0,051± 0,003*	0,102± 0,009	0,105± 0,006	0,093± 0,006	0,091± 0,006	0,093± 0,006	0,092± 0,005	0,092± 0,005
	ГК	10	0,070± 0,006	0,069± 0,006	0,084± 0,007*	0,087± 0,008*	0,10± 0,006*	0,102± 0,005*	0,103± 0,004*	0,103± 0,004*	0,103± 0,004*

120	ИН	15	0,087±0,01	0,089±0,01	0,089±0,01	0,085±0,01	0,092±0,02	0,092±0,01	0,095±0,01	0,095±0,01	0,095±0,01
	ГК	17	0,097±0,01	0,094±0,01	0,098±0,01	0,10±0,01	0,102±0,01	0,101±0,01	0,102±0,01	0,103±0,01	0,102±0,01

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты стимуляции БН и последующим значениями.

Таблица 16

Изменение МОК при введении обзидана растущим интактным и гипокинезированным крысам

Возраст (дни)	Экс. гр.	п крыс	Исход. после 15 мин стим. БН	Введение обзидана	30 с	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	12 мин	15 мин
28	ИН	9	12,6±1,6	13,6±1,7	12,6±1,4	11,7±1,2	11,6±1,3	11,2±1,2	10,4±1,0*	11,3±1,2	10,7±1,0*
	ГК	10	15,9±2,3	16,3±2,4	15,2±2,2	14,0±2,0*	13,7±2,1*	13,2±1,8*	13,0±1,8*	12,8±1,8*	12,9±2,1*
42	ИН	9	31,3±2,4	32,6±1,9	33,4±2,4	33,8±2,4	31,5±2,4	32,9±2,5	31,8±3,2	31,5±3,1	31,8±3,6
	ГК	9	36,7±2,6	37,5±2,5	35,5±2,5	31,2±3,2	32,6±3,2	32,4±1,9	32,8±1,4	33,0±1,4	33,5±1,3
70	ИН	11	30,0±1,5	32,2±1,8	32,6±2,0	31,2±2,3	29,0±2,3	29,8±2,2	29,4±2,5	29,4±2,4	29,8±2,9
	ГК	11	28,1±3,0	28,2±3,2	27,4±3,4	26,8±3,3	25,9±3,4*	25,3±3,1*	25,2±2,7*	24,6±2,9*	24,2±3,0*
100	ИН	10	35,3±2,4	37,5±3,4	33,0±3,8	34,4±3,0	30,2±3,6	28,7±3,1	31,6±3,0	31,2±4,8	31,2±4,8
	ГК	10	32,8±3,1	28,3±1,9	30,9±2,4	30,9±2,6	34,0±1,6	36,2±1,7*	34,8±1,4	33,3±1,2	33,3±1,2
120	ИН	15	33,8±5,0	33,1±4,3	31,7±4,5	30,2±4,4	29,9±4,1	30,3±4,2	30,0±4,1	29,9±4,3	29,7±3,9
	ГК	17	36,4±4,2	34,0±3,9	34,2±3,8	33,9±4,0	33,0±4,0	31,8±3,9	31,2±3,4	31,2±3,5	30,9±3,3*

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты стимуляции БН и последующим значениями.

Таким образом, сравнительный анализ реакции показателей деятельности сердца гипокинезированных животных на введение неспецифического блокатора β -адренорецепторов обзидана показал, что с 21 до 120-дневного возраста происходит снижение ЧСС и увеличение УОК крыс всех изученных нами возрастов. Однако, наиболее выраженное урежение ЧСС происходило у интактных крысят в 21-дневном возрасте, а у гипокинезированных крысят — в 28-дневном возрасте. Наибольший процент повышения УОК происходил у интактных крысят в 21-дневном возрасте, а у гипокинезированных крыс — в 100-дневном возрасте, когда происходило также повышение УОК крыс. Наибольшее понижение МОК у интактных крысят происходит в 28-дневном возрасте, а у гипокинезированных крыс — в 120-дневном возрасте. Однако, у гипокинезированных крыс в 100-дневном возрасте на введение обзидана к 5 минуте наблюдалось достоверное повышение МОК.

3.7. Динамика частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения на стимуляцию блуждающих нервов на фоне действия обзидана у гипокинезированных крысят

Одномоментная стимуляция обоих БН на фоне действия обзидана у 28-дневных ИН крысят вызывает кратковременное снижение ЧСС с $310 \pm 7,8$ уд/мин до $290 \pm 7,5$ уд/мин (на 6,4%) с последующим восстановлением к 1 мин и повышением к 12 мин до $321 \pm 11,6$ уд/мин, а у ГК крысят происходит понижение ЧСС с $310 \pm 13,6$ уд/мин до $283 \pm 11,0$ уд/мин (на 8,7%) с восстановлением к 5 мин и незначительным повышением к 15 мин до $315 \pm 15,5$ уд/мин (табл. 17). Стимуляция БН на фоне обзидана приводит к достоверному снижению УОК у ИН крысят с $0,034 \pm 0,003$ мл до $0,027 \pm 0,003$ мл (на 20,5%), ($p < 0,05$) и у ГК крысят — с $0,041 \pm 0,006$ мл до $0,035 \pm 0,005$ мл (на 14,6%), ($p < 0,05$) с восстановлением к 30 с в обеих группах крысят (табл. 18). При действии стимуляции БН на фоне обзидана наблюдается достоверное снижение МОК у ИН крысят с $10,7 \pm 1,0$ мл/мин до $7,7 \pm 0,9$ мл/мин (на 28,6%), ($p < 0,05$) с дальнейшим восстановлением к 3 мин, у ГК крыс — с $12,9 \pm 2,2$ мл/мин до $10,3 \pm 1,9$ мл/мин (на 20,1%),

($p < 0,05$) с восстановлением к 30 с и незначительным повышением к 5 мин до $13,7 \pm 2,2$ мл/мин (табл. 19, рис. 30).

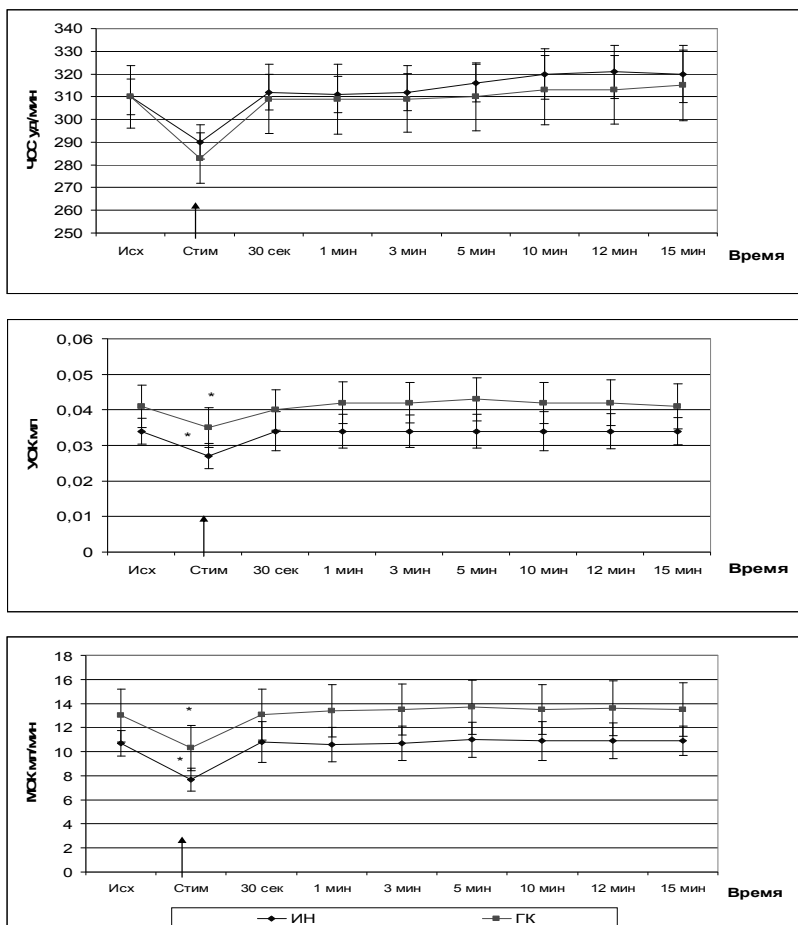


Рис. 30. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 28-дневных гипокинетизированных и интактных крысят на стимуляцию БН на фоне действия обзидана

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты действия обзидана и последующим значениями.

В 42-дневном возрасте одномоментная двусторонняя стимуляция БН на фоне действия обзидана приводит к снижению ЧСС крысят с $362 \pm 6,9$ уд/мин до $334 \pm 6,3$ уд/мин (на 7,4%) с дальнейшим некоторым повышением к 3 мин до $360 \pm 5,3$ уд/мин и незначительным снижением к 15 мин до $358 \pm 7,2$ уд/мин, у ГК крысят — с $350 \pm 14,7$ уд/мин до $321 \pm 15,5$ уд/мин (на 8,2%) с последующим незначительным повышением к 15 мин до $365 \pm 14,8$ уд/мин (табл. 17). При стимуляции БН на фоне действия обзидана наблюдается достоверное снижение УОК у ИН крысят с $0,087 \pm 0,009$ мл до $0,073 \pm 0,009$ мл (на 16%), ($p < 0,05$) с повышением к 5 мин до $0,097 \pm 0,009$ мл, а у ГК крысят — с $0,096 \pm 0,003$ мл до $0,077 \pm 0,004$ мл (на 19,7%), ($p < 0,05$) с последующим восстановлением к 30 с и дальнейшим незначительным повышением к 3 мин до $0,101 \pm 0,003$ мл (табл. 18). Стимуляция обоих БН на фоне действия обзидана у 42-дневных ИН крысят вызывает достоверное снижение МОК с $31,8 \pm 3,6$ мл/мин до $24,6 \pm 3,0$ мл/мин (на 22,6%), ($p < 0,05$) с повышением к 15 мин до $34,8 \pm 4,0$ мл/мин, у ГК крысят также происходит достоверное снижение с $33,5 \pm 1,4$ мл/мин до $24,9 \pm 1,9$ мл/мин (на 25,6%) с дальнейшим достоверным повышением к 3 мин до $35,6 \pm 1,2$ мл/мин ($p < 0,05$) (табл. 19, рис. 31).

Одномоментная двусторонняя стимуляция БН на фоне обзидана у 70-дневных ИН крыс вызывает кратковременное снижение ЧСС с $311 \pm 18,5$ уд/мин до $283 \pm 19,7$ уд/мин (на 9%) с дальнейшим частичным повышением к 10 мин до $318 \pm 20,1$ уд/мин, а у ГК крыс — с $299 \pm 8,8$ уд/мин до $276 \pm 8,3$ уд/мин (на 7,6%), ($p < 0,05$) и незначительным повышением к 1 мин до $305 \pm 10,3$ уд/мин (табл. 17). При стимуляции БН на фоне действия обзидана просходит достоверное снижение УОК у ИН крыс с $0,093 \pm 0,005$ мл до $0,073 \pm 0,004$ мл (на 21,5%), ($p < 0,05$) с последующим восстановлением к 5 мин, а у ГК крыс — с $0,078 \pm 0,007$ мл до $0,059 \pm 0,005$ мл (на 24,3%), ($p < 0,05$) с последующим восстановлением к 12 мин (табл. 18). Минутный объем кровообращения в ответ на стимуляцию БН на фоне действия обзидана достоверно снижается у ИН крыс с $29,8 \pm 2,9$ мл/мин до $20,3 \pm 1,3$ мл/мин (на 31,8%), ($p < 0,05$) с восстановлением к 5 мин, а у ГК крыс МОК достоверно снижается с $24,2 \pm 3,0$ мл/мин до $17,0 \pm 1,6$ мл/мин (на 29,7%) с дальнейшим

частичным восстановлением до исходного значения (табл. 19, рис. 32).

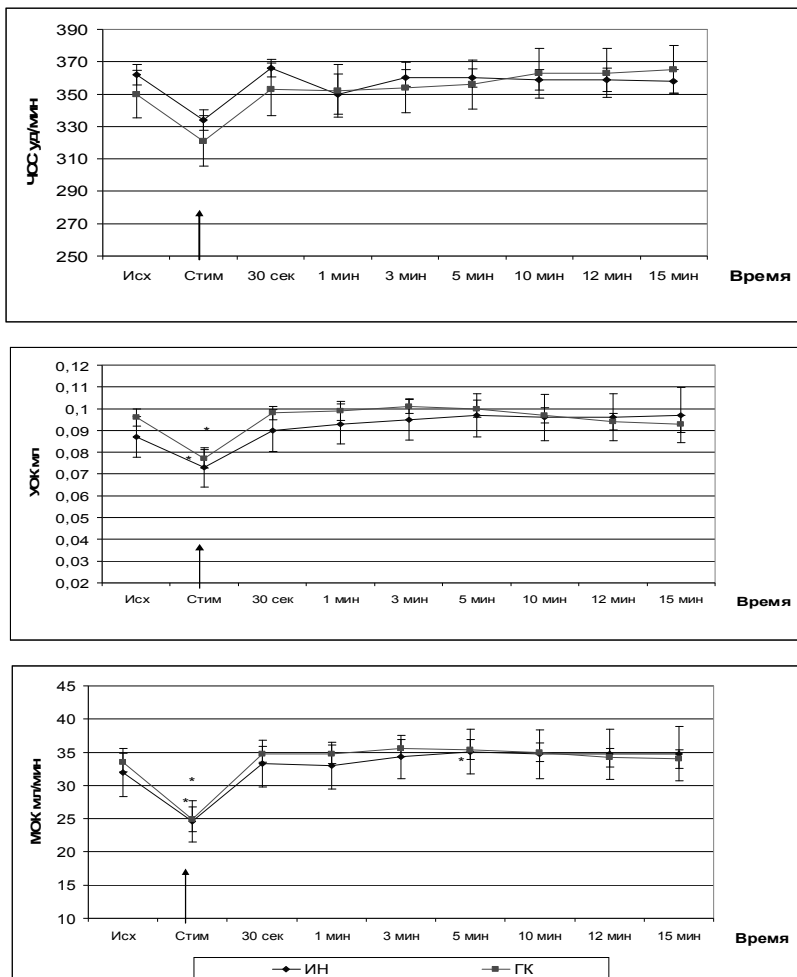


Рис. 31. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 42-дневных гипокинезированных и интактных крысят на стимуляцию БН на фоне действия обзидана

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты действия обзидана и последующим значениями.

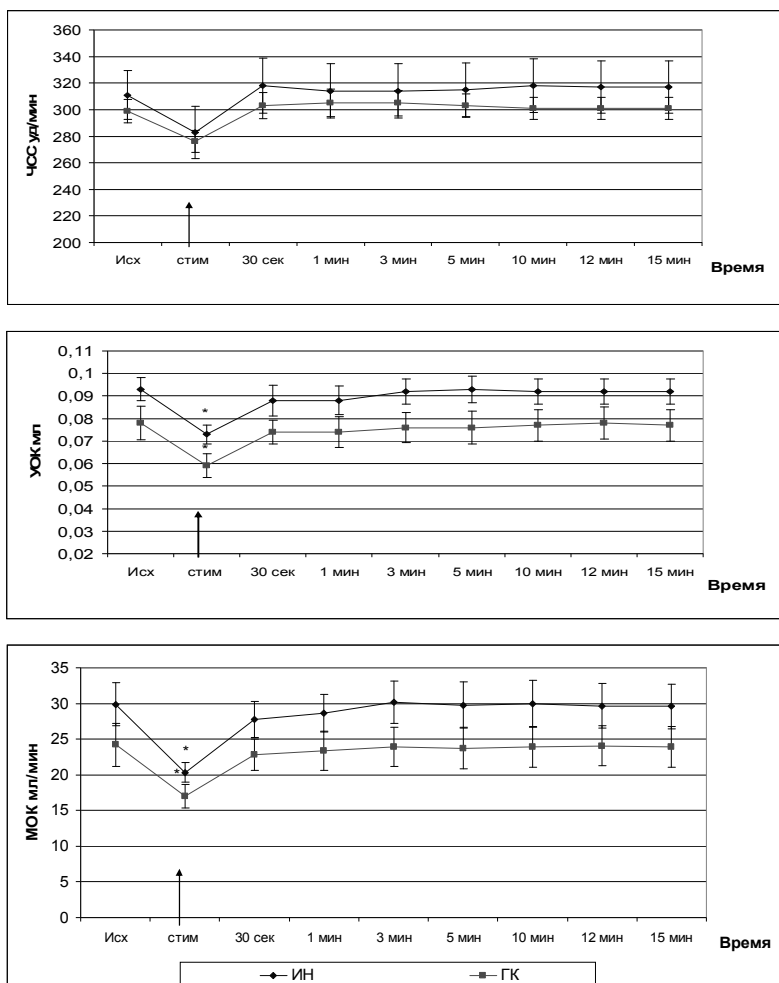


Рис. 32. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 70-дневных гипокинетизированных и интактных крыс на стимуляцию БН на фоне действия обзидана

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты действия обзидана и последующим значениями.

В 100-дневном возрасте одномоментная двусторонняя стимуляция БН на фоне обзидана приводит к достоверному снижению ЧСС у ИН крыс с $320 \pm 3,4$ уд/мин до $261 \pm 16,3$ уд/мин (на 18,4%),

($p < 0,05$) с восстановлением к 10 мин до исходного значения, а у ГК крыс — с $329 \pm 5,9$ уд/мин до $299 \pm 9,8$ уд/мин (на 9,1%), восстановление ЧСС у них наблюдается к 30 с и к 12 мин — незначительное увеличение до $335 \pm 8,0$ уд/мин (табл. 17). В момент стимуляции БН на фоне действия обзидана наблюдается достоверное снижение УОК у ИН крыс с $0,092 \pm 0,008$ мл до $0,051 \pm 0,003$ мл (на 44,5%), ($p < 0,05$), который к 3 мин восстанавливается к исходному значению, а у ГК крыс — с $0,103 \pm 0,004$ мл до $0,069 \pm 0,005$ мл (на 33%), ($p < 0,05$), который достоверно повышается к 12 мин до $0,116 \pm 0,010$ мл (табл. 18). При одномоментной двусторонней стимуляции БН на фоне действия обзидана МОК у 100-дневных ИН крыс достоверно снижался с $31,2 \pm 4,8$ мл/мин до $21,1 \pm 0,9$ мл/мин (на 32,3%), ($p < 0,05$) с последующим незначительным повышением к 30 с до $32,7 \pm 2,4$ мл/мин, частичным снижением к 3 мин до $28,5 \pm 1,8$ мл/мин с незначительными дальнейшими изменениями, а у ГК крыс — с $33,3 \pm 1,1$ мл/мин до $23,8 \pm 2,2$ мл/мин (на 28,5%) и незначительным повышением к 10 мин эксперимента до $37,4 \pm 2,3$ мл/мин (табл. 19, рис. 33).

Стимуляция БН на фоне действия обзидана у взрослых 120-дневных крыс вызывает достоверное снижение ЧСС: у ИН — с $331 \pm 9,7$ уд/мин до $286 \pm 14,2$ уд/мин (на 13,5%), ($p < 0,05$) с последующим незначительным повышением к 30 с до $336 \pm 9,5$ уд/мин, а у ГК — с $303 \pm 5,0$ уд/мин до $274 \pm 7,8$ уд/мин (на 9,5%), с последующим незначительным повышением к 30 с до $315 \pm 5,5$ уд/мин (табл. 17). Ударный объем крови в ответ на стимуляцию БН достоверно снижается у ИН крыс с $0,091 \pm 0,01$ мл до $0,065 \pm 0,007$ мл (на 31,5%), ($p < 0,05$) с восстановлением к 10 мин до исходного значения, а у ГК крыс — с $0,102 \pm 0,01$ мл до $0,073 \pm 0,009$ мл (на 28,4%), ($p < 0,05$) с восстановлением к 10 мин эксперимента до исходного значения (табл. 18). Стимуляция БН на фоне действия обзидана приводит к достоверному урежению МОК у ИН крыс с $29,7 \pm 3,9$ мл/мин до $20,2 \pm 2,8$ мл/мин (на 31,9%), ($p < 0,05$) и к 1 мин незначительно повышается до $33,9 \pm 4,6$ мл/мин с последующим незначительным понижением к 15 мин до $30,2 \pm 4,4$ мл/мин, а у ГК крыс — с $30,9 \pm 3,3$ мл/мин до $19,9 \pm 3,0$ мл/мин (на 35,5%), ($p < 0,05$) с последующим достоверным повышением к 5 мин до $34,5 \pm 3,9$ мл/мин ($p < 0,05$) и дальнейшими незначительными изменениями до 15 мин эксперимента (табл. 19, рис. 34).

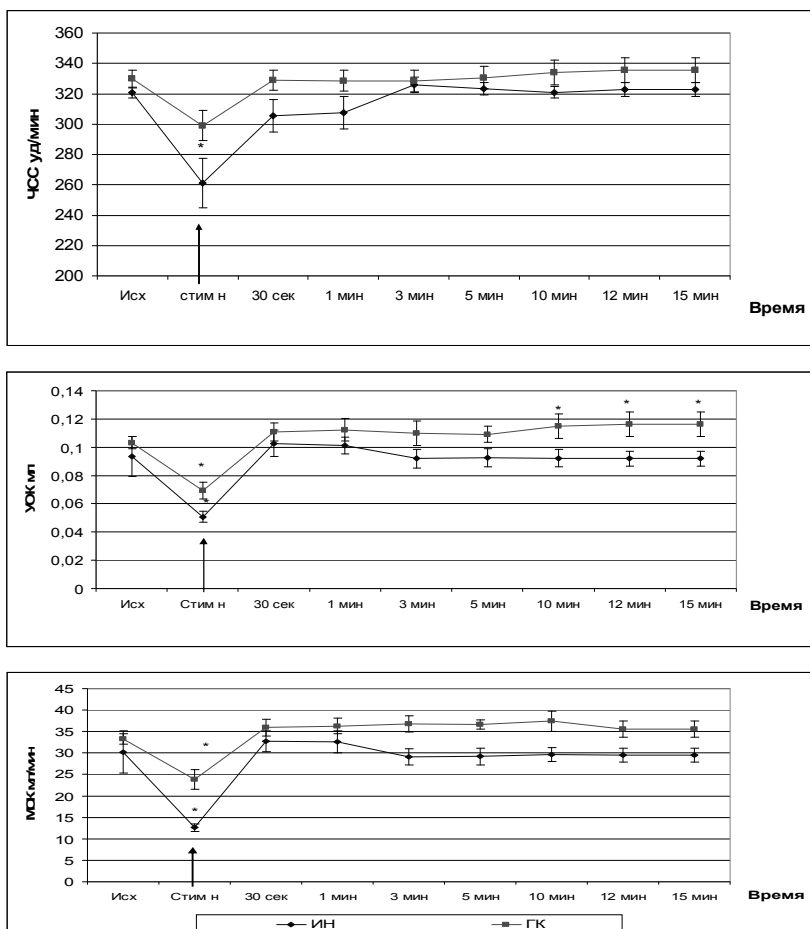


Рис. 33. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 100-дневных гипокинезированных и интактных крысят на стимуляцию БН на фоне действия обзидана

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты действия обзидана и последующим значениями.

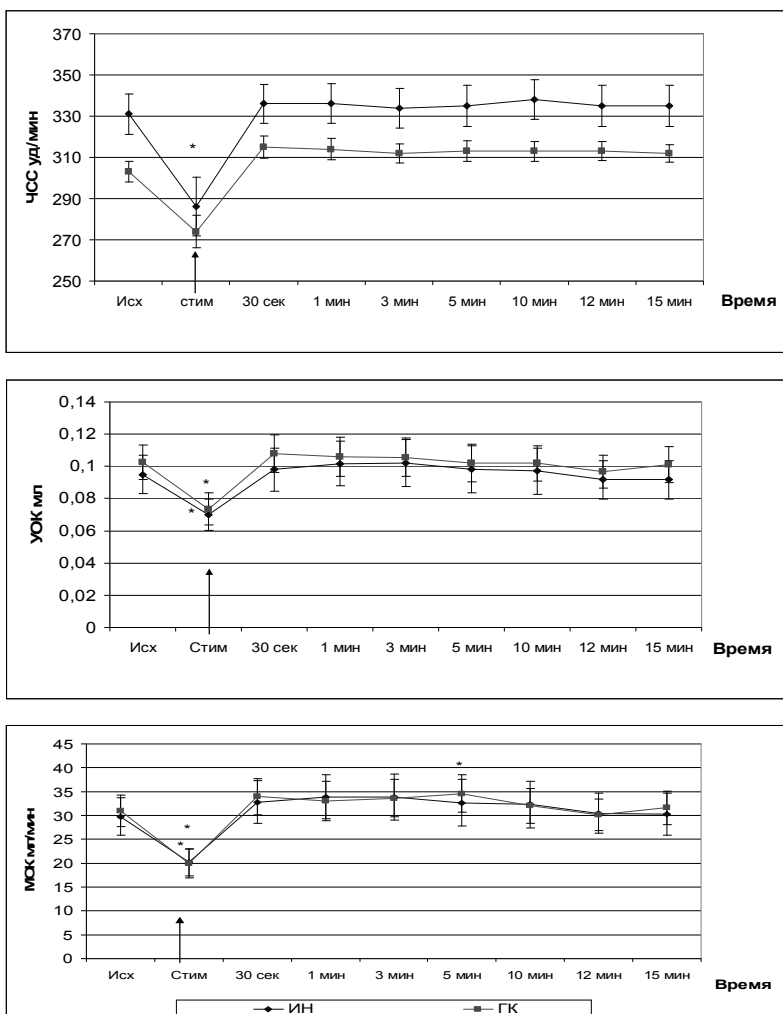


Рис. 34. Реакция частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения 120-дневных гипокинезированных и интактных крыс на стимуляцию БН на фоне действия обзидана

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты действия обзидана и последующим значениями.

Таблица 17

Изменение ЧСС при стимуляции блуждающих нервов на фоне действия обзидана у растущих интактных и гипокинезированных крысят

Возраст (дни)	Экс. гр.	п крыс	Исх. после 15 мин обзид.	Стим.	30 с	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	12 мин	15 мин
28	ИН	9	310±7,8	290±7,5	312±7,9	311±7,9	312±8,1	316±8,1	320±11,0	321±11,6	320±12,4
	ГК	10	310±13,6	283±11,0	309±15,3	309±15,3	309±14,7	310±14,9	313±15,1	313±15,1	315±15,5
42	ИН	9	362±6,5	334±6,3	366±5,5	350±12,6	360±5,3	360±5,5	359±6,2	359±7,2	358±7,2
	ГК	9	350±14,7	321±15,5	353±16,3	352±16,3	354±15,6	356±15,0	363±15,3	363±15,1	365±14,8
70	ИН	11	311±18,5	283±19,7	318±20,7	314±20,4	314±20,4	315±20,2	318±20,1	317±19,9	317±19,7
	ГК	11	299±8,8	276±8,2	303±9,7	305±10,3	305±9,5	303±8,6	301±8,4	301±8,4	301±8,4
100	ИН	10	320±3,4	261±16,3*	304±10,7	306±10,7	326±4,8	323±4,0	321±3,7	323±4,6	323±4,6
	ГК	10	329±5,9	299±9,8	329±6,5	328±6,8	328±7,3	330±7,3	334±7,9	335±8,0	335±8,0
120	ИН	15	331±9,7	286±14,2*	336±9,5	336±9,6	334±9,6	335±10,1	335±9,7	335±9,9	335±9,9
	ГК	17	303±5,0	274±7,8	315±5,5	314±5,0	312±4,6	313±4,9	313±4,7	313±4,5	312±4,2

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты действия обзидана и последующим значениями.

Таблица 18

Изменение УОК при стимуляции блуждающих нервов на фоне действия обзидана у растущих интактных и гипокинезированных крысят

Возраст (дни)	Экс. гр.	n крыс	Исх. после 15 мин обз.	Стим.	30 с	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	12 мин	15 мин
28	ИН	9	0,034± 0,003	0,027± 0,003*	0,034± 0,005	0,034± 0,004	0,034± 0,004	0,034± 0,004	0,034± 0,005	0,034± 0,004	0,034± 0,003
	ГК	10	0,041± 0,006	0,035± 0,005*	0,040± 0,005	0,042± 0,005	0,042± 0,005	0,043± 0,006	0,042± 0,005	0,042± 0,006	0,041± 0,006
42	ИН	9	0,087± 0,009	0,073± 0,009*	0,090± 0,009	0,093± 0,009	0,095± 0,009	0,097± 0,009	0,096± 0,010	0,097± 0,010	0,096± 0,012
	ГК	9	0,096± 0,003	0,077± 0,004*	0,098± 0,003	0,099± 0,004	0,101± 0,003	0,1±0,003	0,097± 0,003	0,094± 0,003	0,093± 0,003
70	ИН	11	0,093± 0,005	0,073± 0,004*	0,088± 0,006	0,091± 0,006	0,094± 0,005	0,093± 0,005	0,092± 0,005	0,092± 0,005	0,091± 0,005
	ГК	11	0,078± 0,007	0,059± 0,005*	0,074± 0,005	0,074± 0,006	0,076± 0,006	0,076± 0,007	0,077± 0,006	0,078± 0,007	0,077± 0,007
100	ИН	10	0,092± 0,005	0,051± 0,003*	0,102± 0,009	0,105± 0,006	0,093± 0,006	0,091± 0,006	0,093± 0,006	0,092± 0,005	0,092± 0,005
	ГК	10	0,103± 0,004	0,069± 0,005*	0,110± 0,006	0,112± 0,008	0,110± 0,009	0,109± 0,006	0,114± 0,009*	0,116± 0,01*	0,116± 0,01*

120	ИН	15	0,095±0,01	0,070±0,009*	0,098±0,01	0,101±0,01	0,102±0,01	0,098±0,01	0,097±0,01	0,091±0,01	0,091±0,01
	ГК	17	0,102±0,01	0,073±0,009*	0,108±0,01	0,105±0,01	0,107±0,01	0,109±0,01	0,101±0,01	0,096±0,01	0,101±0,01

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты действия обзидана и последующим значениями.

Таблица 19

**Изменение МОК при стимуляции блуждающих нервов на фоне действия обзидана у растущих
интактных и гипокинезированных крысят**

Возраст (дни)	Экс. гр.	п крыс	Исх. после 15 мин обз.	Стим.	30 с	1 мин	3 мин	5 мин	10 мин	12 мин	15 мин
28	ИН	9	10,7±1,0	7,7±0,9 *	10,8±1,6	10,6±1,4	10,7±1,4	11,0±1,4	10,9±1,6	10,9±1,5	10,4±1,2
	ГК	10	12,9±2,2	10,3±1,9*	13,0±2,1	13,4±2,1	13,5±2,1	13,7±2,2	13,5±2,0	13,6±2,2	13,5±2,2
42	ИН	9	31,8±3,6	24,6±3,0*	33,3±3,5	32,9±3,5	34,3±3,2	35,1±3,3*	34,7±3,7	34,7±3,7	34,8±4,0
	ГК	9	33,5±1,4	24,9±1,9*	34,7±1,2	34,7±1,3	35,6±1,2	35,4±1,5	35,0±1,4	34,2±1,4	34,0±1,4
70	ИН	11	29,8±2,9	20,3±1,3*	27,7±2,5	28,5±2,6	30,1±2,9	29,7±3,2	29,9±3,2	29,6±3,1	29,6±3,1
	ГК	11	24,2±3,0	17,0±1,6*	22,7±2,2	23,3±2,7	23,9±2,7	23,7±2,8	23,8±2,8	24,0±2,8	27,8±2,8
100	ИН	10	31,2±4,8	12,1±0,9*	32,7±2,4	32,3±2,5	28,5±1,8	29,2±1,9	37,1±5,6	29,9±1,6	29,9±1,6
	ГК	10	33,3±1,1	23,8±2,2*	35,9±1,9	36,2±1,7	36,7±1,8	36,6±1,1	37,4±2,3	35,5±1,8	35,5±1,8
120	ИН	15	29,7±3,9	20,2±2,8*	32,7±4,5	33,9±4,6	33,8±4,8	32,6±4,9	32,2±4,9	30,4±4,2	30,2±4,4
	ГК	17	30,9±3,3	19,9±3,0*	33,9±3,8	33,0±4,0	33,6±3,9*	34,5±3,9*	31,9±3,6	30,1±3,3	31,6±3,5

Примечание: * — разница ($p < 0,05$) достоверна между исходным после 15-й минуты действия обзидана и последующим значениями.

При одномоментной двусторонней стимуляции БН на фоне действия обзидана наблюдается урежение ЧСС, УОК и МОК как у ИН, так и у ГК крыс. Однако, наибольший процент урежения ЧСС, УОК и МОК крысят на стимуляцию БН на фоне действия обзидана в нашем исследовании мы получили у ИН крыс в 100-дневном возрасте, а у ГК крыс — в 120-дневном возрасте. После действия стимуляции БН на фоне действия обзидана ЧСС у ИН крыс восстанавливается в 21, 28, 100-дневном возрасте, а в 42, 70 и 120-дневном восстановления не происходит, наблюдается частичное повышение. Ударный объем крови после стимуляции БН на фоне обзидана восстанавливается во всех изученных нами возрастах, кроме 21 и 42-дневного возраста, когда наблюдается незначительное повышение. Минутный объем кровообращения у ИН крыс после действие одномоментной двусторонней стимуляции БН восстанавливается у 21, 28, 70-дневных, у 42 и 120-дневных наблюдалось частичное повышение и у 100-дневных — понижение.

У гипокинезированных крыс после стимуляции БН на фоне действия обзидана ЧСС восстанавливается в 28 и 100-дневном возрасте, а во всех остальных изученных нами возрастах ЧСС сохранялась на повышенном уровне. Ударный объем крови у ГК крыс после действия стимуляции БН на фоне обзидана восстанавливался во всех возрастах кроме 100-дневного, когда ЧСС сохраняется на повышенном уровне по сравнению с исходным показателем. После стимуляции обоих блуждающих нервов МОК у ГК крыс восстанавливается в 28 и 70-дневном возрасте, а в 42, 100, 120-дневном возрасте имеет тенденцию к незначительному повышению минутного объема кровообращения.

3.8. Исследование содержания NO методом ЭПР-спектроскопии сердца растущих интактных, десимпатизированных и гипокинезированных крыс

Следующим этапом нашей работы было исследование изменений количества оксида азота в тканях сердца интактных, десимпатизированных и гипокинезированных крыс 28, 49, 70 и 100-дневного возрастов методом ЭПР-спектроскопии. Во всех

измеренных спектрах ЭПР регистрировалось три типа парамагнитных комплексов иона железа с оксидом азота: спектр ЭПР комплекса на основе спиновой ловушки (ДЭТК)2-Fe-NO и два типа комплексов гемового железа с оксидом азота: R- и T-конформеры Hb-NO, которые в литературе обычно интерпретируют как 6-координированный и 5-координированный комплексы гемового железа в гемоглобине (Kon, 1968; Szabo, 1976). Спектр T-конформера без присутствия других сигналов возможно наблюдать только в случае 5-координированного комплекса Fe(II)-NO для изолированной α -белковой цепи. Так как в гемоглобине имеется два типа белковых цепей α и β и при присоединении NO к иону железа α -цепи возможны оба конформера, а при присоединении NO к β -цепи присутствует преимущественно R-конформер (Nagai, 1978), то в суммарном спектре нитрозилгемоглобинов практически всегда присутствуют оба конформера.

Соотношение интенсивностей сигналов всех перечисленных комплексов в тканях сердца крыс заметно менялось — от присутствия в спектрах только одного типа центров до наличия всех трех одновременно. Известно, что интегральная интенсивность сигнала ЭПР прямо пропорциональна концентрации парамагнитных комплексов (Ингрэм, 1972). Этот факт лежит в основе оценки количества NO-содержащих комплексов в тканях. Для оценки их количества при помощи компьютерной программы выполнялось разложение наблюдаемого спектра на три основные компоненты: спектр ЭПР спиновой ловушки (ДЭТК)2-Fe-NO, спектр ЭПР R-конформера Hb-NO и спектр ЭПР T-конформера Hb-NO. Сигналы сравнивали по величине интегральной интенсивности, которую вычисляли путем двойного интегрирования.

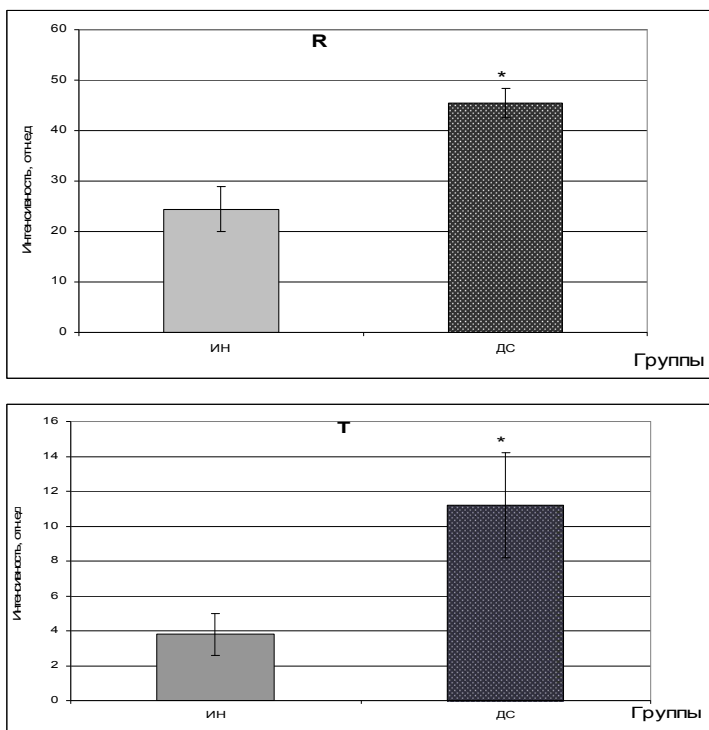


Рис. 35. Изменение интенсивности сигнала R и T-конформеров гемового железа с оксидом азота в тканях сердца 28-дневных ИН и ДС крыс

Примечание: * — разность достоверна ($p < 0,05$) между ИН и ДС крысами.

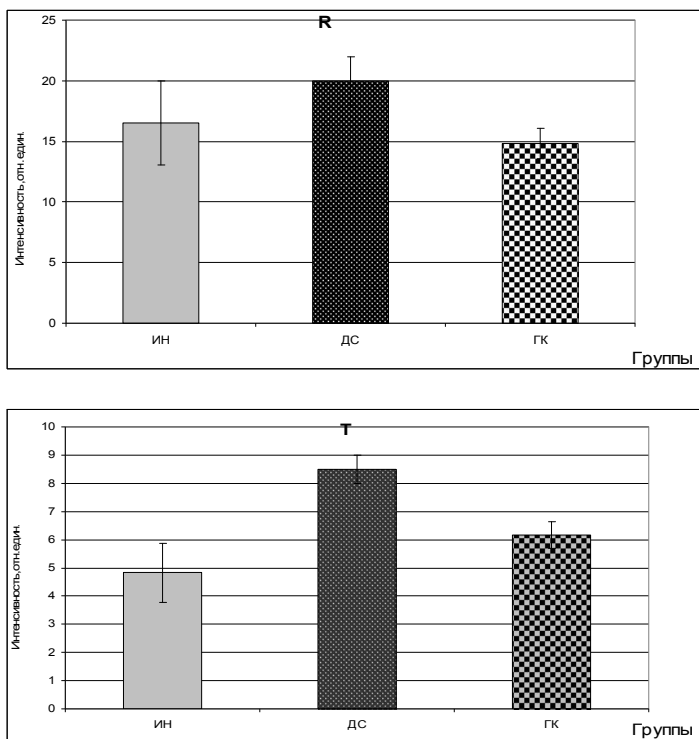


Рис. 36. Изменение интенсивности сигнала R и T-конформеров гемового железа с оксидом азота в тканях сердца 70-дневных ИН, ДС и ГК крыс

Примечание: * — разность достоверна ($p < 0,05$) между ИН и другими группами крыс.

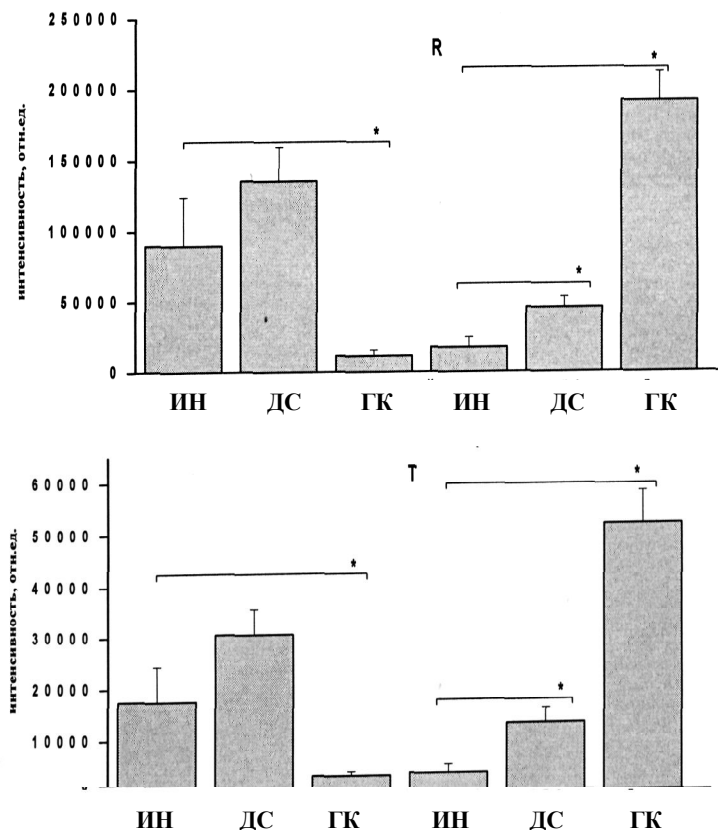


Рис. 37. Изменение интенсивности сигнала R и T-конформеров гемового железа с оксидом азота в тканях сердца 49 и 100-дневных ИН, ДС и ГК крыс

Примечание: * — разность достоверна ($p < 0,05$) между ИН и другими группами крыс.

Анализ спектров ЭПР тканей сердца 28-дневных крыс показывает, что у крыс в тканях сердца фармакологическая десимпатизация приводит к достоверному увеличению интенсивности сигналов R- и T-конформеров гемового железа оксида азота (рис. 35). В то же время у крыс 49-дневного возраста интенсивность сигналов R- и T-конформеров гемового железа оксида азота в тканях сердца у фармакологически ДС крыс также по сравнению с ИН выше, а в тканях сердца у ГК происходит достоверное снижение

интенсивности этих комплексов (рис. 37). В 70-дневном возрасте наблюдаются незначительные изменения в интенсивности сигналов от R- и T-конформеров гемового железа оксида азота (рис. 36). Обнаружено, что в 100-дневном возрасте происходит значительное повышение интенсивности сигналов ЭПР от R- и T-конформеров гемового железа оксида азота в тканях сердца ДС и ГК крыс, и повышение в этом возрасте достоверно больше по сравнению с предыдущими возрастами, при этом наибольшее увеличение наблюдается в тканях сердца у гипокинезированных крыс (рис. 37).

При сопоставлении спектров ЭПР тканей сердца крыс разных возрастов выявлено, что интенсивность сигналов ЭПР R- и T-конформеров Hb-NO в тканях сердца у ДС крыс с 28 до 70 дней снижается, а к 100-дневному возрасту происходит достоверное увеличение (Приложение, рис. 8). В тканях сердца у ГК крыс с 49 до 100-дневного возраста происходит достоверное увеличение сигнала ЭПР R- и T-конформеров Hb-NO (Приложение, рис. 7). Кроме того, показано, что для тканей сердца 100-дневных ДС и ГК крыс характерно наибольшее содержание R- и T-конформеров нитрозогемоглобинов, сигнал T-конформера был фактически основным сигналом в спектре, т.е. большая часть оксида азота находилась в составе этого комплекса.

У крыс 100-дневного возраста в тканях сердца интенсивность сигнала R- и T-конформеров Hb-NO при фармакологической десимпатизации и гипокинезии увеличивается. Поскольку T-конформер является менее устойчивым к оксигенации парамагнитным комплексом и готов легче, чем R-конформер отдавать NO, присоединяя молекулу кислорода, то его наличие свидетельствует, по-видимому, об уменьшении гипоксии тканей. Увеличение продукции оксида азота обнаруживалось при действии кратковременных или умеренных стрессов, а снижение оксида азота — при длительных и повреждающих воздействиях (R.Busse et al. 1993). Таким образом, можно сказать вывод, что увеличение продукции оксида азота соответствует стадии мобилизации при адекватной стресс-реакции в 100-дневном возрасте у ГК крыс, а снижение — стадии истощения при чрезмерной стресс-реакции, которая происходит в возрасте 49 дней, когда крысята переходят на 23-часовую гипокинезию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная работа посвящена исследованию возрастных особенностей становления показателей, механизмов регуляции сердца и содержания оксида азота у десимпатизированных и гипокинезированных крыс. Для этого мы изучили динамику показателей частоты сердечных сокращений, ударного объема крови и минутного объема кровообращения у интактных, десимпатизированных и гипокинезированных крыс с 21 до 120-дневного возраста при различных экспериментальных воздействиях.

Сравнительный анализ показателей сердечной деятельности интактных, десимпатизированных и гипокинезированных крыс с 21 до 120-дневного возраста выявил следующие особенности. С 21-дневного до 28-дневного возраста происходит достоверное увеличение ЧСС у интактных и десимпатизированных крыс. С 28-дневного по 42-дневный возраст наблюдаются незначительные изменения ЧСС всех исследованных нами групп животных. Частота сердечных сокращений в 42-дневном возрасте у десимпатизированных и гипокинезированных крыс по сравнению с интактными животными была больше. В период с 42-дневного по 70-дневный возраст происходит достоверное урежение ЧСС у крыс всех исследованных нами групп. С 70 до 100-дневного возраста происходит дальнейшее достоверное урежение ЧСС. В 100-дневном возрасте ЧСС у десимпатизированных и гипокинезированных крыс достоверно больше, чем у интактных животных. К 120-дневному возрасту ЧСС у всех исследованных нами групп крыс меняется незначительно по сравнению со 100-дневными животными.

Ударный объем крови и минутный объем кровообращения у интактных и десимпатизированных крыс с 21-дневного до 28-дневного возраста меняется незначительно. В 28-дневном возрасте у десимпатизированных крыс УОК и МОК достоверно больше по сравнению с 21-дневным возрастом. С 28 по 42-дневный период наблюдаются достоверное повышение УОК и МОК во всех исследованных нами группах животных. С 42-дневного до 70-дневного возраста происходит некоторое увеличение УОК и МОК у всех исследованных нами групп животных, однако, достоверности не достигает. В возрастном диапазоне с 70 до 100 дней происходит достоверное увеличение УОК и МОК у всех изученных

нами групп животных, причем у десимпатизированных 100-дневных крыс по сравнению с интактными УОК и МОК достоверно ниже. Со 100-дневного до 120-дневного возраста происходят незначительные изменения УОК и МОК у всех исследованных нами групп животных.

Фармакологическая десимпатизация гуанетидин сульфатом в наших экспериментах вызывает некоторое учащение сердечных сокращений у всех исследованных нами возрастов крыс. На повышенный уровень ЧСС у десимпатизированных крыс указывают многие авторы (М.М.Борисов, 1975; И.М.Родионов и др., 1981; Р.А.Абзалов, Ф.Г.Ситдилов, 1986; Brody, 1964). В своих исследованиях Родионов с сотр. объясняют высокое значение ЧСС у десимпатизированных животных уменьшением периферического сопротивления из-за снижения тонуса периферических сосудов вследствие десимпатизации (И.М.Родионов и др., 1982). Кроме того, у десимпатизированных крыс максимальные значения ЧСС присущи 28, 42-дневным животным, а у интактных животных максимальные значения ЧСС наблюдались в 28-дневном возрасте. Видимо, это связано с отставанием в росте и развитии десимпатизированных крысят. У гипокинезированных крысят максимальные значения ЧСС в сравнении с интактными и гипокинезированными крысами, по-видимому, связано с тем, что симпатические и парасимпатические влияния на сердце сохраняются на повышенном уровне в связи с недостаточной двигательной активностью. У всех исследованных нами групп животных минимальные значения ЧСС свойственны взрослым животным.

Безусловно, интересным и ценным для более полного понимания возрастных особенностей становления регуляции сердечной деятельности в раннем постнатальном онтогенезе является исследование изменений для функциональных показателей сердца при десимпатизации и гипокинезии.

В своих исследованиях мы провели серии экспериментов по изучению динамики ударного объема крови и частоты сердцебиений при односторонней стимуляции обоих БН, при введении обзидана и стимуляции БН на фоне действия обзидана у интактных, десимпатизированных и гипокинезированных крыс от 21 до 120-дневного возраста.

Одномоментная двусторонняя стимуляция обоих БН у интактных, десимпатизированных и гипокинезированных животных вызывает урежение ЧСС и снижение УОК и МОК у всех исследованных нами возрастов. При этом наименьшее достоверное снижение ЧСС происходит у 28-дневных десимпатизированных крысят, по сравнению с интактными крысами, а также достоверное наименьшее снижение относительно интактной группы животных наблюдается в 100-дневном возрасте. Во всех остальных исследованных нами возрастах наблюдается достоверное урежение ЧСС у десимпатизированных крыс, меньшее относительно интактных и гипокинезированных животных. Изменения ударного объема крови у 42, 100 и 120-дневных десимпатизированных крыс при стимуляции обоих БН были достоверно ниже, чем у интактных животных. Наибольший процент снижения ЧСС в ответ на одномоментную двустороннюю стимуляцию БН наблюдался у интактных крыс в 70 и 100-дневном возрасте, а у гипокинезированных — в 120-дневном, и значительный процент урежения УОК на действие стимуляции отмечался у 100-дневных гипокинезированных крыс. У 70-дневных гипокинезированных крыс реакция УОК в ответ на стимуляцию обоих БН была достоверно больше, чем у интактных и десимпатизированных животных. Одномоментная стимуляция обоих БН вызывает меньший эффект у десимпатизированных крысят, чем у интактных крыс, по-видимому, эти особенности реакции показателей деятельности сердца десимпатизированных крыс связаны с деструкцией симпатической нервной системы.

Введение неспецифического блокатора β -адренорецепторов обзидана у всех исследованных нами возрастов интактных, десимпатизированных и гипокинезированных животных вызывает достоверное снижение ЧСС и увеличение УОК, свидетельствуя о важном значении этих рецепторов в механизмах регуляции деятельности сердца. Более выраженное урежение ЧСС на введение препарата наблюдается у крыс молочного периода развития, что, вероятно, связано с повышенной чувствительностью β -адренорецепторов растущих крысят при низкой их плотности (J.Fraser et al., 1981; J.H.Fleisch, 1981; G.L.Stiles, 1984). После внутривенной инъекции обзидана в бедренную вену выраженное увеличение УОК начинает проявляться у интактных и десимпатизированных

крысят с 21-дневного возраста, что является подтверждением начала становления регуляторных механизмов инотропной функции сердца у крыс в этом возрасте. Введение обзидана приводит к увеличению УОК у интактных, десимпатизированных и гипокинезированных крыс, кроме 100-дневных интактных, у которых произошло незначительное понижение УОК. Однако наиболее выраженное повышение УОК в ответ на введение обзидана у интактных и десимпатизированных крысят происходило в 21-дневном возрасте, а у гипокинезированных животных — в 100-дневном возрасте.

Таким образом, возрастные изменения деятельности сердца обусловлены многими факторами, главными из них следует считать полноценное формирование внутрисердечных ганглиев и нервных центров, взаимодействие которых, в конечном счете, и определяет нормальное функционирование сердечной деятельности (A.J.Levi et al, 1993; H.Tanaka et al., 1996; J.Guo et al., 1997).

С целью исключения возбуждения симпатических проводников, которых в составе БН крыс присутствует до 48% (Р.В.Белосов, 1994), проводили одномоментную двустороннюю стимуляцию БН на фоне действия блокатора β -адренорецепторов — обзидана. При одномоментной стимуляции обоих БН на фоне действия обзидана происходило снижение ЧСС и УОК у всех крыс.

Одномоментная двусторонняя стимуляция БН на фоне действия обзидана вызывала урежение ЧСС и УОК у всех исследованных нами групп и возрастов крысят. Однако, наибольшее снижение ЧСС на стимуляцию БН на фоне действия обзидана в наших исследованиях мы получили у ИН крыс 100-дневного возраста. Стимуляция БН на фоне действия обзидана у 28-дневных десимпатизированных крысят не приводит к достоверному изменению ЧСС. При этом у десимпатизированных крыс всех возрастов выраженность хронотропной реакции меньше, по сравнению с интактными и гипокинезированными крысами соответствующих возрастов. Реакция УОК на стимуляцию БН на фоне действия обзидана у интактных и гипокинезированных крыс была также ниже, чем при стимуляции БН без действия обзидана. При одномоментной двусторонней стимуляции БН на фоне действия обзидана реакция ЧСС у 100-дневных десимпатизированных животных была достоверно ниже, чем у интактных 100-дневных крыс, у 70,

100 и 120-дневных десимпатизированных крыс реакция УОК также была достоверно ниже относительно интактных крыс. Стимуляция обоих БН на фоне действия обзидана приводила к достоверному наименьшему снижению УОК у 100-дневных гипокинезированных крыс относительно интактных животных. После действия стимуляции БН на фоне действия обзидана ЧСС у ИН крыс восстанавливается в 21, 28, 100-дневном возрасте, а в 42, 70 и 120-дневном возрасте восстановления не происходит, наблюдается некоторое повышение. Ударный объем крови после стимуляции БН на фоне обзидана восстанавливается во всех изученных нами возрастах, кроме 21 и 42-дневного возраста, когда наблюдается незначительное повышение. У десимпатизированных крыс после одномоментной двусторонней стимуляции БН на фоне действия обзидана на ЧСС восстановление происходит в 28, 42-дневном возрасте, а во всех остальных изученных нами возрастах ЧСС сохранялась на повышенном уровне. Ударный объем крови у ДС крыс после стимуляции БН на фоне обзидана восстанавливался в 28, 42 и 120-дневном возрасте, во всех остальных изученных нами возрастах УОК сохранялся на более высоком уровне по сравнению с исходными показателями. У гипокинезированных крыс после стимуляции БН на фоне действия обзидана ЧСС восстанавливается в 28 и 100-дневном возрасте, а во всех остальных изученных нами возрастах ЧСС сохранялась на повышенном уровне. Ударный объем крови у ГК крыс после стимуляции БН на фоне обзидана восстанавливался во всех возрастах кроме 100-дневного, где ЧСС сохраняется на повышенном уровне по сравнению с исходным показателем.

Методом электронного парамагнитного резонанса с использованием спиновой ловушки анализировалась продукция оксида азота в тканях сердца при фармакологической десимпатизации и гипокинезии крыс разного возраста. В эксперименте были использованы крысы различного возраста: 28, 49, 70 и 100-дневные. В 28-дневном возрасте интенсивность сигнала ЭПР от R- и T-конформеров Hb-NO в тканях сердца у десимпатизированных крыс достоверно больше, чем у интактных крыс. Обнаружено, что сигнал ЭПР от R- и T-конформеров Hb-NO в ходе онтогенеза в тканях сердца у десимпатизированных крыс снижается до 70-дневного и достоверно повышается к 100-дневному возрасту, а у

гипокинезизированных достоверно повышается с 49 до 100-дневного возраста. Показано, что для 49 и 70-дневных интактных и десимпатизированных крыс существенных отличий в сигналах ЭПР R- и T-конформеров Hb-NO не наблюдается. Однако достоверные отличия наблюдаются в тканях сердца между интактными, десимпатизированными и гипокинезизированными животными 100-дневного возраста, где наибольшая интенсивность сигнала R- и T-конформеров Hb-NO наблюдается у гипокинезизированных крыс. Сопоставление интегральных интенсивностей триплетного сигнала спиновой ловушки в тканях сердца крыс показало, что фармакологическая десимпатизация снижает выработку R- и T-конформеров Hb-NO в сердце 49 и 70-дневных крыс. Не исключено, что в процессе роста и развития организма роль симпатической нервной системы в выработке оксида азота снижается, и возникают другие механизмы, не связанные с работой симпатического отдела вегетативной нервной системы, компенсирующие выработку NO до физиологического уровня.

Увеличение продукции оксида азота обнаруживалось при действии кратковременных или умеренных стрессов, а снижение оксида азота — при длительных и повреждающих воздействиях. (R.Busse, et al. 1993). Таким образом, можно предложить, что увеличение продукции оксида азота соответствует стадии мобилизации при адекватной стресс-реакции в 100-дневном возрасте у гипокинезизированных крыс, а снижение — стадии истощения при чрезмерной стресс-реакции, которое происходит в 49-дневном возрасте, когда крысята только переходят на 23-часовую гипокинезию.

Полученные данные могут быть использованы для трактовки результатов физиологических исследований на крысах в зависимости от их возраста и дают представление о сроках формирования механизмов экстракардиальной регуляции УОК и ЧСС в раннем постнатальном онтогенезе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абзалов Р.А. Движение и развивающееся сердце: Учеб. пособие. М., 1985.
2. Абзалов Р.А. Влияние десимпатизации гуанетидином на функции сердца крысы / Р.А.Абзалов, Ф.Г.Ситдилов // Бюлл. экспер. биол. и мед. 1986. № 2. С. 141—144.
3. Абзалов Р.А. Амплитудно-временные характеристики дифференцированной реогаммы при десимпатизации крыс / Р.А.Абзалов, Р.Р.Нигматуллина, Р.Р.Абзалов // Бюлл. экспер. биол. и мед. 1998. Т. 125. № 1. С. 116—120.
4. Абзалов Р.А. Развивающееся сердце и двигательный режим / Р.А.Абзалов, Ф.Г.Ситдилов. Казань, 1998.
5. Абзалов Р.А. Насосная функция сердца развивающегося организма и двигательный режим. Казань, 2005.
6. Абзалов Р.А. Особенности регуляции частоты сердечных сокращений и ударного объема крови в онтогенезе / Р.А.Абзалов, А.И.Зиятдинова, Р.Р.Абзалов // Бюлл. экспер. биол. и мед. 2006. Т. 142. № 7. С. 16—18.
7. Абзалов Н.И. Особенности насосной функции сердца развивающегося организма в условиях блокады адренергических и холинергических влияний: Дис. ... канд. биол. наук. Казань, 2002.
8. Авакян О.М. Фармакологическая регуляция функций адренорецепторов. М., 1988.
9. Адольф Э.Ф. Развитие физиологических функций. М., 1971.
10. Агеева В.А. Морфология тимуса растущего организма при воздействии дозированной гиподинамии и гипокинезии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Волгоград, 2007.
11. Ажипа Я.И. Трофическая функция нервной системы. М., 1990.
12. Ажипа Я.И. Медико-биологические аспекты применения методов электронного парамагнитного резонанса. М., 1983.
13. Ажипа Я.И. Экологические и медико-биологические аспекты загрязнения окружающей среды нитратами и нитритами / Я.И.Ажипа, В.П.Реутов, Л.П.Каюшин // Физиология человека. 1990. Т. 1. № 3. С. 131—149.
14. Александрова Л.А. Чувствительность и реактивность сердца крыс к экзогенным катехоламинам и ацетилхолину в онтогенезе и при адаптации к физическим нагрузкам: Дис. ... канд. биол. наук. Казань, 1982.

15. Алипов Н.Н. Хронодромотропная координация у кошки / Н.Н.Алипов, О.В.Сергеева, В.М.Смирнов // Бюлл. exper. биол. и мед. 2006. Т. 141. № 2. С. 147—152.
16. Амиров Л.Г. К механизму «ускользания» сердца из-под влияния блуждающего нерва: Дис. ... канд. биол. наук. Казань, 1966.
17. Аникина Т.А. Функциональное состояние симпат-адреналовой и ацетил-холинэстеразной систем крыс в онтогенезе и при физических нагрузках: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань, 1990.
18. Аникина Т.А. Влияние АТФ и его аналогов на сократимость миокарда крыс в онтогенезе / Т.А.Аникина, Г.А.Билалова, А.А.Зверев, Ф.Г.Ситдилов // Бюлл. exper. биол. и мед. 2007. Т. 144. № 7. С. 7—10.
19. Аникина Т.А. Влияние блокады β -адренорецепторов на сердечную деятельность крыс в постнатальном онтогенезе / Т.А.Аникина, Г.А.Билалова, Ф.Г.Ситдилов // Бюлл. exper. биол. и мед. 2003. Т. 136. № 9. С. 265—268.
20. Аникина Т.А. Влияние электрической стимуляции правого звездчатого ганглия на деятельность сердца крыс в постнатальном онтогенезе / Т.А.Аникина, Г.А.Билалова, Ф.Г.Ситдилов // Бюлл. exper. биол. и мед. 2002. Т. 133. № 4. С. 377—379.
21. Акинфеев А.В. Влияние длительной деятельности на кислородный режим и некоторые показатели кардиореспираторной системы человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994.
22. Акопян В.П. Гипокинезия и мозговое кровообращение. М., 1999.
23. Аккуратов Е.Г. Морфология и реактивные изменения нервных структур при химической десимпатизации / Е.Г.Аккуратов, О.Б.Воробьева, А.Д.Ноздрачев, М.Н.Обрезчикова, Т.А.Румянцева, В.И.Филимонов, В.В.Шилкин // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 1995. Т. 81. № 10. С. 44—50.
24. Антонова Г.А. К анализу механизмов становления холинергической регуляции деятельности сердца в онтогенезе // Физиология и патология сердечно-сосудистой системы. М., 1972. С. 269—270.
25. Аринчин В.Н. Использование тетраполярной дифференциальной реоплетизмографии для исследования сердечного выброса у детей / В.Н.Аринчин, А.П.Васильцева // Педиатрия. 1980. № 4. С. 22—24.
26. Аршавский И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. М., 1982.
27. Аухадеев Э.И. Вопросы взаимоотношения между симпатическими и парасимпатическими нервами сердца / Э.И.Аухадеев, О.Д.Курмаев // Механизмы нервной и гуморальной регуляции деятельности сердца. Казань, 1971. С. 53—64.

28. Бадаква А.М. Изменение минутного объема кровообращения у животных в космическом полете и в модельных исследованиях: Дис. ... канд. биол. наук. М., 1989.
29. Баевский Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М.Баевский, О.И.Кириллов, С.З.Клецкин. Л., 1984.
30. Батрак Г.Е. Дозирование лекарственных средств экспериментальным животным / Г.Е.Батрак, А.Н.Кудрин. М., 1979.
31. Белоусов Р.В. Динамика морфологии проводникового аппарата субдиафрагмального отдела блуждающего нерва: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Саранск, 1994.
32. Белоусова Н.А. Влияние длительной гипокинезии на содержание липидных метаболитов в крови и уровень их перекисного окисления: Дис. ... канд. биол. наук. Челябинск, 1999. С. 120.
33. Билалова Г.А. Возрастные особенности чувствительности сердца крыс на стимуляцию симпатического ганглия: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань, 2000.
34. Билалова Г.А. Реакция сердца крыс к симпатическим воздействиям после введения обзидана / Г.А.Билалова, Т.А.Аникина, Ф.Г.Ситдилов // Растущий организм: адаптация к физической и умственной нагрузке. Казань, 2002. С. 28—30.
35. Большакова Т.Д. Сосудодвигательные реакции у иммуносимпатэктомированных мышей / Т.Д.Большакова, Н.А.Власенко, Л.М.Гибер и др. // Физиол. журн. СССР. 1970. Т. 56. С. 908—1007.
36. Борисов М.М. Исследование деструкции симпатических ганглиев при введении гуанетидина новорожденным крысам и мышам / М.М.Борисов, А.А.Мухаммедов, И.М.Родионов, В.Н.Ярыгин // Онтогенез 1977. Т. 8. № 3. С. 311—313.
37. Бэрнсток Дж. Адренергические нейроны: их организация, функция и развитие в периферической нервной системе / Дж.Бэрнсток, М.Коста. Минск, 1979.
38. Вакулина Т.П. Влияние химической симпатэктомии на развитие ДОКА-солевой гипертензии у крыс / Т.П.Вакулина, Х.М.Марков, В.Г.Пинелис и др. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1983. Т. 96. С. 22—25.
39. Васенков Н.В. Влияние резко усиленной двигательной активности на регуляцию функции сердца растущего организма: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань, 1995.
40. Васильев П.В. Исследование некоторых показателей крови у белых крыс, находящихся в условиях 60-суточной гипокинезии / П.В.Васильев, Н.Н.Углова, А.И.Воложин и др. // Косм. биол. и авиокосм. мед. 1973. Т. 7. № 2. С. 13—17.

41. Вахитов И.Х. Влияние двигательных режимов на функции сердца растущих крысят: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань, 1993.
42. Вахитов И.Х. Влияние двигательного режима на становление ударного объема крови крысят / И.Х.Вахитов, Р.А.Абзалов // Казанский мед. журнал. 1996. Т. 77. № 5.
43. Ванин А.Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозиолы являются двумя возможными формами для стабилизации и транспорта оксида азота в биологических тканях // Биохимия. 1998. Т. 63. С. 924.
44. Воронов А. Влияние гипокинезии на физиологическую эффективность развития усилия в односуставных движениях / А.Воронов, О.Кузнецова, О.Виноградова // Человек в мире спорта: Новые идеи, технологии, перспективы: Тез. докл. Междунар. конгр. М., 1998. Т. 1. С. 99—100.
45. Газенко О.С. Физиологические проблемы невесомости. М., 1990.
46. Гайнутдинов Х.Л. Исследование методом ЭПР-спектроскопии продукции оксида азота в тканях крыс при ишемическом повреждении сердца / Х.Л.Гайнутдинов, А.Л.Зефиров, С.В.Юртаева, А.А.Обычный, О.И.Гнездилов, А.И.Исмаилова, Л.Н.Муранова, Ф.Ф.Рахматуллина / Мат-лы междунар. симпозиума «Активные формы кислорода, азота и хлора в регуляции клеточных функций в норме и при патологии» (г.Гродно, 28—29 сентября 2006 г.). 2006. Ч. I. С. 51—54.
47. Гайнутдинов Х.Л. Определение концентрации оксида азота в тканях крысы методом ЭПР-спектроскопии / Х.Л.Гайнутдинов, О.И.Гнездилов, А.И.Исмаилова, Л.Н.Муранова, А.А.Обычный // Ежегодник Казанского физ.-тех. ин-та им. Е.К.Запвойского. Казань, 2004. С. 171—173.
48. Гайнутдинов Х.Л. Исследование изменения содержания оксида азота в сердце интактных и десимпатизированных крыс в ходе онтогенеза методом ЭПР-спектрометрии / Х.Л.Гайнутдинов, Ф.Г.Ситдилов, В.В.Андрианов, Ф.К.Каримов, Л.Н.Муранова, В.М.Чиглинцев и др. // Четвертая Всерос. с междунар. участием школа-конференция по физиологии кровообращения. М., 2008. С. 22—23.
49. Гайнуллин А.А. Влияние электрической стимуляции блуждающих нервов на хронотропную функцию сердца крыс в онтогенезе: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань, 1995.
50. Галаган М.Е. Гипотензивный эффект оксида азота, полученного из эндогенных и экзогенных источников / М.Е.Галаган, А.В.Широколаева, А.Ф.Ванин // Вопросы медицинской химии. 1991. Т. 37. № 1. С. 67—69.
51. Ганченкова Г.П. Особенности интенсивности роста, изменения содержания белка и нуклеиновых кислот при гипокинезии и ее медикаментозной коррекции: Дис. ... канд. биол. наук. Челябинск, 1997. С. 130.

52. Гурин А.В. Роль монооксида азота в процессах жизнедеятельности. Минск, 1998. С. 27—31.
53. Горен А.К.Ф. Универсальная и комплексная энзимология синтазы оксида азота / А.К.Ф.Горен, Б.Майер // Биохимия. 1998. Т. 63. Вып. 7. С. 870—880.
54. Граник В.Г. Экзогенные доноры оксида азота и ингибиторы NO-синтаз / В.Г.Граник, Н.Б.Григорьев // Вестник РФФИ. 2002. № 4 (30). С. 48—74.
55. Гайтон А. Физиология кровообращения. Минутный объем сердца и его регуляция. М., 1969.
56. Гильмутдинова Р.И. Особенности симпатических и парасимпатических влияний на деятельность сердца растущих гипокинезированных крысят / Р.И.Гильмутдинова, В.М.Чиглинцев // V Всерос. конф. с междунар. участием, посвященная 100-летию со дня рождения В.Н.Черниговского «Механизмы функционирования висцеральных систем». СПб., 2007. С. 83—84.
57. Гильмутдинова Р.И. Особенности регуляции сердца растущих крыс при гипокинезии / Р.И.Гильмутдинова, В.М.Чиглинцев, Ф.Г.Ситдилов // Тез. докл. 20 съезда физиологического общества им. И.П.Павлова. М., 2007. С. 193—194.
58. Гильмутдинова Р.И. Влияние экзогенных норадреналина и ацетилхолина на сердце крысят, развивающихся при различных двигательных режимах: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань, 1991.
59. Гильмутдинова Р.И. Особенности нервной регуляции сердца десимпатизированных крыс / Р.И.Гильмутдинова, Ф.Г.Ситдилов, Р.Р.Миннахметов, А.Р.Гиззатуллин, Ф.К.Каримов, В.М.Чиглинцев // Науч. тр. 1 съезда физиологов СНГ. 2005. Т. 1. С. 76.
60. Гильмутдинова Р.И. Влияние гипокинезии на регуляцию деятельности сердца растущих крыс / Р.И.Гильмутдинова, В.М.Чиглинцев, А.Р.Гиззатуллин, Ф.Г.Ситдилов // Четвертая Всерос. с междунар. участием школа-конференция по физиологии кровообращения. М., 2008. С. 23—24.
61. Гиззатуллин А.Р. Влияние стимуляции блуждающих нервов на деятельность сердца десимпатизированных крыс в постнатальном онтогенезе: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань, 2002.
62. Гиззатуллин А.Р. Особенности вагусной регуляции сердца десимпатизированных крыс / А.Р.Гиззатуллин, Ф.Г.Ситдилов, Р.И.Гильмутдинова, Р.Р.Миннахметов // Бюлл. сиб. мед. 2005. Т. 4. С. 13.
63. Гиззатуллин А.Р. Парасимпатические эффекты сердца десимпатизированных крыс / А.Р.Гиззатуллин, Р.И.Гильмутдинова, Р.Р.Миннахметов, Ф.Г.Ситдилов, В.М.Чиглинцев // Бюлл. экспер. биол. и мед. 2007. Т. 144. № 8. С. 131—134.

64. Говырин В.А. Трофическая функция симпатических нервов и скелетных мышц. Л., 1967.
65. Глушкова Т.Г. Морфофункциональные показатели эритроидных элементов красного костного мозга и периферической крови при десимпатизации: Дис. ... канд. биол. наук. Ижевск, 2004.
66. Григорьев А.И. Клинико-физиологическая оценка изменений состояния костной ткани у космонавтов после длительных космических полетов / А.И.Григорьев, В.С.Оганов, А.В.Бакулин, В.В.Поляков, Л.И.Воронин и др. // Авиакосм. и экол. мед. 1998. Т. 32. № 1. С. 21—25.
67. Гундаров И.А. О нормативах центральной гемодинамики, определяемых методом тетраполярной грудной реографии / И.А.Гундаров, Ю.Т.Пушкарь, Е.Н.Константинов // Терапевт. архив. 1983. № 4. С. 26—28.
68. Гуревич М.И. Импедансная реоплетизмография / М.И.Гуревич, А.И.Соловьев, Л.Н.Литовченко. Киев, 1982.
69. Догадкина С.В. Возрастные особенности развития центральной и периферической гемодинамики у детей 6—16 лет // Новые исследования по возрастной физиологии. М., 1986. № 2. С. 21—25.
70. Држевецкая А.И. Эндокринная система растущего организма. М., 1987.
71. Дмитриева С.Ю. Применение лечебной физической культуры при вынужденной гипокинезии: Учеб. пособие. Норильск, 2005.
72. Димитриев Д.А. Связь между антропометрическими показателями при рождении и показателями вегетативной регуляции сердечного ритма у детей дошкольного возраста / Д.А.Димитриев, М.Н.Ташкова, М.Ю.Васильева-Куприянова // Физиология человека. 2006. Т. 32. № 1. С. 143—144.
73. Дическул М.Л. Показатели вариабельности сердечного ритма в зависимости от функционального состояния щитовидной железы // Вестник аритмологии. 2001. Т. 23. № 23. С. 36—39.
74. Драпкина О.М. Особенности синтеза оксида азота у больных инфарктом миокарда / О.М.Драпкина, О.О.Задорожная, В.Т.Ивашкин, Е.Б.Манухина, И.Ю.Малышев // Клиническая медицина. 2000. № 3. С. 19—23.
75. Дюкарев И.А. Влияние химической десимпатизации крыс в пре- и постнатальный периоды онтогенеза на функции почек: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Новосибирск, 2000.
76. Еникеева С.И. К анализу роли гиподинамики в становлении вагусной регуляции деятельности сердца в процессе постнатального онтогенеза // Эксперим. и возраст. кардиол. Владимир, 1971. Ч. 2. С. 27—29.

77. Елфимова Н.К. Влияние ноотропного дипептида на адаптационные возможности крыс разного возраста при гипокинезии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004.

78. Жученко В.К. Исследование центральной гемодинамики детей раннего возраста реографическим методом // Вопросы охраны материнства и детства. 1985. Т. 29. № 9. С. 18—20.

79. Завьялов А.И. Систолический объем сердца. Минск, 1981.

80. Западнюк И.П. Лабораторные животные. Развитие, содержание, использование в эксперименте: Учеб. пособие для студ. биол. вузов / И.П.Западнюк, И.В.Западнюк, Б.В.Западнюк. Киев, 1983.

81. Заярная Л.П. Адренергическая иннервация и активность сукцинат-дегидрогеназы сердца крыс в онтогенезе // Роль нервной системы в возникновении патологических процессов и их компенсаций: Тез. 4-й Украинской республ. конф. патофизиологов. Ивано-Франковск, 1972. С. 85—86.

82. Звонарев Г.П. Динамика минутного объема крови по данным ацетиленового метода при длительном ограничении двигательной активности / Г.П.Звонарев // Косм. биол. и авиокосм. мед. 1971. № 4. С. 50—53.

83. Зефилов А.Л. Эффекты экзогенного оксида азота на секрецию медиатора и ионные токи двигательного нервного окончания / А.Л.Зефилов, Р.Р.Халиуллина, А.А.Анучин // Бюл. экспер. биол. и мед. 1999. Т. 128. № 8. С. 144—147.

84. Зефилов А.Л. Ионные каналы нервного окончания / А.Л.Зефилов, Г.Ф.Ситдикова // Успехи физиол. наук. 2002. Т. 33. № 4. С. 3—33.

85. Зефилов Л.Н. Медиаторы. Обмен. Физиологическая роль и фармакология / Л.Н.Зефилов, Г.Н.Рахманкулова. Казань, 1975.

86. Зефилов Т.Л. Нервная регуляция сердечного ритма крыс в постнатальном онтогенезе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Казань, 1999.

87. Зефилов Т.Л. Возрастные особенности вагусной регуляции хронотропной функции сердца десимпатизированных и интактных крыс / Т.Л.Зефилов, Н.В.Святова // Бюл. экспер. биол. и мед. 1997. № 6. С. 703—706.

88. Зефилов Т.Л. Становление парасимпатической регуляции сердца крыс / Т.Л.Зефилов, Л.Р.Сайфутдинова, Н.И.Зиятдинова // Науч. тр. I съезда физиологов СНГ. 2005. С. 76—77.

89. Зефилов Т.Л. Влияние селективной блокады разных подтипов мускариновых холинорецепторов на сердечную деятельность и артериальное давление крыс / Т.Л.Зефилов, Н.И.Зиятдинова, Л.Р.Сайфутдинова, А.Л.Зефилов // Бюлл. экспер. биол. и мед. 2006. № 6. С. 609—612.

90. Зефилов Т.Л. Механизмы модуляции холинергической регуляции сердца крыс / Т.Л.Зефилов, Н.И.Зиятдинова, Е.А.Мизяйкина // Рос. физиол. журн. им. Сеченова. Т. 90. № 8. 2004. С. 431—437.

91. Зефилов Т.Л. Влияние внутривенного введения 4-DAMP на сердечную деятельность крыс разного возраста / Т.Л.Зефилов, Н.И.Сайфутдинова, А.А.Гайнуллин, А.И.Зиятдинова // Бюл. сибирской мед. 2005. Т. 4. С. 6.

92. Зефилов Т.Л. М3-холинорецепторы участвуют в постнатальном развитии холинергической регуляции работы сердца крыс / Т.Л.Зефилов, А.Е.Гибина, М.А.Х.Салман, Н.И.Зиятдинова, А.Л.Зефилов // Бюл. экпер. биол. и мед. 2007. Т. 144. № 8. С. 135—137.

93. Зиятдинова А.И. Регуляция функции сердца крысят, развивающихся в условиях гипокинезии и мышечной тренировки: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань, 1994.

94. Зиятдинова А.И. Гетерохронность изменения показателей насосной функции сердца крысят // Бюл. экпер. биол. и мед. 2006. Т. 142. № 7. С. 19—20.

95. Зиятдинова Н.И. Возрастные особенности влияния блокады гиперполяризационных токов на механизмы регуляции работы сердца: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань, 2001.

96. Исмаилов Ш.И. Оценка метода тетраполярной реографии для определения сердечного выброса у крыс / Ш.И.Исмаилов, В.С.Баранов, О.С.Медведев и др. // Физиол. журн. СССР. 1982. Т. 68. № 8. С. 1171—1174.

97. Какурин Л.И. Влияние ограничения мышечной деятельности на организм человека: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1968.

98. Камскова Ю.Г. Влияние долговременной гипокинезии на физиологические механизмы стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Тюмень, 2004.

99. Карпицкий В.В. Определение сердечного выброса у мелких лабораторных животных методом тетраполярной реографии / В.В.Карпицкий, С.В.Словеснов, Р.А.Рерих // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1986. Вып. 1. С. 74—77.

100. Кассиль Г.Н. Внутренняя среда организма. М., 1983.

101. Катковский Б.С. Изменение сердечного выброса под влиянием 15-суточного постельного режима / Б.С.Катковский, Ю.Д.Пометов // Косм. биол. и авиокосм. мед. 1971. № 3. С. 69—73.

102. Князева М.В. Возрастные особенности липидного обмена в соединительной ткани после гипокинезии / М.В.Князева, Н.И.Панченко // Тез. съезда геронтологов «Ускоренное старение, связь с возрастной патологией». Киев, 1992.

103. Ковалев Г.В. Возрастные особенности центральной гемодинамики у крыс в норме по данным реографического исследования / Г.В.Ковалев, С.В.Грачева, С.А.Никитин // Физиология и патология кровообращения. Чебоксары, 1985. С. 48—51.
104. Коваленко Е.А. Гипокинезия / Е.А.Коваленко, Н.Н.Гуровский. М., 1980.
105. Ковригина Т.Р. Влияние химической десимпатизации на постнатальное развитие икроножной мышцы белой крысы / Т.Р.Ковригина, В.И.Филимонов // V Всерос. конф. с междунар. участием, посвященная 100-летию со дня рождения В.Н.Черниговского «Механизмы функционирования висцеральных систем». СПб., 2007. С. 151—152.
106. Коган А.Х. Изменение сердечного ритма у ваготомированных собак в хроническом опыте / А.Х.Коган, А.С.Чечулин // Вопросы патол. физиол. сердечно-сосудистой системы: Тр. 3-й Всесоюз. конф. патофизиологов. М., 1963.
107. Корниенко И.А. Влияние ограничения двигательной активности на ранних этапах постнатального онтогенеза на развитие животных / И.А.Корниенко, В.И.Демин, Г.М.Маслова и др. // 7-я Всесоюзн. конф. по эколог. физиол. Ашхабад, 1989.
108. Конради Г.П. Значение эфферентной иннервации сердца // Физиология кровообращения. Физиология сердца. Л., 1980. С. 400—411.
109. Косицкий Г.И. Экстракардиальная и интракардиальная нервная регуляция сердца // Вестн. АМН СССР. 1984. № 4. С. 29—32.
110. Крохина Е.М. Функциональная морфология и гистохимия вегетативной иннервации сердца. М., 1973.
111. Килинкарлова Н.Н. Влияние олигопептидов вилона и эпیتالона на свободнорадикальные процессы в мозге и крови крыс разного возраста при гипокинезии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ростов н/Д, 2004.
112. Кульчицкий В.А. Влияние гипокинезии свиноматок с различной галотан-чувствительностью на эмбриогенез тазобедренных суставов плода: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Новосибирск, 1997. С. 111.
113. Кулаев Б.С. Эволюция вегетативной нервной системы / Б.С.Кулаев, Л.И.Анциферова // Физиология вегетативной нервной системы. Руководство по физиологии. Л., 1981. С. 511—532.
114. Кульчицкий О.К. Возрастные особенности влияния адреналина и норадреналина на обмен макроэргических фосфорных соединений в сердечной мышце: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1973.
115. Курмаев О.Д. Механизмы нервной и гуморальной регуляции деятельности сердца. Казань, 1966.

116. Ларина И.М. Изменения обмена кальция и его регуляция у человека во время длительного космического полета / И.М.Ларина, А.И.Григорьев // Физиология человека. 1998. Т. 24. № 2. С. 102—107.
117. Лебедев В.Г. О некоторых закономерностях формирования ритма сердца у щенков в онтогенезе // Физиология и патология сердечно-сосудистой системы. Ярославль, 1975. С. 36—40.
118. Лебединский А.В. Некоторые итоги и перспективы изучения трофической функции нервной системы // Проблемы нервной трофики в теории и практике медицины. М., 1963. С. 161—174.
119. Леви М.Н. Нейрогуморальная регуляция работы сердца / М.Н.Леви, П.Ю.Мартин // Физиология и патофизиология сердца. М., 1990. С. 64—91.
120. Лобанок Л.М. Возрастные особенности функции сердца и механизмы ее регуляции при гипо- и гиперкинезии / Л.М.Лобанок, Л.А.Русяев, А.П.Кирилук // Вестник АН СССР. Серия «Биол. науки». 1982. № 6. С. 86—91.
121. Лобзин В.С. Клиническая нейрофизиология и патология гипокинезии / В.С.Лобзин, А.А.Михайленко, А.Г.Панов. М., 1979.
122. Лысов В.Ф. Постнатальное развитие десимпатизированных сердца и почек овец // 17 съезд физиологов. Ростов н/Д, 1998. С. 51—52.
123. Манухин Б.Н. Физиология адренорецепторов. М., 1968.
124. Манухин Б.Н. Содержание норадреналина в периферических органах и их адреночувствительность при химической десимпатизации / Б.Н.Манухин, А.А.Мухаммедов, Л.В.Бердышева и др. // Физиол. журн. СССР. 1980. Т. 65. № 3. С. 82—104.
125. Манухина Е.Б. Гипотензивное действие и тканевое распределение донора оксида азота — динитрозильных комплексов железа / Е.Б.Манухина, И.Ю.Малышев, Е.Б.Маленюк, Т.А.Зенина и др. // Бюлл. экспер. биол. и мед. 1998. Т. 125. № 5. С. 30—33.
126. Манухина Е.Б. Стресс-лимитирующая система оксида азота / Е.Б.Манухина, И.Ю.Малышев // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 2000. Т. 86. № 10. С. 1283—1292.
127. Махинько В.И. Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс / В.И.Махинько, В.Н.Никитин // Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития. Киев, 1975. С. 308—325.
128. Марков Х.М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система // Успехи физиол. наук. 2001. Т. 32. № 3. С. 49—65.
129. Марков Х.М. Оксид азота и оксид углерода — новый класс сигнальных молекул // Успехи физиол. наук. 1996. Т. 4. С. 30—43.

130. Мархасин В.С. Биомеханика неоднородного миокарда / В.С.Мархасин, Л.Б.Кацнельсон, Л.В.Никитина и соавт. / УРО РАН, 1999.
131. Медведев О.С. Многократные измерения параметров системной и регионарной гемодинамики у бодрствующих крыс / О.С.Медведев, А.Н.Мурашев, Ф.Е.Меерцук // Физиол. журн. СССР. 1986. Т. 72. № 2. С. 253—256.
132. Меерсон Ф.З. Адаптация, дезадаптация и недостаточность сердца / Ф.З.Меерсон. М.: Медицина, 1978.
133. Меерсон Ф.З. Влияние адаптации к физическим нагрузкам на сократительную функцию и массу левого желудочка сердца / Ф.З.Меерсон, З.В.Чашина // Кардиология. 1978. № 9. С. 111—118.
134. Мегрелишвили Н.З. Состояние регуляторных механизмов сердечной деятельности крыс при кровопотере после гипокинезии различной деятельности // Изв. АН ГССР. Серия «Биол. науки». 1986. Т. 12. № 2. С. 89—95.
135. Минибаев Э.Ш. Роль $\alpha 1$ и β -адренорецепторов в регуляции сердечного выброса растущего организма: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань, 1996.
136. Миннахметов Р.Р. Влияние ваготомии на насосную функцию и сердечный ритм крыс в постнатальном онтогенезе: Дис. ... канд. биол. наук. Казань, 1999.
137. Мисбахов А.А. Регуляция насосной функции сердца развивающихся крысят при скоростно-силовых мышечных тренировках: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань, 2005.
138. Мойбенко А.А. Кардиальные факторы регуляции минутного объема крови // Актуальные вопросы физиологии кровообращения. Симферополь, 1980. С. 99—104.
139. Мусящикова С.С. Кортикальное и субкортикальное представительство висцеральных систем / С.С.Мусящикова, В.Н.Черниговский. Л., 1973.
140. Мухаммедов А.А. Снижение выносливости у десимпатизированных животных в экспериментальных условиях существования // Биол. науки. 1975. Т. 5. С. 28—31.
141. Мухаммедов А.А. Исследование гомеостаза у химически десимпатизированных животных: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Минск, 1982.
142. Невзорова В.А. Роль окиси азота в регуляции легочных функций / В.А.Невзорова, М.В.Зуга, Б.И.Гельцер // Территориальный архив. 1997. № 3. С. 64—69.

143. Нигматуллина Р.Р. Регуляция сердечного выброса крыс, развивающихся в условиях различных двигательных режимов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань, 1991.

144. Нигматуллина Р.Р. Влияние десимпатизации гуанетидином на частоту сердечных сокращений в онтогенезе крыс / Р.Р.Нигматуллина, Р.А.Абзалов // Проблемы регуляции дыхания и кровообращения. — Самара, 1993. С. 162—164.

145. Нигматуллина Р.Р. Показатели сердечного выброса у крыс разного возраста при блокаде α_1 и β -адренорецепторов / Р.Р.Нигматуллина, Р.А.Абзалов, Э.Ш.Миннибаев // Бюлл. экспер. биол. и мед. 1999. № 6. С. 638—642.

146. Нигматуллина Р.Р. Насосная функция сердца развивающегося организма и ее регуляция при мышечных тренировках: Дис. ... д-ра биол. наук. Казань, 1999.

147. Нигматуллина Р.Р. Клеточно-молекулярные механизмы функционирования и регуляции сердца. Казань, 2004.

148. Нигматуллина Р.Р. Оксид азота в механизмах регуляции насосной функции сердца / Р.Р.Нигматуллина, А.Г.Насырова // Бюллетень сибирской медицины. 2005. Т. 4. С. 7—8.

149. Никольская М.Г. О механизме тахикардии после двусторонней ваготомии / М.Г.Никольская, Г.Е.Самонина, М.Г.Удельнов // Физиол. журн. СССР. 1975. Т. 61. № 10. С. 1449—1453.

150. Новак Ю.В. О различии в действии на сердце правого и левого блуждающих нервов // Физиол. журн. СССР. 1941. Т. 30. № 3. С. 357.

151. Новиков И.И. Сердце и сосуды: Онтогенез и восстановление нейрорегуляторной системы. Минск, 1990.

152. Ноздрачев А.Д. Физиология вегетативной нервной системы. Л., 1983.

153. Ноздрачев А.Д. Один из взглядов на управление сердечным ритмом: интракардиальная регуляция / А.Д.Ноздрачев, С.А.Котельников, Ю.П.Мажора, К.М.Наумов // Физиол. человека. 2005. Т. 31. № 2. 2005. С. 116—129.

154. Ноздрачев А.Д. Анатомия крысы / А.Д.Ноздрачев, Е.Л.Поляков. СПб., 2001.

155. Нусхаев А.Л. К вопросу о регуляции сердечной деятельности в онтогенезе: Дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 1977.

156. Оганов В.С. Изменения массы, структуры и метаболизма костной ткани у мужчин в условиях 120-суточной АНОГ и в раннем периоде реадаптации / В.С.Оганов, А.В.Бакулин, Л.М.Мурашко, В.Е.Новиков и др. // В сб. докл. на конф. «Гипокинезия. Медицинские и психологические проблемы». 1997. С. 63—65.

157. Осадчий О.Е. Взаимосвязь холинергических и пептидэргических механизмов в реализации парасимпатических влияний на ритм сердца: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Краснодар, 1998.
158. Осадчий О.Е. Динамика вагусного влияния на ритм сердца и атриовентрикулярное проведение при залповом раздражении блуждающего нерва в эксперименте / О.Е.Осадчий, В.М.Покровский // Кардиология. 1997. Т. 37. № 6. С. 38—34.
159. Осадчий О.Е. Динамика хронотропного влияния блуждающего нерва при блокаде различных типов М-холинорецепторов / О.Е.Осадчий, В.М.Покровский // Бюлл. exper. биол. и мед. 1999. № 3. С. 252—255.
160. Осадчий О.Е. Парадоксальное влияние блуждающего нерва на ритм сердца кошек / О.Е.Осадчий, В.М.Покровский // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 1997. № 3. С. 49—58.
161. Осадчий Л.И. Участие оксида азота в формировании реакций системной гемодинамики на стимуляцию β_2 -адренорецепторов / Л.И.Осадчий, Т.В.Балуева, И.В.Сергеев // Бюлл. exper. биол. и мед. 2006. № 8. С. 128—131.
162. Павлов В.А. Исследования хронотропного и дромотропного действия правого блуждающего нерва / В.А.Павлов. М.: Изд-во ин-та эксперим. мед. Болг. АН, 1960. С. 177—185.
163. Павлов И.П. Центробежные нервы сердца // Полн. собр. соч. М.; Л., 1951. Т. 1. С. 87—217.
164. Павлова В.И. Влияние гипокинезии на гранулоцитопозез / В.И.Павлова, М.А.Попкова, И.В.Локтионова // Тез. конф. «Наука, культура и образование России накануне третьего тысячелетия». Челябинск: ЧГПУ, 1997. С. 69.
165. Панферова Н.Е. Гиподинамия и сердечно-сосудистая система. М., 1977.
166. Плечкова Е.К. Рецепторы миокарда и коронарных сосудов // Морфология чувств. Иннервации внутренних органов. М., 1948. С. 46—69.
167. Попкова М.А. Повреждающие эффекты гипокинезии на систему крови и их коррекция ГОМК: Дис. ... канд. биол. наук. Челябинск, 1998.
168. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма / В.М.Покровский, В.Г.Абушкевич, В.Г.Потягайло, А.Г.Похотько // Успехи физиол. наук. 2003. № 34. С. 89—98.
169. Праздников В.П. К дальнейшему анализу механизма возникновения вагусной регуляции деятельности сердца в процессе постнатального онтогенеза // Экспериментальная и возрастная кардиология. Владимир, 1971. Ч. 2. С. 49—51.

170. Пушкарь Ю.Т. Определение сердечного выброса методом тетраполярной реографии и его метрологические возможности / Ю.Т.Пушкарь, В.М.Большов, Н.А.Елизарова // Кардиология. 1977. № 4. С. 85—90.
171. Раевский К.С. Оксид азота — новый физиологический мессенджер: возможная роль при патологии центральной нервной системы // Бюл. эксп. биол. и мед. 1997. Т. 123. № 5. С. 484—490.
172. Райскина М.Е. О влиянии усиливающего нерва И.П.Павлова на венозное кровообращение / М.Е.Райскина, З.Т.Самойлова // Бюл. экспер. биол. и мед. 1956. № 6. С. 3—7.
173. Реутов В.П. Циклические превращения NO в организме млекопитающих / В.П.Реутов, Е.Г.Сорокина, В.Е.Охотин, Н.С.Косицин. М., 1998.
174. Реутов В.П. Проблема оксида азота в биологии и медицине и принцип цикличности / В.П.Реутов, Е.Г.Сорокин, Н.С.Косицын, В.Е.Охотин. М., 2003. С. 24—25.
175. Родионов И.М. Возрастные изменения симпатической иннервации эффекторных органов после частичного разрушения симпатической нервной системы у крыс с помощью гуанетидина / И.М.Родионов, А.А.Мухаммедов, Д.Б.Лебедев, В.Н.Ярыгин и др. // Физиол. журн. СССР. 1982. Т. 68. № 9. С. 1212—1217.
176. Родионов И.М. Иммунологическая и химическая десимпатизация / И.М.Родионов, В.Н.Ярыгин, А.А.Мухаммедов. М., 1988.
177. Родионов И.М. Фактор роста нервов, гипертрофия и деструкция симпатической системы в эксперименте // Соросовский образовательный журнал. 1996. № 3. С. 17—22.
178. Розанова В.Д. Очерки по экспериментальной и возрастной фармакологии. Л., 1968.
179. Росин Я.А. Регуляция функций. М., 1984.
180. Руденко Т.Н. Возрастные аспекты влияния эпитеаламина на поведение крыс при гипокинезии и физической нагрузке: Дис. ... канд. биол. наук. СПб., 2004.
181. Русин В.Я. Возрастные особенности изменения резистентности организма при адаптации к умеренным мышечным нагрузкам / В.Я.Русин, И.В.Быков // Физиол. журн. СССР. 1980. Т. 66. № 12. С. 1829—1834.
182. Савин В.Ф. Экстра- и интракардиальные механизмы регуляции частоты сердечного ритма в постнатальном онтогенезе: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань, 1988.
183. Самойлова Л.Н. Физиологические изменения в системе внешнего дыхания и газообмена в условиях гипокинезии: Дис. ... канд. биол. наук. Н.Новгород, 1997.

184. Садовников В.Н. Структурное обеспечение внутрисердечной гемодинамики в условиях длительного ограничения двигательной активности // Аспекты адаптации. Горький, 1985. С. 41—46.

185. Самигуллина М.С. Возрастные особенности вариационной пульсограммы крыс после ваготомии и блокады аксонального транспорта: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань, 1991.

186. Святова Н.В. Регуляция хронотропной функции сердца десимпатизированных крыс в постэмбриональном онтогенезе: Дис. ... канд. биол. наук. Казань, 1997.

187. Сергеева С.А. Изменение иммунологической реактивности теплокровных животных при развитии воспалительной реакции в период адаптации к гипокинезии: Дис. ... канд. биол. наук. Челябинск, 2001.

188. Сибалакова Л.Р. Возрастные особенности влияния блокады мускариновых холинорецепторов на сердечную деятельность крыс: Дис. ... канд. биол. наук. Казань, 2005.

189. Сидоренко Б.А. Клиническое применение бета-адреноблокаторов / Б.А.Сидоренко, Д.В.Преображенсий. М., 1994.

190. Ситдилов Ф.Г. Механизмы и возрастные особенности адаптации сердца к длительному симпатическому воздействию: Дис. ... д-ра биол. наук. Казань, 1974.

191. Ситдилов Ф.Г. Адренергические и холинергические факторы регуляции сердца в онтогенезе у крыс / Ф.Г.Ситдилов, Т.А.Аникина, Р.И.Гильмутдинова // Бюлл. экпер. биол. и мед. 1998. № 9. С. 318—320.

192. Ситдилов Ф.Г. Особенности адренергической и холинергической регуляции сердца крысят / Ф.Г.Ситдилов, Р.И.Гильмутдинова, Т.А.Аникина, Р.Р.Миннахметов, Г.А.Билалова // XVII съезд Всерос. физиол. общества им. И.П.Павлова. Ростов н/Д, 1998.

193. Ситдилов Ф.Г. Изменение показателей сердечной деятельности у крыс при внутривенном введении лей-энкефалина на фоне блокады симпатической и парасимпатической систем / Ф.Г.Ситдилов, Т.Г.Макаренко // Бюлл. экпер. биол. и мед. 1998. № 6. С. 623—625.

194. Ситдилов Ф.Г. Влияние химической десимпатизации на возрастную динамику сердечного ритма и чувствительность сердца к адреналину и ацетилхолину / Ф.Г.Ситдилов, В.Ф.Савин // Физиол. журн. СССР. 1987. Т. 73. № 1. С. 76—82.

195. Ситдилов Ф.Г. Лекции по возрастной физиологии сердца / Ф.Г.Ситдилов, Т.Л.Зефилов. Казань, 2006.

196. Ситдикова Г.Ф. Газообразные посредники в нервной системе / Г.Ф.Ситдикова, А.Л.Зефилов // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 2006. Т. 92. № 7. С. 872—882.

197. Скок В.И. Физиология вегетативных ганглиев. Л., 1970.

198. Смирнов А.И. О тоне центра вагуса // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1928. № 9.
199. Смирнов А.И. Роль тону блуждающих нервов в экономной форме сердечной деятельности. М., 1967.
200. Смирнов В.М. Анализ механизмов ускорения сердцебиений, возникающих при раздражении блуждающего нерва // Физиол. журн. СССР. 1990. Т. 76. № 10. С. 1265—1272.
201. Смирнов В.М. Механизмы двойственного влияния симпатического и парасимпатического нервов на функции внутренних органов: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1984.
202. Смирнов В.М. Симпатическая нервная система не участвует в развитии ваготомической тахикардии // Бюл. экспер. биол. и мед. 1995. № 8. С. 125—128.
203. Смирнов В.М. Тонус симпатических нервов и регуляция деятельности сердца // Бюл. экспер. биол. и мед. 2000. Т. 130. № 10. С. 370—373.
204. Смирнов С.М. Тканеспецифическое ингибирование пролиферации гепатоцитов семнадцатидневных крыс в условиях экспериментальной десимпатизации / С.М.Смирнов, М.П.Смирнова // Укр. мед. альманах. 2003. № 4. С. 148—149.
205. Смирнов С.М. Процессы клеточного обновления в эпителии тонкой кишки десимпатизированных сорокапятидневных крыс // Укр. мед. альманах. 2002. № 6. С. 152—154.
206. Соколова Т.Л. Влияние длительной гипокинезии на морфометрические показатели и содержание нуклеиновых кислот в органах и тканях теплокровных животных на разных этапах онтогенеза: Дис. ... канд. биол. наук. Челябинск, 1996.
207. Соколова Н.А. Электрофизиологический анализ влияния катехоламинов на разнонаправленные парасимпатические хронотропные эффекты / Н.А.Соколова, М.Г.Удельнов // НДВШ. Биол. науки. 1978. № 9. С. 76—81.
208. Сосунов А.А. Нервный аппарат сердца млекопитающих животных и человека в индивидуальном развитии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988.
209. Соломон Х. Биологическая роль окиси азота / Х.Соломон, С.Бредт Дейвид // В мире науки. 1992. № 7. С. 16—24.
210. Сосунов А.А. Оксид азота как межклеточный посредник // Со-росовский образовательный журнал. 2000. Т. 6. № 12. С. 27—34.
211. Сперелакис Н. Физиология и патофизиология. М., 1988. Т. 2.

212. Стропус Р.А. Холинергическая и адренергическая иннервация сердца и ее изменения при сердечно-сосудистой патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1982.
213. Слободская Е.Р. Вегетативная регуляция сердечного ритма и темперамент детей раннего возраста / Е.Р.Слободская, Ю.А.Татауров // Физиология человека. 2001. Т. 27. № 2. С. 86—90.
214. Сюткина Е.В. Влияние блокады холинорецепторов и β -адренорецепторов на вариабельность сердечного ритма плодов крысы // Вест. АМН СССР. 1985. № 6. С. 31—35.
215. Тахтарева И.И. О тоне центробежных нервов сердца // Механизмы нервной и гуморальной регуляции сердца. Казань, 1971. Вып. I. С. 3—31.
216. Тищенко М.И. Биофизические, метрологические основы интегральных методов определения ударного объема крови человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань, 1971.
217. Тизул А.Я. Болезни человека, обусловленные дефицитом двигательной активности, и здоровье. М., 2001.
218. Ткачук В.А. Эстафетная передача регуляторного сигнала // Соросовский образовательный журнал. 2000. Т. 6. № 11. С. 13—16.
219. Тригулов И.М. Особенности физиологии постнатального развития при различных видах двигательной активности: Автореф. дис. ...канд. биол. наук. М., 1970.
220. Удельнов М.Г. Нервная регуляция сердца. М., 1961.
221. Удельнов М.Г. Физиология сердца. М., 1975.
222. Уразаев А.Х. Оксид азота — ретроградный посредник, участвующий в нейротрофическом контроле мембранного потенциала в мышцах крыс // Нейрохимия. 1995. Т. 12. № 2. С. 75—76.
223. Уразаев А.Х. Нитропруссид натрия задерживает развитие ранней деполяризации в мембране денервированных мышечных волокон крысы / А.Х.Уразаев, С.Т.Магсумов, Н.В.Науменко Г.И.Полетаев // Нейрохимия. 1996. Т. 13. № 4. С. 52—55.
224. Фомин Н.А. Физиологические основы двигательной активности / Н.А.Фомин, Ю.Н.Вавилов. М., 1991.
225. Фролькис В.В. Возрастные особенности нейрогуморальной регуляции // Возрастная физиология. Л., 1975. С. 375—383.
226. Фролькис В.В. Эффекты раздражения сердечных нервов // Физиология кровообращения. Физиология сердца. Л., 1980. С. 350—368.
227. Хватова В.П. Влияние двусторонней симпатэктоми на содержание норадrenalина в сердце животных / В.П.Хватова // В сб.: Вопр. нормальной и патологической морфологии: Тр. Крымск. мед. ин-та. Симферополь, 1971. Т. 46. С. 103—107.

228. Хурамшин И.Г. Концентрация ацетилхолина и активность ацетилхолинэстеразы сердца растущих гипокинезированных крыс после выполнения физических нагрузок различной мощности: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань, 1998.
229. Цион И.Ф. Курс физиологии. СПб., 1973.
230. Цапов Е.Г. Влияние длительной гипокинезии на состояние метаболизма в почках: Дис. ... канд. биол. наук. Челябинск, 2002.
231. Червова И.А. Организация процессов жизнедеятельности сердца // Тр. 2-го Московского мед. ин-та. 1976. Т. 60. Вып. I. С. 7—26.
232. Чернух А.М. Certain biochemical and ultrastructural features of the ventricular myocardium folloying cardiac denervation / А.М.Чернух, Г.В.Чернышева, Л.Н.Коптева, А.С.Чернух и др. // Circul. Res., 1974. V. 35. Suppl. 3. P. 99—108.
233. Чинкин А.С. Сократительная функция сердца и ее регуляция при различных режимах физических нагрузок: Дис. ... д-ра биол. наук. Казань, 1988.
234. Чинкин А.С. Двигательная активность и сердце. Казань, 1995.
235. Швалев В.Н. Морфологические основы иннервации сердца / В.Н.Швалев, А.А.Сосунов, Г.Гуски. М., 1992.
236. Швалев В.Н. Патоморфологические изменения симпатического отдела вегетативной нервной системы и сердечно-сосудистая патология // Архив патологии. 1999. № 3. С. 50—52.
237. Швалев В.Н. Иннервация сердца и ее изменения при некоторых кардиологических заболеваниях // News of biomedical Sciences — Весті Національної Академії наук Беларусі. Минск, 2002. С. 79—87.
238. Шейх-Заде Ю.Р. Общие принципы управления сердечным ритмом при залповом раздражении блуждающего нерва у различных животных / Ю.Р.Шейх-Заде, В.М.Кручинин, Л.И.Сукач и др. // Бюлл. эксперим. биол. и мед., 2005. Т. 140. № 10. С. 364—368.
239. Шейх-Заде Ю.Р. К механизму вегетативной регуляции вариабельности сердечного ритма / Ю.Р.Шейх-Заде, Г.Х.Мухамбеталиев, И.Л.Чередник // Четвертая Всерос. с междунар. участием школа-конференция по физиологии кровообращения. М., 2008. С. 105.
240. Шейх-Заде Ю.Р. Спектрограмма сердечного ритма кошек при раздражении блуждающего нерва залпами импульсов / Ю.Р.Шейх-Заде, Г.Х.Мухамбеталиев, И.Л.Чередник // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 2006. Т. 92. № 7. С. 806—816.
241. Шейх-Заде Ю.Р. Симпатическая модуляция хронотропных влияний аритмогенной активности блуждающего нерва / Ю.Р.Шейх-Заде, И.Л.Чередник, П.А.Галенко-Ярошевский, Г.Х.Мухамбеталиев / Бюлл. экспер. биол. и мед. 2002. Т. 133. № 6. С. 619—622.

242. Шлык Н.И. К вопросу о физиологической норме ВСП у школьников 7—18 лет / Н.И.Шлык // Физиология и патология кровообращения: Тез. симпоз. «Растущий организм: адаптация к физической и умст. нагрузке». Казань, 2006. С. 120—123.

243. Шмидт Р. Физиология человека / Р.Шмидт, Г.Тевс М., 1996.

244. Шигабутдинова Э.И. Коррекция иммунного статуса у животных при лечении ран в условиях длительной адаптации к гипокинезии: Дис. ... канд. вет. наук. Троицк, 2004.

245. Эрматова Д.У. К анализу коррелятивных соотношений между интенсивностью энергетических затрат, деятельностью дыхательной и сердечно-сосудистой системы у крыс и кроликов в процессе постнатального онтогенеза: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1965.

246. Юртаева С.В. ЭПР-исследование образования оксида азота и других парамагнитных частиц при воздействии на сердечно-сосудистую систему / С.В.Юртаева, А.А.Обыночный, О.И.Гнездилов, Х.Л.Гайнутдинов, А.И.Исмаилова, Л.Н.Муранова // В сб. ст. XIII Всерос. конф. «Структура и динамика молекулярных систем Яльчик-2006». Яльчик, 2006. С. 469—472.

247. Яшина Л.П. Влияние раздражения блуждающего нерва на частоту сердечных сокращений у ненаркотизированных кошек / Л.П.Яшина, Г.Е.Самонина, Л.И.Чудаков // V Всесоюз. конф. по физиологии вегетативной нервной системы. Ереван, 1982.

248. Adolph E.F. Ranges of heart and their regulations at various ages (rat) // *Am. J.Physiol.* 1967. V. 212. № 3. P. 595—602.

249. Andric SA., Kostic TS.,Tomi M., et al. Dependence of soluble guanylyl cyclase activity on calcium signaling in pituitary cell / S.A.Andric, T.S.Kostic, M.Tomi, et al. // *J.Biol. Chem.* 2001. V. 276. P. 844—849.

250. Armour T.A. Localized myocardial responses to stimulation of small cardiac branches of the vagus / T.A.Armour, W.C.Randall, S.Sinha // *Amer. J.Physiol.* 1975. V. 28. № 1. P. 141—148.

251. Arnould R., Duchene-Marullaz P. Sur l'action dromotrope de l'adrenaline / R.Arnould, P.Duchene-Marullaz // *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1964. V. 158. P. 621—624.

252. Akkuratov E.G The changes of morphometrical characteristics of afferent neurocytes under the chemical sympathectomy / E.G.Akkuratov, O.B.Vorobiova // *Kongres der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft in Berlin.* Berlin 24—27.02.1996. P. 215.

253. Berti F. Effect of cold exposure on heart function in immunosympathectomized rats / F.Berti, R.Lentati, M.M.Usardi // *Med. Pharmacol. Exp.* 1965. V. 13. P. 227.

254. Blaschke E. The effect of surgical sympathectomy and of neonatal thearment with 6-hydroxydopamine and guanethidine on particlebound

noradrenaline and 35S — sulphomucopolysaccharides / E.Blaschke, B.Uvnas // *Acta physiol. scand.* 1979. V. 106. № 2. P. 159—167.

255. Boyd I.D. Intermediate sympathetic ganglia // *Brit. Med. Bull.* 1957. Vol. 13. P. 207.

256. Bredt D.S., Snider S.H. Nitric oxide, a novel neuronal messenger / D.S.Bredt, S.H.Snider // *Neuron*. 1992. V. 8. № 1. P. 3—11.

257. Bredt D.S. Nitric oxide synthases regulatory sites: phosphorylation by cyclic AMP-depend protein kinase, protein kinase C, Ca²⁺-calmodulin protein kinase; identification of flavin and calmodulin binding sites / D.S.Bredt, C.D.Ferris. S.H.Snyder // *J.Biol. Chem.* 1992. V. 267. P. 10976—10981.

258. Brune B. Activation cytosolic ADP-ribosyltransferase by nitric oxide generation agent / B.Brune, E.G.Lapetina // *J.Biol. Chem.* 1989. V. 265. P. 8455—8458.

259. Brodde O.E. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart / O.E.Brodde, M.C.Mishel // *Pharmacol. Rew.* 1999. V. 51. № 4. P. 651—689.

260. Brody M.I. Cardiovascular responses following immunological sympathectomy // *Circulation Res.* 1964. Vol. 15. P. 161—167.

261. Brody M.I. Effect of adrenal demedullation on vascular responses after immunological sympathectomy // *Amer. J.Physiol.* 1966. Vol. 211. P. 198—202.

262. Brody M.I. The functional status of the cardiovascular system in immunosympathectomized rats // *Symp. Nerve growth factor its antiserum.* L., 1972. P. 76—84.

263. Bronk D. The activiti of the cardiac sympathetic centers // *The Am. J Physiol.* 1936. V. 117. № 2. 273 p.

264. Brouha L. The role of the vagus in the cardioacceleration action of muscular exercise and emotion in sympathectomized dogs / L.Brouha, S.Nowak, D.B.Dill // *J.Physiol.*, 1939. V. 95. P. 454—463.

265. Brown J.E. In support of cardiac chronotropic Beta 2-adrenoceptors / J.E.Brown, A.A.McLeod, D.G.Shang // *Amer. J.Cardiol.* 1986. V. 57. № 12. P. 11—16.

266. Brus R. Effect of 6-hydroxydopamine and thyrocsine on chronotropic responses to epinephrine / R.Brus, M.E.Hess, D.Jacobowitz // *Europ. J.Pharmacol.* 1970. Vol. 10. № 3. P. 323—327.

267. Burnstock G. A new method of destroyng adrenergic nerves in aduet animals using quanethidine / G.Burnstock, B.Evans et al. // *Brit. J.Pharmacol*, 1971. Vol. 43. P. 295—301.

268. Calaresu F.R., Thomas M. Elektrophysiological connections in the brain stem involved in cardiovascular regulation / F.R.Calaresu, M.Thomas // *Brain Res.*, 1975. V. 87. № 2—3. P. 335—338.
269. Carpi A. Urinary excretion of catecholamines in the immunosympathectomized rat / A.Carpi, A.Oliverio // *Intern. J.Neuropharmacol.* 1964. Vol. 3. P. 427—431.
270. Cass R. Norepinephrine depletion as a possible mechanism of action of guanethidine (SU-5864), a new hypertensive agent (25702) / R.Cass, R.Kuntzman, B.B.Brodie // *Proc. Soc. Exp. Biol.* 1960. Vol. 103. № 4. P. 871—872.
271. Chesnais J.M. Positive and negative inotropic effects of NO donors in atrial and ventricular fibers of the frog heart / J.M.Chesnais, R.Fischmeister, P.F.Mry // *J.Physiology.* 1999. V. 518. № 2. P. 449—461.
272. Cooke J.P. Role of nitric oxide in procession and regression of atherosclerosis // *West J. Med.* 1996. V. 164. P. 419—424.
273. Chapman B.I. Measurement of the cardiac output in the rat by impedance cardiography / B.I.Chapman, C.F.Chen, K.A.Munday // *J.Physiol. (Lond.)*. 1977. V. 270. P. 234—241.
274. Crick S.J. Localisation and quantitation of autonomic innervation in the porcine heart II: endocardium, myocardium and epicardium / S.J.Crick, R.H.Anderson; S.Y.Ho, M.N.Sheppard // *J.Anat.* 1999. Vol. 195. P. 359—373.
275. Cobb I.L. Electrophysiology of cardiac function in teleosts: cholinergically mediated inhibition and rebound excitation / I.L.Cobb, R.M.Santer // *J.Physiol.* 1973. V. 230. № 3. — P. 561—573.
276. Collier B. Effect of chemical destruction of mechanisms in adult rat sympathetic ganglia / B.Collier, G.Johnson, M.Quik, S.Welner // *Brit. J.Pharmacol.* 1984. Vol. 82. № 4. P. 827—832.
277. Consolo S. Effect of chemical sympathectomy on the content of acetylcholine, choline and choline acetyltransferase activity in the cat spleen and ins / S.Consolo, S.Garattini, H.Ladinsky, H.Thoenen // *J.Physiol. (Gr.Brit.)*. 1972. Vol. 220. P. 639—646.
278. Dahlof C. Studies on β -adrenoceptor mediated facilitation of sympathetic neurotransmission // *Acta Physiol. Scand.* 1981. S. 500.
279. Dangel V. Regulation of beta-receptor density and mRNA levels in the rat heart cell-line H9c2 / V.Dangel, J.Giray, D.Ratge, H.Wisser // *Biochem. J.* 1996. V. 317 (Pt3). P. 925—931.
280. Davila D.F. Cardiac sympathetic-parasympathetic balance in rats with experimentally-induced acute chagasic myocarditis / D.F.Davila, C.F.Gottberg, A.Torres, G.Holzaker, R.Barrios, P.Ramoni, J.H.Donis // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao. Paulo.* 1995. V. 37 (2). P. 155—159.

281. Denniston I.C. Measurement of cardiac output by electrical impedance at rest and during exercise / I.C.Denniston, J.T.Makes, J.T.Reeves // *J.Appl. Physiol.* 1976. V. 40. № 1. P. 91—95.
282. Donald D.E. Mechanism of tachycardia caused by atropine in conscious dogs / D.E.Donald, S.Samueloff, D.Ferguson // *Am. J.Physiol.* — 1967. V. 212. P. 901—910.
283. Duchene-Marrulaz P. Effet de l'innervation cholinergique sur le coeur de mammifere // *J. Physiol. (Paris).* 1973. V. 66. № 4. P. 373—397.
284. Duchene-Marullaz P. Physiologie de la conduction auriculoventriculaire / P.Duchene-Marullaz, J.Billaud // *Biol. med.* 1968. V. 57. № 4. P. 334—367.
285. Duglas I.R. Development and maintenance of renal hypertension in normal and guanethidine sympathectomized rats / I.R.Duglas, E.M.Johnson et al. // *Circulation Res.* 1975. Vol. 36. № 6. Suppl. 1. P. 171—178.
286. Ekblom B. Physical training, bradycardia and autonomic nervous system / B.Ekblom, A.Kilbom, J.Soltisic // *Scand. J.Clin. a. Lab. Invest.*, 1973. V. 32. № 3. P. 215—256.
287. Engelmann T.W. Über die Wirkungen der Nerven auf das Herz // *Arch. Anat. Physiol. (Physiol. Abt.)* 1906. S. 315—328.
288. Erxleben C. Nitric oxide augments voltage-activated calcium currents of crustacea (*Idotea baltica*) skeletal muscle / C.Erxleben, A.Hermann // *Neuroscience Letters.* 2001. V. 300. P. 133—139.
289. Eranko O. Histochemical evidence of chemical sympathectomy by guanethidine in newborn rats / O.Eranko, L.Eranko // *Jbid.* 1971. Vol. 3. № 6. P. 451—456.
290. Euler I. Evidence for the presence of noradrenaline in sub microscopic structures of adrenergic axons / I.Euler, N.Hilldrp // *Nature.* 1956. Vol. 177. P. 44.
291. Evans B.K. Chronic guanethidine treatment of female rats including effects on the femus / B.K.Evans, G.Burnstock // *J. Reprod. and Fert.* 1979. Vol. 56. № 2. P. 715—724.
292. Extrom I. Supersensitivity of the isolated urethra of the rat following «Chemical sympathectomy» / I.Extrom, M.Elmen // *Scand. J. Urol. and Nephrol.* 1983. Vol. 17. P. 145—148.
293. Faber J.E. Reflex hemodynamic response to superior laryngeal nerve stimulation in the rat / J.E.Faber, M.J.Brody // *J. Auton. Nerv. Syst.* 1983. V. 9. № 4. P. 607—622.
294. Ferrari A.U. Modulation of parasympathetic and baroreceptor control of heart rate // *Cardioscience.* 1993. V. 4 (3). P. 9—13.
295. Feron O. Endothelial nitric oxide synthase targeting to caveolae. Specific interactions with caveolin isoforms in cardiac myocytes and endothelial cells / O.Feron, L.Belhassen, L.Kobzic et al. // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. P. 22810—22814.

296. Forstermann U. Isoforms of nitric oxide synthase. Characterization and purification from different cell types / U.Forstermann, H.H.W.Schmidt, J.S.Pollock et al. // *Biochem. Pharmacol.* 1991. V. 10. P. 1849—1857.
297. Finch L. Effects of 6-Hydroxydopamine on the perfused rat mesentery preparation / L.Finch, G.D.H.Leach // *J. Pharm. and Pharmacol.* 1970. Vol. 22. P. 543—544.
298. Ford T.W. The effects of stimulation of non-myelinated vagal fibres on heart in the rabbit / T.W.Ford, P.N.Mc William, P.C.Wooley // *J.Physiol.* 1987. V. 386. P. 8.
299. Gelsema A.J., de Groot. G., Bouman L.N. Instantaneous cardiac acceleration in the cat elicited by peripheral nerve stimulation / A.J.Gelsema, G. de Groot., L.N.Bouman // *J.Appl. Physiol.: Respir. Environ. and Exercise. Physiol.* 1983. V. 55. № 3. P. 703—710.
300. Gerkens I.F. Effect of long-term treatment with juaniclini or juanethidine on sympathetic function // *Europ. J. Pharmacol.* 1974. Vol. 26. № 2. P. 143—150.
301. Godin D. Electrophysiology of the chemically sympathectomized dog / D.Godin, C.Guimond, R.A.Nadeau, R.Lebanc // *Cardiov. Res.* 1982. Vol. 16. P. 527—529.
302. Grigoriev A.I. Water and electrolyte studies during long-term missions onboard the space stations SALYUT and MIR / A.I.Grigoriev, D.V.Vorobiev // *J. Clinical Investigator.* 1994. V. 72. № 3. P. 169—189.
303. Golf S. Effects of beta blocking agents on the density of beta adrenoceptors and adenylate cyclase response in human myocardium: intrinsic sympathomimetic activity favours receptor upregulation / S.Golf, V.Hansson // *Cardiovasc. Res.* 1986. V. 20. № 9. P. 637—644.
304. Guo J. The sustained inward current in sino-atrial node cells of guinea-pig heart / J.Guo, T.Mitsuiye, A.Noma // *Pflugers Arch.* 1997. V. 433 (4). P. 390—396.
305. Guo J.P. Mechanisms of vascular preservation by a novel NO donor following rat carotid artery intimal injury / J.P.Guo, M.M.Panday, P.M.Consigny, A.M.Lefer // *Am. J. Physiol.* 1995. V. 269. — № 3.
306. Ismailova A.I. ESR study of the nitric oxide production in tissues of animals under the external influence on the functioning of the cardiovascular and nervous systems / A.I.Ismailova, O.I.Gnezdilov, L.N.Muranova et. al. / *Applied Magn. Res.* 2005. V. 28. P. 421—430.
307. Ismailova A.I. The determination of NO in heart and liver rats by method of EPR spectroscopy after myocardial infarction / A.I.Ismailova, L.N.Muranova, V.V.Andrianov, Kh.L.Gainutdinov, O.I.Gnezdilov, A.G.Nasyrova, R.R.Nigmatullina, A.A.Obynochny, F.F.Rahmatullina, A.L.Zefirov // *Book of Abstracts of The International conference «Modern development of magnetic resonance».* Kazan, 2004. P. 251—252.

308. Hakim K. Functional role of beta 2-adrenoreceptors in the transplanted human heart / K.Hakim, M.Fisher, M.Gunnicker, K.Poenicke, H.R.Zerkowski, O.E.Brodde // *J.Cardiovasc. Pharmacol.* 1997. V. 30 (6). P. 811—816.
309. Harris A.J. Inductive functions of the nervous system // *Ann. Rev. Physiol.* 1974. Vol. 36. P. 251.
310. Hallen K. Modulation of neuronal nitric oxide release by soluble guanylyl cyclase in guinea pig colon / K.Hallen, C.Olgart, L.E.Gustafsson, N.P.Wiklund // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2001. V. 280. P. 1130—1134.
311. Han X. Characteristics of nitric oxide — mediated cholinergic modulation of calcium current in rabbit sino-atrial node / X.Han, L.Kobzik, D.Severson, Y.Shimoni // *J. Physiology.* 1998. V. 509. № 3. P. 741—754.
312. Henningsson R. Chronic blockade of NO synthase paradoxically increases islet NO production and modulates islet hormone release / R.Henningsson, P.Alm, E.Lindstrom // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000. V. 279. № 1. P. 95—107.
313. Heath I.W. Axon retraction following guanethidine treatment. Studies of sympathetic neuron in vivo / I.W.Heath, B.K.Evans, G.Burnstock // *Ztschr. Zellforsch.* 1973. Vol. 146. № 4. P. 439—451.
314. Henry J.L. Excitatory and inhibitory inputs from medullary nuclei projecting to spinal cardioacceleratory neurons in the cat / J.L.Henry, F.R.Calaresu // *Exp. Brain. Res.* 1974. V. 20. № 5. P. 485—504.
315. Higgins C.B. Parasympathetic control of the heart / C.B.Higgins, S.F.Vatner, E.Braunwald // *Pharmacol. Rev.* 1973. V. 25. № 1. P. 119—155.
316. Hiroshi H. Changes in density of muscarinic cloninergic receptor by adrenergic denervation with guanethidine / H.Hiroshi, M.Miho, U.Shuji, I.Hiroshi // *Jap. J. Pharmacol.* 1985. Vol. 37. № 2. P. 207—211.
317. Hochstenbach S.L. Cardiovascular effects of NaCl microinjections into the nucleus of the solitary tract / S.L.Hochstenbach, J.Ciriello // *Brain, Res.* 1994. V. 644 (2). P. 233—242.
318. Homburger V. Presence of both beta1-and beta2-adrenergic receptors in a single cell type / V.Homburger, M.Lucals, E.Rosenbaum et al. // *Molec. Pharmacol.* 1981. V. 20. № 3. P. 463—469.
319. Hosotani T. Studies on the mechanism of guanethidine action. VI. Effects of guanethidine and calcium on release of noradrenaline from rabbit heart induced by sodium reduction / T.Hosotani, I.Misu // *Jap. J. Pharmacol. Suppl.* 1976. Vol. 26. P. 1—47.
320. Haddad C. Ontogeny of canine intrathoracic cardiac nervous system / C.Haddad, J.A.Armour // *American J. Physiol.* 1997. V. 261 (4 Pt 2). P. 920—927.

321. Hyem C. Die funktionellen Zellelemente im ganglion cervicale Superius der Katze unter dem Einfluss von Guanethidin / C.Hyem, D.Grube // *Verh. anat. Ges.* 1975. Bd. 69. № 8. P. 483—490.
322. Jensen-Holm J. Ultrastructural changes in the rat superior cervical ganglion following prolonged guanethidine administration / J.Jensen-Holm, P.Juul // *Acta pharmacol.* 1971. Vol. 30. № 3/4. P. 308—314.
323. Johnson J.E. Guanethidine-induced destruction of sympathetic neurons / J.E.Johnson, P.T.Manning // *Intern. Rev. Neurobiol.* 1984. Vol. 25. P. 1—37.
324. Juul P. Guanethidine determination in rat sympathetic ganglia following prolonged administration / P.Juul, O.Sand // *Acta pharmacol.* 1971. Vol. 29. Suppl. 4. P. 25.
325. Kalia M. Early ontogeny of the vagus nerve: an analysis of the medulla oblongata and cervical spinal cord of the postnatal rat // *Neurochemistry International*. 1992. V. 20 (1). P. 119—128.
326. Kammereit A. Mechanics of isolated ventricular myocardium of rats conditioned by physical training / A.Kammereit, I.Medugoras et al. // *Basic Res. Cardiol.* 1975. V. 70. № 5. P. 495—507.
327. Kelly R.A. Nitric oxide and cardiac function / R.A.Kelly, J.L.Balligand, T.W.Smith // *Circulation Res.* 1996. V. 79. P. 363—380.
328. Khaliullina R.R. Role of endogenous nitric oxide function of neuromuscular synapse / R.R.Khaliullina, A.A.Anuchin, A.V.Yacovlev, A.L.Zefirov // *Ibid.* 1999. P. 213.
329. Khramtsov V.V. Use of imidazoline nitroxides in studies of chemical reactoins: ESR measurement of concentration and reactivity of protons, thiols, and nitric oxide / V.V.Khramtsov, L.B.Volodarsky // *Biological Magnetic Resonance*. 1998. V. 14. P. 109—180.
330. Kojda G. Inhibition of nitric oxide synthase and soluble guanylyl cyclase induced cardiodepressive effects in normal rat hearts / G.Kojda, K.Kottenberg, E.Noak // *European Journal of Pharmacology*. 1997. V. 334. P. 181—190.
331. Klein R.M. Alteration of neonatal rat parotid gland acinar cell proliferation by guanethidine — induced sympathectomy // *Cell Tissue Kinet.* 1979. Vol. 12. № 4. P. 411—423.
332. Klossek H. Tierexperimentelle Untersuchungen zur neurovegetativen Herzfrequenzsteuerung / H.Klossek, J.Konkel, W.Gehric // *Wiss. Z.E. M., Arndt-Univ. Greifswald Med. R.* 1988. V. 37. № 4. P. 69—71.
333. Kostrzewa R.M. Pharmacological action of 6-Hydroxydopamine / R.M.Kostrzewa, D.M.Jacobowitz // *Pharmacol. Rev.* 1974. Vol. 26. № 3. P. 199—288.

334. Kreutzberg G.W. Neuronal dynamics and axonal flow IV. Blockage of intra-axonal enzyme transport by colchicine // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1969. Vol. 62. P. 722—728.
335. Kubicek W.G. The minnesoz impedance cardiograph-theory and applications // *Biomed. Eng.* 1974. V. 9. P. 410—416.
336. Kuznetsov V. beta2-adrenergic receptor actions in neonatal and adult rat ventricular myocytes / V.Kuznetsov, E.Pak, R.B.Robinson, S.F.Steinberg // *Circ. Res.* 1995. V. 76. P. 40—52.
337. Lachenmayer I.L. Degeneration and regeneration of the adrenergic nerves in the rat iris induced by dehydroxytryptamines / I.L.Lachenmayer, H.P.Groth // *Virchows Arch. B.* 1973. Vol. 3. № 3. P. 197—213.
338. Langer S.Z. Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release // *Brit. J. Pharmacol.* 1977. V. 60. № 4. P. 481—497.
339. Lepeschkin E. Symposium on cardiovascular sound // *Circulation*. 1957. V. 162. P. 270—290.
340. Levi A.J. A role of depolarisation induced calcium entry on the Na-Ca exchange in triggering intracellular calcium release and contraction in rat ventricular myocytes / A.J.Levi, P.Brooksby, J.C.Hancox // *Cardiovasc. Res.* 1993. V. 27 (9). P. 1677—1690.
341. Levy M.N. Neural control of cardiac rate and rhythm: An overview // *J. Mol. and Cell. Cardiol.* 1989. V. 21. Suppe. № 2. P. 47.
342. Levy M.N. Neural control of cardiac function // *Baillieres Clin. Neurol.* 1997. V. 6. № 2. P. 227—244.
343. Liu O.Y. M3-receptor agonist on rat and rabbit heart / O.Y.Liu, Y.Wang, M.L.Ma, Y.Zhang, H.W.Li, Q.W.Chen / *Jao Xue Xue Bao*, 2001. V. 36 (2). P. 84—87.
344. Lloyd-Jones D.M. The vascular biology of nitric oxide and its role in atherogenesis / D.M.Lloyd-Jones, K.D.Bloch // *Annu. Rev. Med.* 1996. V. 47. P. 365—375.
345. Lowenstein C.J. Cloned and expressed macrophage nitric oxide synthase contrasts with the brain enzyme / C.J.Lowenstein, C.S.Glatt, B D.S.redt, S.H.Snyder // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1992. V. 89. P. 6711—6715.
346. Liuzzi A. Adrenaline, noradrenaline and dopamine levels in brain and heart after administration of 6-hydroxydopamine and guanethidine to newborn mice / A.Liuzzi, F.H.Foppen, P.U.Angeletti // *Biochem. Pharmacol.* 1974. Vol. 23. № 6. P. 1041—1044.
347. Loffelholz K. Release of acetylcholine in the isolated heart // *Am. J. Physiol.* 1981. V. 240. P. 431—440.

348. Machado Benedito H. Tachycardic responses during the development of renal hypertension / H.Machado Benedito, C.Salgado Helio, M.Krieger Eduardo // Hypertension. 1983. V. 5. № 6. P. 122—127.
349. Mackenzie E. The postnatal development of adrenoceptor responses in isolated papillary muscles from rat / E.Mackenzie, N.B. Standen // Pflugers Arch. 1980. V. 383. P. 185—187.
350. Marvin W.J. Ontogenesis of cholinergic innervation in the rat heart / W.J.Marvin, K.Jr. Hersmeyer, R.I.McDonald, L.M.Roskoski, R.Roskoski // Circ. Res. 1980. V. 46. P. 690—695.
351. Maxwell R.A. Plummer A.I. 2-(octohydro-1-azocinyl) — ethyl-guanidine sulfate (Ciba 5864-SU), a new synthetic antihyper-tensive agent / R.A.Maxwell, R.P.Mull // Experientia. 1959. Vol. 15. P. 267.
352. Michel T. Nitric oxide synthases: Which, Where, How and Why / T.Michel, O.Feron // J. Clin. Invest. 1997. V. 100. № 9. P. 2146—2152.
353. Mori M. Regulation of nitric oxide production by arginine metabolic enzymes / M.Mori, T.Gotoh // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000. V. 275. P. 715—719.
354. Mc Allen R.M. The origin of cardiac vagal efferent neurones in the medulla of the cat / R.M.Mc Allen, K.M.Spyer // J.Physiol., 1975. V. 244. № 1. P. 82—83.
355. Mc William P.N. The action of myelinated and non-myelinated vagal fibres on heart rate in the guinea-pig / P.N.Mc William, D.C.Wolley // J. Physiol. 1987. V. 392. P. 92.
356. Michelini L.C. Vasopressin in the nucleus tractus solitarius: a modulator of baroreceptor reflex control of heart rate // Braz. J. Med. Biol. Res. — 1994. V. 27 (4). P. 1017—1032.
357. Mitchell C.A. Cardiovascular innervation. L., 1956. P. 356.
358. Mohapatra S.N. Blood resistivity and its implication for the calcilation output by the thoracic electrical impedance technigue / S.N.Mohapatra, L.C.Kate, D.W.Hill // Intents. Care Med. 1977. № 3. P. 63—67.
359. Mokrane A. Transfeer functon analysis of vagal control of heart rate during synchronized vagal stimulation / A.Mokrane, A.R.LeBlanc, R.Nadeau // Am. J.Physiol. 1995. V. 269 (6Pt2). P. 1931—1940.
360. Moore R.M. The heart rate of unanesthetized normal, vagotomized and sympathectomized cats as affected by atropine and ergotoxine / R.M.Moore, W.B.Cannon // Am. J. Physiol., 1930. V. 94. № 1. P. 201—208.
361. Mueller R.A. Adrenal tyrosine hydroxylase; compensatory increase in activity after chemical sympathectomy / R.A.Mueller, H.Thoenen, I.Axelrod // Science. 1969. Vol. 163. № 3866. P. 468—469.

362. Nadler E. Positive inotropic effect of the heart produced by acetylcholine / E.Nadler, O.Barnea, B.Vidne, A.Isakov, G.Shavit // J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol. 1993. V. 4 (3). P. 229—248.
363. Nishio E. Nitric oxide donor SNAP induces apoptosis in smooth muscle cells through c GMP-independent mechanism / E.Nishio, K.Fukushima, M.Shiozaki, Y.Watanabe // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996. V. 221. P. 163—168.
364. Nielsen G.D. Guanethidine induced sympathectomy in the adult rat. II. Functional effects following chronic administration // Ibid. 1977. Vol. 41. № 3. P. 209—216.
365. Nigmatullina R.R. Nitric oxide donors dose-dependently reduce heart rate in rats against the background of blood pressure drop / R.R.Nigmatullina, A.G.Nasyrova, F.F.Rakhmatullina / Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2002. Jul. 134 (1). P. 32—35.
366. Nomura I. Regional changes in brain catecholamine content following administration of guanethidine to neonatal rats / I.Nomura, F.Naitoh, T.Segama // Jap. J. Pharmacol. 1975. Vol. 25. № 6. P. 773—779.
367. Nozdrachev A.D. The changes in the nervous structures under the chemical sympathectomy with guanethidine / A.D.Nozdrachev, V.V.Shilkin, E.G.Accurатов, O.B.Worobjeva, M.N.Obraschikova et al. // J.Auton. Nerv. Syst. 1998. № 11. P. 82—85.
368. Ng G.A. Effects of sympathetic and vagus nerve stimulation on the physiology of the whole heart novel model of isolated Langendorff perfused rabbit heart with intact dual autonomic innervation / G.A.Ng, K.E.Brack, J.H.Coote // Exp Physiol. 2001. May. V. 86. № 3. P. 319—329.
369. Osborn B.E. The electrocardiogram (ECG) of the rat // Rat Electrocardiogram Pharmacol. and Toxicol. Proc. Int.: Workshop, Hannover, Oxford, 1981. P. 15—28.
370. Page P.L. Regional distribution of atrial electrical changes induced by stimulation of extracardiac and intracardiac neural elements / P.L.Page, N.Dandal, P.Savard, R.Nadeau, J.A.Armour, R.Cardinal // J.Thorac. Cardiovasc. Surg. 1995. V. 109 (2). P. 377—388.
371. Plecha P.M. Localization of vagal preganglionic neurons controlling sinoatrial and atrioventricular nodes / P.M.Plecha, W.C.Randall, G.S.Geis, R.D.Wurster // Amer. J. Physiol. 1988. V. 255. № 5. Pt. 2. P. 703—708.
372. Randall W.C. Influence of the cardiac sympathetics on synchrony of ventricular contraction / W.C.Randall, D.V.Priola // Prog. soc. Exptl. Biol. Med. 1964. V. 115. P. 46—48.
373. Randall W.C. A functional study of the distribution of cardiac sympathetic nerves / W.C.Randall, D.V.Priola, R.H.Ulmer // Am. J.Physiol. 1963. V. 205. P. 1227—1231.

374. Robinson R.B. Autonomic receptor-effector coupling during postnatal development // *Cardiovasc. Res.* 1996. V. 31. P. 68—86.
375. Rogers M.C. Cardiac effect of stimulation and block of the stellate ganglion / M.C.Rogers, L.A.Abildskov, F.B.Preston // *Anesthesiology.* 1973. V. 39. P. 525—533.
376. Rothberger C.J. Uber das elektrokardiogramm bei Flimmern der vorhote / C.J.Rothberger, H.Winterberg // *Pflug. Arch.* 1910. V. 131. P. 387.
377. Russell F.D. Regulation of beta-receptors in the guinea-pig sinoatrial node / F.D.Russell, A.R.Kompa, P.Molenaar, R.J.Summers // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* 1994. V. 349(5). P. 463—472.
378. Ryu K.N. Force-frequency relations in the failing rabbit heart and responses to adrenergic stimulation / K.N.Ryu, N.Tanaka, N.Dalton, L.Mao, H.A.Rockman, C.A.Milano, J.Jr.Ross // *J. Card. Fail.* 1997. V. 3 (1). P. 27—39.
379. Sah P. Differences in electrophysiological properties between neurones of the dorsal motor nucleus of the vagus in the rat and guinea pig / P.Sah, E.M.Mc Lachlen // *J. Auton. Nerv. Syst.* 1993. V. 42 (2). P. 89—98.
380. Samaan A. Muscular work in dogs submitted to different conditions of cardiac and splanchnic innervations // *J. Physiol.*, 1935. V. 83. № 2. P. 313—331.
381. Samonina G.E. The role of the sympathetic nervous system in atro-induced tachycardia in conscious cats. Scand / G.E.Samonina, M.O.K.Hakumaki // *L.Clin. and Lab. Invest.* 1983. V. 43. № 5. P. 389—392.
382. Schuman E.M. Nitric oxide and synaptic function / E.M.Schuman, D.V.Madison // *Annu. Rev. Neurosci.* 1994. V. 17. P. 153—183.
383. Stamper J.S. Physiology of nitric oxide in skeletal muscle / J.S.Stamper, G.Meissner // *Physiology Rev.* 2001. V. 81. № 1. P. 209—237.
384. Szabolcs M. Apoptosis of cardiac myocytes during cardiac allograft rejection. Relation to induction of nitric oxide synthase / M.Szabolcs, R.E.Michler, X.Yang et al. // *Circulation.* 1996. V. 94. P. 1665—1673.
385. Schwaber J. Cardiac units in dorsal motor nucleus and nucleus solitarius of the rabbit / J.Schwaber, N.Schneiderman // *Federat. Proc.*, 1974. V. 33. № 3. P. 429.
386. Singh I.I. Autoradiographic assessment of 3H-proline uptake by osteoblasts following guanethidine — induced sympathectomy in the rat / I.I.Singh, R.M.Klein, M.Herstrowits // *Cell and Tissue Res.* 1981. Vol. 216. № 1. P. 215—220.
387. Slavikowa I. Postnatal changes of the tonic influence of the vagus nerves on the heart rat, and of the activity of choline acetyltransferase in the heart atria of rats / I.Slavikowa, S.Tucek // *Physiol. Bohemose.* 1982. V. 31. № 2. P. 113—120.

388. Smirnov V.M. The role of sympathetic and parasympathetic nerves in the development of vagotomic tachycardia // *Biull. Eksp. Biol. Med.* 1993. V. 115 (2). P. 117—119.
389. Smith D.C. Synaptic sites in sympathetic and vagal cardioaccelerator nerves of the dog // *Amer. J. Physiol.* 1970. Vol. 218. № 6. P. 1618—1623.
390. Steinberg S.F. The G protein dependence of alpha1-adrenergic receptor subtype action in the heart / S.F.Steinberg, H.M.Han, V.O.Rybin // *Conn PM, Methods in Neuroscience.* 1996. P. 344—361.
391. Stone H. Ventricular output following acute vagal blockade / H.Stone, V.Bishop // *J. Appl. Physiol.* 1968. V. 24. P. 782—786.
392. Sun L.S. An excitatory muscarinic response in neonatal rat ventricular myocytes and its modulation by sympathetic innervation / L.S.Sun, Y.Vulliamos, F.Huber, J.P.Bilezikian, R.B.Robinson // *Mol. Cell. Cardiol.* 1994. V. 26. P. 779—787.
393. Sun L.S. Muscarinic receptor heterogeneity in neonatal rat ventricular myocytes in culture / L.S.Sun, F.Huber, R.B.Robinson, J.P.Bilezikian, S.F.Steinberg, Y.Vulliamoz // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1996. V. 27. P. 455—461.
394. Swenne C.A. Neurocardiological basis for intraindividual ECG variability // *J. Electrocardiol.* 2002. V. 35. Suppl. P. 239—342.
395. Tabsh K. Circulatory effects of chemical sympathectomy in fetal, neonatal and adult sheep / K.Tabsh, B.Nuway et al. // *Amer. J. Physiol.* 1982. Vol. 243. P. 113—122.
396. Taylor K.M. Specific noradrenergic neurones destroyed by 6-Hydroxydopamine injection into new-born rats / K.M.Taylor, D.W.Clark, R.Laverty, E.L.Phelan // *Nature. New Biol.* 1972. Vol. 239. № 95. P. 247—248.
397. Thoenen H. The pharmacology of 6-hydroxydopamine / H.Thoenen, I.P.Tranzer // *Annu. Rev. Pharmacol.* 1973. Vol. 169—180.
398. Thompson M.E. Differential effect of stimulation of nucleus ambiguus on atrial and ventricular rates / M.E.Thompson, G.Felsten, J.Yavorsky, B.N.Natelson // *Amer. J. Physiol.* 1987. V. 253. Pt. 2. № 1.
399. Tomlinson D.R. The effects of guanethidine, bretylium and debrisoquine on the accumulation of noradrenaline in constricted postganglionic sympathetic nerves in vitro / D.R.Tomlinson, D.Mayor // *Europ. J. Pharmacol.* 1973. Vol. 21. № 1. P. 161—170.
400. Tucker D.C. Components of functional sympathetic control of heart rate in neonatal rats // *Am. J. Physiol.* 1985. V. 248. P. 601—610.
401. Urthaler F. Comparative dependence on adrenergic neural tone by automaticity in the sinus node / F.Urthaler, K.Millar, M.Burgess, M.James // *J. Pharm. Exp. Therap.* 1973. V. 187. P. 269—279.

402. Vassalle M. The relationship among cardiac pacemakers overdrive suppression // *Circulat. Res.* 1977. Vol. 41. № 3. P. 264—277.
403. Vanin A.F. Nitric oxide / A.F.Vanin, I.V.Malenkova, V.A.Serezhnikov // *J. Biol. Chem.* 1997. V. 1. P. 191.
404. Vik I. Dependence of the cytotoxic effect of guanethidine on the degree of sympathetic activity / I.Vik, M.Volin, I.Smetanova // *Physiol. bohemosl.* 1984. Vol. 33. № 5. P. 457—461.
405. Wakade A.R. Recent developments in degeneration of the sympathetic neuron // *Gen. Pharmacol.* 1979. Vol. 10. № 5. P. 351—357.
406. Wallace A.G. Effects of cardiac sympathetic nerve stimulation in the heart / A.G.Wallace, S.J.Sarnoff // *Circ. Res.* 1964. V. 14(1). P. 86—92.
407. Wallick Den W. Changes in vagal phasic chronotropic responses with sympathetic stimulation in the dog / W.Wallick Den, H.Zieske, N.Levy Matthew // *Amer. J. Physiol.* 1981. V. 241. № 6.
408. Wang L.F. Effects of long term atenolol treatment on betaadrenoceptor subtypes in rat heart / L.F.Wang, G.S.Yu, Y.Y.Zhabg, Z.Z.Lu, Q.D.Han // *Sheng. Li Hsuch.Pao.* 1995. V. 47(4). P. 381—386.
409. Watanabe A.M. Cardiac autonomic receptors: recent concepts from radiolabelled ligand-binding studies / A.M.Watanabe, L.R.Jones, A.S.Manalan, H.R.Jr.Besch // *Circ. Res.* 1982. V. 50. P. 161—174.
410. Wink D.A. DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors / D.A.Wink, K.S.Kasparzak, C.M.Maragos et al. // *Science.* 1991 V. 254. P. 1001—1003.
411. Wood P. Inducible microglial nitric oxide synthase: a large membrane pool / P.Wood, S.Choksi, V.Bocchini // *NeuroReport.* 1994. V. 5. P. 977—980.
412. Weber E. Muskelbewegung // *Handwörterbuch der Physiol. B.*, 1846. P. 42—95.
413. Wienstock M. The presynaptic effects of β -adrenoceptor antagonists on noradrenergic neurones // *Life Sci.* 1976. V. 19. № 10. P. 1453—1466.
414. Wiersma A. Corticotropin-releasing hormone microinfusion in the central amygdala diminishes a cardiac parasympathetic outflow under stress-free conditions / A.Wiersma, B.Bohus, J.M.Koolhaas // *Brain. Res.* 1993. V. 625 (2). P. 219—227.
415. Woosley R.L. Guanethidine / R.L.Woosley, A.S.Niels // *New Engl. J. Med.* 1976. Vol. 295. № 19. P. 1053—1057.
416. Wurster J. Spinal control of the heart // In: *Neural regulation of the heart.* N.Y., 1977. P. 171—196.
417. Yamaguchi N. Regulation of norepinephrine release from cardiac sympathetic fibres in the dog by presynaptic α -and β -receptors / N.Yamaguchi, J. de Champlain, R.A.Nadeau // *Circ.Res.* 1977. V. 41 (1). P. 108—117.

418. Yang T. Sustained increases in heart rate induced by timed repetition of vagal stimulation in dogs / T.Yang, D.Jacobstein Mark, N.Lewy Mattheew // Amer. J. Physiol. 1986. V. 249. № 4. Pt. 2. P. H703—H709.
419. Yegitkin G.G. Inhibitory effects of some purinergic agents on ecto-ATPase activity and pattern of stepwise ATP hydrolysis in rat liver plasma membranes / G.G.Yegutcin, G.Burnstock // Biochim. Biophys. Acta. 2000. V. 1466. № 1—2. P. 234—244.
420. Zaimis E. Morphological, biochemical and functional changes in the sympathetic nervous system of rats treated with nerve growth factor antiserum / E.Zaimis, L.Berk, B.Callingham // Nature. 1965. Vol. 206. P. 1220—1222.
421. Zhao Y. A molecular basis for nitric oxide sensing by soluble guanylate cyclase / Y.Zhao, P.E.Brandish, D.P.Ballou, M.A.Marletta // Biochemistry. 1999. V. 96. № 26. P. 14753—14758.
422. Zoli M. Developmental regulation of nicotinic Ach receptor subunit mRNAs in the rat central and peripheral nervous systems / M.Zoli, N.LeNovere, J.A.Hill, J.P.Chageux // J.Neurosci. 1995. V. 15 (3 Pt 1). P. 1912—1939.

ПРИЛОЖЕНИЕ

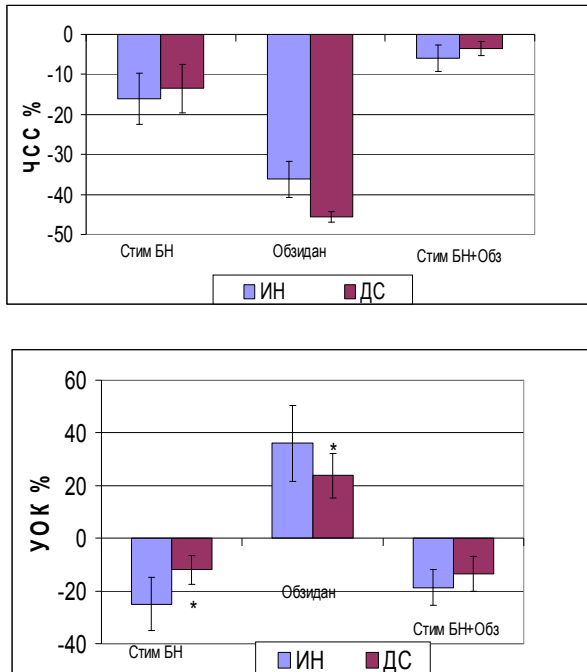


Рис. 1. Динамика частоты сердечных сокращений и ударного объема крови у 21-дневных интактных и десимпатизированных крысят на стимуляцию блуждающих нервов, на обзидан и стимуляцию блуждающих нервов на фоне действия обзидана

Примечание: * — разность достоверна ($p < 0,05$) между интактными и десимпатизированными крысятами.

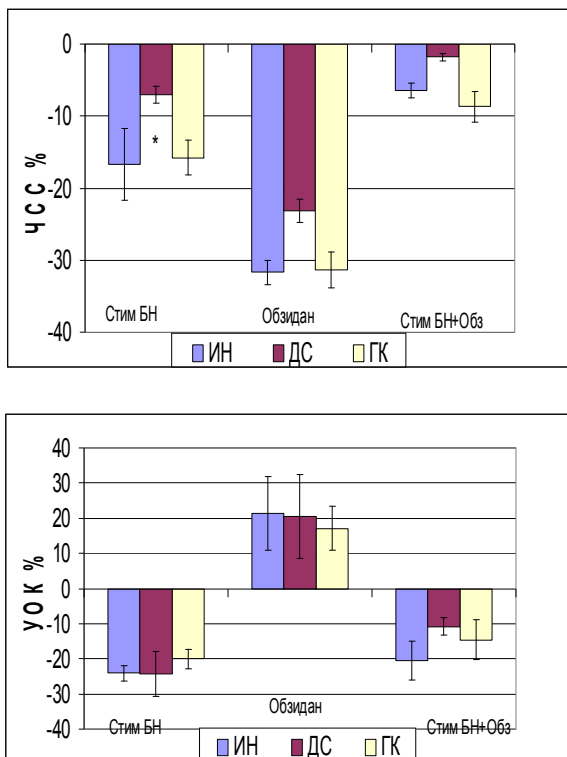


Рис. 2. Динамика частоты сердечных сокращений и ударного объема крови у 28-дневных интактных, десимпатизированных и гипокинезированных крысят на стимуляцию блуждающих нервов, на обзидан и стимуляцию блуждающих нервов на фоне действия обзидана

Примечание: * — разность достоверна ($p < 0,05$) между интактными и последующими группами крысят.

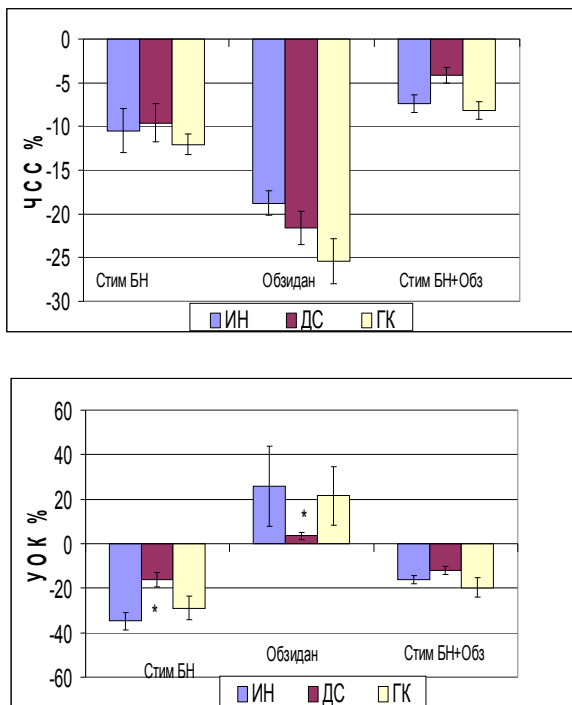


Рис. 3. Динамика частоты сердечных сокращений и ударного объема крови у 42-дневных интактных, десимпатизированных и гипокинезированных крысят на стимуляцию блуждающих нервов, на обзидан и стимуляцию блуждающих нервов на фоне действия обзидана

Примечание: * — разность достоверна ($p < 0,05$) между интактными и последующими группами крысят.

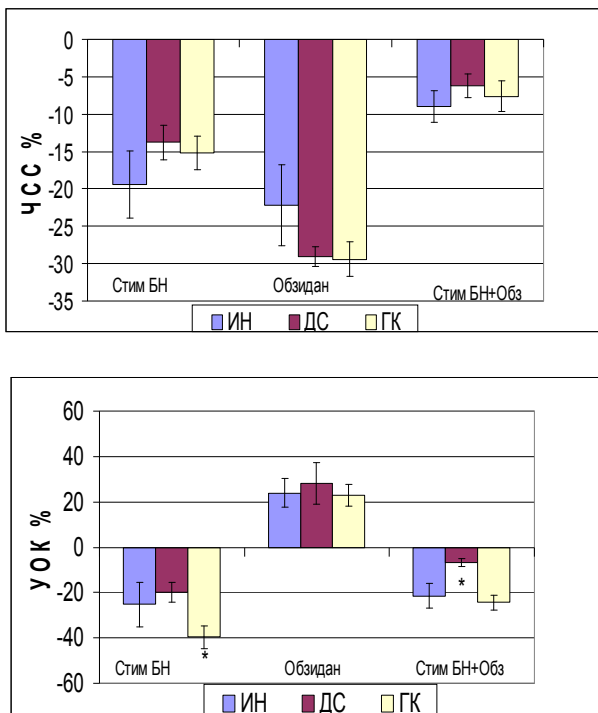


Рис. 4. Динамика частоты сердечных сокращений и ударного объема крови у 70-дневных интактных, десимпатизированных и гипокинезированных крысят на стимуляцию блуждающих нервов, на обзидан и стимуляцию блуждающих нервов на фоне действия обзидана

Примечание: * — разность достоверна ($p < 0,05$) между интактными и последующими группами крысят.

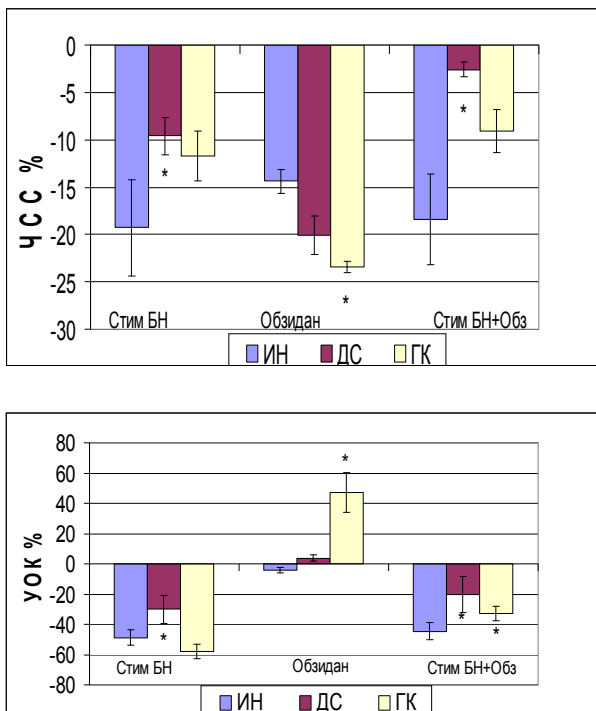


Рис. 5. Динамика частоты сердечных сокращений и ударного объема крови у 100-дневных интактных, десимпатизированных и гипокинезированных крысят на стимуляцию блуждающих нервов, на обзидан и стимуляцию блуждающих нервов на фоне действия обзидана

Примечание: * — разность достоверна ($p < 0,05$) между интактными и последующими группами крысят.

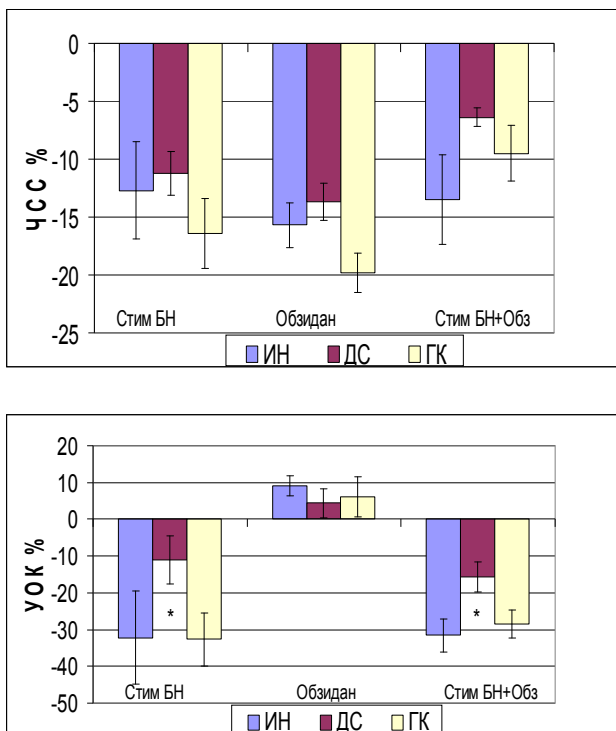


Рис. 6. Динамика частоты сердечных сокращений и ударного объема крови у 120-дневных интактных, десимпатизированных и гипокинезированных крысят на стимуляцию блуждающих нервов, на обзидан и стимуляцию блуждающих нервов на фоне действия обзидана

Примечание: * — разность достоверна ($p < 0,05$) между интактными и последующими группами крысят.

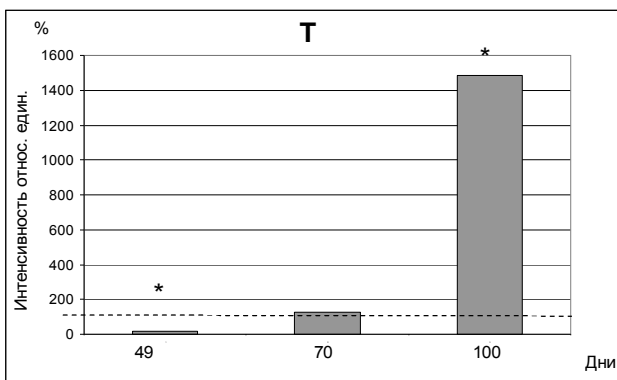
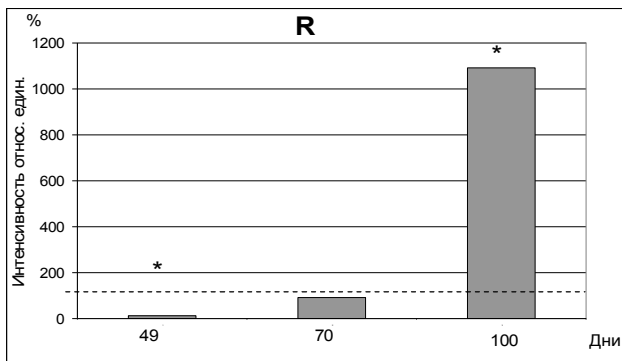


Рис. 7. Изменение интенсивности сигнала R и T-конформеров гемового железа с оксидом азота в тканях сердца гипокинезированных крыс

Примечание: * — относительная разность достоверна ($p < 0,05$) между интактными и гипокинезированными крысами.

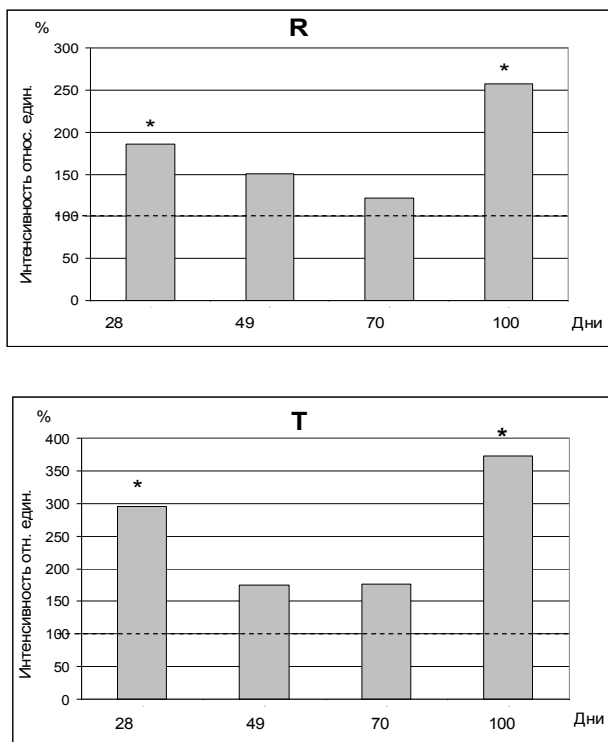


Рис. 8. Изменение интенсивности сигнала R и T-конформеров гемового железа с оксидом азота в тканях сердце десимпатизированных крыс

Примечание: * — относительная разность достоверна ($p < 0,05$) между интактными и десимпатизированными крысами.

Научное издание

Чиглинцев Виталий Михайлович

**ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯЦИИ
БЛУЖДАЮЩИХ НЕРВОВ
НА ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И СОДЕРЖАНИЕ
ОКСИДА АЗОТА У РАСТУЩИХ
ГИПОКИНЕЗИРОВАННЫХ
И ДЕСИМПАТИЗИРОВАННЫХ КРЫС**

Монография

Изд. лиц. ЛР № 020742. Подписано в печать 24.12.2013
Формат 60×84/16. Бумага для множительных аппаратов
Гарнитура Times. Усл. печ. листов 11,875
Тираж 300 экз. Заказ 1489

*Отпечатано в Издательстве
Нижевартовского государственного университета
628615, Тюменская область, г.Нижевартовск, ул.Дзержинского, 11
Тел./факс: (3466) 43-75-73, E-mail: izdatelstvo@nggu.ru*