

УДК 612.815

**АНАЛИЗ РЕАКТИВНОСТИ НОРАДРЕНАЛИНА С АДРЕНАЛИНОМ
НА СИСТЕМНОЕ ДАВЛЕНИЕ ПОСЛЕ 10 ДНЕЙ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ****Ананьев В.Н.***ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, e-mail: noradrenalin1952@mail.ru*

В работе проведен сравнительный количественный анализ адренореактивности системного кровообращения на норадреналин и адреналин на 10-й день холодовой адаптации. Сравнительный анализ действия норадреналина с адреналином на системное давление показал, что на все дозы прессорная реакция артериального давления больше на адреналин, чем на норадреналин как в контрольной группе, так и после 10 дней холодовой адаптации животных. После 10 дней холодовой адаптации реактивность системного давления стала меньше контроля, как для норадреналина, так и для адреналина, у обоих нейромедиаторов одинаково (P_m) максимально возможная реакция уменьшилась со $P_m = 157$ мм рт. ст. в контроле до $P_m = 76,9$ мм рт. ст., т.е. снизилась в 2,18 раза. Чувствительность ($1/K$) была больше у адреналина в 1,5 раза, чем у норадреналина, и после холода ($1/K$) чувствительность у адреналина и норадреналина стала больше контроля.

Ключевые слова: холод, адаптация, адренорецепторы, сердце, артерии, норадреналин, адреналин**ANALYSIS OF REACTIVITY NOREPINEPHRINE WITH ADRENALINE
THE SYSTEM PRESSURE AFTER 10 DAYS AND ADAPTATION TO COLD****Ananay V.N.***Institute for Biomedical Problems Russian Academy of Sciences, Moscow,
e-mail: noradrenalin1952@mail.ru*

In this paper, a comparative quantitative analysis of the circulatory system adrenoactivity on norepinephrine and epinephrine on the 10th day of cold adaptation. Comparative analysis of noradrenaline from adrenaline on systemic pressure showed that all doses of pressor response to blood pressure more adrenaline than noradrenaline in the control group and after 10 days of cold adaptation of animals. After 10 days of cold adaptation system pressure reactivity was less than controls, both norepinephrine and epinephrine to have both the same neurotransmitters (P_m), the maximum possible reaction decreased with $P_m = 157$ mm Hg in monitoring for up to $P_m = 76,9$ mm Hg, ie decreased 2,18 times. Sensitivity ($1/K$) was more adrenaline is 1,5 times than that of norepinephrine and after cold ($1/K$) sensitivity in adrenalini and norepinephrine was more control.

Keywords: cold adaptation, adrenergic receptors, heart, arteries, norepinephrine, adrenalin

В настоящее время является общепризнанным [1, 2, 6] участие симпатической нервной системы в реакциях организма на охлаждение, что увеличивает теплопродукцию и регулирует теплоотдачу [3, 7, 8, 9]. Роль надпочечников в срочной адаптивной реакции организма на острое действие холода подтверждается тем, что адреналэктомированные животные теряют способность выживать на холоде, например, адреналэктомированная ехидна способна поддерживать нормальную температуру тела при $t = 5^\circ\text{C}$ не более 12–48 часов. Изучение холодовой адаптации сурка, показало, что в летнее время после холодовой адаптации в плазме крови норадреналина в 2 раза больше, концентрация адреналина и дофамина существенно не менялись, а в начале спячки содержание катехоламинов меньше, чем у животных при холодовой адаптации. Гормон мозгового слоя надпочечников – адреналин – обладает калоригенным действием, механизм которого отличается от норадреналина. Вместе с тем продукция адреналина надпочечниками и его обмен при воздействии низкой температуры резко возрастают и поддерживаются на существенно повышенном уровне на протяжении всего времени холодовой адаптации, хотя концентрация

адреналина в крови и эффекторах терморегуляции, так же как и норадреналина, после начального подъема сравнительно быстро нормализуется. У адреналэктомированных собак калоригенное действие адреналина ослабевает, но может быть восстановлено ежедневными инъекциями адреналина в сочетании с экспозицией на холоде. Анализ литературы показывает, что защитное действие норадреналина и адреналина при действии холода доказано, но не изучена их сравнительная характеристика действия на системное давление. Хотя адреналин и норадреналин действуют как бы одинаково, увеличивая термогенез, возникает такой вопрос – почему природа так расточительна и два нейромедиатора выполняют одну функцию? Детальное изучение этого вопроса в наших опытах показало, что действие адреналина и норадреналина на системное давление в ходе холодовой адаптации противоположно. Поэтому в нашей работе мы изучили различную динамику действия норадреналина и адреналина на системное давление при адаптации к холоду.

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач проведены исследования на кроликах самцах под наркозом. Контрольную группу составили кролики, содержащиеся

при температуре окружающей среды (+)18-22°C в течение 30 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 системного давления. Адреналин и норадреналин в восьми дозах вводили внутривенно и регистрировали ответную реакцию системного артериального давления с помощью датчиков MPX100DP и через АЦП ADS1286 записывали на компьютере. 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 (Е) прямо пропорциональна концентрации комплексов лекарственное вещество – рецептор. Для построения графика «доза-эффект» в двойных обратных координатах экспериментальные точки соединяли прямой с использованием метода наименьших квадратов и экстраполировали до пересечения с осями ординат и абсцисс. Пересечение с осью ординат давало отрезок, который соответствовал

(1/Рм), обратная величина которого отражала максимально возможную реакцию давления (Рм, мм рт. ст.) и соответствовала количеству активных адренорецепторов. Пересечение с осью абсцисс отсекало отрезок, который был равен величине 1/К и отражал чувствительность адренорецепторов к агонисту, а обратная величина (К, мкг/кг) была равна дозе, вызывающей 50% от максимально возможной реакции давления. Для анализа ответной реакции сосудистых регионов нами использован и графический способ [4, 5] определения параметров взаимодействия, впервые предложенный Лайниувером и Берком.

Результаты исследования и их обсуждение

В данном разделе представлены данные о реактивности системного давления на введение внутривенно восьми возрастающих доз норадреналина по сравнению с реактивностью на такие же дозы адреналина после 10 дней холодовой адаптации (рис. 1).

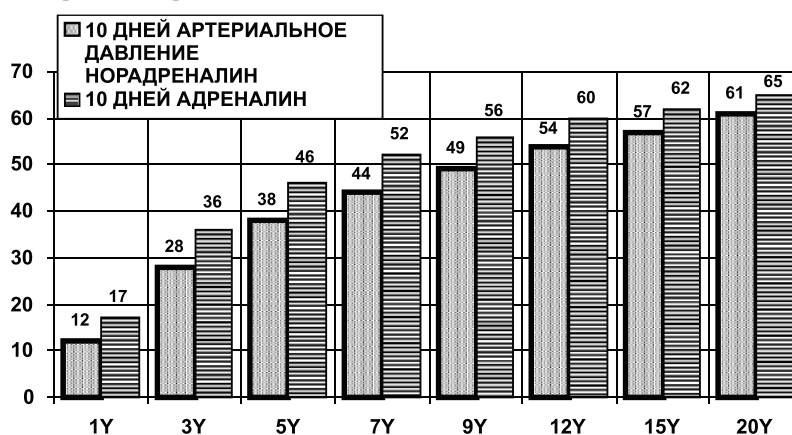


Рис. 1. Средние величины повышения артериального давления на норадреналин и адреналин после 10 дней холодовой адаптации. По оси абсцисс: дозы препарата в мкг/кг (Y). По оси ординат: изменение системного давления в мм рт.ст., темные столбики – реакция на норадреналин, более светлые столбики – реакция на адреналин

Введение восьми возрастающих доз норадреналина вызывало в обеих исследуемых группах увеличение прессорной реакции артериального давления. У животных после 10 дней холодовой адаптации (см. рис. 1) при введении 1,0 мкг/кг норадреналина артериальное давление повышалось на $(M + m) P = 12 + 0,46$ мм рт.ст., при введении дозы 3,0 мкг/кг прессорная реакция артериального давления увеличилась на $P = 28 + 0,91$ мм рт. ст. Дальнейшее увеличение вводимых доз норадреналина вело к увеличению прессорной реакции (см. рис. 1) артериального давления. При введении максимальной исследуемой дозы 20 мкг/кг артериальное давление повысилось на $P = 61 + 1,06$ мм рт. ст. При дозе 1 мкг/кг в контрольной группе артериальное давление повысилось на $P = 8$ мм рт. ст., после 10 дней адаптации к холоду артериальное давление повыси-

лось на большую величину и составило $P = 12$ мм рт. ст. ($P < 0,05$). При дозе норадреналина 3 мкг/кг в контрольной группе $P = 24$ мм рт. ст., а после 10 дней адаптации к холоду также было больше контроля и составило $P_m = 28$ мм рт. ст., ($P < 0,01$). При дозе норадреналина 5 и 7 мкг/кг прессорные реакции артериального давления в контрольной группе и после 10 дней холодовой адаптации достоверно не отличались друг от друга ($P > 0,05$). Последующие дозы норадреналина 9, 12, 15, 20 мкг/кг вызывали уже большее увеличение артериального давления в контрольной группе, по сравнению с животными после 10 дней адаптации к холоду ($P < 0,01$). Таким образом, было установлено, что прессорная реакция артериального давления на норадреналин после 10 дней холодовой адаптации на низкие дозы (1, 3 мкг/кг) была больше, чем в контрольной группе, на средние дозы

(5, 7 мкг/кг) не отличалась от контроля, а на высокие дозы (9, 12, 15, 20 мкг/кг) становится уже меньше контрольной группы (см. рис. 1).

Для количественной характеристики действия различных доз норадреналина на системное давление после 10 дней холодовой адаптации на рис. 2 представлен график изменения системного давления в двойных обратных координатах. Как видно из рис. 2, прямая, отражающая реактивность системного давления животных на норадреналин после 10 дней адаптации к холоду, пересекает ось ординат при $1/P_m = 0,013$, что соответствует $P_m = 76,9$ мм рт. ст. Реактивность контрольной группы животных представлена на рис. 2 прямой (NA-N), которая пересекает ось ординат при $1/P_m = 0,00636$, что соответствует $P_m = 157,2$ мм рт. ст. Таким образом, 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 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 дней холодовой адаптации, т.е. увеличилась на 233 % (см. рис. 2). Таким образом, можно сделать заключение, что после 10 дней адаптации к холоду чувствительность ($1/K$) прессорной реакции системного давления к норадреналину увеличилась в 3,33 раза, но снизилась максимально возможная прессорная реакция (P_m) в 2,04 раза ($P < 0,05$), в результате эффективность (E) реактивности системного давления к норадреналину была на 63% больше контрольной группы. Поэтому прессорная реакция артериального давления на норадреналин после 10 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.

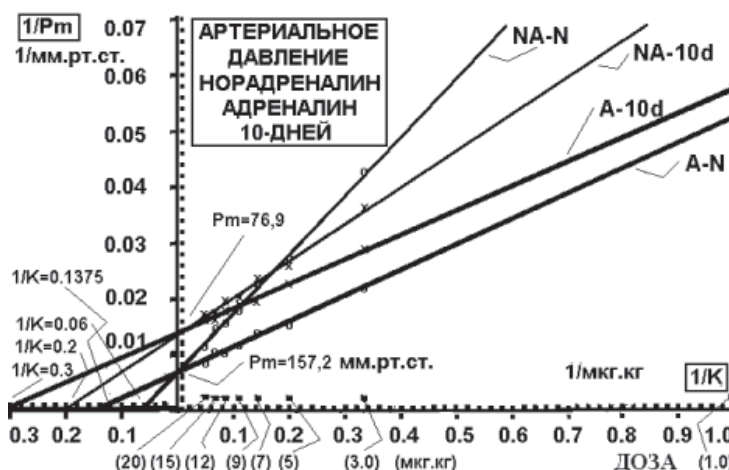


Рис. 2. Повышение артериального давления кролика на норадреналин и адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 10 дней холодовой адаптации (10d). (NA-N) норадреналин, контрольная группа; (NA-10d) – норадреналин после 10 дней холодовой адаптации; (A-N) – адреналин, контрольная группа; (A-10d) – адреналин, после 10 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 обратной ей величина отражает сродство (K , мкг/кг) рецепторов к миметику, K = дозе, вызывающей 50% от максимального эффекта (P_m). По оси ординат: обратная величина системного давления ($1/P_m$); прямая величина (P_m , мм рт. ст.) – пропорциональна количеству активных рецепторов

После 10 дней холодовой адаптации прессорная реакция системного давления на все дозы адреналина достоверно ($p < 0,05$) превышала реакции на норадреналин (см. рис. 1). Так, при дозе 1 мкг/кг на норадреналин системное давление повысилось на 12 мм рт. ст., а на адреналин на 17 мм рт. ст. ($p < 0,05$). При дозе 3 мкг/кг на норадреналин системное давление повысилось на 28 мм рт. ст., а на адреналин на 36 мм рт. ст. ($p < 0,05$). На дозу 5 мкг/кг на

норадреналин системное давление повысилось на 38 мм рт. ст., а на адреналин на 46 мм рт. ст. ($p < 0,05$). На дозу 7 мкг/кг на норадреналин системное давление повысилось на 44 мм рт. ст., а на адреналин на 52 мм рт. ст. ($p < 0,05$). На дозу 9 мкг/кг на норадреналин системное давление повысилось на 49 мм рт. ст., а на адреналин на 56 мм рт. ст. ($p < 0,05$). На дозу 12 мкг/кг на норадреналин системное давление повысилось на 54 мм рт. ст., а на адреналин

на 60 мм рт. ст. ($p < 0,05$). На дозу 15 мкг/кг на норадреналин системное давление повысилось на 57 мм рт. ст., а на адреналин на 62 мм рт. ст. ($p < 0,05$). На дозу 20 мкг/кг на норадреналин системное давление повысилось на 61 мм рт. ст., а на адреналин на 65 мм рт. ст. ($p < 0,05$). Следует отметить, что при меньших дозах адреналин оказывал в процентном отношении к норадреналину более сильные прессорные реакции, чем на более большие дозы. Так, в дозе 1 мкг/кг адреналин действовал на 30% больше норадреналина, при дозе 7 мкг/кг действовал больше на 16%, а при дозе 20 мкг/кг адреналин давал прессорный эффект только на 7% больше норадреналина.

Поэтому для выяснения механизмов взаимодействия медиатор-рецептор мы провели анализ реактивности норадреналина и адреналина на системное давление в двойных обратных координатах Лайниувера-Берка, что позволило определить максимально возможную реакцию (P_m), пропорциональную количеству активных рецепторов, определить чувствительность ($1/K$), эффективность (E), константу диссоциации рецептор-медиатор (K) (см. рис. 2). Поэтому для количественной характеристики действия различных доз адреналина на системное давление после 10 дней холодовой адаптации на рис. 2 представлен график изменения системного давления в двойных обратных координатах. Как видно из рис. 2, прямая, отражающая данные опытов у животных после 10 дней адаптации к холоду, пересекает ось ординат при $1/P_m = 0,013$, что соответствует $P_m = 76,9$ мм рт. ст. Контрольная группа животных представлена на рис. 2 прямой (АН), которая пересекает ось ординат при $1/P_m = 0,0063$, что соответствует $P_m = 158,7$ мм рт. ст.

Таким образом, после 10 дней холодовой адаптации максимально возможная прессорная реакция артериального давления на адреналин уменьшилась с $P_m = 158,7$ мм рт. ст. в контроле до $P_m = 76,9$ мм рт. ст. после 10 дней холодовой адаптации. Чувствительность же прессорной реакции системного давления на адреналин увеличилась с $1/K = 0,137$ в контроле до $1/K = 0,3$ после 10 дней холодовой адаптации.

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

Закключение и выводы

Сравнительный анализ действия норадреналина с адреналином на системное давление

показал, что на все дозы прессорная реакция артериального давления больше на адреналин, чем на норадреналин как в контрольной группе, так и после 10 дней холодовой адаптации животных. В контрольной группе (P_m) максимально возможная прессорная реакция системного давления на норадреналин и адреналин была одинаковой ($P_m = 157,2$ мм рт. ст.), а чувствительность ($1/K$) была больше у адреналина в 2,2 раза, чем у норадреналина. Поэтому прессорная реакция системного давления в контроле на адреналин и была больше норадреналина исключительно за счет большей чувствительности.

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

Список литературы

1. Авакян О.М. Фармакологическая регуляция функции аднерорецепторов. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
2. Турин В.Н. Терморегуляция и симпатическая нервная система. – Минск: Наука и техника, 1989. – 231 с.
3. Козырева Т.В. Модуляция функциональных свойств терморепрепторов кожи // Нейрофизиология. – 1992. – Т. 24. №5. – С. 542–551.
4. Манухин Б.Н. Физиология аднерорецепторов. – М., 1968. – 234 с.
5. Манухин Б.Н., Ананьев В.Н., Ананьева О.В. Изменения α_1 , α_2 - и β -аднергических реакций артериального давления в сосудах задних конечностей кроликов при адаптации к холоду // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2001. – №12, Т.87. – С. 1634–1642.
6. Соболев В.И., Чирва Г.И. О физиологических механизмах терморегуляции человека при адаптации к холоду // Физиология человека. – 1987. – Т. 13, №4. – С. 647.
7. Сорокина Л.В. Лупандин Ю.В. Размер тела и терморегуляционная активность двигательных единиц у млекопитающих // Физиол. журн. СССР. – 1990. – Т. 76, №2. – С. 239–246.
8. Стабровский Е.М., Коровин К.Ф. Катехоламины в тканях белых крыс и их обмен при охлаждении // Физиол. журн. СССР. – 1972. – Т. 58, №3. – С. 414.
9. Пастухов Ю.Ф., Хаскин В.В. Аднергический контроль термогенеза при экспериментальной адаптации животных к холоду // Успехи физиологических наук. – 1979. – Т. 10, №3. – С. 121–144.

Рецензенты:

Северин А.Е., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва;

Торшин В.И., д.б.н., зав. кафедрой нормальной физиологии ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 08.07.2011.