

РЕАКТИВНОСТЬ К АДРЕНАЛИНУ И АЦЕТИЛХОЛИНУ АРТЕРИЙ ЗАДНЕЙ КОНЕЧНОСТИ КРОЛИКА ПРИ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ

Ананьев В.Н.¹, Демидов В.А.², Ананьев Г.В.³

¹ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, e-mail: noradrenalin1952@mail.ru;

²Поволжская государственная академия физической культуры, спорта и туризма, Казань, e-mail: va-demidov@yandex.ru;

³Московский педагогический государственный университет, Москва

В работе дан сравнительный количественный анализ адренореактивности и холинореактивности регионального кровообращения на 30-й день холодовой адаптации у кроликов при ежедневном охлаждении по 6 часов при $t=(-)10^{\circ}\text{C}$. Прессорное действие адреналина на артерии после 30 дней холодовой адаптации возросло на все дозы на 31–35 %. Это повышение прессорной реакции артерий на адреналин после холодовой адаптации произошло исключительно только за счет повышения количества активных постсинаптических альфа-адренорецепторов на 32 %. Чувствительность альфа-адренорецепторов артерий на 30 день адаптации к холоду не отличалась от контроля. Проведенные исследования показали, что после 30-и дней холодовой адаптации возрастает депрессорное действие на низкие дозы ацетилхолина на артериальные сосуды исключительно за счет увеличения чувствительности М3-холинорецепторов на 233 %. На высокие дозы ацетилхолина, наоборот, отмечалось уменьшение депрессорного действия ацетилхолина на артерии за счет снижения количества активных М3-холинорецепторов.

Ключевые слова: холод, адаптация, адренорецепторы, холинорецепторы, артерии, адреналин, ацетилхолин.

REACTIVITY TO ADRENALINE AND ACETYLCHOLINE ARTERIES OF THE HIND LIMB OF RABBIT DURING ADAPTATION TO COLD

Anan'ev V.N.¹, Demidov V.A.², Anan'ev G.V.³

¹SSC RF Institute of biomedical problems of RAS, Moscow, e-mail: noradrenalin1952@mail.ru;

²Volga region state Academy of physical culture, sport and tourism, Kazan, e-mail: va-demidov@yandex.ru;

³Moscow state pedagogical university, Moscow

The paper presents a comparative quantitative analysis of the adrenoreactivity and acetylcholine reactivity of the regional circulation on the 30th day of cold adaptation in rabbits with daily cooling for 6 hours at $t=(-)10^{\circ}\text{C}$. The pressor effect of epinephrine on the arteries after 30 days of cold adaptation increased by all doses at 31–35 %. This increase Pressor-term reaction of the arteries on the crank after cold adaptation has occurred exclusively due to the increase in the number of active postsynaptic alpha-adrenergic receptors by 32 %. Sensitivity of alpha-adrenergic receptors of the arteries on the 30th day of adaptation to cold were not different from control. Studies have shown that after 30 days of cold adaptation increases the depressant effect of low dose acetylcholine on blood vessels solely due to the increase in the sensitivity of M3-cholinoreceptor by 233 %. On high dose acetylcholine on the contrary, was a decrease in depressor action of acetylcholine in the arteries by reducing the number of active M3-cholinergic receptors.

Keywords: cold, adaptation, adrenergic receptors, cholinergic receptors, arteries, adrenaline, acetylcholine.

Более 60 % территории России составляют регионы, где преобладает годовая отрицательная температура. Поэтому люди вынуждены ежегодно проходить процесс адаптации к низким температурам. Особенно большие холодовые нагрузки испытывают спортсмены лыжники, биатлонисты, туристы. При работе на Крайнем Севере холод является одним из факторов отрицательного влияния на состояние здоровья [1]. Для понимания биологического смысла реакций, нужно вспомнить И.П. Павлова, который считал, что у организма есть общие и частные функции и потребности. Общая потребность организма на морозе – сужение сосудов, а частная – необходимость согреть ухо, щеки, т. е. расширить их

кожные сосуды [2]. В этом случае между общими и частными потребностями возникает борьба. Когда человек попадает на Крайний Север, система кровообращения одной из первых включается в реакцию адаптации и играет важную роль в поддержании гомеостаза организма в новых экологических условиях, поэтому от нее во многом зависит конечный адаптивный результат. Показано [3], что миграция человека в эти районы сопровождается у части людей разнообразными субъективными нарушениями кардиального генеза: одышкой, особенно при быстрой ходьбе и физической нагрузке, сердцебиением и болями в области сердца. При адаптации к холоду усиливается тонус симпатической нервной системы, что ведет к усилению выработки тепла и уменьшению теплоотдачи за счет сокращения периферических артерий нейромедиаторами адреналином и норадреналином. Поэтому изучение механизмов сокращения артерий адреналином до и после холодовой адаптации является фундаментальной задачей физиологии и практической медицины. Повышение концентрации адреналина в организме после холода ведет к резкой активации сердечно-сосудистой системы, что может способствовать развитию гипертонии, инфарктам миокарда и другим заболеваниям. При лечении гипертонической болезни широко используются блокаторы альфа-адренорецепторов артерий, бета-адреноблокаторы. Поэтому при применении блокаторов адренорецепторов важно знать, как после холода изменяется их чувствительность и количество, что позволяет более физиологически подбирать лечебные дозы препаратов. Важным вопросом адаптации к холоду является тонус парасимпатической нервной системы, которая действует противоположно симпатической. Для оценки парасимпатической системы и ее холинорецепторов артерий применяется физиологами ацетилхолин. В артериях расположены М3-холинорецепторы, возбуждение которых ацетилхолином ведет к расширению артерий [4]. Поэтому комплексное изучение действия адреналина и ацетилхолина в различных дозах на артерии, перекрывающих от 25 % до 80 % максимального эффекта, является важной теоретической и практической задачей исследования. Поэтому целью настоящей работы было изучение адренореактивности и холинореактивности тонуса артериальных сосудов кожно-мышечной области задней конечности у кроликов при 30-и дневной холодовой адаптации.

Методы исследования. Проведены исследования на кроликах самцах. Контрольную группу составили кролики, содержащиеся при температуре окружающей среды (+)18-22°C в течение 30-и дней. Холодовое воздействие проводилось ежедневно по 6 часов в охлаждающей камере при температуре (-)10°C, в остальное время кролики находились при температуре (+)18-22°C. Исследовали сосудистую ответную реакцию препарата кожно-мышечной области задней конечности при перфузии кровью этого же животного с помощью насоса постоянной производительности. Адреналин и ацетилхолин в восьми дозах вводили

вперед входом насоса постоянного расхода, который качал кровь в бедренную артерию. Изменения перфузионного давления после восьми введений различных доз адреналина и ацетилхолина регистрировали датчиком давления и регистрировали компьютером.

Для описания взаимодействия медиатора [4, 5] со специфическим рецептором использовалась теория Кларка и Ариенса, которая основывается на том, что величина эффекта пропорциональна количеству комплексов рецептор-медиатор. Величина фармакологического эффекта (E) прямо пропорциональна концентрации комплексов лекарственное вещество – рецептор. Максимальный эффект имеет место при оккупации всех рецепторов. Для анализа ответной реакции сосудистых регионов нами использован графический способ определения параметров взаимодействия медиатор рецептор в двойных обратных координатах Лайниувера – Берка [5].

Результаты исследования. Проведенные опыты на кроликах после 30-дневной адаптации к холоду показали, что введение восьми возрастающих доз адреналина вызывало у кроликов после холода и в контрольной группе увеличение прессорной реакции перфузионного давления.

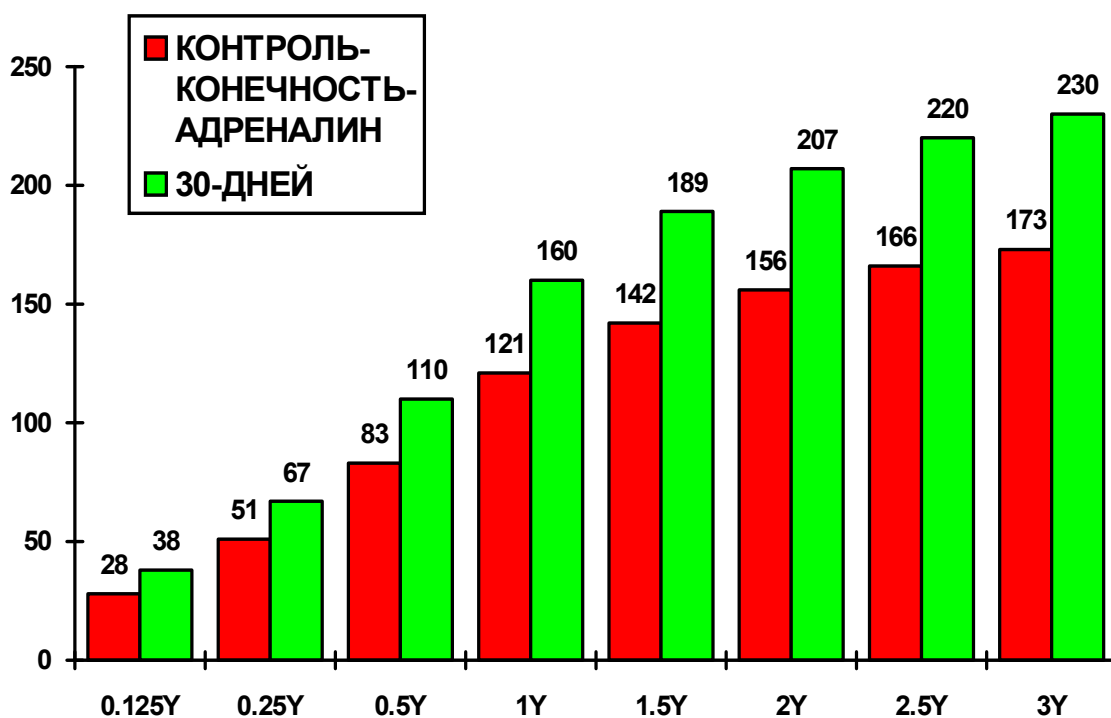


Рис. 1. Средние величины повышения перфузионного давления артериального русла задней конечности на адреналин в контрольной группе и после 30-дневной холодовой адаптации

По оси абсцисс: дозы препарата в мкг/кг (Y). По оси ординат: изменение перфузионного давления в мм рт. ст., красные столбики – животные контрольной группы, зеленые столбики – животные после воздействия холода, везде различия достоверны ($P < 0.05$).

На рис.1 представлены величины повышения перфузионного давления (P_m мм рт. ст.) контрольной группы (N) животных и кроликов после 30-дневной адаптации к холоду (30-ДНЕЙ). В обеих группах увеличение дозы адреналина ведет к увеличению прессорной реакции перфузионного давления (P_m). При дозе 0.125 мкг/кг в контрольной группе $P_m=28.38$ мм рт. ст., а после 30-дневного охлаждения перфузионное давление стало больше на 33 % и составило $P_m=38.00$ мм рт. ст. ($P<0.001$). При дозе адреналина 0.25 мкг/кг в контрольной группе $P_m=50.69$ мм рт. ст, а после 30-дневного охлаждения $P_m=67.00$ мм рт. ст., что на 32 % больше, чем в контрольной группе при $P<0.001$, что говорит о достоверности различий этих величин.

Как видно из рис.1, последующие дозы адреналина 0.5 мкг/кг, 1.0 мкг/кг, 1.5 мкг/кг, 2.0 мкг/кг, 2.5 мкг/кг, 3.0 мкг/кг выявили следующую закономерность: при всех этих дозах повышение перфузионного давления у животных после 30-дневного охлаждения намного превышало соответствующее повышение перфузионного давления животных контрольной группы с высокой степенью достоверности ($P<0.001$). Так на дозу 0.5 мкг/кг перфузионное давление было больше на 32 %, на 1.0 мкг/кг больше на 32 %, на 1.5 мкг/кг больше на 33 %, при 2.0 мкг/кг больше на 32 %, на 2.5 мкг/кг больше на 32 %, при 3.0 мкг/кг больше на 32 % при сравнении с контрольной группой. Для выяснения механизмов изменения альфа-адренореактивности артериальных сосудов к адреналину животных после 30-дневной холодной адаптации и количественной оценки взаимодействия медиатор-рецептор на рис.2 представлен график изменения перфузионного давления в двойных обратных координатах.

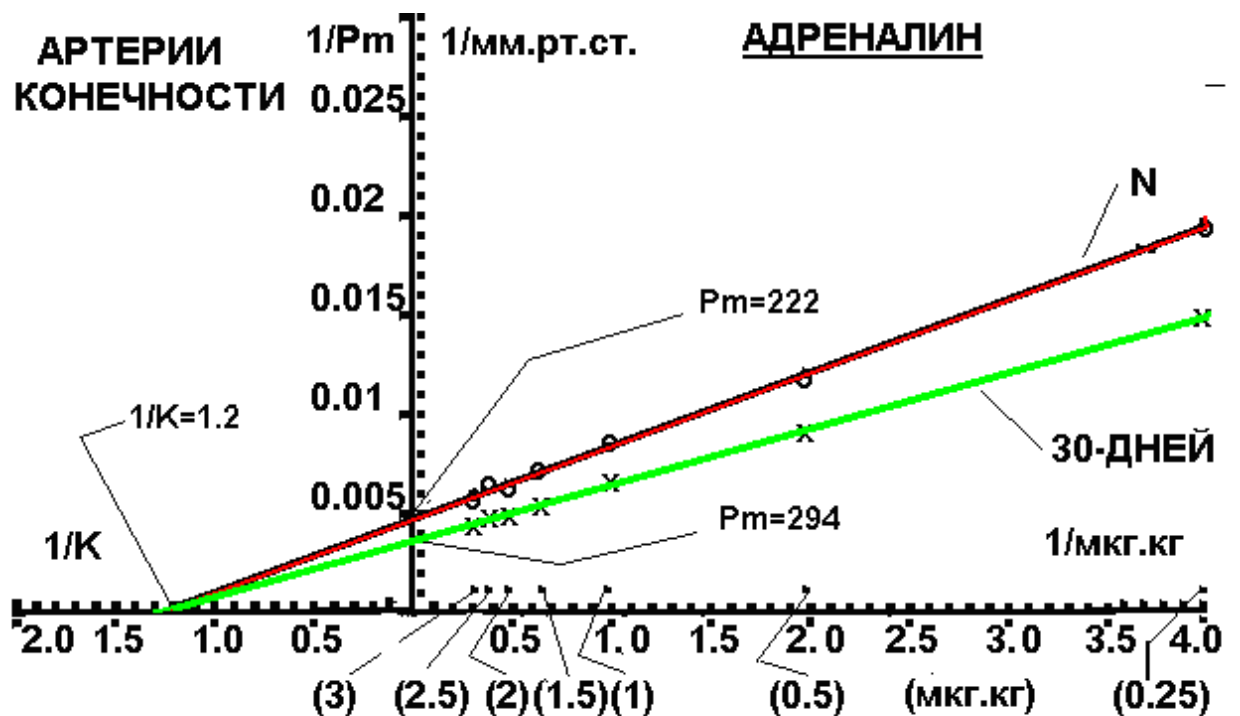


Рис. 2. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 30-дневной холодовой адаптации

Как видно из рис. 2, прямая, отражающая животных после 30-дневного охлаждения, пересекает ось ординат при $1/P_m=0.0034$, что соответствует $P_m=294$ мм рт. ст. Эта цифра характеризует количество активных альфа-адренорецепторов и теоретически равна перфузионному давлению при возбуждении 100 % альфа-адренорецепторов большой дозой адреналина.

Контрольная группа животных представлена на рис. 2 прямой (N), которая пересекает ось ординат при $1/P_m=0.0045$, что соответствует $P_m=222.2$ мм рт.ст. и отражает количество активных альфа-адренорецепторов артериальных сосудов у животных контрольной группы. Таким образом, количество активных альфа-адренорецепторов после 30-дневного охлаждения увеличилось с $P_m=222$ мм рт. ст. в контроле до $P_m=294$ мм рт. ст. после 30-дневного охлаждения, то есть количество активных рецепторов увеличилось в 1.32 раза или возросло на 32.3 % по сравнению с контрольной группой. Для характеристики чувствительности взаимодействия адреналина с альфа-адренорецепторами прямая, характеризующая группу животных после 30-дневного охлаждения, была экстраполирована до пересечения с осью абсцисс, что позволило получить параметр $1/K=1.2$, который характеризует чувствительность взаимодействия адреналина с альфа-адренорецепторами.

Как видно из рис. 2, после 30-дневного охлаждения чувствительность альфа-адренорецепторов артерий кожно-мышечной области к адреналину стала опять такой же, как до холодовой адаптации. Таким образом, проведенное исследование показало, что реактивность артерий кожно-мышечной области значительно повысилась после холодовой адаптации за счет повышения количества активных альфа-адренорецепторов. В результате этих механизмов, на 30-й день холодовой адаптации адреналин усилил свое прессорное действие на артерии, что способствует сохранению тепла при сильном холоде. Применение 30-и дневной холодовой адаптации, по нашему мнению, может служить универсальным средством профилактики заболеваний сердца и нервной системы.

На рис. 3 приведены данные изучения 30-и дневной холодовой адаптации на функциональную активность М-холинорецепторов артериальных сосудов кожно-мышечной области задней конечности кролика.

На рис. 3 представлена группа из животных после 30-и дней холодовой адаптации. Введение восьми возрастающих доз ацетилхолина вызывало, как и в контрольной группе, снижение перфузионного давления. После 30-и дней холодовой адаптации депрессорная

реакция на дозы ацетилхолина от 0.02-0.05 мкг. кг была достоверно больше контроля ($P < 0.05$) (рис. 3). А при дозах ацетилхолина 0.2-0.8 мкг. кг депрессорная реакция была уже больше в контрольной группе, чем после 30-и дней холодной адаптации ($P < 0.001$).

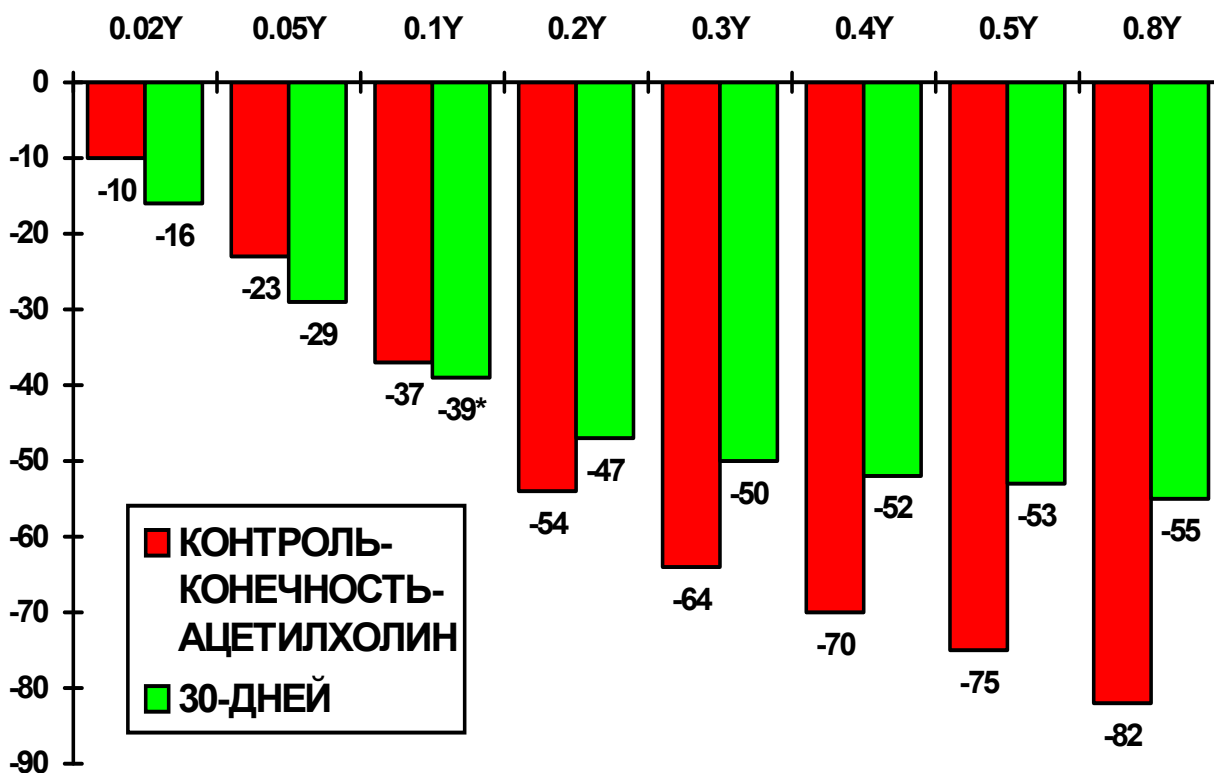


Рис. 3. Средние величины снижения перфузионного давления артериального русла задней конечности на ацетилхолин в контрольной группе и после 30-дней холодной адаптации.

По оси абсцисс: дозы препарата в мкг/кг (Y)

Таким образом, после 30-и дней холодной адаптации депрессорная реакция на возрастающие дозы ацетилхолина с 0.02 мкг/кг до 0.05 мкг/кг была больше соответствующих реакций контрольной группы на 59 % – 25 %. При дозах ацетилхолина 0.2–0.8 мкг. кг депрессорная реакция после 30-и дней адаптации к холоду была уже меньше контроля (соответственно дозам) на 14 % – 33 %. Для выяснения механизмов изменения холинореактивности артериальных сосудов кролика после 30-и дней холодной адаптации к ацетилхолину и количественной оценки взаимодействия медиатор-рецептор на рис. 4 представлен график изменения перфузионного давления в двойных обратных координатах.

Как видно из рис. 4, прямая, отражающая животных после 30-и дней холодной адаптации, пересекает ось ординат при $1/R_m = -0.017$, что соответствует $R_m = -58.8 \pm$ мм рт. ст., что характеризует количество активных М-холинорецепторов. Таким образом, количество активных М-холинорецепторов после 30-и дней холодной адаптации уменьшилось с $R_m =$

100 мм рт. ст. в контроле до $P_m = -58.8$ мм рт. ст. после 30-и дней холодовой адаптации, то есть количество активных М-холинорецепторов уменьшилось на 41 % по сравнению с контрольной группой ($P < 0.05$). Для характеристики чувствительности взаимодействия ацетилхолина с М-холинорецепторами артерий прямая, характеризующая группу животных после 30-и дней холодовой адаптации, была экстраполирована до пересечения с осью абсцисс. Это позволило получить параметр $1/K = 20 \pm 1.2$, который характеризует чувствительность взаимодействия ацетилхолина с М-холинорецепторами и который был на 233 % больше, чем в контрольной группе, где $1/K = 6$ ($P < 0.05$).

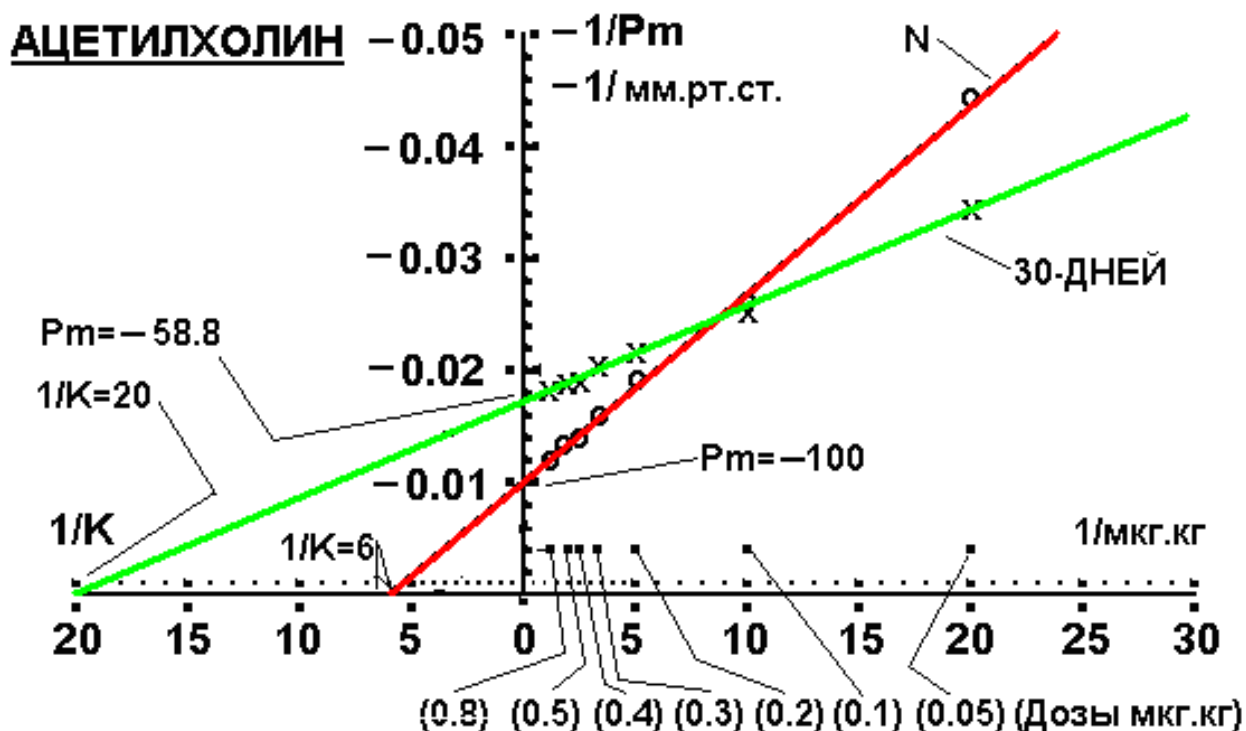


Рис. 4. Снижение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на ацетилхолин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 30-дней холодовой адаптации

Таким образом, проведенные исследования показали, что после 30-и дней холодовой адаптации возрастает депрессорное действие ацетилхолина (при дозах 0.02-0.05 мкг. кг) на артериальные сосуды исключительно за счет увеличения чувствительности М-3-холинорецепторов на 233 %. Уменьшение депрессорного действия ацетилхолина при дозах 0.2–0.8 мкг. кг на артерии объясняется снижением количества активных М-3-холинорецепторов на 30-й день холодовой адаптации на 41 % по отношению к контрольной группе.

Сравнительный анализ реактивности к адреналину и ацетилхолину артерий кролика после 30 дней холодовой адаптации показал, что прессорное действие адреналина

увеличивается, а депрессорное действие ацетилхолина на большие дозы уменьшается. Разнонаправленное изменение рецепторной реактивности адренорецепторов и холинорецепторов показывает, что функциональная система регуляции рецепторной активности избирательно может менять активность различных видов рецепторов в артериях.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А., Петрова П.Г. Человек в условиях Севера. – М.:КРУК, 1996. – 208 с.
2. Иванов К.П., Лучаков Ю.И. Эффективность теплообмена между тканями и кровью в кровеносных сосудах различного диаметра // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1994. – Т.80. – № 3. – С.100-104.
3. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. – Новосибирск: Наука, 1980. – 192 с.
4. Лоуренс Д.П., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. Т.2. – М.: Медицина, 1993. – 416 с.
5. Манухин Б.Н. Анализ лиганд-рецепторных взаимодействий на уровне от молекулярного до организменного // Российский физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86. – № 9. – С.1220-1232.