

УДК 612.815

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕАКТИВНОСТИ АЛЬФА-1- И АЛЬФА-2- АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ АРТЕРИЙ КОНЕЧНОСТИ ПОСЛЕ 30 ДНЕЙ ХОЛОДОВОЙ АДАПТАЦИИ

**Ананьев В.Н.**

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

После 30 дней холодовой адаптации на все дозы фенилэфрина прессорная реакция артерий была меньше нормы за счет уменьшения количества активных альфа-1-адренорецепторов артерий конечности при нормализации чувствительности. Количество активных а2-адренорецепторов увеличилось, чувствительность а2-адренорецепторов увеличилась.

**Ключевые слова:** адаптация, холод, фенилэфрин, клонидин, артерии.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF REACTIVITY OF ALPHA-1 AND ALPHA-2- ADRENERGIC RECEPTORS ARTERIES AFTER 30 DAYS AND COLD ADAPTATION

**Anan'ev V.N.**

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

After 30 days of cold adaptation at all doses of phenylephrine pressor response was smaller than normal arteries by reducing the number of active alpha 1-adrenergic limb arteries when normalized sensitivity. Number of active a2-adrenergic receptors increased the sensitivity of a2-adrenergic receptors increased.

**Keywords:** adaptation, cold, phenylephrin, clonidin, an artery.

**Актуальность исследования.** Низкие температуры являются одним из главных экологических факторов Крайнего Севера [2, 3], к холоду приходится адаптироваться организму человека и его сердечнососудистой системе [4, 5]. Это в сочетании с высокой скоростью ветра воздействует на открытые участки поверхности тела [8, 9] и на обширную сосудистую и рецепторную область легких. Адаптация к холоду снижает коэффициент полезного действия работы сердца в результате повышенного расхода энергии на сокращение. Но чувствительность тканевого метаболизма к калоригенному действию норадреналина по мере адаптации к холоду повышается [5]. Повторяющиеся (дробные) адаптивные процессы возникают в тех случаях, когда воздействие повторяется через такие промежутки времени, за которые успевает развиваться процесс деадаптации. В этом случае процессы адаптации и деадаптации могут наслаиваться друг на друга, или последующий

этап адаптации накладывається на частично стерты́й предыдущий этап. Примером служит вахтовый труд на Севере, который сопровождается (из-за многократных перелетов между контрастными климатическими зонами) повторяющимися циклами адаптация-деадаптация [12].

**Методы исследования.** Проведены исследования на кроликах самцах. Контрольную группу составили кролики, содержащиеся при температуре окружающей среды. Холодовое воздействие проводилось ежедневно по 6 часов в охлаждающей камере при температуре (-)10°C в течение 30 дней, 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 [6]. Фенилэфрин и клонидин в восьми дозах вводили внутриартериально перед входом насоса, изменения перфузионного давления регистрировали электроманометрами и записывали через АЦП в компьютер. Для описания взаимодействия медиатора со специфическим рецептором использовалась теория Кларка и Ариенса, которая основывается на том, что величина эффекта пропорциональна количеству комплексов рецептор-медиатор. 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 [1, 7, 10, 11].

**Результаты исследования.** После 30 дней холодовой адаптации на все дозы фенилэфрина прессорная реакция была меньше, чем в контрольной группе (рис.1). На рис.1 представлены величины повышения перфузионного давления ( $P_m$  мм.рт.ст.) контрольной группы (N) животных и кроликов после 30-дневного охлаждения после введения восьми доз фенилэфрина. В обеих группах увеличение дозы фенилэфрина ведет к увеличению прессорной реакции перфузионного давления ( $P_m$ ). При дозе 2 мкг/кг в контрольной группе прессорный эффект был  $P_m=72$  мм.рт.ст., а после 30 дней холодовой адаптации достоверно уменьшилось до  $P_m=64$  мм.рт.ст. ( $P<0.05$ ).

При дозе фенилэфрина 5 мкг/кг в контрольной группе  $P_m=115\pm 0.85$  мм.рт.ст, а после 30-дневной адаптации прессорная реакция артерий так же достоверно уменьшилась до  $P_m=108\pm 0.8$  мм.рт.ст. ( $P<0.05$ ).

При дозе фенилэфрина 10 мкг/кг в контрольной группе  $P_m=144$  мм.рт.ст, а после 30-дневной адаптации прессорная реактивность артерий достоверно уменьшилась до  $P_m=129$  мм.рт.ст. ( $P<0.05$ ). При исследовании последующих доз фенилэфрина с 15 мкг/кг до 50 мкг/кг достоверно ( $P<0.001$ ) преобладали прессорные реакции перфузионного давления артерий конечности животных контрольной группы. Для исследования механизмов

функционального изменения альфа-1-адренореактивности артериальных сосудов задней конечности кролика после 30-дневной холодной адаптации к фенилэфрину и количественной оценки взаимодействия медиатор-рецептор на рис.2 представлен график изменения перфузионного давления в двойных обратных координатах.

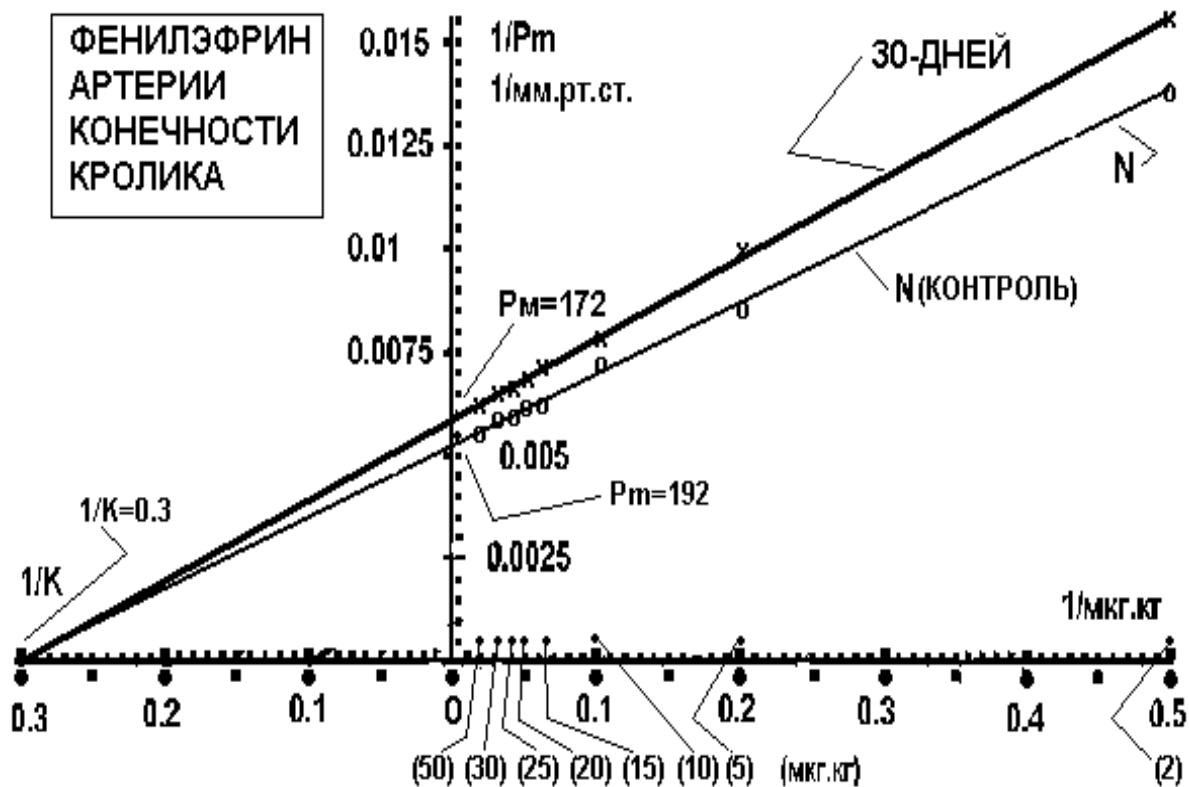


Рис.1. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на фенилэфрин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 30 дней холодной адаптации (30 ДНЕЙ)

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. По оси ординат: обратная величина перфузионного давления (1/Pm); а прямая величина (Pm) мм.рт.ст. – пропорциональна количеству активных рецепторов.

Как видно из рис.1, прямая, отражающая реактивность перфузионного давления артерий задней конечности животных после 30-дневной холодной адаптации, пересекает ось ординат при  $1/P_m=0.0058$ , что соответствует  $P_m=172.4$  мм.рт.ст. Эта цифра характеризует количество активных альфа-1-адренорецепторов и теоретически равна перфузионному давлению при возбуждении 100 % альфа-1-адренорецепторов достаточно большой дозой фенилэфрина. Реактивность артерий контрольной группы животных представлена на рис.1 прямой (N), которая пересекает ось ординат при  $1/P_m=0.0052$ , что соответствует  $P_m=192.3$

мм. рт.ст. и отражает количество активных альфа-1-адренорецепторов артериальных сосудов у животных контрольной группы. Таким образом, количество активных альфа-1-адренорецепторов уменьшилось с  $P_m=192.3$  мм.рт.ст. в контроле до  $P_m=172.4$  мм.рт.ст. после 30-дневной голодовой адаптации, то есть количество активных рецепторов уменьшилось на 10.3 % ( $P<0.05$ ) по сравнению с контрольной группой.

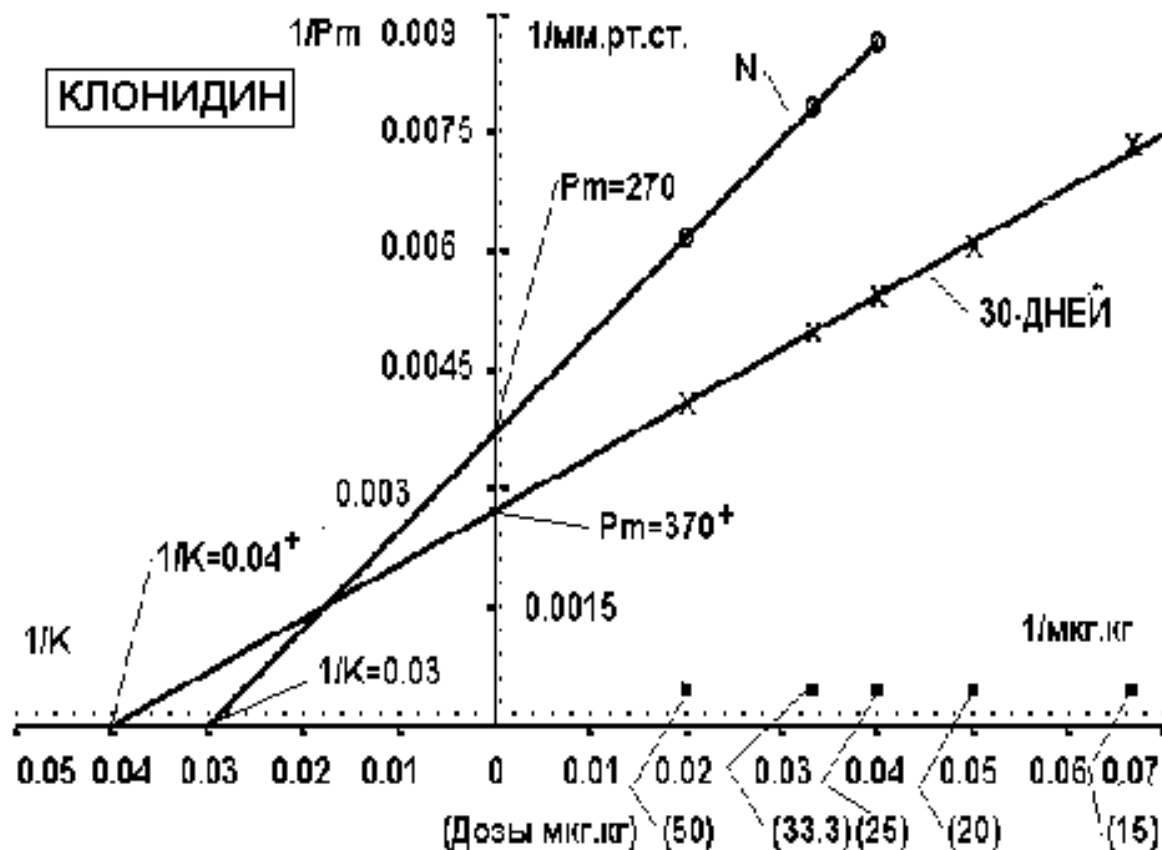


Рис.2. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на клонидин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после) 30 дней голодовой адаптации (30 ДНЕЙ)

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.

По оси ординат: обратная величина перфузионного давления ( $1/P_m$ ); а прямая величина ( $P_m$ ) мм.рт.ст. – пропорциональна количеству активных рецепторов.

Для характеристики чувствительности взаимодействия фенилэфрина с альфа-1-адренорецепторами прямая, характеризующая группу животных после 30-дневного охлаждения, была экстраполирована до пересечения с осью абсцисс, что позволило получить параметр  $1/K=0.3$ , который характеризует чувствительность взаимодействия фенилэфрина с

альфа-1-адренорецепторами. Как видно из рис.1, в контрольной группе (N) этот показатель был равен  $1/K=0.3$ . Таким образом, после 30-дневной холодовой адаптации чувствительность альфа-1-адренорецепторов к фенилэфрину стала равна чувствительности рецепторов артерий контрольной группы.

В работе представлены величины перфузионного давления (рис.2) после введения 8 доз клонидина от 2 мкг/кг до 50 мкг/кг после 30-дневной холодовой адаптацией. На рис.2 представлены величины повышения перфузионного давления ( $P_m$  мм.рт.ст.) контрольной группы и кроликов после 30-дневной холодовой адаптации. При дозе 2.0 мкг/кг в контрольной группе прессорный эффект был  $P_m=15.38\pm 1.41$  мм.рт.ст. , после 30-дневной холодовой адаптации прессорный эффект увеличился до  $P_m=27\pm 1.36$  ( $P<0.001$ ).

При дозе клонидина 5.0 мкг/кг в контрольной группе  $P_m=34.69\pm 1.7$  мм.рт.ст, а после (30 ДНЕЙ)  $P_m=61\pm 2.25$  мм.рт.ст., при  $P<0.001$ . На все последующие дозы клонидина с 10 мкг/кг до 50 мкг/кг прессорные реакции перфузионного давления у животных после 30-дневной холодовой адаптации достоверно ( $P<0.001$ ) превышали соответствующие реакции животных контрольной группы на 69 % – 51 % (рис.2).

На рис.2 представлен график изменения перфузионного давления в двойных обратных координатах . Как видно из рис. 2, прямая, отражающая животных после 30-дневной холодовой адаптации (30 ДНЕЙ), пересекает ось ординат при  $1/P_m=0.0027$ , что соответствует  $P_m=370$  мм.рт.ст., что характеризует количество активных  $\alpha_2$ -адренорецепторов. Таким образом, количество активных  $\alpha_2$ -адренорецепторов после 30-дневной холодовой адаптации увеличилось с  $P_m=270$  мм.рт.ст. в контроле до  $P_m=370$  мм.рт.ст. после (30 ДНЕЙ), то есть количество активных рецепторов увеличилось в 1.37 раза или возросло на 37 % по сравнению с контрольной группой.

Для характеристики чувствительности взаимодействия клонидина с  $\alpha_2$ -адренорецепторами прямая, характеризующая группу животных после (30 ДНЕЙ), была экстраполирована до пересечения с осью абсцисс, что позволило получить параметр  $1/K=0.04$ , который отражал чувствительность взаимодействия клонидина с  $\alpha_2$ -адренорецепторами. Таким образом, после 30-дневной холодовой адаптации чувствительность  $\alpha_2$ -адренорецепторов к клонидину увеличилась с  $1/K=0.03$  в контроле до  $1/K=0.04$  после (30 ДНЕЙ), или возросла в 1.33 раза (+ 33.3 %).

### **Обсуждение результатов и выводы**

В результате величины перфузионного давления на введение возрастающих доз фенилэфрина с 2 мкг/кг до 50 мкг/кг (достоверно  $P<0.01$ ) меньше после 30-дневного охлаждения исключительно за счет уменьшения на 10,3 % количества активных альфа-1-

адренорецепторов кожно-мышечной области к фенилэфрину по сравнению с контрольной группой. Чувствительность  $\alpha_1$ -адренорецепторов нормализовалась и была равна контролю.

После 30-дневной холодной адаптации повышалось количество активных (Рм)  $\alpha_2$ -адренорецепторов на 37% ( $P < 0.05$ ), увеличилась чувствительность  $\alpha_2$ -адренорецепторов на 33% ( $P < 0.05$ ). В результате этого увеличилось прессорное действие с  $\alpha_2$ -адренорецепторов артерий,  $\alpha_2$ -адренорецепторы способствуют уменьшению кровотока в “оболочке тела” и сохраняют тепло в организм при действии холода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдонин П.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. - М.: Наука, 1994. - 295 с.
2. Авцын А. П., Марачев А. Г. Проявление адаптации и дизадаптации у жителей Крайнего Севера. // Физиол. человека. - 1975, N 4. - С. 587-600.
3. Агаджанян Н.А., Ермакова Н.В. Экологический портрет человека на Севере. - М.: <КРУК>, 1997. - 208 с.
4. Агаджанян Н.А., Петрова П.Г. Человек в условиях Севера. - М.: <КРУК>, 1996. - 208 с.
5. Барбараш Н.А., Двуреченская Г.Я. Физиология адаптационных процессов. - М.: Наука, 1986, С.251-304. (Руководство по физиологии).
6. Бердышева Л.В. Влияние температуры на кинетику  $\alpha_1$ -адренергической реакции гладких мышц семявыносящего протока крысы. // Докл. РАН 1993. - Т. 333. - N 4. - С. 540-542.
7. Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. Биокинетика. - М.: Фаир-Пресс, 1999. - 720 с.
8. Данишевский Г. М. Акклиматизация человека на Севере. - М., 1955. - 360 с.
9. Казначеев В.П. Очерки теории и практики экологии человека. - М., Наука, 1983. - 260 с.
10. Конради Г.П. Регуляция сосудистого тонуса. - Л.: Наука, 1973. - 328 с.
11. Корниш-Боуден Э. Основы ферментативной кинетики. - М.: Мир, 1979. - 280 с.
12. Кривошеков С.Г., Охотников С.В. Производственные миграции и здоровье человека на Севере. - Новосибирск, 2000. - 118 с.

### Рецензенты:

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

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

**Работа получена 26.09.2011.**