DOI: https://doi.org/10.17816/humeco633895

Влияние холодовой адаптации на реактивность мышечных артерий к эпинефрину при функциональном симпатолизисе

В.Н. Ананьев[1], Г.В. Ананьев[2], В.И. Торшин[3], О.В. Ананьева[4]

[1] Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Россия;
[2] АО «Фармстандарт», Москва, Россия;
[3] Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия;
[4] Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Сокращение мышц приводит к увеличению кровотока в их артериях в десятки раз, что характеризуется как функциональный симпатолизис. Это объясняется различными механизмами. Но нет работ, которые бы количественно описывали фармакокинетику и фармакодинамику действия эпинефрина на α-адренорецепторы артерий при симпатолизисе до холодовой адаптации и на её фоне.

Цель работы. Изучить влияние 30-суточной холодовой адаптации на адренореактивность артериальных сосудов мышц к эпинефрину при функциональном симпатолизисе.

Материал и методы. Эксперименты были проведены в четырёх группах кроликов. Первая группа — контрольная (n=20), вторая — на фоне симпатолизиса (n=15) с моделированием мышечного сокращения электростимуляцией, третья (n=15) — после 30 дней холодовой адаптации, четвёртая (n=15) — с моделированием мышечного сокращения электростимуляцией (симпатолизис) после 30 суток холодовой адаптации. Моделирование адаптации к низким температурам проводили при ежедневном охлаждении по 6 ч при температуре –10 °C. Опыты проведены по однотипной методике, где у всех кроликов через бедренную артерию после перевязки всех анастомозов насосом постоянного расхода перфузировали кровью мышцы конечности и по реакции «доза–эффект» анализировали адренореактивность в двойных обратных координатах Lineweaver–Burk. Это позволило определить максимальную прессорную реакцию, которая характеризует количество активных адренорецепторов (Pm) и чувствительность (1/K) адренорецепторов к эпинефрину.

Результаты. Доказано, что симпатолизис функционирует у адаптированных к холоду кроликов, как и у кроликов контрольной группы, но в меньших размерах. Симпатолизис уменьшал сокращение артерий на эпинефрин исключительно за счёт механизмов снижения чувствительности адренорецепторов в 24,49 раза с 1/Km=1,2±6,7 1/(мкг/кг) в контроле до 1/Km=0,049±0,0016 1/(мкг/кг) при симпатолизисе (p <0,05). Количество активных адренорецепторов при этом достоверно не изменилось (Pm=222,0±6,7 в контроле, Pm=222,0±7,5 при симпатолизисе). Симпатолизис как процесс расширения артерий стал меньше у кроликов после холодовой адаптации в результате увеличения количества прессорных адренорецепторов при холоде до Pm=312,5±11,0 мм рт. ст. с Pm=222,0±7,5 мм рт. ст. при симпатолизисе без холода (p <0,05). Чувствительность адренорецепторов к эпинефрину (1/Km) при симпатолизисе до и на фоне холода достоверно (p >0,05) не изменилась.

Заключение. Симпатолизис на фоне холода сохраняется, но меньше, чем в контрольной группе. Эпинефрин как гормон стресса у адаптированных к холоду кроликов при симпатолизисе вызывает большее сокращение артерий, чем без холода, что способствует сохранению тепла в организме при сильном холоде как источнике стресса и улучшает выживание.

Ключевые слова: кролики; холодовая адаптация; симпатолизис; электростимуляция мышц; эпинефрин; адренорецепторы артерий.

Как цитировать:
Ананьев В.Н., Ананьев Г.В., Торшин В.И., Ананьева О.В. Влияние холодовой адаптации на реактивность мышечных артерий к эпинефрину при функциональном симпатолизисе // Экология человека. 2024. Т. 31, № 4. С. 303–313. DOI: https://doi.org/10.17816/humeco633895

Рукопись поступила: 27.06.2024 **Рукопись одобрена:** 16.11.2024 **Опубликована online:** 04.12.2024

ЭКО • ВЕКТОР

Распространяется на условиях лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/humeco633895

Impact of cold adaptation on reactivity of muscular arteries to epinephrine in functional sympatholysis

Vladimir N. Ananev[1], Georgy V. Ananev[2], Vladimir I. Torshin[3], Olga V. Ananeva[4]

[1] Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;
[2] JSC "Pharmstandard", Moscow, Russia;
[3] Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;
[4] Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Functional sympatholysis is determined as a tenfold increase in blood flow in the muscular arteries following the muscle contraction. This is explained by various mechanisms. However, there are no works on quantitative analysis of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the epinephrine effects on the arterial α-adrenergic receptors in sympatholysis before and during the cold adaptation.

AIM: To study the effect of the 30-day cold adaptation on the adrenal reactivity of muscular arterial vessels to epinephrine in the functional sympatholysis.

MATERIAL AND METHODS: The experiments used four groups of rabbits. First group: control (n=20); second group (n=15): modelling of the muscle contraction by electrical stimulation in the sympatholysis; third group (n=15): after 30-day cold adaptation; and fourth group (n=15): modelling of the muscle contraction by electrical stimulation after 30-day cold adaptation. Adaptation to low temperatures was modeled at the daily 6-hour cooling at 10°C. A unique technique was used: blood was perfused into the limb muscles of all the rabbits via the femoral artery, after ligation of all anastomoses, using a constant flow pump. The adrenal reactivity was analyzed using the "dose-effect" response in double-reversed Lineweaver–Burk plot. This approach allowed determining the maximum pressor (Pm) response, which characterizes the number of active adrenergic receptors and the sensitivity (1/K) of the adrenergic receptors to epinephrine.

RESULTS: The sympatholysis was proved to be present in both the cold-adapted and control rabbits, but to a lesser extent. Sympatholysis reduced the contraction of arteries in response to epinephrine solely due to the mechanisms of the 24.49-fold reduced sensitivity of adrenergic receptors from 1/Km=1.2±6.7 1/μg.kg in the control group to 1/Km = 0.049±0.0016 1/μg.kg in the sympatholysis group (p <0.05). The number of active adrenergic receptors did not significantly change (Pm=222.0±6.7 in the control group, Pm=222.0±7.5 in the sympatholysis group). As a process of arterial dilatation, sympatholysis reduced in the rabbits after the cold adaptation due to the increased number of the pressor adrenergic receptors in the cold conditions to Pm=312.5±11.0 mm Hg from Pm=222.0±7.5 mm Hg in the no-cold sympatholysis (p <0.05). The sensitivity of adrenergic receptors to epinephrine (1/Km) in the no-cold sympatholysis and in the cold conditions did not significantly change (p >0.05).

CONCLUSION: Sympatholysis persists in the cold conditions but to a lesser extent than in the control group. As a stress hormone, epinephrine causes a greater contraction of arteries in the cold-adapted rabbits in sympatholysis than in no-cold conditions, which helps conserving heat in the body in such source of stress as the arctic cold, and improves survival.

Keywords: rabbits; cold adaptation; sympatholysis; electrical stimulation of muscles; epinephrine; arterial adrenergic receptors.

To cite this article:
Ananev VN, Ananev GV, Torshin VI, Ananeva OV. Impact of cold adaptation on reactivity of muscular arteries to epinephrine in functional sympatholysis. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology).* 2024;31(4):303–313. DOI: https://doi.org/10.17816/humeco633895

Received: 27.06.2024 **Accepted:** 16.11.2024 **Published online:** 04.12.2024

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/humeco633895

寒冷适应对功能性交感溶解中肌肉动脉对肾上腺素反应的影响

Vladimir N. Ananev[1], Georgy V. Ananev[2], Vladimir I. Torshin[3], Olga V. Ananeva[4]

[1] Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;
[2] JSC "Pharmstandard", Moscow, Russia;
[3] Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;
[4] Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

摘要

背景。肌肉收缩时，肌肉动脉的血流量会显著增加，这一现象被称为功能性交感溶解。虽然这一现象的机制已有多种解释，但在功能性交感溶解条件下及寒冷适应环境中，肾上腺素对动脉α-肾上腺素能受体的药代动力学和药效学作用尚未被定量描述。

研究目的。评估30天寒冷适应对功能性交感溶解中肌肉动脉对肾上腺素反应性的影响。

材料与方法。实验在四组兔中进行：1. 对照组 (n=20)；2. 功能性交感溶解组 (n=15)，通过电刺激模拟肌肉收缩；3. 经历30天寒冷适应组 (n=15)；4. 经历寒冷适应后模拟功能性交感溶解组 (n=15)。寒冷适应通过每日在–10°C环境中冷却6小时建模。实验采用统一方法：在大腿动脉结扎所有吻合支后，通过恒定流量泵对肢体肌肉动脉进行血液灌注，并通过剂量–效应关系曲线在Lineweaver–Burk双倒数坐标下分析肾上腺素反应性。研究测定最大压力反应 (Pm) 和肾上腺素能受体的敏感性 (1/Km)。

结果。功能性交感溶解条件下，肾上腺素对动脉的收缩作用因肾上腺素能受体敏感性降低而减弱 (1/Km从1.2±6.7降至0.049±0.0016 1/μg·kg, $p<0.05$)，但活跃肾上腺素能受体数量无显著变化 (Pm保持在222.0±6.7 mmHg)。寒冷适应条件下，压力型肾上腺素能受体数量显著增加 (从222.0±7.5 mmHg增至312.5±11.0 mmHg, $p<0.05$)，导致功能性交感溶解作用减弱。然而，肾上腺素能受体的敏感性 (1/Km=0.049±0.0016 1/μg·kg) 与适应前相比无显著变化 ($p>0.05$)。

结论。寒冷环境中，功能性交感溶解现象依然存在，但较对照组有所减弱。寒冷适应后，由于肾上腺素能受体数量增加，肾上腺素在功能性交感溶解期间引发了更强的动脉收缩反应。这种适应机制可能有助于在寒冷环境中通过增强动脉收缩维持体内热量，提高生存能力。

关键词：兔子；寒冷适应；功能性交感溶解；肌肉电刺激；肾上腺素；动脉肾上腺素能受体。

引用本文：
Ananev VN, Ananev GV, Torshin VI, Ananeva OV. 寒冷适应对功能性交感溶解中肌肉动脉对肾上腺素反应的影响. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology).* 2024;31(4):303–313. DOI: https://doi.org/10.17816/humeco633895

收到: 27.06.2024 **接受:** 16.11.2024 **发布日期:** 04.12.2024

ECO•VECTOR
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2024

ОБОСНОВАНИЕ

Изучение механизмов адаптации организма к холоду является фундаментальной задачей науки [1]. Выживаемость организма при адаптации к холоду определяется механизмами регуляции сердечно-сосудистой системы, особенно её симпатическим отделом, и нейромедиаторами норэпинефрином и эпинефрином [2, 3]. Эпинефрин усиливает термогенез [4] в организме, суживает сосуды кожи и мышц, уменьшает теплоотдачу и способствует выживанию при холоде. В работающих мышцах эпинефрин значительно уменьшает своё прессорное действие, механизм которого мало изучен и называется симпатолизисом, или рабочей мышечной гиперемией [5]. Изучение процессов адаптации к холоду показало, что наиболее плохо переносятся человеком периоды незавершённой адаптации, которые длятся от одного дня до 15–20 дней действия холода, после 21–30 дней наступает полная адаптация к холоду [6]. Проблемы сохранения здоровья человека в условиях холодного климата в значительной мере определяются особенностями природных зон России, где около 65–70% территорий лежат в зоне вечной мерзлоты и где сосредоточены запасы полезных ископаемых [7].

В работе Л.Н. Маслова и Е.А. Вычужаниной [3] показано, что эпинефрин играет важную роль в адаптации к холоду, он усиливает калоригенный эффект в бурой жировой ткани, в скелетных мышцах. K.R. Kelly и соавт. [8] показали, что у здоровых мужчин до и после двухразовых арктических погружений (при температуре 3,3 °C) температура тела сохранялась, уровень эпинефрина и норэпинефрина значительно повышался как во времени, так и в течение дня опыта. Исследование Z. Sun и R. Cade [9] доказало, что симпатоадреналовая система активируется при хроническом холодовом воздействии, уровень эпинефрина значительно повышен у крыс, подвергшихся воздействию холода. Хроническое воздействие холода вызывало гипертонию у собак, кроликов, овец и молодых бычков [10]. Повышенное артериальное давление у крыс после семи недель воздействия холода не вернулось к прежнему уровню, даже после четырёх недель прекращения его действия. A.B. Hansen и соавт. [11] пришли к выводу, что α-адренергические рецепторы являются основным, но не исключительным механизмом, с помощью которого симпатическая вазоконстрикция ограничивает кровоток у людей во время физических упражнений.

Исследование J. van der Horst и соавт. [12] показало, что сужение сегментов бедренной артерии под действием агониста α_1-адренорецепторов метоксамина было ослаблено у тренированных мышей по сравнению с нетренированными, что говорит об определённой инерции сохранения симпатолизиса после физической нагрузки.

Работа B. Saltin и S.P. Mortensen [13] показала, что ограничение притока крови к неактивным тканям направляет кровоток к областям с более высокой метаболической потребностью. Во время максимальной физической тренировки приток крови к работающим мышцам может увеличиться в 50 раз, с 2–4 мл на 100 г мышцы в минуту в покое почти до 100 мл на 100 г мышцы в минуту во время тренировки [14].

Сосудорасширяющие реакции при симпатолизисе опосредованы многими факторами, включая метаболиты, оксид азота, простагландины, АТФ, ионы водорода и другие [15]. Но физиологические механизмы регуляции позволяют сохранять адекватное артериальное давление при симпатолизисе [16–18].

Следует отметить, что нет работ, которые бы количественно описывали изменение реактивности α-адренорецепторов артерий при симпатолизисе на эпинефрин и при анализе изменений чувствительности адренорецепторов и их количества. Выявлено, что вообще нет ни одной публикации о реактивности α-адренорецепторов артерий мышц к эпинефрину при функциональном симпатолизисе после холодовой адаптации, чему и посвящена наша работа.

Цель исследования. Изучить влияние 30-суточной холодовой адаптации на адренореактивность артериальных сосудов мышц к эпинефрину при функциональном симпатолизисе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на кроликах (2,5–3,5 кг) под наркозом (гексенал в/в 30 мг/кг) при внутривенном введении гепарина (1000 ед./кг). Сформировали 4 группы кроликов: первая (N1) — контрольная (20 кроликов), вторая (N2) — на фоне симпатолизиса с моделированием мышечного сокращения электростимуляцией (15 кроликов), третья (N3) — после 30 дней холодовой адаптации (15 кроликов), четвертая (N4) — с моделированием мышечного сокращения электростимуляцией (симпатолизис) после 30 суток холодовой адаптации (15 кроликов). Моделирование адаптации к низким температурам проводили при ежедневном охлаждении по 6 ч при температуре –10 °C [19, 20]. Опыты проводили по однотипной методике: у всех кроликов через бедренную артерию [21], после перевязки всех анастомозов насосом постоянного расхода перфузировали кровью мышцы конечности. После введения восьми возрастающих доз эпинефрина перед перфузионным насосом в бедренную артерию по изменению перфузионного давления методом «доза–эффект» анализировали адренореактивность в двойных обратных координатах Lineweaver–Burk [19, 22]. Это позволило определить максимальную прессорную реакцию, которая характеризует количество активных адренорецепторов (Pm) и чувствительность (1/K) адренорецепторов к эпинефрину [22–25].

Введение восьми доз (от 0,5 мкг до 30,0 мкг на 1 кг массы животного) эпинефрина в русло перфузируемой насосом артерии вызывало повышение давления за счёт

активации α-адренорецепторов. Увеличение давления в бедренной артерии регистрировали датчиком давления фирмы «Моторола» MPX5100DP и через аналогово-цифровой преобразователь (на базе ADS1286) постоянно вводили и записывали в компьютерную программу базы данных. Одновременно проводили аналоговую запись перфузионного давления на выходе насоса на самописец Line Recorder TZ4620. Для моделирования симпатолизиса (рабочая мышечная гиперемия) через игольчатые электроды сокращали мышцы перфузируемой конечности при частоте 5 Гц, напряжении 10 вольт (L=5 мс) [16].

Эпинефрин вводили в бедренную артерию конечности перед насосом в следующих дозах: 0,5; 1,0; 2; 5; 10; 15; 20; 30 мкг на 1 кг веса животного. Дозы были подобраны экспериментально так, чтобы вызвать прессорную реакцию от 15 до 80% от максимальной, что рекомендуется в экспериментальной физиологии и фармакологии [26]. Повышение перфузионного давления после введения эпинефрина от исходного уровня оценивали как реакции прессорных α-адренорецепторов [27, 28] артерий. Это позволило по кривым «доза–эффект» оценить в динамике влияние симпатолизиса на адренорецепторы артерий при холодовой адаптации.

Для изучения взаимодействия эпинефрина с α-адренорецепторами использовали постулаты [22, 25], что величина эффекта пропорциональна количеству комплексов «рецептор–медиатор» и одна молекула рецептора соединяется с одной молекулой активного вещества. Величина фармакологического эффекта прямо пропорциональна концентрации комплексов «лекарственное вещество–рецептор». Максимальный эффект происходит при оккупации 100% рецепторов [19, 22].

На рис. 1 представлен график в двойных обратных координатах Лайниувера–Берка, где по оси абсцисс доза эпинефрина в обратной величине (1/D) — 1/(мкг/кг); по оси ординат — увеличение перфузионного давления P (мм рт. ст.) в обратной величине (1/P) на введённые 8 доз эпинефрина. Через 8 экспериментальных точек средних величин повышения перфузионного давления при восьми разных дозах эпинефрина методом наименьших двойных квадратов провели прямую, которая экстраполирована и при пересечении с осью ординат отсекает отрезок 1/Pm, обратная величина которого пропорциональна и характеризует количество активных адренорецепторов артерий. Дальнейшая экстраполяция прямой «доза–эффект» на ось абсцисс отсекает отрезок 1/Km, который характеризует чувствительность взаимодействия эпинефрина с адренорецепторами артерий, обратная величина которого (Km) есть доза, вызывающая 50% от максимального прессорного ответа (1/2 от Pm).

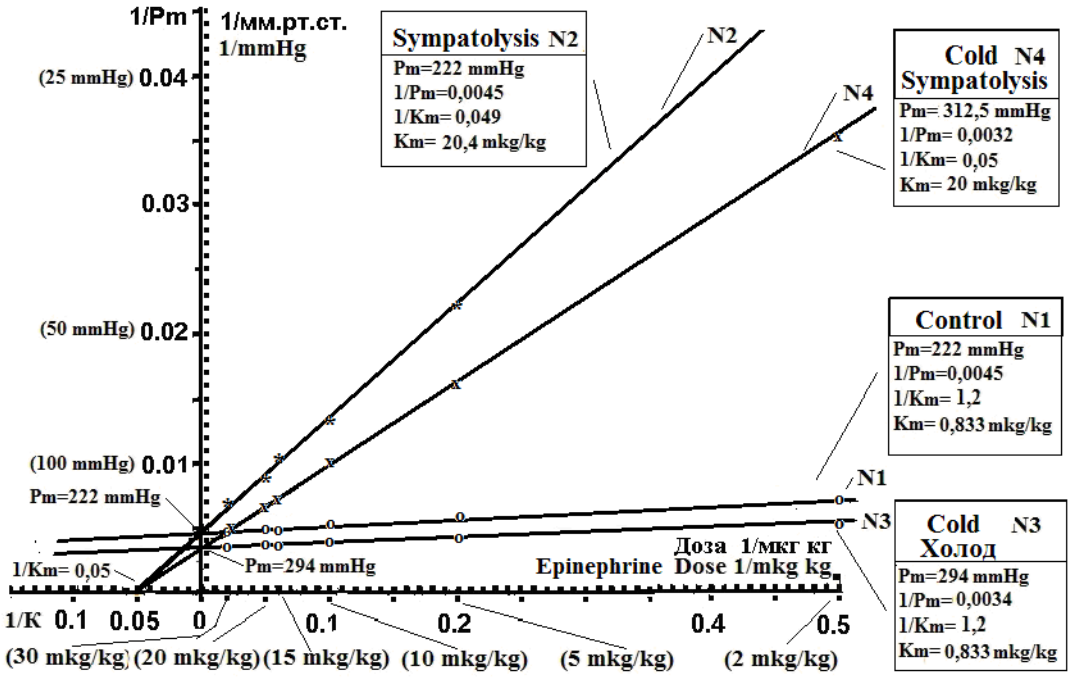

Рис. 1. Увеличение перфузионного давления в бедренной артерии в четырёх группах кроликов на 8 доз эпинефрина в контрольной группе животных (N1), кроликов при симпатолизисе (N2), животных после 30 дней холодовой адаптации (N3), животных после 30 дней холодовой адаптации при симпатолизисе (N4) в двойных обратных координатах Лайниувера–Берка. Ось абсцисс: доза эпинефрина в обратной величине 1/(мкг/кг), ось ординат: перфузионное давление в обратной величине 1/(мм рт. ст.).

Fig. 1. Increase in perfusion pressure in the femoral artery in 4 groups of rabbits by 8 doses of epinephrine in the control group of animals (N1), rabbits during sympatholysis (N2), animals after 30 days of cold adaptation (N3), animals after 30 days of cold adaptation during sympatholysis (N4) in double inverse Lainiover–Burk coordinates. X-axis: epinephrine dose in reciprocal 1/(μg/kg). Y-axis: perfusion pressure in reciprocal value 1/(mmHg).

Таким образом, по восьми экспериментальным точкам «доза–эффект» (рис. 1) в двойных обратных координатах Лайниувера–Берка [19, 22, 23, 25] при проведении через них методом наименьших двойных квадратов прямой и её экстраполяции на ось ординат и абсцисс мы получаем обратную величину (1/Pm), при которой величина максимального сокращения артерий (100% возбуждения адренорецепторов) равна Pm (в мм рт. ст.). Также получаем величину чувствительности адренорецепторов к эпинефрину (1/Km), обратная величина которой (Km=мкг×кг) равна дозе эпинефрина, вызывающей 50% от максимального сокращения артерий [11, 19].

Результаты исследований статистически обрабатывали с помощью программ Microsoft Excel 2016, Statistica 10. Для проверки нормальности распределения данных использовали критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Полученные данные представлены в виде средних значений с ошибкой средней (M±m). Межгрупповые различия оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента и считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведённые исследования (табл. 1) в группах N1 и N2 показали, что у контрольных животных (N1) было достоверно ($p < 0{,}01$) намного большее повышение перфузионного давления на все 8 доз эпинефрина, чем при введении эпинефрина на фоне электростимуляции мышц (рис. 2) при симпатолизисе (N2). Прессорное действие эпинефрина на артерии конечности кролика при симпатолизисе наиболее выражено при низких дозах эпинефрина, при увеличении доз различие уменьшалось.

При дозе вводимого эпинефрина 0,5 мкг/кг в перфузируемую бедренную артерию (N1) в контроле (рис. 2) давление увеличилось (см. табл. 1) на 83,0±2,1 мм рт. ст. от исходного уровня, а при (N2) мышечной гиперемии — только на 5,0±0,2 мм рт. ст. Значит, во время симпатолизиса (рабочей мышечной гиперемии) прессорное действие эпинефрина уменьшилось в 17 раз (см. рис. 2). При дозе эпинефрина 1 мкг/кг в контроле (N1) давление возросло (рис. 2) на 121,0±1,7 мм рт. ст., а во время симпатолизиса (N2) увеличилось только на 10,50±0,24 мм рт. ст., то есть было в 12 раз меньше.

При дальнейшем увеличении дозы эпинефрина до 30 мкг/кг наблюдалась такая же закономерность: при симпатолизисе значительно уменьшалась прессорная реакция артерий, что увеличивало кровоток в работающих мышцах (см. табл. 1). При дозе эпинефрина 30 мкг/кг в контрольной группе (N1) давление возросло на 216,0±4,5 мм рт. ст., а во время мышечной гиперемии (N2) увеличилось на 133,0±2,95 мм рт. ст. ($p < 0{,}01$), то есть было в 1,62 раза меньше (см. рис. 2).

Для установления механизмов этого различия действия эпинефрина на артерии в контроле и на фоне

Таблица 1. Активность α-адренорецепторов (M±m, мм рт. ст.) артерий конечности кролика на 8 доз эпинефрина в четырёх сериях опытов: в контроле (N1) 20 кроликов, при симпатолизисе (N2) 15 кроликов, после 30 дней холодовой адаптации (N3) 15 кроликов, при симпатолизисе на фоне 30 дней холодовой адаптации (N4) 15 кроликов

Table 1. Activity of α1-adrenergic receptors (M±m, mmHg) of rabbit limb arteries to 8 doses of epinephrine in four series of experiments: control (N1) 20 rabbits, sympatholysis (N2) 15 rabbits, 30-day cold adaptation (N3) 15 rabbits, with sympatholysis against the background of 30 days of cold adaptation (N4) 15 rabbits

Серия Series	Группа Group	Доза, мкг/кг (Y) Dose (mcg/kg)							
		0,5 (Y)	1,0 (Y)	2,0 (Y)	5,0 (Y)	10 (Y)	15 (Y)	20 (Y)	30 (Y)
N1	Контроль (N1) Control (N1) (M1±m1)	83,0± 2,1	121,0± 1,7	157,0± 3,5	191,0± 4,2	205,0± 4,6	211,0± 5,1	213,0± 4,2	216,0± 4,5
N2	Симпатолиз Sympatholysis (M2±m2)	5,0± 0,2*	10,5± 0,24*	20± 0,31*	44,0± 1,12*	74,0± 2,39*	95,0± 2,9*	110,5± 1,69*	133,0± 2,95*
N3	Холод 30 дней Cold 30 days (M3±m3)	110,0± 2,1*	160,0± 1,7*	207± 3,5*	252,0± 4,2*	271,0± 4,6*	278,0± 5,1*	282,0± 4,2*	286,0± 4,5*
N4	Холод 30 дней Cold 30 days При симпатолизе Sympatholysis (M4±m4)	7,0± 0,19*#	14,0± 0,3*#	28± 1,0*#◊	62,0± 1,68*#◊	104,0± 2,4*#◊	133,0± 3,63#◊	156,0± 1,85*#◊	187,0± 2,95*#◊

Примечание. * $p \leqslant 0{,}01$ — изменения достоверны к группе контроля (N1), # $p \leqslant 0{,}01$ — изменения достоверны к группе «холод 30 дней» (N3); ◊ $p \leqslant 0{,}05$ — изменения достоверны к группе «симпатолизис» (N2).
Note. * $p \leqslant 0.01$ — changes are significant compared to Control (N1), # $p \leqslant 0.01$ — changes are significant for Cold 30 days (N3), ◊ $p \leqslant 0.05$ — changes are significant to Sympatholysis (N2).

DOI: https://doi.org/10.17816/humeco633895

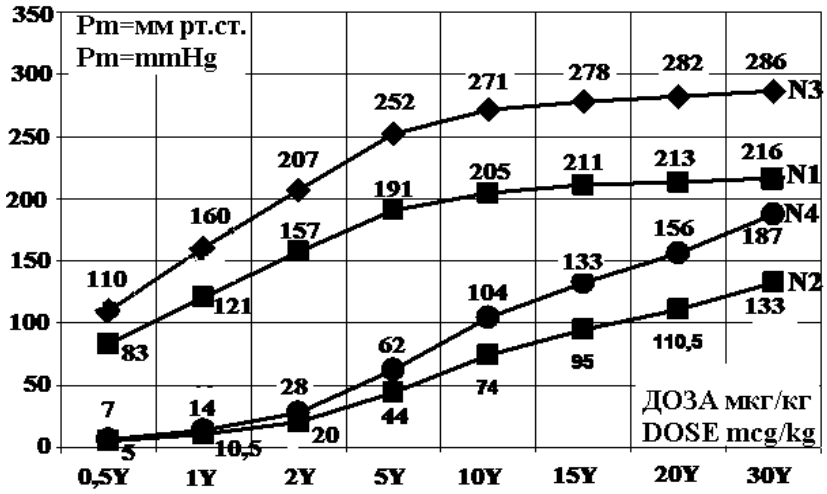

Рис. 2. Увеличение перфузионного давления в бедренной артерии в четырёх группах кроликов на 8 доз эпинефрина в контрольной группе животных (N1), кроликов при симпатолизисе (N2), животных после 30 дней холодовой адаптации (N3), животных после 30 дней холодовой адаптации при симпатолизисе (N4). Ось абсцисс: доза эпинефрина в мкг/кг (Y); ось ординат: увеличение перфузионного давления (мм рт. ст.). Все различия величин опытов при симпатолизисе (N2) и контроле (N1) достоверны (p <0,01). Все различия величин опытов при симпатолизисе на фоне 30 дней холода (N4) и после 30 дней холода (N3) достоверны (p <0,01). Данные опытов при симпатолизисе на фоне 30 дней холода (N4) и симпатолизисе (N2) достоверны при дозах эпинефрина от 2 мкг/кг до 30 мкг/кг (p <0,05).

Fig. 2. Increase in perfusion pressure in the femoral artery in 4 groups of rabbits by 8 doses of epinephrine in the control group of animals (N1), rabbits during sympatholysis (N2), animals after 30 days of cold adaptation (N3), animals after 30 days of cold adaptation during sympatholysis (N4). X-axis: epinephrine dose in mcg/kg (Y), Y-axis: increase in perfusion pressure (mmHg). All differences in the experimental values during sympatholysis (N2) and control (N1) are significant (p <0.01). All differences in the magnitude of the experiments during sympatholysis against the background of 30 days of cold (N4) and after 30 days of cold (N3) are significant (p <0.01). Data from experiments with sympatholysis against the background of 30 days of cold (N4) and sympatholysis (N2) are reliable at doses of epinephrine from 2 μg/kg to 30 μg/kg (p <0.05).

симпатолизиса (см. рис. 1) провели кинетический анализ действия эпинефрина в двойных обратных координатах Лайниувера–Берка.

Построение графиков «доза–эффект» в двойных обратных координатах Лайниувера–Берка в контроле позволило методом экстраполяции (см. рис. 1) определить максимально возможную прессорную реакцию артерий на эпинефрин, где Pm=222,0±6,7 мм рт. ст. (1/Pm=0,0045 — обратная величина), которая достоверно не отличалась от Pm=222,0±7,5 мм рт. ст. при симпатолизисе. На рис. 1 видно, что симпатолизис приводит к уменьшению чувствительности (1/Km) адренорецепторов артерий в 24,3 раза с 1/Km=1,2±0,04 в контроле до чувствительности 1/Km=0,049±0,0016 при симпатолизисе. Данные опыты показали, что на все дозы эпинефрина прессорная реакция бедренной артерии кролика при симпатолизисе (N2) меньше контроля (N1) исключительно за счёт уменьшения чувствительности (1/Km), так как количество адренорецепторов (Pm) не изменилось. Причём этот эффект более выражен на низкие дозы эпинефрина, чем на высокие. Это приводило к усилению кровотока в работающих мышцах, по сравнению с неработающими.

После холодовой адаптации в течение 30 дней (группа N3) прессорное действие эпинефрина на артерии при всех дозах было больше (см. рис. 2), чем в контрольной группе без холода (N1). После холодовой адаптации симпатолизис при мышечной работе сохранился (N4), но был достоверно меньше (p <0,05), чем у животных (N2) без холодовой адаптации (см. табл. 1) при дозах от 2 мкг/кг до 30 мкг/кг; в дозах эпинефрина 0,5 мкг/кг и 1 мкг/кг различия были недостоверны (см. рис. 2).

При введении 0,5 мкг/кг эпинефрина в перфузируемую бедренную артерию у животных после 30 дней холода (группа N3) давление увеличилось на 110,0±2,1 мм рт. ст. от исходного уровня, а после 30 дней холода (группа N4) на фоне симпатолизиса — только на 7,0±0,19 мм рт. ст. (p <0,05). Значит, во время симпатолизиса прессорное действие эпинефрина (на дозу 0,5 мкг/кг) уменьшилось в 15,7 раза.

При дозе эпинефрина 2 мкг/кг (30 дней холода) давление возросло (группа N3) на 207,0±3,5 мм рт. ст., а во время (группа N4) симпатолизиса — только на 28,0±1,0 мм рт. ст. (p <0,05), то есть было в 7,4 раза меньше. При увеличении дозы эпинефрина с 5 мкг/кг до 30 мкг/кг такая закономерность сохранялась, достоверно при симпатолизисе (группа N4) сокращение артерий у кроликов было меньше после 30 дней адаптации к холоду (группа N3).

При дозе эпинефрина 30 мкг/кг (30 дней холода) давление возросло (группа N3) на 286,0±4,5 мм рт. ст.,

а во время (группа N4) симпатолизиса (30 дней холода) — на 187,00±2,95 мм рт. ст., то есть было в 1,53 раза меньше (p <0,05).

Анализ прессорной реакции артерий на эпинефрин на фоне 30 дней адаптации к холоду при симпатолизисе (группа N4) показал, что при низких дозах эпинефрина симпатолизис намного сильнее угнетал прессорную реакцию артерий, чем при высоких дозах. Если на низкие дозы эпинефрина при симпатолизисе прессорная реакция артерий стала в 15,7 раза меньше, то на высокую дозу (30 мкг/кг) симпатолизис уменьшал сокращение артерий только в 1,53 раза (см. табл. 1).

Физиологический анализ результатов опытов после холода «доза–эффект» провели в двойных обратных координатах Лайниувера–Берка (см. рис. 1). Результат показал, что чувствительность (1/Km=0,05±0,002) при симпатолизисе (N4) на фоне холодовой адаптации снизилась в 24 раза по сравнению с контролем (N1), где чувствительность 1/Km=1,20±0,04. Количество же активных α-адренорецепторов на фоне (группа N4) холода и симпатолизиса (Pm=312,0±11,0 мм рт. ст.) достоверно не отличалось от количества рецепторов (Pm=294,0±9,0 мм рт. ст.) после (группа N3) холодовой адаптации (p >0,05).

Проведённое исследование у кроликов (группа N3) на фоне 30-дневной холодовой адаптации реактивности артерий на восьми возрастающих дозах эпинефрина впервые показало, что симпатолизис (группа N4) достоверно (p <0,05) значительно уменьшает прессорное действие на эпинефрин при всех исследуемых дозах. Это приводило к усилению кровотока в работающих мышцах, по сравнению с неработающими.

Мы считаем, что на 30-й день холода теплопродукция достаточна, эпинефрин выполняет функцию резервного, спасающего от переохлаждения, гормона симпатической системы. При сильном холоде организм должен сохранять тепло и большие дозы эпинефрина (чем сильнее холод, тем больше концентрация в крови эпинефрина) сокращают артерии сильнее, чем низкие дозы, что способствует сохранению тепла тела.

ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность холодовой адаптации позволяет говорить о стабилизации работы адаптационных функциональных систем организма. Так, в работе С.Г. Кривощёкова и соавт. [6] показано, что полная адаптация людей наступает уже через 21–30 дней действия холода. В нашей работе животные адаптировались к холоду 30 дней, что достаточно для полной адаптации. Другие авторы также указывают на значение сроков адаптации к холоду [9, 10]. Мы изучали действие холодовой адаптации на реактивность артерий, но оценивали реактивность артерий [21, 28] к эпинефрину более детально, используя фармакокинетические и фармакодинамические методы анализа, в частности анализ в двойных обратных координатах Лайниувера–Берка [25–27], чего не делали другие авторы. Мы определяли количество активных адренорецепторов (Pm) и чувствительность (1/K) адренорецепторов к эпинефрину, что можно увидеть в ряде работ [19, 20, 22]. Но исследований по действию эпинефрина при симпатолизисе на фоне адаптации к холоду не встретили, что говорит о новизне и актуальности нашей работы.

Есть исследования, в которых показано, что сужение сегментов бедренной артерии под действием агониста α_1-адренорецепторов метоксамина ослаблено у тренированных мышей по сравнению с нетренированными, что говорит об определённой инерции сохранения симпатолизиса после физической нагрузки [11, 12]. Но авторы не исследовали естественный нейромедиатор эпинефрин, как в нашей работе, не определяли количество и чувствительность рецепторов и влияние холодовой адаптации на симпатолизис.

Мы не нашли ни одной работе, где бы при симпатолизисе анализировалось уменьшение прессорного эффекта эпинефрина с увеличением его концентрации, как в нашем исследовании. Впервые мы оценили действие эпинефрина и механизмы симпатолизиса до и после холодовой адаптации, таких работ в PubMed и других поисковых системах мы не нашли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказано, что симпатолизис функционирует у адаптированных к холоду кроликов, как и у кроликов в контроле без холода, но в меньших размерах. Симпатолизис при включении электростимулятора и сокращении мышц привёл к значительному уменьшению сокращения артерий на эпинефрин исключительно за счёт механизмов уменьшения чувствительности адренорецепторов в 24,49 раза: с 1/Km=1,2±6,7 1/(мкг/кг) в контрольной группе до 1/Km=0,049±0,0016 1/(мкг/кг) при симпатолизисе (p <0,05), количество активных адренорецепторов при этом достоверно не изменилось (Pm=222,0±6,7 в контроле, Pm=222,0±7,5 при симпатолизисе). Симпатолизис как расширение артерий стал меньше у кроликов после холодовой адаптации за счёт увеличения количества прессорных адренорецепторов при холоде (до Pm=312,5±11,0 мм рт. ст. с Pm=222,0±7,5 мм рт. ст. у кроликов при симпатолизисе без холода; p <0,05). Чувствительность адренорецепторов к эпинефрину (1/Km) при симпатолизисе до и на фоне холода достоверно (p >0,05) не изменилась. Эпинефрин как гормон стресса у адаптированных к холоду кроликов при симпатолизисе вызывает большее сокращение артерий, чем без холода, что способствует сохранению тепла в организме при сильном холоде как источнике стресса и улучшает выживание.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.Н. Ананьев — подготовка первого варианта статьи, работа над её улучшением, частичный статистический анализ, подготовка таблицы и графиков; Г.В. Ананьев и О.В. Ананьева — работа с базой данных, статистические расчёты, работа над текстом статьи; В.И. Торшин — улучшение текста статьи, утверждение окончательного вариант для направления в редакцию. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Работа поддержана программой фундаментальных исследований ГНЦ РФ — ИМБП РАН (тема FMFR-2024-0038).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. V.N. Ananev prepared the first version of the article, worked to improve it, carried out partial statistical analysis, prepared tables and graphs; G.V. Ananev and O.V. Ananeva worked with the database, carried out statistical calculations, and worked on the text of the article; V.I. Torshin worked to improve the text of the article and approved the final version for submission to the editor. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work).

Funding source. The work was supported by the fundamental research program of the State Scientific Center of the Russian Federation — Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences (topic FMFR-2024-0038).

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян Н.А., Ермакова Н.В. Экологический портрет человека на Севере. Москва: КРУК, 1997.
2. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск: Наука, 1980. EDN: RZYABH
3. Маслов Л.Н., Вычужанина Е.А. Роль симпатоадреналовой системы в адаптации к холоду // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2015. Т. 101, № 2. С. 145–162. EDN: THWQIH
4. Пастухов Ю.Ф., Хаскин В.В. Адренергический контроль термогенеза при экспериментальной адаптации животных к холоду // Успехи физиологических наук. 1979. Т. 10, № 3. С. 121–144.
5. Dulaney C.S., Heidorn C.E., Singer T.J., McDaniel J. Mechanisms that underlie blood flow regulation at rest and during exercise // Adv Physiol Educ. 2023. Vol. 47, N 1. P. 26–36. doi: 10.1152/advan.00180.2022
6. Кривощёков С.Г., Леутин В.П., Чухрова М.Г. Психофизиологические аспекты незавершённых адаптации. Новосибирск, 1998. EDN: RNGKKD
7. Гудков А.Б., Теддер Ю.Р., Дёгтева Г.Н. Некоторые особенности физиологических реакций организма рабочих при экспедиционно-вахтовом методе организации труда в Заполярье // Физиология человека. 1996. Т. 22, № 4. С. 137–142. EDN: TYSRVZ
8. Kelly K.R., Pautz C.M., Palombo L.J., et al. Altered sympathoadrenal activity following cold-water diving // J Spec Oper Med. 2023. Vol. 23, N 3. P. 74–81. doi: 10.55460/T5CZ-JXVK
9. Sun Z., Cade R. Cold-induced hypertension and diuresis // J Therm Biol. 2000. Vol. 25, N 1-2. P. 105–109. doi: 10.1016/s0306-4565(99)00085-6
10. Shechtman O., Papanek P.E., Fregly M. Reversibility of cold-induced hypertension after removal of rats from cold // Can J Physiol Pharmacol. 1990. Vol. 68, N 7. P. 830–835. doi: 10.1139/y90-126
11. Hansen A.B., Moralez G., Romero S.A., et al. Mechanisms of sympathetic restraint in human skeletal muscle during exercise: role of α-adrenergic and nonadrenergic mechanisms // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2020. Vol. 319, N 1. P. H192–H202. doi: 10.1152/ajpheart.00208.2020
12. van der Horst J., Møller S., Kjeldsen S.A.S., et al. Functional sympatholysis in mouse skeletal muscle involves sarcoplasmic reticulum swelling in arterial smooth muscle cells // Physiol Rep. 2021. Vol. 9, N 23. P. e15133. doi: 10.14814/phy2.15133
13. Saltin B., Mortensen S.P. Inefficient functional sympatholysis is an overlooked cause of malperfusion in contracting skeletal muscle // J Physiol. 2012. Vol. 590, N 24. P. 6269–6275. doi: 10.1113/jphysiol.2012.241026
14. Burton D.A., Stokes K., Hall G.M. Physiological effects of exercise // Continuing Educ Anaesthesia Crit Care Pain. 2004. Vol. 4, N 6. P. 185–188. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkh050
15. Sarelius I., Pohl U. Control of muscle blood flow during exercise: local factors and integrative mechanisms // Acta Physiol (Oxf). 2010. Vol. 199, N 4. P. 349–365. doi: 10.1111/j.1748-1716.2010.02129.x
16. Remensnyder J.P., Mitchell J.H., Sarnoff S.J. Functional sympatholysis during muscular activity. Observations on influence of carotid sinus on oxygen uptake // Circ Res. 1962. Vol. 11. P. 370–380. doi: 10.1161/01.RES.11.3.370
17. Joyner M.J., Casey D.P. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs // Physiol Rev. 2015. Vol. 95, N 2. P. 549–601. doi: 10.1152/physrev.00035.2013
18. Thomas G.D., Segal S.S. Neural control of muscle blood flow during exercise // J Appl Physiol (1985). 2004. Vol. 97, N 2. P. 731–738. doi: 10.1152/japplphysiol.00076.2004
19. Манухин Б.Н., Ананьева О.В., Ананьев В.Н. Изменения альфа1-адренергических и мускариновых холинергических реакций артериального давления у кролика в процессе адап-

тации к холоду // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2006. Т. 92, № 3. С. 308–317. EDN: HTGIXV
20. Ананьев В.Н., Ананьев Г.В., Ананьева О.В. Значение адренорецепторов артерий при симпатолизисе в регуляции кровотока в работающих мышцах // Человек. Спорт. Медицина. 2023. Т. 23, № 2. С. 61–68. EDN: ILACTH doi: 10.14529/hsm230208
21. Хаютин В.М. Сосудодвигательные рефлексы. Москва: Наука, 1964.
22. Манухин Б.Н. Физиология адренорецепторов. Москва: Наука,1968.
23. Lineweaver H., Burk D. The Determination of Enzyme Dissociation Constants // Journal of the American Chemical Society. 1934. Vol. 56, N 3. P. 658–666. doi: 10.1021/ja01318a036
24. Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. Биокинетика. Практический курс. Москва: Фаир-Пресс, 1999. EDN: YLWARF
25. Корниш-Боуден Э. Основы ферментативной кинетики. Москва: Мир, 1979.
26. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. Волгоград: Семь ветров, 1999. EDN: PFIAIK
27. Авдонин П.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. Москва: Наука, 1994.
28. Галенко-Ярошевский П.А., Аджиенко Л.М., Бобров В.А., и др. Фармакологическая регуляция тонуса сосудов. Москва: РАМН, 1999. EDN: RDSPQF

REFERENCES

1. Aghajanyan NA, Ermakova NV. Ecological portrait of a man in the North. Moscow: KRUK; 1997. (In Russ.)
2. Kaznacheev V.P. Modern aspects of adaptation. Novosibirsk: Nauka; 1980. (In Russ.) EDN: RZYABH
3. Maslov LN, Vychuzhanina EA. Role of sympatho-adrenomedullar system in adaptation to cold. *Russian Journal of Physiology*. 2015;101(2):145–162. EDN: THWQIH
4. Pastukhov YuF, Khaskin VV. Adrenergic control of thermogenesis during experimental adaptation of animals to cold. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 1979. Vol. 10, N 3. P. 121–144.
5. Dulaney CS, Heidorn CE, Singer TJ, McDaniel J. Mechanisms that underlie blood flow regulation at rest and during exercise. *Adv Physiol Educ*. 2023;47(1):26–36. doi: 10.1152/advan.00180.2022
6. Krivoshchekov SG, Leutin VP, Chukhrova MG. Psychophysiological aspects of incomplete adaptation. Novosibirsk; 1998. (In Russ.) EDN: RNGKKD
7. Gudkov AB, Tedder YuR, Dyogteva GN. Some features of the physiological reactions of workers' bodies during the expeditionary-rotational method of labor organization in the Arctic. *Fiziologiya Cheloveka*. 1996;22(4):137–142. EDN: TYSRVZ
8. Kelly KR, Pautz CM, Palombo LJ, et al. Altered sympathoadrenal activity following cold-water diving. *J Spec Oper Med*. 2023;23(3):74–81. doi: 10.55460/T5CZ-JXVK
9. Sun Z, Cade R. Cold-induced hypertension and diuresis. *J Therm Biol*. 2000;25(1-2):105–109. doi: 10.1016/s0306-4565(99)00085-6
10. Shechtman O, Papanek PE, Fregly M. Reversibility of cold-induced hypertension after removal of rats from cold. *Can J Physiol Pharmacol*. 1990;68(7):830–835. doi: 10.1139/y90-126
11. Hansen AB, Moralez G, Romero SA, et al. Mechanisms of sympathetic restraint in human skeletal muscle during exercise: role of α-adrenergic and nonadrenergic mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(1):H192-H202. doi: 10.1152/ajpheart.00208.2020
12. van der Horst J, Møller S, Kjeldsen SAS, et al. Functional sympatholysis in mouse skeletal muscle involves sarcoplasmic reticulum swelling in arterial smooth muscle cells. *Physiol Rep*. 2021;9(23):e15133. doi: 10.14814/phy2.15133
13. Saltin B, Mortensen SP. Inefficient functional sympatholysis is an overlooked cause of malperfusion in contracting skeletal muscle. *J Physiol*. 2012. Vol. 590, N 24. P. 6269–6275. doi: 10.1113/jphysiol.2012.241026
14. Burton DA, Stokes K, Hall GM. Physiological effects of exercise. *Continuing Educ Anaesthesia Crit Care Pain*. 2004. Vol. 4, N 6. P. 185–188. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkh050
15. Sarelius I, Pohl U. Control of muscle blood flow during exercise: local factors and integrative mechanisms. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010;199(4):349–365. doi: 10.1111/j.1748-1716.2010.02129.x
16. Remensnyder JP, Mitchell JH, Sarnoff SJ. Functional sympatholysis during muscular activity. Observations on influence of carotid sinus on oxygen uptake. *Circ Res*. 1962;11:370–380. doi: 10.1161/01.RES.11.3.370.
17. Joyner MJ, Casey DP. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs. *Physiol Rev*. 2015;95(2):549–601. doi: 10.1152/physrev.00035.2013
18. Thomas GD, Segal SS. Neural control of muscle blood flow during exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 2004;97(2):731–738. doi: 10. 1152/japplphysiol.00076.2004
19. Manukhin BN, Ananieva OV, Ananiev VN. Changes of alpha1-adrenergic and muscarinic cholinergic responses of arterial blood pressure in the rabbit during adaptation to cold. *Russian Journal of Physiology*. 2006;92(3):308–317. EDN: HTGIXV
20. Ananev VN, Ananev GV, Ananeva OV. The importance of arterial adrenoceptors in sympatholysis in the regulation of blood flow in working muscles. *Human. Sport. Medicine*. 2023;23(2):61–68. EDN: ILACTH doi: 10.14529/hsm230208
21. Khayutin VM. Vasomotor reflexes. Moscow: Nauka; 1964. (In Russ.)
22. Manukhin BN. Physiology of adrenoreceptors. Moscow: Nauka; 1968. (In Russ.)
23. Lineweaver H, Burk D. The determination of enzyme dissociation constants. *Journal of the American Chemical Society*. 1934;56(3):658–666. doi: 10.1021/ja01318a036
24. Varfolomeev SD, Gurevich KG. Biokinetics. Practical course. Moscow: Fair Press; 1999. EDN: (In Russ.) YLWARF
25. Cornish-Bowden E. Fundamentals of enzymatic kinetics. Moscow: Mir; 1979. (In Russ.)
26. Sergeev PV, Shimanovsky NL, Petrov VI. Receptors of physiologically active substances. Volgograd: Seven Winds; 1999. (In Russ.) EDN: PFIAIK
27. Avdonin PV, Tkachuk VA. Receptors and intracellular calcium. Moscow: Nauka; 1994. (In Russ.)

28. Galenko-Yaroshevsky PA, Adzienko LM, Bobrov VA, et al. Pharmacological regulation of vascular tone. Moscow: RAMN; 1999. (In Russ.) EDN: RDSPQF

ОБ АВТОРАХ

***Ананьев Владимир Николаевич,** д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 123007, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76;
ORCID: 0000-0002-4679-6441;
eLibrary SPIN: 1718-8446;
e-mail: noradrenalin1952@mail.ru

Ананьев Георгий Владимирович;
ORCID: 0009-0005-4287-8430;
eLibrary SPIN: 4845-8340;
e-mail: gvananiev@pharmstd.ru

Торшин Владимир Иванович, д-р биол. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-3950-8296;
eLibrary SPIN: 8602-3159;
e-mail: vtorshin@mail.ru

Ананьева Ольга Васильевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-0672-9164;
eLibrary SPIN: 1239-5484;
e-mail: olvasan@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Vladimir N. Ananev,** MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 76 Khoroshevskoe Highway, 123007 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-4679-6441;
eLibrary SPIN: 1718-8446;
e-mail: noradrenalin1952@mail.ru

Georgy V. Ananev;
ORCID: 0009-0005-4287-8430;
eLibrary SPIN: 4845-8330;
e-mail: gvananiev@pharmstd.ru

Vladimir I. Torshin, Dr. Sci. (Biology), Professor;
ORCID: 0000-0002-3950-8296;
eLibrary SPIN: 8602-3159;
e-mail: vtorshin@mail.ru

Olga V. Ananeva, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-0672-9164;
eLibrary SPIN: 1239-5484;
e-mail: olvasan@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author