

УДК 612.815

## РЕАКТИВНОСТЬ АЛЬФА-1- И АЛЬФА-2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ АРТЕРИЙ КОНЕЧНОСТИ НА 10-Й ДЕНЬ ДЕЙСТВИЯ ХОЛОДА

**Ананьев В.Н.**

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

После 10 дней холодовой адаптации прессорная реакция артерий конечности на все дозы фенилэфрина была больше контроля за счет увеличения чувствительности альфа-1-адренорецепторов к фенилэфрину в 1,4 раза, при этом количество активных альфа-1-адренорецепторов достоверно не отличалось от контроля. После 10 дней холодовой адаптации кроликов на все дозы клонидина прессорная реакция перфузионного давления артерий конечности была больше, чем в контроле, как за счет увеличения чувствительности а2-адренорецепторов на 67 %, так и увеличения количества а2-адренорецепторов на 42 %.

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

## REACTIVITY OF ALPHA-1 AND ALPHA-2-ADRENERGIC RECEPTORS ARTERIES ON THE 10TH DAY OF THE COLD

**Ananьев V.N.**

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

After 10 days of cold adaptation pressor response of arteries to-infinity for all doses of phenylephrine was greater than control by increasing the sensitivity of alpha 1-adrenoceptor to phenylephrine in 1.4 times, while the number of active alpha-1-adrenergic receptors were not significantly different from controls. After 10 days of cold adaptation of rabbits to all doses of clonidine pressor response of perfusion pressure arteries was greater than in the control as by increasing the sensitivity of the a2-adrenergic receptors by 67 %. And increase the number of a2-adrenergic receptors by 42 %.

**Keywords:** adaptation, rabbit, cold, phenylephrine, clonidine, an artery.

**Актуальность исследования.** Учение о рецепторах [1, 2, 8] играет исключительную роль в понимании механизмов гомеостаза и патогенеза различных заболеваний. Использование данных о существовании альфа-адренорецепторов позволило создать и применить эффективно в клинической практике как селективные миметики, так и селективные блокаторы альфа-1 и альфа-2-адренорецепторов. Но до настоящего времени не разработано применение лекарственных средств для улучшения приспособляемости человека к различным режимам

холодовой адаптации. Это связано с тем, что недостаточно изучены фундаментальные механизмы адаптации к холоду на уровне рецепторных взаимоотношений.

Проблема сохранения здоровья человека, проживающего в условиях Севера, остается актуальной [3, 11] на протяжении последнего времени, что связано с активным освоением территорий, увеличением миграционных процессов на территории России, повышением доли пожилого населения, в том числе в Северо-Западном регионе. Здоровье человека на Севере формируется под действием комплексного эффекта всех составляющих климата высоких широт. Сложный комплекс внешних воздействий, включая суровые природно-климатические факторы, большой спектр антропогенных влияний предъявляют высокие требования к организму. Сохранение здоровья человека, предупреждение заболеваний становятся не только частной проблемой медицины, но и естествознания в целом, а также одной из гуманитарных ценностей. Негативные тенденции в изменении показателей здоровья населения и состояния среды обитания человека ставят эту проблему в разряд наиболее приоритетных задач государственной политики. Таким образом, данные многочисленных исследований [7, 10] свидетельствуют о том, что для состояния здоровья населения, проживающего в регионах Севера, характерны системные проявления дезадаптации организма, важную роль в которой играет сердечно-сосудистая система. Изучение действия природных факторов, в том числе холода [4], на регуляцию рецепторов сердечно-сосудистой системы имеет фундаментальное значение, так как это, возможно, может позволить с профилактической целью с помощью холодового закаливания изменять в нужном направлении количество рецепторов. Знание количества и чувствительности альфа-адренорецепторов сердечно-сосудистой системы в различные периоды холодовой адаптации позволит у больных более точно подбирать дозу лекарств, действующих на адренорецепторы при различных заболеваниях [9].

Существование организма в изменяющихся условиях внешней среды обусловлено взаимосвязью между клетками, тканями, органами, функциональными системами, что осуществляется с помощью сигнальных молекул различной природы. Воздействие медиаторов, гормонов, факторов роста эффекторная клетка воспринимает через специфические образования – рецепторы, которые количественно и качественно трансформируют полученную информацию в адекватную ответную реакцию. Поэтому изучение функциональных свойств рецепторов, их количества и чувствительности к биологическим регуляторам представляет несомненный интерес для фармакологов [6], физиологов, биохимиков и клиницистов.

**Методы исследования.** Холодовое воздействие проводилось ежедневно по 6 часов в охлаждающей камере при температуре (-)10°C в течение 10 дней, в остальное время кролики находились при температуре (+)18-22°C. Контрольную группу составили кролики, содер-

жавшиеся при температуре окружающей среды. Исследовали сосудистую ответную реакцию препарата кожно-мышечной области задней конечности при перфузии кровью этого же животного с помощью насоса постоянной производительности. Фенилэфрин, клонидин ( $\alpha_2$ -адреномиметик селективный) в восьми дозах вводили внутриаартериально 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 [5, 9].

**Результаты исследования.** Введение восьми возрастающих доз фенилэфрина после 10-дневной адаптации к холоду (рис.1) вызывало, как и в контрольной группе, увеличение прессорной реакции перфузионного давления.

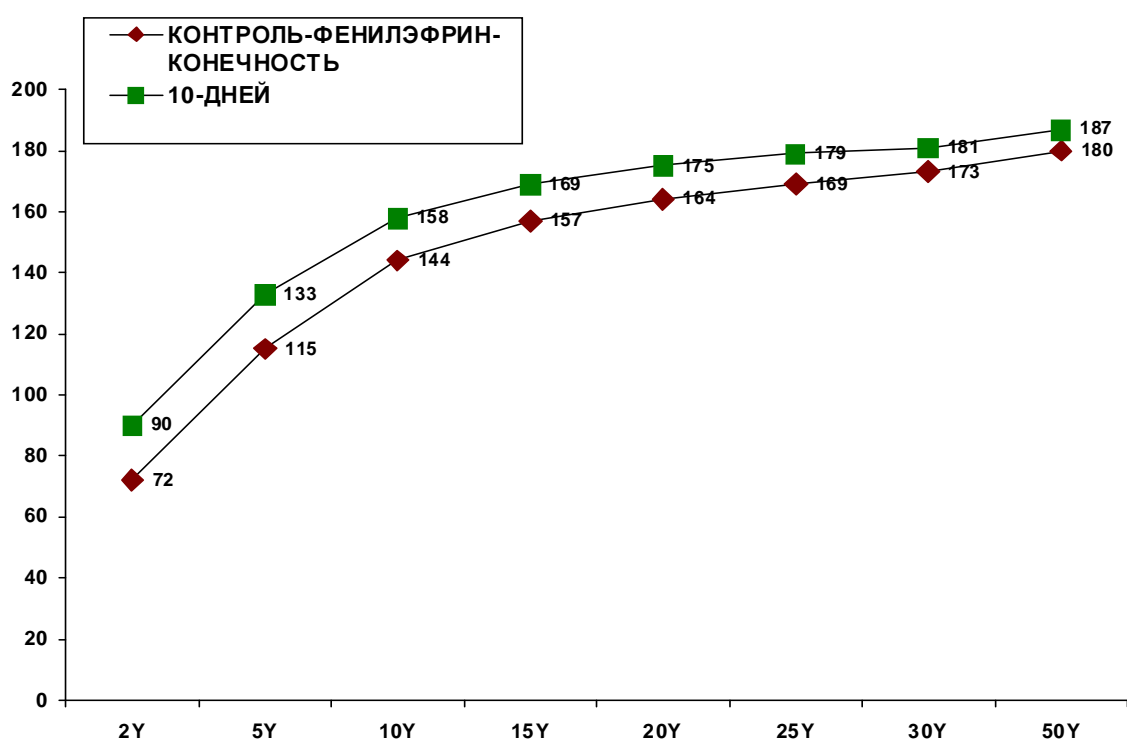


Рис.1. Средние величины повышения перфузионного давления артериального русла задней конечности на фенилэфрин в контрольной группе и после 10 дней холодовой адаптации. По оси абсцисс: дозы препарата в мкг/кг (Y). По оси ординат: изменение перфузионного давления в мм.рт.ст., ромб – животные контрольной группы, квадраты – животные после холодовой адаптации (везде  $P < 0,05$ ).

Сравнение средних величин повышения перфузионного давления на дозы введенного фенилэфрина от 2 мкг/кг до 50 мкг/кг показало, что везде больше прессорная реакция после 10 дней адаптации к холоду по сравнению с контрольной группой ( $P < 0.05$ ).

На рис.1 представлены величины повышения перфузионного давления ( $P_m$  мм.рт.ст.) контрольной группы (N) животных и кроликов после 10-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 10-дневной холодной адаптации  $P_m = 90$  мм.рт.ст. это различие было достоверно ( $P < 0.001$ ). При дозе фенилэфрина 10 мкг/кг в контрольной группе  $P_m = 144$  мм.рт.ст, а после 10-дневной адаптации  $P_m = 158$  мм.рт.ст., что было достоверно при  $P < 0.001$ . При последующих дозах фенилэфрина с 15 мкг/кг до 50 мкг/кг достоверно ( $P < 0.001$ ) преобладали прессорные реакции перфузионного давления артерий задней конечности кроликов после 10-дневной холодной адаптации.

Для исследования механизмов функционального изменения альфа-1-адренореактивности артериальных сосудов кролика после 10-дневной холодной адаптации к фенилэфрину и количественной оценки взаимодействия медиатор-рецептор на рис. 2 представлен график изменения перфузионного давления в двойных обратных координатах.

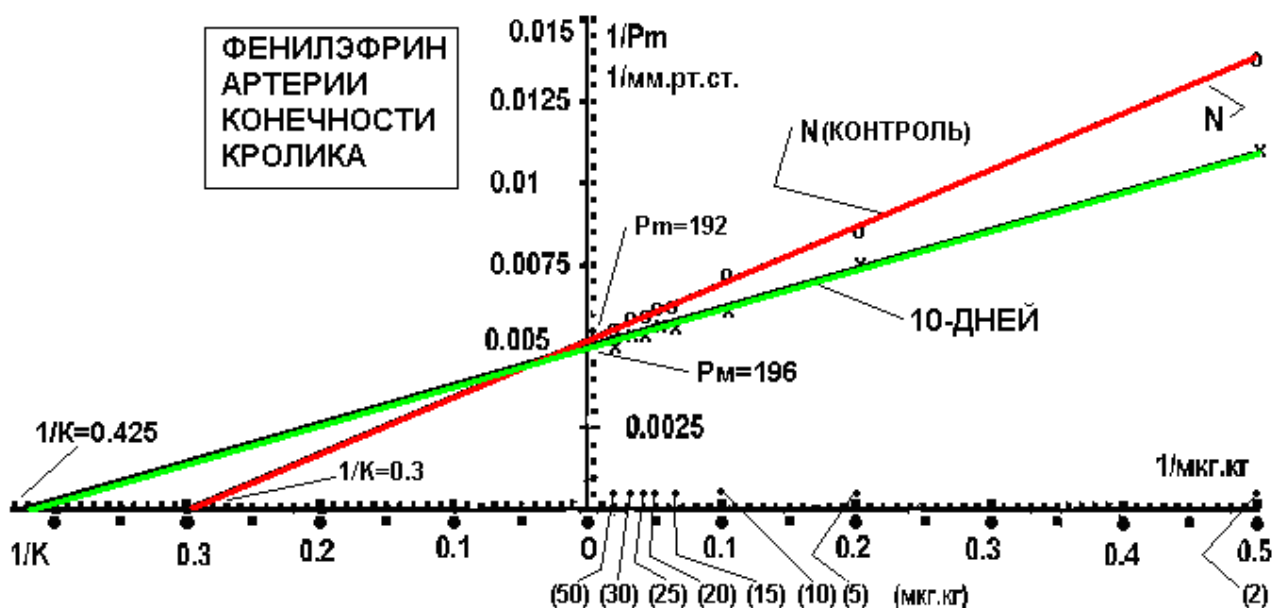


Рис.2. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на фенилэфрин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 10 дней холодной адаптации (10-ДНЕЙ). По оси абсцисс: от пересечения с осью ординат направо – доза препарата в обратной величине (1/мкг.кг); 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.

Как видно из рис.2, прямая, отражающая перфузионное давление артерий животных после 10-дневного охлаждения, пересекает ось ординат при  $1/P_m=0.005102$ , что соответствует  $P_m=196$  мм.рт.ст. Эта цифра характеризует количество активных альфа-1-адренорецепторов и теоретически равна перфузионному давлению при возбуждении 100 % альфа-1-адренорецепторов максимально большой дозой фенилэфрина. Контрольная группа животных представлена на рис.16 прямой (N), которая пересекает ось ординат при  $1/P_m=0.0052$ , что соответствует  $P_m=192$  мм. рт.ст. и отражает количество активных альфа-адренорецепторов артериальных сосудов у животных контрольной группы. Таким образом, количество активных альфа-1-адренорецепторов увеличилось с  $P_m=192$  мм.рт.ст. в контроле до величины  $P_m=196$  мм.рт.ст. после 10-дневной холодовой адаптации, что достоверно не отличалось от контроля ( $P>0.05$ ).

Для характеристики чувствительности взаимодействия фенилэфрина с альфа-1-адренорецепторами прямая, характеризующая группу животных после 10-дневного охлаждения, была экстраполирована до пересечения с осью абсцисс, что позволило получить параметр  $1/K=0.425$ , который характеризует чувствительность взаимодействия фенилэфрина с альфа-1-адренорецепторами. Как видно из рис.16, в контрольной группе (N) этот показатель был равен  $1/K=0.3$ . Таким образом, после 10-дневного охлаждения чувствительность альфа-1-адренорецепторов к фенилэфрину увеличилась с  $1/K=0.3$  в контроле до  $1/K=0.425$ , то есть, после 10-дневного охлаждения чувствительность рецепторов достоверно увеличилась в 1.416 раза или увеличилась на 41.66 % ( $P<0.05$ ).

В работе представлены величины перфузионного давления задней конечности кролика после введения 8 доз клонидина от 2 мкг/кг до 50 мкг/кг после 10-дневной холодовой адаптации. На рис.3 представлены величины повышения перфузионного давления ( $P_m$  мм.рт.ст.) контрольной группы (N) животных и кроликов после 10-дневной холодовой адаптации после введения восьми доз клонидина. Увеличение дозы клонидина ведет к увеличению прессорной реакции перфузионного давления ( $P_m$ ). При дозе 2.0 мкг/кг в контрольной группе прессорный эффект был  $P_m=15.38\pm 1.41$  мм.рт.ст., а после 10-дневной холодовой адаптации прессорный эффект был больше  $P_m=33.85\pm 1.36$  ( $P<0.05$ )

При дозе клонидина 5.0 мкг/кг в контрольной группе  $P_m=34.69\pm 1.7$  мм.рт.ст, а после (10 ДНЕЙ)  $P_m=76.08\pm 2.00$  мм.рт.ст. при  $P<0.001$ . На все последующие дозы с 10 мкг/кг до 50 мкг/кг прессорные реакции перфузионного давления у животных после 10-дневной холо-

довой адаптации достоверно ( $P < 0.001$ ) превышали прессорные реакции животных контрольной группы (рис.3).

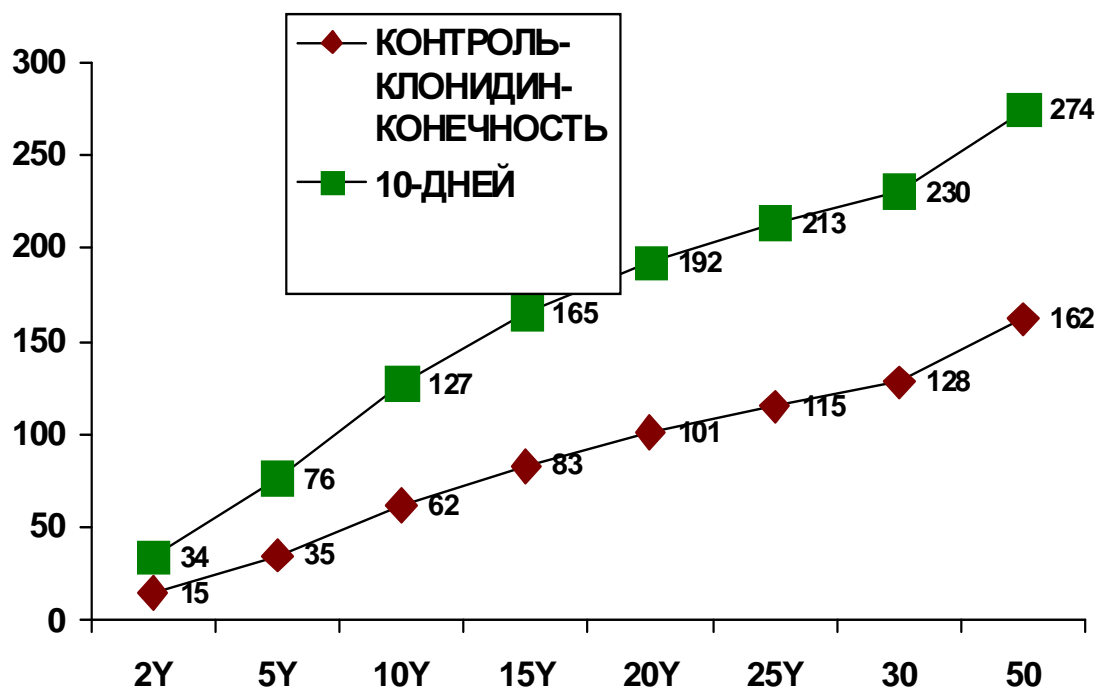


Рис.3 Средние величины повышения перфузионного давления артериального русла задней конечности на клонидин в контрольной группе и после 10-дней холодовой адаптации

По оси абсцисс: дозы препарата в мкг/кг (Y).

По оси ординат: изменение перфузионного давления в мм.рт.ст., ромб- животные контрольной группы, квадраты - животные после воздействия холода (везде  $P < 0,05$ ).

На рис.4 представлен график изменения перфузионного давления в двойных обратных координатах. Как видно из рис.4, прямая, отражающая животных после 10-дневной холодовой адаптации, пересекает ось ординат при  $1/P_m = 0.0026$ , что соответствует  $P_m = 384.60$  мм.рт.ст., что в 1,42 больше контроля и что характеризует количество активных  $\alpha_2$ -адренорецепторов. Чувствительность  $\alpha_2$ -адренорецепторов к клонидину увеличилась с  $1/K = 0.03$  в контроле до  $1/K = 0.05$  после (10 ДНЕЙ), то есть, после 10-дневной холодовой адаптации чувствительность рецепторов возросла в 1.66 раза или увеличилась на 66.6 %.

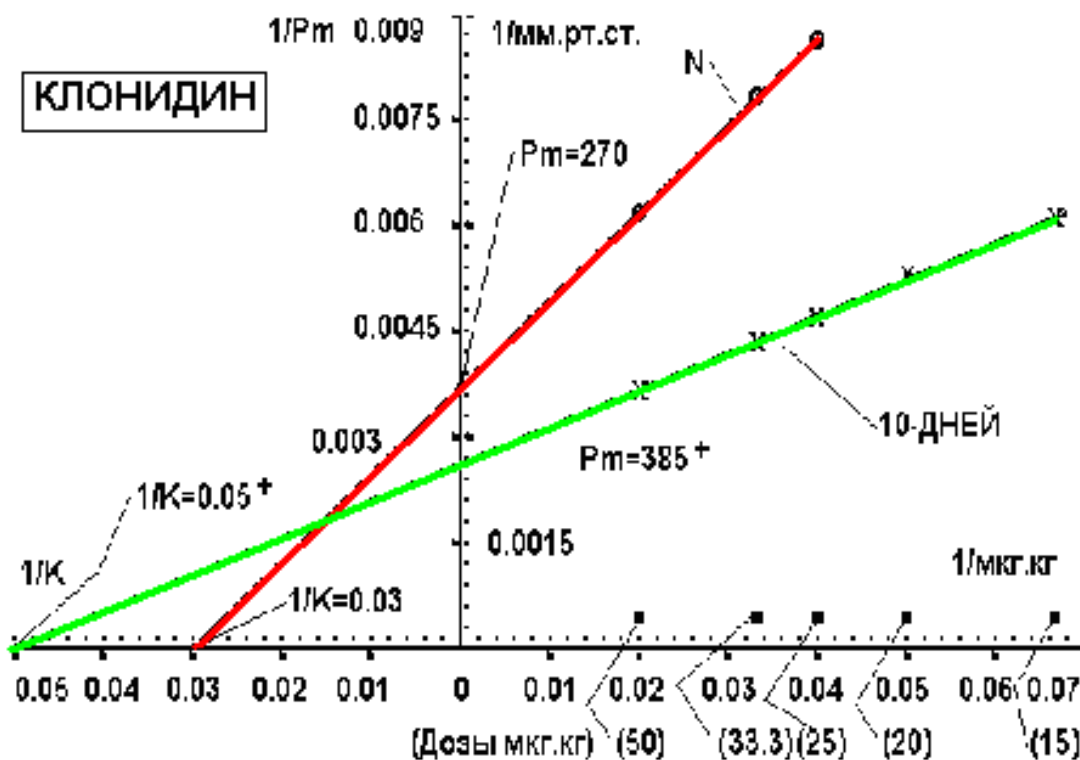


Рис.4. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на клонидин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 10 дней холодовой адаптации (10 ДНЕЙ)

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.

**Обсуждение результатов и выводы.** После 10-дневного охлаждения чувствительность альфа-1-адренорецепторов кожно-мышечной области к фенилэфрину увеличивается в 1.41 раза, а количество активных альфа-1-адренорецепторов достоверно не отличалось от контроля. В результате величины перфузионного давления на введение возрастающих доз фенилэфрина с 2 мкг/кг до 50 мкг/кг достоверно  $P < 0.01$  больше после 10-дневной адаптации к холоду исключительно за счет увеличения чувствительности альфа-1-адренорецепторов артерий к фенилэфрину.

Таким образом можно сделать заключение, что после 10-дневной холодовой адаптации кроликов на все восемь доз клонидина прессорная реакция перфузионного давления артерий конечности была больше, чем в контроле (1/K=0.03 в контроле до 1/K=0.05 после адапта-

ции), за счет увеличения, как чувствительности  $\alpha_2$ -адренорецепторов, так и увеличения количества  $\alpha_2$ -адренорецепторов с  $R_m=270$  мм.рт.ст в контроле до  $R_m=385$  мм.рт.ст. после 10-дневной холодной адаптации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян О.М. Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов. - М.: Медицина, 1988.- 256 с.
2. Авдонин П.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. - М.: Наука, 1994. - 295 с.
3. Агаджанян Н.А., Хрущев В.Л. Динамика некоторых физиологических показателей человека при вахтово-экспедиционном методе труда в Заполярье// Бюл. СО АМН СССР. - 1984.- N 2. - С.79-83.
4. Бартон А., Эдхолм О. Человек в условиях холода. - М., 1957. - 334 с.
5. Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. Биокинетика. - М.: Фаир-Пресс, 1999. - 720 с.
6. Галенко-Ярошевский П.А. Фармакологическая регуляция тонуса сосудов. - М.: Изво РАМН, 1999. - 608 с.
7. Казначеев В.П. Очерки теории и практики экологии человека. - М., Наука, 1983. - 260 с.
8. Лоуренс Д.,П., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. Т.2. - М.: Медицина, 1993. - 416 с.
9. Манухин Б.Н. Физиология адренорецепторов. - М.,1968. - 234 с.
10. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: Концепсия долговременной адаптации. - М.,1993. -138 с.
11. Турчинский В.И. Ишемическая болезнь сердца на Крайнем Севере. - Новосибирск: Наука, 1980. - 281 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.**