

УДК 612.815

ИЗМЕНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ АРТЕРИЙ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ХОЛОДОВОЙ АДАПТАЦИИ

Ананьев В.Н.*ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН,
Москва, e-mail: noradrenalin1952@mail.ru*

До настоящего времени достаточно не исследованы физиологические механизмы на уровне рецепторов, которые регулируют повышение артериального давления при адаптации к холоду или его снижение. Поэтому целью настоящей работы явилось изучение адренореактивности системного давления и тонуса артериальных сосудов кожно-мышечной области задней конечности при незавершенной 10-дневной и завершенной 30-дневной холодной адаптации. Проведены исследования на кроликах-самцах под наркозом. Холодовое воздействие проводилось ежедневно по 6 часов. Для оценки параметров взаимодействия адренорецепторов с медиаторами были применены методы количественной оценки взаимодействия «медиатор-рецептор» в двойных обратных координатах Лайниувера-Берка. Полученные нами данные показали, что при незавершенной 10-дневной холодной адаптации реактивность артерий и системного давления на норадrenalин в значительной степени отличалась от реактивности этих показателей на 30-й день холодной адаптации. После 10 дней адаптации к холоду реактивность системного давления увеличилась за счет увеличения чувствительности (1/К) прессорных альфа-адренорецепторов. После 30 дней адаптации к холоду прессорное действие норадrenalина на системное давление увеличилось за счет увеличения чувствительности, а на артерии конечности снизилось за счет уменьшения количества адренорецепторов.

Ключевые слова: холод, адаптация, адренорецепторы, сердце, артерии, норадrenalин

CHANGING THE QUANTITY AND SENSITIVITY ADRENOCEPTOR ARTERIES IN DIFFERENT PERIODS OF COLD ADAPTATION

Anan'ev V.N.*Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow,
e-mail: noradrenalin1952@mail.ru*

Hitherto not investigated physiological mechanisms at the level of receptors that regulate high blood pressure during adaptation to cold or reduction. Therefore, the aim of this work was to study adrenoreactivity system pressure and arterial vascular tone skin and muscle of the hind limb area when not completed 10-day and completed a 30-day cold adaptation. Conducted research on male rabbits under general anesthesia. The control group consisted of rabbits contained at ambient temperature (+) 18–22°C for 10-and 30-days. Cold exposure was carried out daily for 6 hours a cooling chamber at a temperature of (–) 10°C, the rest of the rabbits were kept at a temperature of (+) 18–22°C. Registering the pressure and perfusion pressure at the pump autoperfuzii limb postoyannogo flow was carried out using pressure sensors and MPX100DP through ACP ADS1286 automatically recorded and processed by the computer. To estimate the parameters of the interaction with adrenergic mediators were applied methods of quantifying interaction «neurotransmitter receptor» in the double reverse coordinates Layniuver-Berk. Our data showed that the unfinished 10-day cold adaptation reactivity of arteries and systemic pressure on norepinephrine is largely different from the reactivity of these indicators on the 30th day of cold adaptation. After 10 days of adaptation to the cold reactivity of the system pressure increased by increasing the sensitivity of (1/K) alpha-adrenergic pressor. After 30 days of adaptation to cold pressor effect of norepinephrine on systemic pressure increased due to increased sensitivity, and arteries decreased by reducing the number of adrenergic receptors.

Keywords: cold, adaptation, adrenoreceptors, heart, arteries, noradrenalin

Актуальность исследования. Классическое понимание адаптации предполагает, что основным условием завершения приспособительного процесса к воздействию внешнего фактора является возвращение параметров гомеостатических систем к исходному уровню либо стабилизация их на новом уровне [5]. При адаптации к холоду в настоящее время человек все меньшее время проводит на улице при низких температурах, так как большинство работ идет в теплой кабине различных машин, а отдых человек проводит в комфортных условиях при достаточно высоких температурах. Поэтому возникает вопрос, а происходит ли физиологическая адаптация к холоду, или постоянно зимой идет процесс адаптации и дезадапта-

ции к холоду? Очень важно знать, как отличается процесс полной адаптации к холоду и неполной адаптации к холоду и как эти циклы адаптации влияют на рецепторные механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы. Согласно длительным исследованиям многих авторов, у жителей Арктики тенденция к понижению давления усиливается по мере увеличения продолжительности их проживания на Севере. Около 30% жителей Заполярья имели уровень АД ниже своих возрастных норм [1–4]. Согласно гипотезе Г.М. Данишевского [4], артериальная гипотония на Севере может рассматриваться как результат приспособительной реакции охранительного торможения вазомоторных центров в ответ на действие чрезвычайных

раздражителей и формирования гипосимпатикотонии в период акклиматизации. Анализ многочисленных исследований показал, что до настоящего времени не исследованы физиологические механизмы на уровне рецепторов, что ведет к повышению артериального давления при адаптации к холоду или его снижению. Поэтому целью настоящей работы явилось изучение адренореактивности системного давления и тонуса артериальных сосудов кожно-мышечной области задней конечности при незавершенной 10-дневной и завершенной 30-дневной холодовой адаптации.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач проведены исследования на кроликах-самцах (массой 2,5–3,5 кг) под наркозом. Контрольную группу составили кролики, содержащиеся при температуре окружающей среды (+)18–22 °С в течение 10 и 30 дней. Холодовое воздействие проводилось ежедневно по 6 часов в охлаждающей камере при температуре (–)10 °С, в остальное время кролики находились при температуре (+)18–22 °С. Регистрация системного давления и перфузионного давления конечности проводилась с помощью датчиков MPX100DP и через АЦП ADS1286 записывалась и автоматически обрабатывалась компьютером. Для оценки параметров взаимодействия адренорецепторов с медиатором были применены методы количественной оценки взаимодействия «медиатор-рецептор». Для построения графика «доза-эффект» в двойных обратных координатах, экспериментальные точки соединены прямой, с использованием метода наименьших квадратов и экстраполировали 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 вели-

чина (K –мкг.кг) была равна дозе, вызывающей 50% от максимально возможной реакции перфузионного давления. Анализ параметров взаимодействия адренорецепторов с медиатором позволил получить количественную оценку взаимодействия «медиатор-рецептор» в виде количества активных рецепторов (P_m) и чувствительности взаимодействия норадреналина с адренорецепторами [2].

Результаты исследования и их обсуждение

После 10 дней холодовой адаптации (рис. 1) максимально возможная прессорная реакция артериального давления на норадреналин уменьшилась с $P_m = 157$ мм рт. ст. в контроле до $P_m = 76,9$ мм рт. ст., 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%. Поэтому можно сделать заключение, что 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.

После 10 дней холодовой адаптации максимально возможная прессорная реакция артериального русла кожно-мышечной (рис. 2) области задней конечности достоверно не отличалась от контроля и была $P_m = 154$ мм рт. ст. ($P_m = 172,41$ мм рт. ст. контрольной группы). Чувствительность альфа-адренорецепторов к норадреналину увеличилась на 50% с $1/K = 1,2$ в контроле до $1/K = 1,8$ после 10-дневного охлаждения. Чувствительность прессорной реакции ($1/K$) системного давления была больше контроля на 233%, а тонуса артерий больше контроля только на 50%.

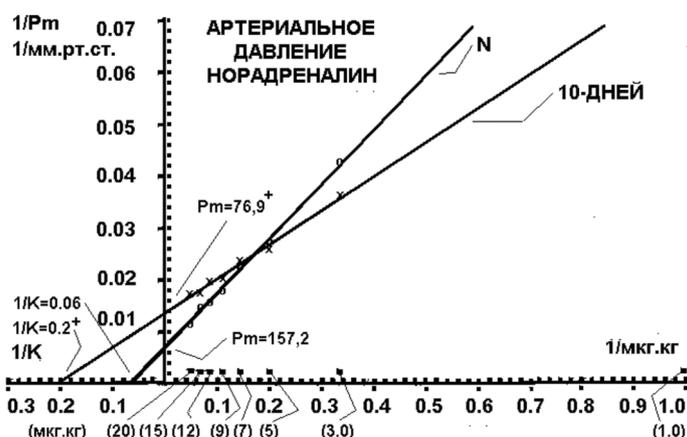


Рис. 1. Повышение артериального давления кролика на норадреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 10 дней холодовой адаптации

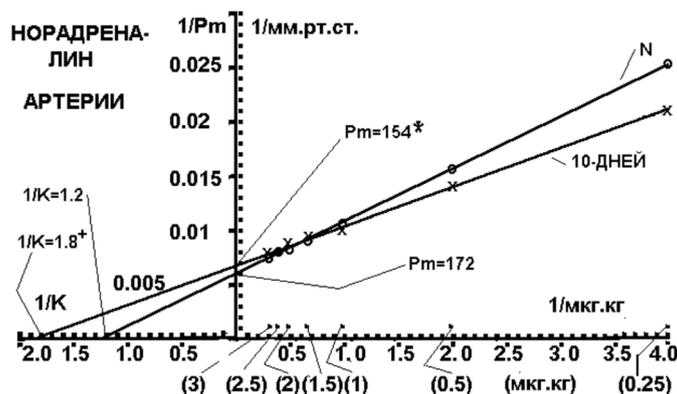


Рис. 2. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на норадреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 10 дней холодовой адаптации

Такие изменения реактивности артерий на 10-й день холодовой адаптации к норадреналину способствуют большей прессорной реакции периферических артерий на действие холода. При действии холода теплоотдача уменьшится, увеличится время выживания на холоде. Но такая реакция будет способствовать переохлаждению конечности, и при продолжительном холоде могут возникнуть отморожения. Это связано с тем, что на 10-й день холодовой адаптации еще не достаточно включились процессы термогенеза и выработки тепла. Если интерпретировать эти данные на человека, то на 10-й день холодовой адаптации при любом стрессе увеличивается выброс норадреналина, а так как реактивность артерий повышена, будет отмечаться больший спазм артерий, чем без 10 дневной адаптации к холоду. Увеличение чувствительности адренорецепторов к норадреналину на 10-й день адаптации увеличивает спазм артерий уже на низкие дозы норадреналина.

В то же время, на 10-й день холодовой адаптации снижается количество адренорецепторов в артериях (рис. 2), что уменьшает прессорное действие норадреналина на большие дозы по сравнению с контрольной группой.

Максимально возможная прессорная реакция (P_m) в артериях кожно-мышечной области была меньше контроля на 10%, а системного давления меньше контроля на 51%. В результате эффективность (E) реактивности системного давления к норадреналину на 10-й день адаптации к холоду соответствовала норме, а артерий конечности – была на 58% больше контроля. Таким образом, было установлено, что стабилизация эффективности реактивности системного давления к норадреналину

на 10-й день холодовой адаптации гораздо выше, чем реактивность тонуса артерий задней конечности к норадреналину. Изменение реактивности системного давления на 10-й день адаптации к холоду имеет ту же направленность, что и в артериальном периферическом русле задней конечности животного. Системное давление отражает общую реакцию всех сосудов и реакцию сердца. На 10-й день холодовой адаптации реактивность сердца к норадреналину снизилась на высокие дозы норадреналина за счет уменьшения количества бета-адренорецепторов в сердце (рис. 1). Но одновременно повысилась их чувствительность, что привело к увеличению реактивности сердца на низкие дозы норадреналина.

После 30 дней холодовой адаптации (рис. 3) максимально возможная прессорная реакция артериального давления на норадреналин уменьшилась с $P_m = 157$ мм рт. ст. в контроле до $P_m = 102$ мм рт. ст., т.е. уменьшилась на 35%.

Чувствительность прессорной реакции системного давления на норадреналин увеличилась с $1/K = 0,06$ в контроле до $1/K = 0,2$ после 30 дней холодовой адаптации, т.е. увеличилась на 233%.

На 30-й день адаптации к холоду на все дозы норадреналина прессорная реакция системного давления была больше, чем при 10 днях адаптации. Это произошло исключительно за счет увеличения количества бета-адренорецепторов в сердце на 30-й день адаптации по сравнению с контролем, так как в артериальном русле на все дозы была меньшая прессорная реакция на норадреналин (рис. 4). Чувствительность бета-адренорецепторов в сердце на 30-й день холода была такой же, как и на 10-й день холода (рис. 2).



Рис. 3. Повышение артериального давления кролика на норадреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 30 дней холодовой адаптации

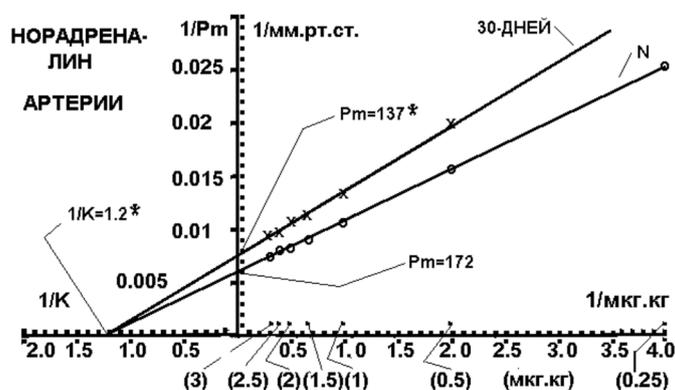


Рис. 4. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на норадреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 30 дней холодовой адаптации

Реактивность артерий кожно-мышечной области задней конечности к норадреналину на 30-й день адаптации к холоду (рис. 4) была меньше контрольной группы на все дозы, что было обусловлено исключительно уменьшением количества активных адренорецепторов периферических артерий и соответственно уменьшением максимально-возможной прессорной реакцией (P_m) на 20%. Чувствительность ($1/K$) же прессорной реакции артерий кожно-мышечной области на 30-й день холодовой адаптации нормализовалась. На 30-й день холода на все дозы норадреналина прессорная реакция периферических артерий была меньше, чем на 10-й день холода, как за счет уменьшения количества адренорецепторов, так и за счет уменьшения их чувствительности. Такие изменения реактивности прессорных альфа-адренорецепторов артерий конечности

на 30-й день холода приводят к тому, что при термогенезе даже большие дозы норадреналина сокращают артерии меньше чем в контроле, и на 10-й день холода. Меньший спазм артерий позволяет лучше прогреть ткани при холоде и в конечном результате улучшает выживаемость на холоде. Физиологические механизмы таких изменений лиганд-рецепторных взаимоотношений на 30-й день адаптации к холоду происходят, по нашему мнению, потому, что уже на 30-й день адаптации резко увеличивается термогенез, и организм может не так резко ограничивать теплоотдачу за счет спазма артерий. Поэтому организм и уменьшает количество прессорных альфа-адренорецепторов в артериях конечности для уменьшения спазма на норадреналин и для увеличения кровотока и прогрева, что и получено при анализе результатов наших опытов.

Полученные нами данные достоверно ($P < 0,05$) показали, что при незавершенной 10-дневной холодной адаптации реактивность артерий и системного давления на норадреналин в значительной степени отличалась от реактивности этих показателей на 30-й день холодной адаптации. Эти изменения реактивности артерий конечности и системного давления произошли за счет различных механизмов регуляции чувствительности адренорецепторов и изменения их количества. Сравнительный анализ реактивности системного давления и тонуса артерий кожно-мышечной области задней конечности к возрастающим дозам норадреналина показал, что после 10 дней адаптации к холоду реактивность увеличилась за счет увеличения чувствительности (1/К) прессорных альфа-адренорецепторов на низкие дозы норадреналина, одновременно уменьшилось количество активных прессорных (Рм) адренорецепторов, что привело к уменьшению прессорной реакции на большие дозы норадреналина.

Сравнительный анализ реактивности системного давления и тонуса артерий кожно-мышечной области задней конечности к возрастающим дозам норадреналина показал, что после 30 дней адаптации к холоду реактивность изменилась в большей степени за счет изменения чувствительности, чем за счет изменения максимально возможной величины прессорной реакции.

Выводы

В результате можно сделать заключение, что на 30-й день холодной адаптации системное давление отвечает большей прессорной реакцией на норадреналин по сравнению с контролем, а периферические артериальные сосуды сокращаются меньше на норадреналин, чем в контрольной группе. Стабилизация эффективности реактивности к норадреналину системного давления

и регионального кровообращения достигается в результате часто разнонаправленного изменения показателей чувствительности (1/К) и максимально-возможной (Рм) прессорной реакции в обоих исследуемых регионах кровообращения.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А., Петрова П.Г. Человек в условиях Севера. – М.: «КРУК», 1996. – 208 с.
2. Ананьев В.Н., Койносов П.Г., Сосин Д.Г. Адаптация организма к воздействию низких температур. М.: «Крук», 1998. – 300 с.
3. Бартон А., Эдхолм О. Человек в условиях холода. – М., 1957. – 334 с.
4. Данишевский Г.М. Акклиматизация человека на Севере. – М., 1955. – 360 с.
5. Кривошеков С.Г. Производственные миграции и здоровье человека на Севере / С.Г. Кривошеков, С.В. Охотников. – Новосибирск: СО РАМН, 2000. – 118 с.

References

1. Agadzhanjan N.A., Petrova P.G. Chelovek v usloviyah Severa. M.: «KRUK», 1996. 208 p.
2. Ananov V.N., Kojnosov P.G., Sosin D.G. Adaptacija organizma k vozdeystviyu nizkih temperatur. M.: «Kruk», 1998. 300 p.
3. Barton A., Jedholm O. Chelovek v usloviyah holoda. M., 1957. 334 p.
4. Danishevskij G.M. Akklimatizacija cheloveka na Severe. M., 1955. 360 p.
5. Krivoshekov S.G. Proizvodstvennye migracii i zdorov'e cheloveka na Severe / S.G. Krivoshekov, S.V. Ohotnikov. Novosibirsk: SO RAMN, 2000. 118 p.

Рецензенты:

Торшин В.И., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Медицинского института ФГАУ ВО «Российского университета дружбы народов», г. Москва;

Северин А.Е., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии Медицинского института ФГАУ ВО «Российского университета дружбы народов», г. Москва.