

РЕАКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА НОРАДРЕНАЛИН И АЦЕТИЛХОЛИН ПОСЛЕ 10-ти ДНЕЙ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ

Ананьев В.Н.

*ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем РАН», Россия. г. Москва,
noradrenalin1952@mail.ru*

После 10-и дней адаптации к холоду чувствительность (1/К) прессорной реакции системного давления к норадреналину увеличилась в 2,33 раза, но снизилась максимально возможная прессорная реакция (Pm) в 2,04 раза. В результате прессорная реакция артериального давления на норадреналин после 10-ти дней холодовой адаптации на низкие дозы была больше, чем в контрольной группе, на средние дозы – не отличалась от контроля, а на высокие дозы становилась уже меньше контрольной группы. После 10-ти дней адаптации к холоду чувствительность (1/К) депрессорной реакции системного давления к ацетилхолину увеличилась в 1,45 раза (на 49 %), но снизилась максимально возможная депрессорная реакция (Pm) в 1,46 раза (на 32 %). В результате на все исследуемые дозы ацетилхолина после 10-ти дней холодовой адаптации артериальное давление снижалось меньше, чем в контрольной группе.

Ключевые слова: холод, адаптация, артерии, норадреналин, ацетилхолин.

Введение

Система кровообращения одной из первых включается в реакцию адаптации при миграции человека на Крайний Север и играет важную роль в поддержании гомеостаза организма в новых экологических условиях. Являясь важным лимитирующим звеном, от которого во многом зависит конечный адаптивный результат, система кровообращения может служить и маркером общего адаптационного процесса [1, 2].

Цель работы

Задачей нашей работы было исследование нейромедиатора симпатической нервной системы норадреналина, который повышает системное давление, и

нейромедиатора парасимпатической системы ацетилхолина, который снижает системное давление.

Материал и методы исследования

В данных исследованиях для изучения адрено- и холинореактивности сердечно-сосудистой системы препараты норадреналина, ацетилхолин вводили внутривенно в разных возрастающих дозах у кроликов, которые десять дней адаптировались к холоду по 6 часов ежедневно при температуре $t=(-)10^{\circ}\text{C}$. Контрольную группу составили животные, которые находились при $t=18-24^{\circ}\text{C}$. По кривым «доза-эффект» определялись кинетические параметры взаимодействия препаратов с рецепторами

и анализировалась ответная реакция системного артериального давления с помощью датчиков MPX100DP и через АЦП ADS1286 записывалась на компьютере. Для оценки параметров взаимодействия адренорецепторов с медиаторами были применены методы количественной оценки взаимодействия «медиатор-рецептор» [3, 4, 6]. Для построения графика «доза-эффект» в двойных обратных координатах экспериментальные точки соединены прямой с использованием метода наименьших квадратов и экстраполированы до пересечения с осями ординат и абсцисс. Пересечение с осью ординат давало отрезок, который соответствовал $1/P_m$, обратная величина которого отражала максимально возможную реакцию перфузионного давления (P_m -мм. рт. ст.) и соответствовала количеству активных адренорецепторов; пересечение с осью абсцисс отсекало отрезок, который был равен величине $1/K$ и отражал чувствительность адренорецепторов к агонисту, а обратная величина (K -мкг/кг) была равна дозе, вызывающей 50 % от максимально возможной реакции перфузионного давления. Определялась и эффективность взаимодействия медиатора с рецептором E (мм.рт.ст./мкг), которая находилась по формуле $E=(P_m)/(2 \times K)$. Для описания взаимодействия медиатора 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 и графический способ определения параметров взаимодействия, впервые предложенный Лайнивером и Берком.

Результаты исследования и их обсуждение. Было проведено исследование на животных после 10-ти дней адаптации к холоду. Введение в/в восьми возрастающих доз норадреналина вызывало, как и в контрольной группе, увеличение прессорной реакции артериального давления. На Рис.1 представлены величины повышения артериального давления (P мм. рт. ст.) контрольной группы (N) животных и кроликов после 10-ти дней адаптации к холоду после введения восьми доз норадреналина. В обеих группах увеличение дозы норадреналина ведет к увеличению прессорной реакции артериального давления (P).

Таким образом, было установлено (рис. 1), что прессорная реакция артериального давления на норадреналин после 10-ти дней холодовой адаптации на низкие дозы (1 мкг/кг, 3 мкг/кг) была больше, чем в контрольной группе, на средние дозы (5 мкг/кг, 7 мкг/кг) не отличалась от контроля, а на высокие дозы (9 мкг/кг, 12 мкг/кг, 15 мкг/кг, 20 мкг/кг) становится уже меньше контрольной группы.

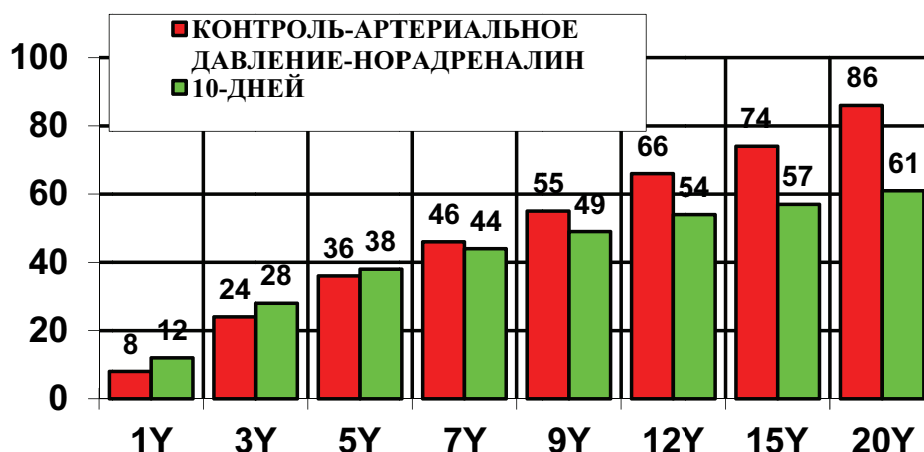


Рис. 1. Средние величины повышения артериального давления на норадреналин в контрольной группе и после 10-ти дней холодовой адаптации. По оси абсцисс: дозы препарата в мкг/кг (Y). По оси ординат: изменение перфузионного давления в мм.рт.ст., черные столбики - животные контрольной группы

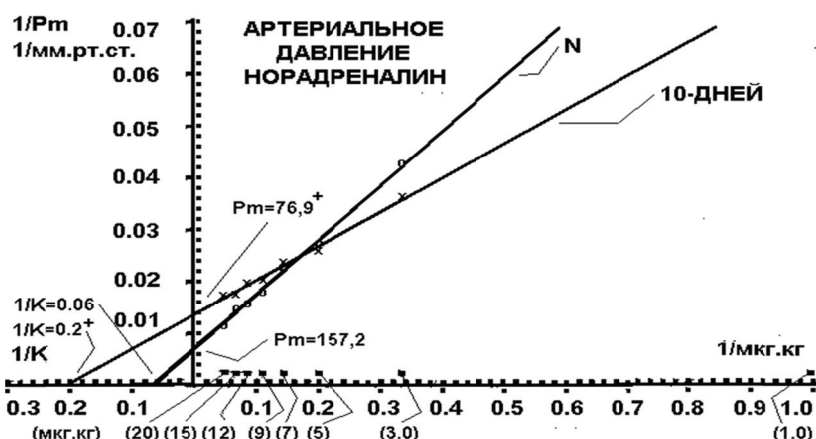


Рис. 2. Повышение артериального давления кролика на норадреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 10-ти дней холодовой адаптации. По оси абсцисс: от пересечения с осью ординат направо - доза препарата в обратной величине (1/мкг.кг); ниже в круглых скобках - доза препарата в прямых величинах (мкг.кг); от пересечения с осью ординат налево - величина чувствительности взаимодействия (1/K) рецепторов с миметиком, а обратная ей величина отражает сродство (K мкг.кг) рецепторов к миметику

Для количественной характеристики действия различных доз норадреналина на системное давление после 10-ти дней холодовой

адаптации на рис.2 представлен график изменения системного давления в двойных обратных координатах. Как видно из рис. 2 прямая,

отражающая животных после 10-ти дней адаптации к холоду, пересекает ось ординат при $1/P_m=0,013$, что соответствует $P_m=76,9\pm 4,1$ мм. рт. ст. Контрольная группа животных представлена на рис.2 прямой (N), которая пересекает ось ординат при $1/P_m=0,00636$, что соответствует $P_m=157,2\pm 3,1$ мм. рт.ст. Таким образом, после 10-ти дней холодовой адаптации максимально возможная прессорная реакция артериального давления на норадреналин уменьшилась с $P_m=157,2$ мм. рт. ст. в контроле до $P_m=76,9$ мм. рт. ст. после 10-ти дней холодовой адаптации, т. е. уменьшилась на 51 %. Чувствительность же прессорной реакции системного давления на норадреналин увеличилась с $1/K=0,06$ в контроле до $1/K=0,2$ после 10-ти дней холодовой адаптации, т. е. увеличилась на 233 %.

Таким образом, можно сделать вывод, что после 10-ти дней адаптации к холоду чувствительность ($1/K$) прессорной реакции

системного давления к норадреналину увеличилась в 2,33 раза, но снизилась максимально возможная прессорная реакция (P_m) в 2,04 раза, в результате эффективность (Е) реактивности системного давления к норадреналину достоверно не отличалась от контрольной группы. Поэтому можно сделать заключение, что прессорная реакция артериального давления на норадреналин после 10-ти дней холодовой адаптации на низкие дозы была больше, чем в контрольной группе, на средние дозы не отличалась от контроля, а на высокие дозы становится уже меньше контрольной группы.

Исследование реактивности системного давления при введении различных возрастающих доз ацетилхолина (рис. 3) было проведено по тем же методикам, что и норадреналина. Нами были проведены опыты на животных после 10-ти дней холодовой адаптации.

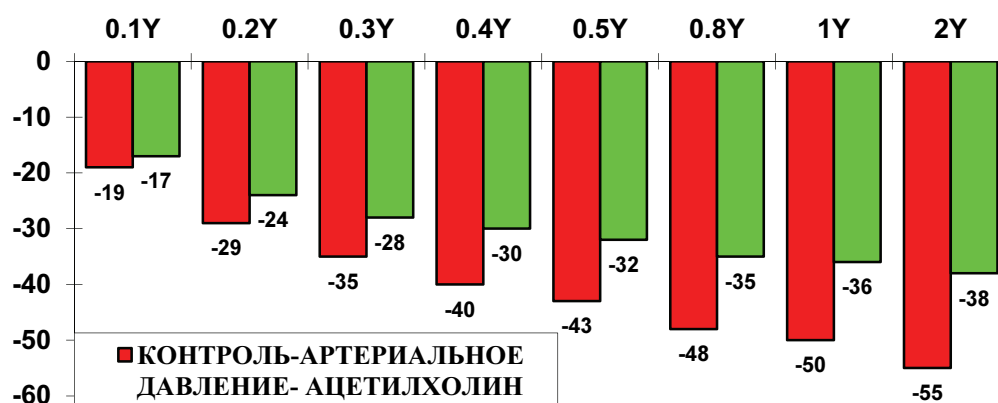


Рис. 3. Средние величины снижения артериального давления на ацетилхолин в контрольной группе и после 10-ти дней холодовой адаптации. По оси абсцисс: дозы препарата в мкг/кг (Y). По оси ординат: изменение артериального давления в мм.рт.ст., черные столбики - животные контрольной группы

Введение восьми возрастающих доз ацетилхолина (рис. 3) вызывало, как и в контрольной группе, увеличение депрессорной реакции артериального давления. При введении 0,1 мкг/кг ацетилхолина артериальное давление снижалось на ($M \pm m$) $P=17 \pm 0,46$ мм. рт. ст., а при введении дозы 0,2 мкг/кг депрессорная реакция артериального давления увеличилась до $P=24 \pm 0,91$ мм. рт. ст. Дальнейшее увеличение вводимых доз ацетилхолина ведет к увеличению депрессорной реакции артериального давления, и при введении макси-

мальной исследуемой дозы 2 мкг/кг артериальное давление снизилось на $P=38 \pm 0,88$ мм. рт. ст. На рис. 3 представлены величины снижения артериального давления (P мм. рт. ст.) контрольной группы (N) и кроликов после 10-ти дней холодовой адаптации после введения восьми доз ацетилхолина. Как видно из рис. 3, на все дозы ацетилхолина от 0,1 мкг/кг до 2 мкг/кг депрессорная реакция артериального давления была достоверно меньше ($P < 0,05$) у животных после 10-ти дней адаптации к холоду по сравнению с контрольной группой.

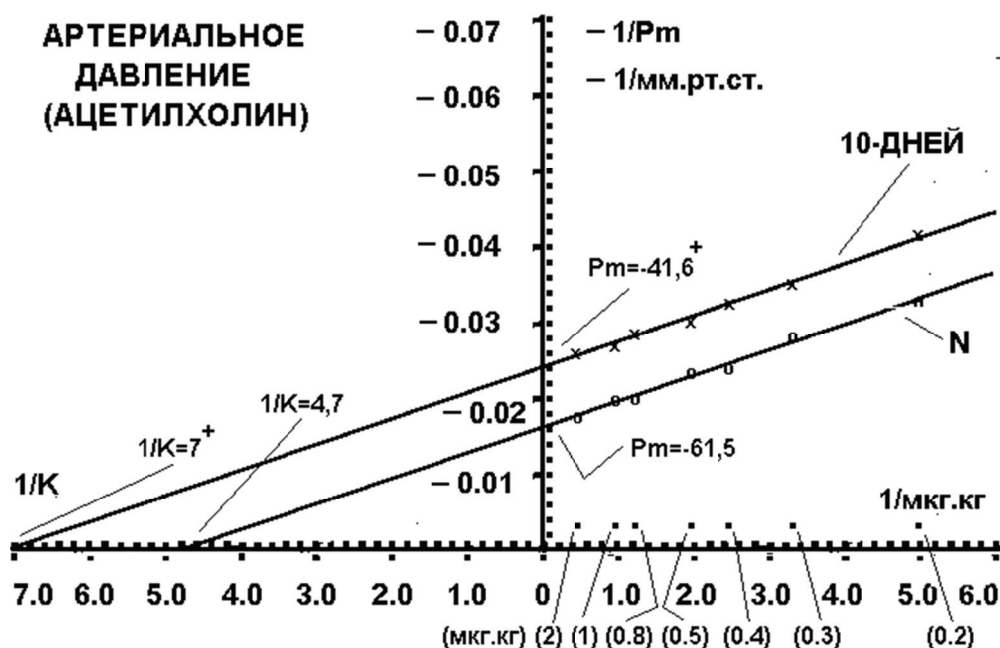


Рис. 4. Снижение артериального давления кролика на ацетилхолин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 10-ти дней холодовой адаптации

Для количественной характеристики действия различных доз ацетилхолина на системное давление после 10-ти дней холодовой адаптации на рис. 4 представлен график изменения системного давления в

двойных обратных координатах. Как видно из рис. 4, прямая, отражающая животных после 10-ти дней адаптации к холоду, пересекает ось ординат при $1/P_m = 0,024$, что соответствует $P_m = 41,6 \pm 1,8$ мм. рт. ст.

Контрольная группа животных представлена на рис. 4 прямой (N), которая пересекает ось ординат при $1/P_m=0,01626$, что соответствует $P_m=61,5\pm 1,6$ мм. рт. ст. Таким образом, максимально возможная депрессорная реакция артериального давления на ацетилхолин уменьшилась с $P_m=61,5$ мм.рт.ст. в контроле до $P_m=46,6$ мм.рт.ст. после 10-ти дней адаптации к холоду.

Для характеристики чувствительности депрессорной реакции системного давления с ацетилхолином прямая, характеризующая группу животных после 10-ти дней адаптации к холоду (рис. 4), была экстраполирована до пересечения с осью абсцисс, что позволило получить параметр $1/K=7\pm 0,22$, который был больше, чем в контрольной группе, на 49 % ($P<0,05$). Откуда доза (K), вызывающая 50 % от максимально возможного эффекта (P_m), была $K=0,1428$ мкг/кг.

Таким образом, можно сделать вывод, что после 10-ти дней адаптации к холоду чувствительность ($1/K$) депрессорной реакции системного давления к ацетилхолину увеличилась в 1,45 раза (на 49 %), но снизилась максимально возможная депрессорная реакция (P_m) в 1,46 раза (на 32 %), а эффективность (E) реактивности системного давления достоверно не отличалась от контроля. В результате на все исследуемые дозы ацетилхолина после 10-ти дней холодовой адаптации артериальное давление снижалось меньше, чем в контрольной группе.

Заключение

При десятидневной холодовой адаптации на низкие дозы норадреналина прессорная реакция системного давления была больше контроля. По нашему мнению, усиление холода приводит к большей концентрации норадреналина в крови, что усиливает термогенез и прогрев тканей [5, 6]. Но высокие концентрации норадреналина могут нарушить работу сердца, поэтому, сохраняя сердце, организм снижает реактивность сердца за счет уменьшения в 2 раза количества прессорных адренорецепторов к норадреналину. В результате прессорная реакция на норадреналин на большие дозы была после холода меньше контроля, что мы расцениваем как предохранительную адаптивную реакцию организма. После адаптации к холоду на 10-й день на все дозы ацетилхолина депрессорная реакция системного давления была меньше контроля, исключительно за счет уменьшения М-холинорецепторов, хотя их чувствительность возросла. В результате исследования можно сделать заключение, что с помощью холодовой адаптации можно значительно управлять реактивностью адренорецепторов и холинорецепторов сердечно-сосудистой системы.

Список литературы

1. Адаптация человека к условиям Крайнего Севера / Н.А. Агаджанян [и др.]. М. : «Крук», 1998. 240 с.
2. Агаджанян Н.А., Петрова П.Г. Человек в условиях Севера. М. : «КРУК», 1996. 208 с.

3. Количественная оценка функциональной активности адрено- и холинорецепторов артерий при адаптации к холоду / В.Н. Ананьев [и др.]. Тюмень, 1997. 104 с.
4. Кинетический анализ α_1 -адренергической реакции гладких мышц семявыносящего протока крысы / Б.Н. Манухин [и др.] // Физиол. журн. СССР. 1990. Т. 76. № 7. С. 863-868.
5. Пастухов Ю.Ф., Хаскин В.В. Адренергический контроль термогенеза при экспериментальной и природной адаптации животных к холоду // Успехи физиол. наук. 1979. Т. 10. № 3. С. 121-142.
6. Очерки биохимической фармакологии / П.В. Сергеев [и др.]. М. : «Фарммединфо», 1996. 384 с.

REACTANCE OF SYSTEM BLOOD CIRCULATION ON NORADRENALINE AND ACETYLCHOLIN AFTER 10 DAYS OF ADAPTATION TO THE COLD

Ananay V.N.

*Russian Federation Institute of medical and biologic problems
of the Russian Academy of Sciences. Russia,
noradrenalin1952@mail.ru*

After 10 days of adaptation to a cold sensitivity (1/K) reducing reactions of system pressure noradrenaline has increased in 2,33 times, but reaction (Pm) in 2,04 times has decreased greatest possible reducing. As a result reducing reaction of arterial pressure on noradrenalin after 10 days cold adaptations on low doses was more than in control group, on average doses did not differ from the control, and on high doses becomes already less than control group. After 10 days of adaptation to a cold sensitivity (1/K) decreased reactions of system pressure to acetylcholin has increased in 1,45 times (by 49 %), but reaction (Pm) in 1,46 times (on 32 %) has decreased greatest possible decreased. As a result on all investigated doses acetylcholin after 10 days cold adaptations arterial pressure decreased less than in control group.

Keywords: a cold, adaptation, arteries, noradrenaline, acetylcholine.