

УДК 612.815

ЗНАЧЕНИЕ БЛОКАТОРОВ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ НА РЕГУЛЯЦИЮ ТОНУСА АРТЕРИЙ ПРИ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ

¹Ананьев В.Н., ²Ананьева О.В., ²Ипполитов И.В.

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

²Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень

В работе изучалось прессорное действие различных доз адреналина на артерии конечности до и после блокатора бета-2-адренорецепторов (b2-AR) пропранололом (obsidan). После пропранолола прессорное действие адреналина на все дозы усилилось, эта величина прироста прессорного действия адреналина и определяла вклад депрессорных b2-AR. Холодовая адаптация усиливает депрессорную фазу действия адреналина на бета-2-адренорецепторы артерий конечности кролика. Максимальная активация b2-AR артерий отмечалась на 5-й день холодовой адаптации, на 10-й день холодовой адаптации реактивность b2-AR была больше на низкие дозы, а на большие меньше, чем на 5-й день. На 30-й день холодовой адаптации реактивность b2-AR была значительно ниже, чем на 5-й и 10-й день холода, но намного больше, чем в контроле.

Ключевые слова: кролик, адреналин, артерии конечности, адаптация, холод, пропранолол (obsidan)

BETA ADRENERGIC BLOCKADE IMPORTANCE ON THE REGULATION OF THE ARTERY DURING ADAPTATION TO COLD

¹Ananay V.N., ²Ananayeva O.V., ²Ippolitov I.V.

¹Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences,
Moscow, e-mail: noradrenalin1952@mail.ru;

²Tyumen State Medical Academy Russia, Tyumen

We studied the pressor effect of various doses of adrenaline on limb arteries before and after beta-blocker beta-2-adrenergic receptors (b2-AR) propranolol (obsidan). After propranolol pressor effect of adrenaline on all the doses increased, this value increase pressor action of adrenaline and defined contribution depressant b2-AR. Cold adaptation increases the depressor phase of the action of adrenaline on the beta 2-adrenergic receptors of rabbit arteries. Maximum activation of beta-2-adrenergic receptors of the arteries was observed on day 5 of cold adaptation on the 10th day of Holo-Euclidean adaptation reactivity of beta 2-adrenoceptor was greater at low doses and longless than the 5th day. On the 30th day of cold adaptation reactivity of beta 2-adrenoceptor was significantly lower than the 5th and 10th day of cold, but much more than in the controls.

Keywords: rabbit, epinephrine, extremity arteries, adaptation, cold, propranolol (obsidan)

При адаптации к холоду активируется симпатическая система [1, 4, 6]. Известно, что адреналин, возбуждая постсинаптические альфа-1,2-адренорецепторы артерий, производит к сокращению артерий [2, 3, 5]. Одновременно адреналин возбуждает и бета-2-адренорецепторы артерий, что приводит к расширению артерий. Поэтому целью настоящей работы явилось изучение влияния блокады бета-адренорецепторов на реактивность артерий к адреналину, так как этот механизм мало изучен при холодовой адаптации [1, 4, 5]. Данная работа представляет как практический медицинский аспект, так и носит фундаментальный характер изучения реактивности адренорецепторов при адаптации к холоду.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач проведены исследования на кроликах самцах (массой 2,5–3,5 кг) под наркозом. Контрольную группу составили 30 кроликов, содержащихся при температуре окружающей среды (+)18–22 °С в течение 30 дней. Холодовое воздействие проводилось ежедневно у кроликов по 6 часов при температуре (–)10 °С в течение 5, 10, 30 дней холодовой адаптации. Исследовали сосудистую ответную реакцию задней конечности при перфузии кровью этого же животного с помощью

насоса постоянной производительности без обзидана и на фоне блокады бета-адренорецепторов артерий обзиданом (пропранолол). Адреналин в восьми возрастающих дозах вводили перед входом насоса, изменения перфузионного давления регистрировали электроманометром фирмы Motorola MPX5100DP и после преобразования 12-разрядным АЦП (ADS-1286) регистрировали компьютером. Количественная оценка рецепторов проводилась в двойных обратных координатах Лайниувера-Берка [4,5].

Результаты исследования и их обсуждение

На рис. 1 представлены данные оценки адренореактивности артерий в двойных обратных координатах у кроликов в контроле (N) и после 5-дневного охлаждения (5 дней) без обзидана. Контрольная группа животных представлена на рис. 1 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. После 5-дневного охлаждения $1/P_m = 0,0034$, что соответствует $P_m = 294$ мм рт. ст. Таким образом, количество активных альфа-адренорецепторов после 5-дневного охлаждения увеличилось

в 1,32 раза или возросло на 31% по сравнению с контрольной группой. После 5-дневного охлаждения чувствительность альфа-адренорецепторов артерий к адреналину уменьшилась с $1/K = 1,2$ в контроле до $1/K = 0,8$, то есть снизилась в 1,5 раза или на 34%.

Таким образом можно сделать вывод, что после 5-дневного охлаждения (без обзидана) чувствительность альфа-адренорецепторов к адреналину снижается в 1,5 раза, но повышается количество активных альфа-адренорецепторов в 1,32 раза.

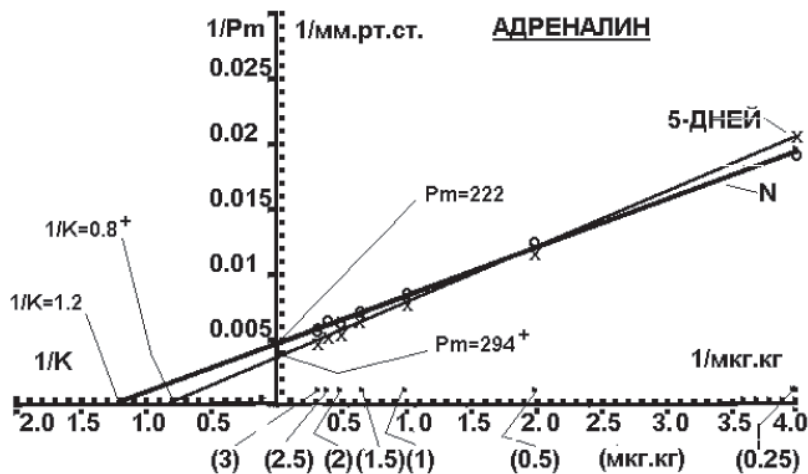


Рис. 1. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 5 дней холодовой адаптации (без обзидана)

На рис. 2 представлены величины повышения перфузионного давления (P_m , мм рт. ст.) контрольной группы (N+ОБЗИДАН) и кроликов после 5 дней холодовой адаптации (5 ДНЕЙ + ОБЗИДАН) в ответ на введение восьми доз адреналина. В обеих группах увеличение дозы адреналина ведет к увеличению прессорной реакции перфузионного давления (P_m). При дозах адреналина от 0,25 до 3,0 мкг/кг прессорная реакция была больше в группе после 5 дней холодовой адаптации ($P < 0,01$). Количество активных альфа-адренорецепторов к адреналину после 5 дней адаптации

к холоду (на фоне обзидана) увеличилось до $1/P_m = 0,00235$ ($P_m = 425 \pm 6$ мм рт. ст.) и было больше, чем в контроле, в 1,57 раза, где $P_m = 270$ мм рт. ст. ($P < 0,05$). На фоне обзидана после 5 дней адаптации к холоду чувствительность альфа-адренорецепторов была такой же, как и без обзидана. В контроле (рис. 3) $1/P_m = 0,0045$, что соответствует $P_m = 222,2$ мм рт. ст. и отражает количество активных альфа-адренорецепторов артериальных сосудов. Как видно из рис. 3, реактивность артерий животных после 10-дневного охлаждения (без обзидана) $1/P_m = 0,0034$, что соответствует $P_m = 294$ мм рт. ст.

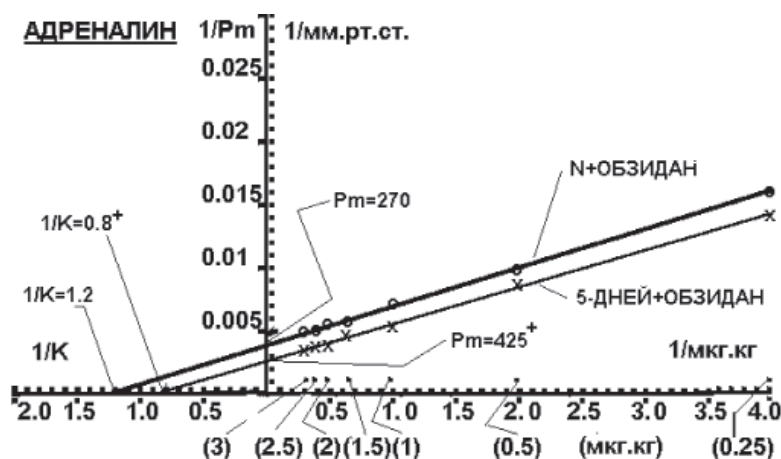


Рис. 2. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N + ОБЗИДАН) и после 5 дней холодовой адаптации на фоне блокады бета-адренорецепторов обзиданом (5 ДНЕЙ + ОБЗИДАН).

По оси абсцисс: от пересечения с осью ординат направо – доза препарата в обратной величине ($1/\text{мкг}\cdot\text{кг}$); ниже в круглых скобках – доза препарата в прямых величинах (мкг·кг)

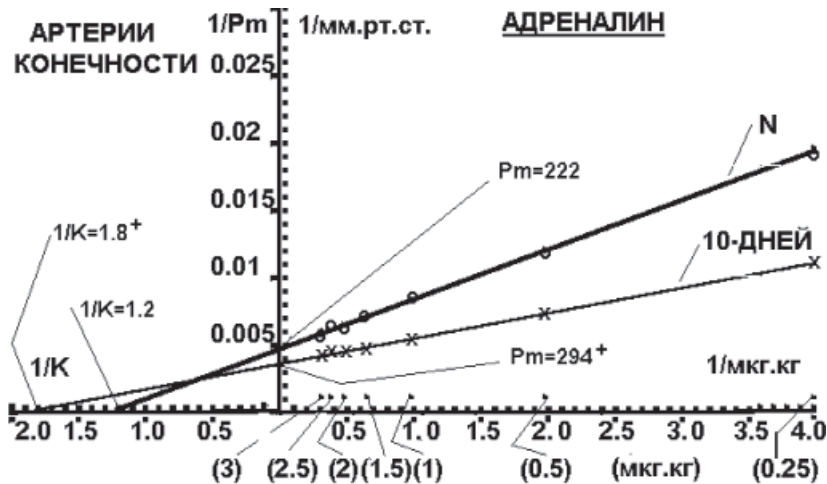


Рис. 3. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 10 дней холодовой адаптации (без обзидана)

Из рис. 4 видно, что после 10 дней адаптации к холоду на фоне обзидана чувствительность альфа-адренорецепторов увеличилась в 1,5 раза до $1/K = 1,8$, в контрольной группе $1/K = 1,2$. Количество

активных альфа-адренорецепторов артерий к адреналину на фоне обзидана после 10 дней адаптации к холоду увеличилось в 1,48 раза до $P_m = 400$ мм рт. ст. (в контроле $P_m = 270$) после 10 дней охлаждения.

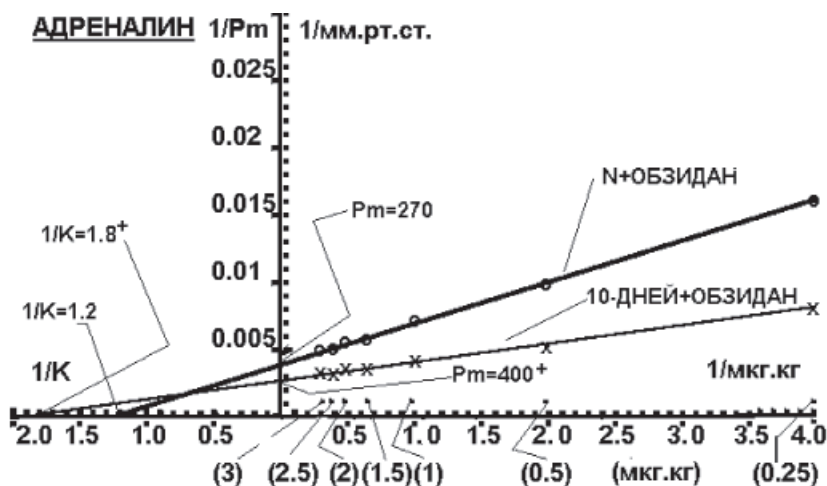


Рис. 4. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе с обзиданом (N + ОБЗИДАН) и после 10 дней холодовой адаптации на фоне блокады бета-адренорецепторов обзиданом (10 ДНЕЙ + ОБЗИДАН)

У кроликов до и после 30 дней холодовой адаптации (рис. 5) увеличение дозы адреналина ведет к увеличению прессорной реакции перфузионного давления (P_m). На все дозы адреналина реактивность артерий была больше после холодовой адаптации. Количество активных альфа-адренорецепторов (см. рис. 5) увеличилось с $P_m = 222$ мм рт. ст. в контроле до $P_m = 294$ мм рт. ст. после 30-дневной холодовой адаптации, то есть количество активных альфа-адренорецеп-

торов увеличилось в 1,32 раза или возросло на 32,3% по сравнению с контрольной группой.

На (рис. 6) представлены данные повышения перфузионного давления у животных после 30 дней холодовой адаптации на восемь возрастающих доз адреналина на фоне блокады бета-адренорецепторов обзиданом, по отношению к контрольной группе также с блокадой бета-адренорецепторов обзиданом.

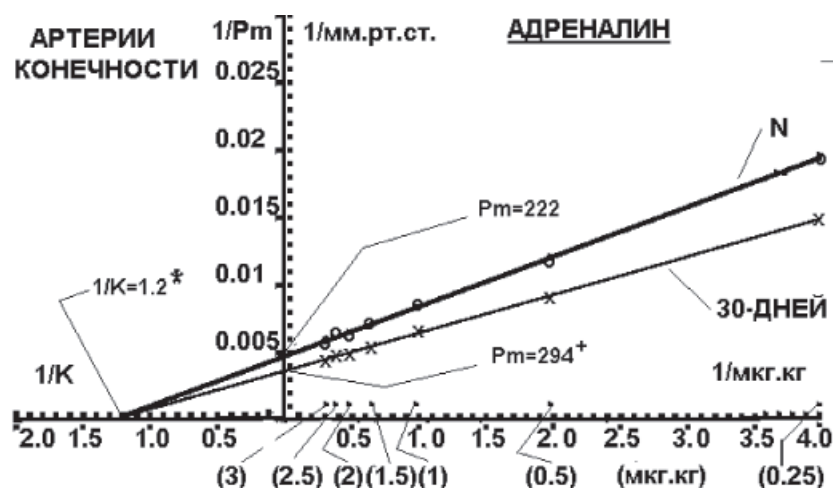


Рис. 5. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 30 дней холодной адаптации (везде $P < 0,05$)

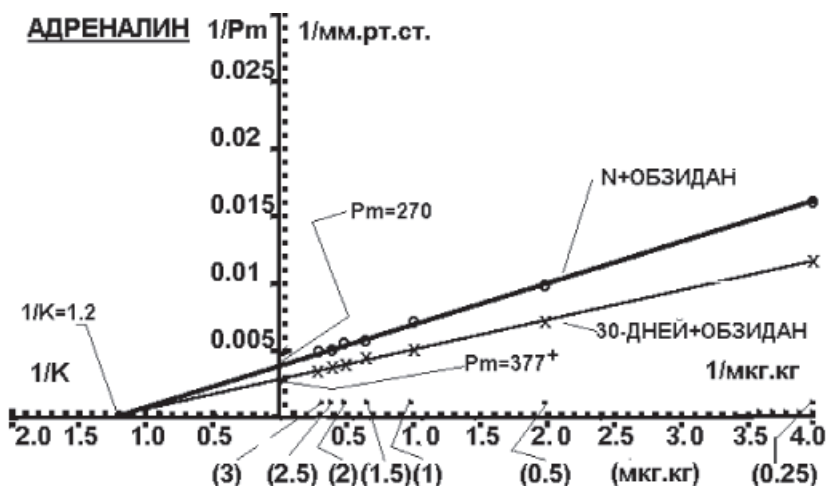


Рис. 6. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 30 дней холодной адаптации на фоне блокады бета-адренорецепторов обзиданом (30 ДНЕЙ), (везде $P < 0,05$)

Показано (рис. 6), что значения повышения перфузионного давления (P_m , мм рт. ст.) контрольной группы (N+ОБЗИДАН) были меньше ($P < 0,01$), чем после холода (30 ДНЕЙ + ОБЗИДАН). Количество активных альфа-адренорецепторов на адреналин после 30 дней адаптации к холоду $1/P_m = 0,00265$, что соответствует перфузионному давлению $P_m = 377 \pm 7$ мм рт. ст. После 30 дней адаптации к холоду чувствительность альфа-адренорецепторов $1/K = 1,2 \pm 0,04$ и была равна чувствительности к контрольной группе $1/K = 1,2$.

В результате анализа взаимодействия адреналина с альфа-адренорецепторами артериальных сосудов после 10 дней охлаждения (10 ДНЕЙ + ОБЗИДАН) на фоне обзидана показано, что блокада бета-адренорецепторов на 10-й день холодной адаптации приводит к значительному увеличе-

нию прессорного действия адреналина на артерии по сравнению с животными без обзидана. На 30-й день адаптации к холоду (на фоне обзидана) чувствительность альфа-адренорецепторов к адреналину нормализовалась, а количество активных альфа-адренорецепторов повысилось в 1,4 раза с $P_m = 270$ в контроле до $P_m = 377$ мм рт. ст. после 30 дней охлаждения ($P < 0,05$). При холодной адаптации усиливается прессорное действие адреналина на артерии конечности за счет увеличения функциональной активности с альфа-адренорецепторами. Но в то же время адреналин, возбуждая бета-2-адренорецепторы артерий (рис. 7), расширяет их [1, 2, 7].

Это действие адреналина на бета-2-адренорецепторы артерий при адаптации к холоду практически не изучено, так как считалось, что оно весьма не значитель-

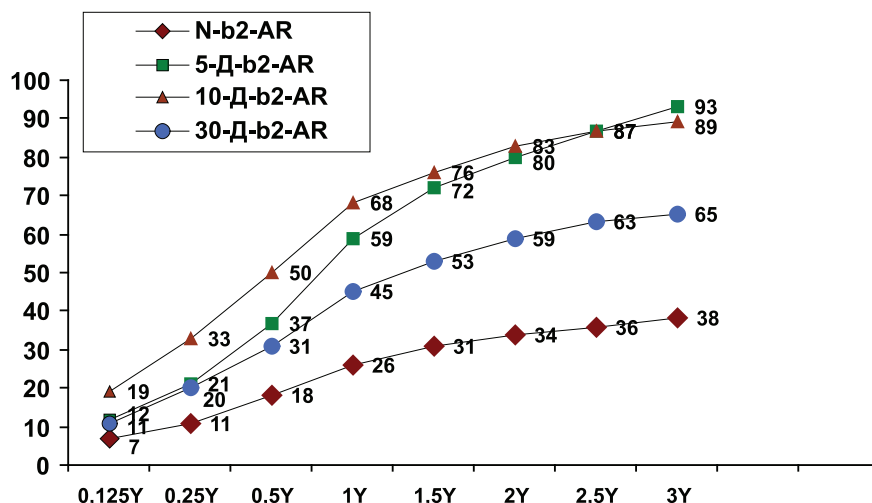


Рис. 7. Характеристика депрессорного вклада бета-2-адренорецепторов в прессорное действие различных доз адреналина при внутриартериальном введении при перфузии насосом постоянной производительности. На рисунке представлены величины разности между прессорным действием адреналина на артерии конечности с обзиданом (блокада бета-адренорецепторов) и действием адреналина без обзидана в контрольной группе (N-b2-AR), на 5-й, 10-й, 30-й день (30-Д-b2-AR) холодной адаптации

но. Поэтому важно определить величину и вклад депрессорного действия именно адреналина при адаптации к холоду. При адаптации к холоду на 5-й, 10-й, 30-й день бета-2-адренореактивность адреналина была больше контроля, максимальная бета-2-адренореактивность была на 5-й, 10-й день холодной адаптации (рис. 7). На 10-й день холодной адаптации бета-2-адренореактивность на адреналин была самой максимальной до дозы 2,5 мкг/кг, при больших дозах была максимальная b2-AR после 5 дней холодной адаптации. После 30 дней холодной адаптации b2-AR на адреналин была значительно больше контроля, но меньше, чем на 5-й и 10-й день холодной адаптации. В результате проведенной работы установлено, что дозированная холоддовая адаптация усиливает депрессорное действие адреналина на артерии конечности за счет усиления активности бета-2-адренорецепторов артерий. Усиление выработки тепла за счет увеличения бета-адренореактивности при действии холода доказано Ивановым П.К. [3], но активность этих рецепторов в артериях он не изучал, поэтому полученные нами данные позволяют сказать, что при холоде усиливается как терморегуляторная роль бета-адренорецепторов, так и их депрессорная роль на артерии конечности. При адаптации к холоду усиливается термогенез [2, 6, 8], больше вырабатывается тепла и организм имеет возможность лучше прогреть периферические ткани, поэтому, по нашему мнению, адреналин больше расширяет артерии для усиления кровотока за счет

усиления бета-2-адренорецепторов. Полученные нами данные о том, что холоддовая адаптация уменьшает прессорное действие адреналина за счет усиления бета-2-адренорецепторов артерий, могут быть основой для использования холодного климата при лечении различных заболеваний.

Список литературы

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М.: Универсум, 1993. – 397 с.
2. Гурин В.Н. Терморегуляция и симпатическая нервная система. – Минск: Наука и техника, 1989. – 231 с.
3. Иванов К.П. Основы энергетике организма: теоретические и практические аспекты. Т. 1. Общая энергетика, теплообмен и терморегуляция. – Л.: Наука, 1990. – 307 с.
4. Корниш-Боуден Э. Основы ферментативной кинетики. – М.: Мир, 1979. – 280 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.
6. Панин Л.Е. Энергетические аспекты адаптации. – Л.: Медицина, 1978. – 190 с.
7. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. – Волгоград: Из-во «Семь ветров», 1999. – 640 с.
8. Соболев В.И., Чирва Г.И. О физиологических механизмах терморегуляции человека при адаптации к холоду // Физиология человека. – 1987. – Т. 13, №4. – С. 647.

Рецензенты:

Торшин В.И., д.б.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии РУДН, г. Москва;

Северин А.Е., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии РУДН, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 03.08.2011.