

## **ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА АДРЕНАЛИНА И НОРАДРЕНАЛИНА ПРИ ИХ ДЕЙСТВИИ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ АРТЕРИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПЕРИОДАХ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ**

**Ананьева О.В.<sup>1</sup>, Ананьев В.Н.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, e-mail: noradrenalin1952@mail.ru;

<sup>2</sup>ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» РАН, Москва

---

**Аннотация.** В исследованиях у кроликов вызывали 10- и 30-дневную холодовую адаптацию. Изучали сократительное действие 8 доз норадреналина и адреналина на артерии изолированной задней конечности кролика при перфузии насосом постоянной производительности. Сравнительный анализ реактивности артериального русла конечности на норадреналин с адреналином показал, что на 10-й день холодовой адаптации прессорные реакции на адреналин возросли гораздо больше, чем на норадреналин, и у обоих нейромедиаторов были больше контроля. Это было результатом как одинакового увеличения чувствительности альфа-адренорецепторов артерий к норадреналину и адреналину на 50%, так и увеличения количества активных альфа-адренорецепторов артерий к адреналину на 32% при снижении количества альфа-адренорецепторов к норадреналину на 10%. Норадреналиновый тип реагирования на холодовой стресс лучше обеспечивает кровоток и прогрев кожно-мышечной области, уменьшает обморожения, но способствует быстрому охлаждению организма. Адреналиновый тип реагирования на холод приводит к сильному спазму артерий, резко уменьшается периферический кровоток, снижается теплоотдача, поэтому организм может более длительное время выдерживать холодовую нагрузку, однако более подвержен обморожению.

---

Ключевые слова: кролик, норадреналин, адреналин, артерии конечности, адаптация, холод.

## **PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF ADRENALINE AND NORADRENALINE IN THEIR ACTION FOR PERIPHERAL ARTERY IN DIFFERENT PERIODS OF ADAPTATION TO COLD**

**Ananeva O.V.<sup>1</sup>, Ananьев V.N.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University of Minzdrav of Russia, Tyumen, e-mail: noradrenalin1952@mail.ru;

<sup>2</sup>Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Science, Moscow

---

**Annotation.** In studies in rabbits induced 10 and 30 day of cold adaptation. We studied the contractile effects of 8 doses of epinephrine and norepinephrine on the back of rabbit artery isolated limb perfusion pump at constant performance. Comparative analysis of the reactivity of the arterial bed limb noradrenaline adrenaline showed that on the 10th day of cold adaptation pressor response to epinephrine increased much more than norepinephrine, neurotransmitters, and both had more control. This was as a result of increasing the sensitivity of the same alpha-adrenoceptor arteries to noradrenaline and adrenaline by 50% and increase the number of active alpha-adrenoceptor adrenaline arteries by 32% while reducing the amount of alpha-adrenergic receptors to norepinephrine by 10%. Noradrenaline type of response to cold stress provides better blood flow and warm skin and muscle area, reduced frostbite, but contributes to the rapid cooling of the body. Adrenaline type of reaction to a cold lead to a strong spasm of the arteries decreases sharply peripheral blood flow, reduced heat dissipation, so the body can longer withstand the cold, but it causes frostbite.

---

Keywords: rabbit, norepinephrine, epinephrine, limb arteries, adaptation, cold.

При действии холода на организм происходит активация симпатической нервной системы и ее нейромедиаторов норадреналина и адреналина [1; 2]. Норадреналин и адреналин, действуя на периферические артерии, вызывают их сокращение для уменьшения выделения тепла телом, что увеличивает выживание на холоде. Норадреналин и адреналин увеличивают теплопродукцию организмом при адаптации к холоду. В то же время увеличение концентрации норадреналина и адреналина в организме ведет к резкому

увеличению нагрузки на сердечно-сосудистую систему, и население Севера более подвержено заболеваемости данной системы [1].

Производственная деятельность человека в полярных регионах сопровождается высоким производственным травматизмом и заболеваемостью. Среди причин смертности по заболеваемости в северных регионах на первое место выходят заболевания сердечно-сосудистой системы [9]. По структуре заболеваемости, смертности и ее процентному распределению эти данные близки к данным, полученным на нефтяниках и газовщиках Тюменского Севера [2; 3; 6]. Из этого следует, что заболеваемость и травматизм среди вахтовых коллективов на Севере России во многом обусловлены однотипными причинами.

То же отмечают и иностранные исследователи, например, штат Аляска (США) занимает первое место среди всех остальных штатов по числу смертей, травм и заболеваемости [7]. Данные приводят и в статье Р. Schitzer и Т. Bender [10]: смертность от травм на Аляске в 5 раз превышает средний уровень по Америке. При этом основное место в списке занимают профессии, в которых широко используются вахтовые формы организации производства (лесорубы, рыбаки, шахтеры, нефтяники).

Шведские исследователи [8] при обследовании большой выборки жителей приполярного города Кируна обнаружили, что риск получить острый инфаркт миокарда у мигрантов (со стажем менее 15 лет) в 3 раза выше, чем у людей, родившихся в этом регионе. По данным британских нефтяных и газовых компаний, у работающих в Северном море вахтовым методом (десятилетний период наблюдений) отмечается высокая заболеваемость.

До настоящего времени не ясно, какие сроки холодовой адаптации наиболее опасны для организма, какой нейромедиатор – адреналин или норадреналин - может быть более опасным при повышении его концентрации при адаптации к холоду. Поэтому в нашей работе мы изучили 10- и 30-дневную холодовую адаптацию и на этом фоне исследовали фармакодинамику и фармакокинетику норадреналина и адреналина при их действии на периферические артерии.

**Методы исследования.** Для решения поставленных задач проведены исследования на кроликах самцах (массой 2,5-3,5 кг), находящихся под наркозом. Контрольную группу составили кролики, содержащиеся при температуре окружающей среды (+)18-22 °С в течение 30 дней [2]. Холодовое воздействие проводилось ежедневно в течение 10 и 30 дней по 6 часов в охлаждающей камере при температуре (-)10 °С, в остальное время кролики находились при температуре (+)18-22 °С. Исследовали сосудистую ответную реакцию препарата кожно-мышечной области задней конечности при перфузии кровью этого же животного с помощью насоса постоянной производительности. Норадреналин и адреналин в восьми дозах (мкг.кг) вводили внутриаартериально (в/а) перед входом насоса, изменение

перфузионного давления регистрировали электроманометрами и записывали с помощью аналого-цифрового преобразователя в компьютер. Для оценки параметров взаимодействия адренорецепторов с медиаторами были применены методы количественной оценки взаимодействия «медиатор-рецептор» [4; 5]. Для построения графика «доза-эффект» в двойных обратных координатах [4] экспериментальные точки были соединены прямой с использованием метода наименьших квадратов и экстраполированы до пересечения с осями ординат и абсцисс. Пересечение с осью ординат давало отрезок, который соответствовал ( $1/P_m$ ) и имел размерность ( $1/\text{мм рт. ст.}$ ), если единицу разделить на эту величину, то получается обычная прямая величина давления ( $P_m$ , мм рт. ст.), которая отражала максимально возможную реакцию перфузионного давления и была пропорциональна количеству активных адренорецепторов. Пересечение с осью абсцисс отсекало отрезок, который был равен величине ( $1/K$ ) и отражал чувствительность адренорецепторов к агонисту, а обратная величина ( $K$ , мкг.кг) отражала сродство рецепторов к агонисту и была равна дозе (мкг.кг), вызывающей 50% от максимально возможной реакции перфузионного давления [4; 5].

**Результаты исследования.** Сравнительный анализ реактивности артерий к норадреналину и адреналину был проведен на 28 кроликах после 10 дней холодной адаптации, у которых методом перфузии постоянным объемом крови регистрировали изменение перфузионного давления артериального русла задней конечности на внутриаrтериальное введение восьми возрастающих доз норадреналина и адреналина.

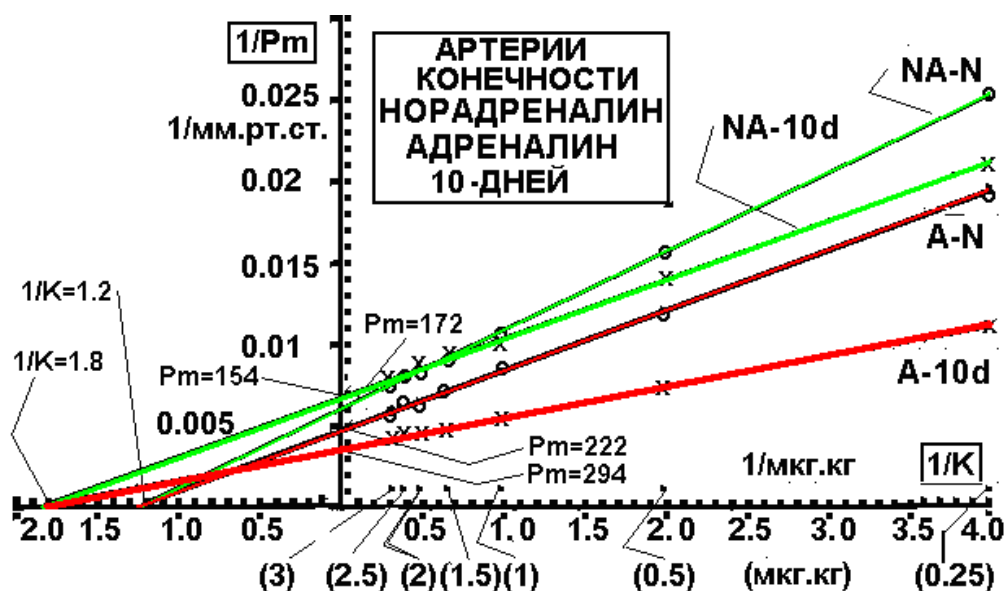


Рис. 1. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на норадреналин и адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 10 дней холодной адаптации (10d). (NA-N) норадреналин, контрольная группа; (NA-10d) - норадреналин после 10 дней холодной 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 (1/мкг.кг); а полученная из нее величина сродства рецепторов к миметику (K, мкг.кг) равна дозе, вызывающей 50% от максимального эффекта (Pm). По оси ординат: обратная величина перфузионного давления (1/Pm); прямая величина (Pm) мм рт. ст. - пропорциональна количеству активных рецепторов*

Контрольную группу составили 26 кроликов, у которых по аналогичной методике регистрировали влияние таких же доз норадреналина и адреналина на тонус артерий. В обеих группах увеличение дозы норадреналина и адреналина ведет к увеличению прессорной реакции перфузионного давления. Анализ средних величин повышения перфузионного давления на 8 доз норадреналина показал следующую закономерность: при дозе 0.125 мкг.кг прессорная реакция была достоверно больше на 40% у животных после 10 дней холодовой адаптации по сравнению с контролем; при дозе норадреналина 0.25 мкг.кг прессорный эффект опять был больше на 34% у животных после 10 дней холодовой адаптации; при дозе норадреналина 0.5 и 1.0 мкг.кг прессорный эффект был больше на 21% и 10% у животных после 10 дней холодовой адаптации. Последующее увеличение дозы норадреналина с 1.5 до 3.0 мкг.кг выявило следующий факт: в этом диапазоне доз гормона перфузионное давление у животных после 10-дневного охлаждения соответствовало контрольным значениям ( $P > 0.05$ ).

Для выяснения механизмов изменения адренореактивности артериальных сосудов животных после 10-дневной холодовой адаптации к норадреналину и количественной оценки реактивности артерий представлен график изменения перфузионного давления в двойных обратных координатах (рис. 1). Как видно из рисунка 1, прямая, отражающая реактивность артерий животных к норадреналину после 10-дневного охлаждения, пересекает ось ординат при ( $1/Pm = 0.0065$ ), что соответствует в прямых величинах  $Pm = 153.84$  мм рт. ст., то есть на 10% меньше, чем  $Pm = 172.41$  мм рт. ст. контрольной группы ( $P < 0,05$ ). Для определения чувствительности реактивности артерий к норадреналину прямая, характеризующая группу животных после 10-дневного охлаждения, была экстраполирована до пересечения с осью абсцисс, что позволило получить параметр  $1/K = 1.8$  (1/мкг.кг), который характеризует чувствительность реактивности артерий к норадреналину. В контрольной группе (NA-N) этот показатель был равен  $1/K = 1.2$ . Таким образом, чувствительность (1/K) артерий к норадреналину увеличилась после 10-дневного охлаждения

в 1.5 раза (на 50%) по отношению к контрольной группе ( $P < 0,05$ ). Таким образом, можно сделать заключение, что после 10-дневной адаптации к холоду чувствительность артерий конечности к норадреналину увеличилась в 1.5 раза, или на 50%, а максимально возможная прессорная реакция артерий снизилась на 10%.

После 10 дней адаптации к холоду прессорная реакция артерий конечности на все дозы адреналина достоверно ( $p < 0.05$ ) превышала реакции на норадреналин. Анализ реактивности артерий к адреналину показал, что после 10-дневного охлаждения  $1/P_m = 0.0034$  (1/мм рт. ст.), что соответствует в прямой величине  $P_m = 294$  мм рт. ст. Эта цифра характеризует количество активных альфа-адренорецепторов и теоретически равна перфузионному давлению при возбуждении 100% альфа-адренорецепторов артерий бесконечно большой дозой адреналина. Контрольная группа животных представлена на рисунке 1 прямой (A-N), которая пересекает ось ординат при ( $1/P_m = 0.0045$ ), что соответствует прямой величине  $P_m = 222.2$  мм рт. ст. и отражает количество активных альфа-адренорецепторов артериальных сосудов у животных контрольной группы. Таким образом, количество активных альфа-адренорецепторов к адреналину после 10-дневного охлаждения увеличилось с  $P_m = 222$  мм рт. ст. в контроле до  $P_m = 294$  мм рт. ст. после 10-дневного охлаждения, то есть количество активных альфа-адренорецепторов увеличилось в 1.32 раза, или возросло на 32%, по сравнению с контрольной группой. Чувствительность же альфа-адренорецепторов к адреналину после 10 дней холодовой адаптации увеличилась с  $1/K = 1.2$  в контроле до  $1/K = 1.8$  (1/мкг.кг), то есть после 10-дневного охлаждения чувствительность рецепторов увеличилась в 1.5 раза, или стала больше на 50%. Сравнительный анализ чувствительности ( $1/K$ ) и количества активных ( $P_m$ ) адренорецепторов артерий показал, что к адреналину возрастает чувствительность на 50% и увеличивается количество активных альфа-адренорецепторов на 32% на 10-й день холодовой адаптации.

Поэтому у норадреналина на маленькие дозы больше прессорная реакция (по отношению к контролю) на 10-й день холодовой адаптации за счет высокой чувствительности ( $1/K$ ), а на большие дозы реактивность меньше контроля за счет сниженного количества альфа-адренорецепторов к норадреналину. У адреналина же реактивность на все дозы больше контроля на 10-й день адаптации к холоду, так как увеличились и чувствительность, и количество активных адренорецепторов.

Сравнительный анализ реактивности артерий к норадреналину и адреналину после 30 дней холодовой адаптации был проведен на 30 кроликах по методике, как при 10-дневной холодовой адаптации. Максимально возможная ( $P_m$ ) прессорная реакция артерий конечности к норадреналину после 30-дневного охлаждения уменьшилась на 20% (рис. 2) по сравнению с контрольной группой ( $P < 0,05$ ). Для определения чувствительности

реактивности артериальных сосудов к норадреналину прямая, отражающая реактивность артерий после 30-дневного охлаждения, была экстраполирована до пересечения с осью абсцисс, что позволило получить параметр  $1/K=1.2$ , который характеризует чувствительность. Как видно из рисунка 2, в контрольной группе (NA-N) этот показатель был равен  $1/K=1.2$ . Таким образом, после 30-дневного охлаждения чувствительность артерий к норадреналину стала равна контролю. После 30 дней адаптации к холоду прессорная реакция артерий конечности на все дозы адреналина достоверно ( $p<0.05$ ) превышала реакции на норадреналин (рис. 2). Для расшифровки механизмов изменения альфа-адренореактивности артериальных сосудов задней конечности животных после 30-дневной холодовой адаптации к адреналину и норадреналину и количественной оценки взаимодействия «медиатор-рецептор» представлен график изменения перфузионного давления на различные дозы медиаторов в двойных обратных координатах Лайнуивера-Берка (рис. 2). Количество активных альфа-адренорецепторов к адреналину увеличилось с  $P_m=222$  мм рт. ст. в контроле до  $P_m=294$  мм рт. ст. после 30-дневного охлаждения, то есть количество активных рецепторов увеличилось в 1.32 раза, или возросло на 32%, по сравнению с контрольной группой. Чувствительность альфа-адренорецепторов к адреналину стала опять такой же, как до холодовой адаптации.

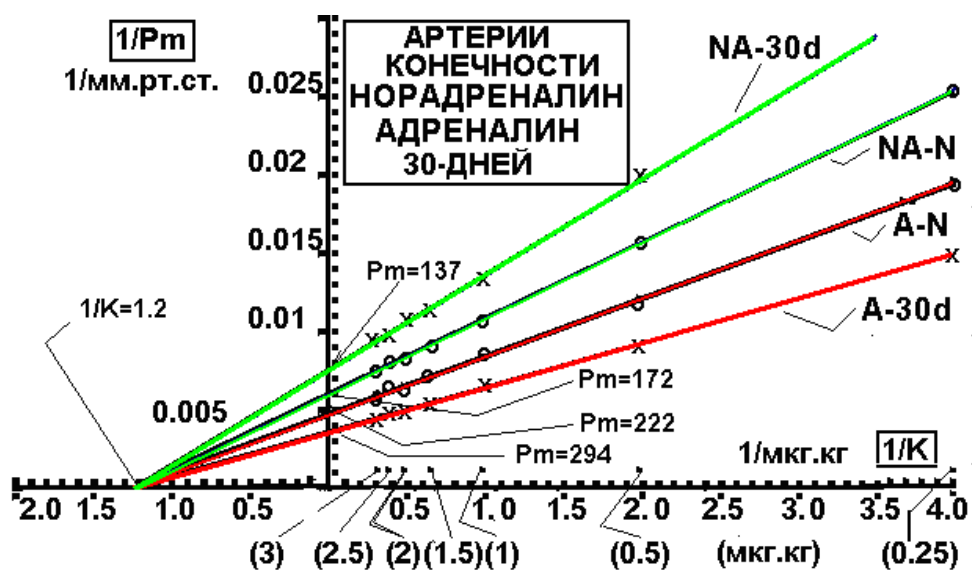


Рис. 2. Повышение перфузионного давления артериального русла задней конечности кролика на норадреналин и адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 30 дней холодовой адаптации (30d) (обозначения как на рис. 1)

Сравнительный анализ реактивности адреналина с норадреналином на артерии конечности показал, что на 30-й день холодовой адаптации прессорная реакция на адреналин на все дозы была больше, чем на норадреналин, на 54%, или в 2,15 раза, исключительно за счет увеличения количества активных альфа-адренорецепторов к адреналину в 1,32 раза.

Следует отметить интересный научный факт, заключающийся в том, что на 30-й день холодовой адаптации чувствительность альфа-адренорецепторов артерий к адреналину и норадреналину была одинаковой и была также равна чувствительности адренорецепторов артерий в контроле для этих нейромедиаторов.

Как видно из рисунка 2, адреналин увеличил прессорные реакции на артерии после 30 дней холодовой адаптации, а норадреналин, наоборот, их все снизил по сравнению с контрольной группой. Это было связано исключительно с тем, что к адреналину возросло количество активных адренорецепторов артерий в 1,32 раза после 30 дней холодовой адаптации, а к норадреналину снизилось в 1,25 раза.

**Обсуждение полученных данных.** Воздействие холода на организм запускает генетически детерминированную реакцию адаптации к холоду, как это и происходило миллионы лет. Поэтому полученные нами данные демонстрируют общий принцип регуляции функций через изменение функциональной активности рецепторов. Это, по нашему мнению, является существенным вкладом в физиологию нейромедиаторного процесса. Результаты нашей работы показали, что после воздействия холода меняется как количество, так и чувствительность рецепторов артериальных сосудов к норадреналину и адреналину.

Объяснение этих изменений мы видим в следующих механизмах саморегуляции. Так, при действии холода на организм на 10-й день холодовой адаптации низкие дозы адреналина более сильно суживают периферические артерии, ухудшается кровоток в коже и мышцах, что способствует сохранению тепла и более длительному выживанию на холоде. Но это, одновременно, и резко увеличивает опасность обморожений. Поэтому на 10-й день холодовой адаптации при значительной холодовой нагрузке (в наших опытах это большая доза адреналина) увеличивается опасность обморожений, по сравнению с контролем.

В артериальном русле задней конечности кролика на 30-й день холодовой адаптации на все дозы адреналина прессорные реакции были больше, чем в контрольной группе, исключительно за счет увеличения количества активных альфа-адренорецепторов на 32% при нормализации чувствительности рецепторов.

Сравнительный анализ реактивности артериального русла конечности на норадреналин и адреналин показал, что на 10-й день холодовой адаптации прессорные реакции на адреналин возросли гораздо больше, чем на норадреналин, и у обоих нейромедиаторов были больше, чем в контроле. Это было как результатом одинакового увеличения чувствительности альфа-адренорецепторов артерий к норадреналину и адреналину на 50%, так и увеличения количества активных альфа-адренорецепторов артерий

к адреналину на 32% при снижении количества альфа-адренорецепторов к норадреналину на 10%.

Сравнительный анализ реактивности регионального кровообращения на норадреналин и адреналин показал, что на 30-й день холодовой адаптации прессорные реакции артерий на адреналин возросли на 33%, а на норадреналин снизились на 21-23%. Было установлено, что эти изменения реактивности артерий – результат увеличения количества активных альфа-адренорецепторов к адреналину на 32%, при их снижении для норадреналина на 20%. Чувствительность же альфа-адренорецепторов артерий для обоих нейромедиаторов нормализовалась.

Следовательно, норадренергический тип реагирования на холодный стресс лучше обеспечивает кровоток и прогрев кожно-мышечной области, сохраняет более длительную работу мышц, снижает вероятность обморожений, но плохо то, что организм может быстро переохладиться и наступит «холодовой сон». Преобладание адреналинового реагирования на холод приведет к сильному спазму артерий, уменьшится резко периферический кровоток, уменьшится теплоотдача, поэтому организм сможет более длительное время выдерживать холодную нагрузку, в отличие от норадренергического типа реагирования, но вероятность обморожений в этом случае резко возрастает. Возможно, организм чередует норадренергический тип реагирования с адреналиновым через определенные промежутки времени, что, исходя из наших данных, будет наиболее оптимальным режимом холодовой адаптации, так как прогрев периферических тканей будет на время сменяться уменьшением теплоотдачи, поэтому должно возрасти время выживания на холоде и уменьшиться количество обморожений.

В связи с этим полученные нами данные по исследованию реактивности сердечно-сосудистой системы при различной продолжительности холодовой адаптации не только дают количественную характеристику взаимодействия рецепторов с нейромедиаторами, но и могут быть в дальнейшем основой и примером анализа других различных воздействий на организм, в том числе и при различных заболеваниях.

### **Список литературы**

1. Агаджанян Н.А., Торшин В.И. Экология человека. Избранные лекции. – М.: КРУК, 1994. – 256 с.
2. Кривошеков С.Г., Охотников С.В. Производственные миграции и здоровье человека на Севере. – Новосибирск, 2000. – 118 с.



3. Квашнина С.И. Социально-гигиенические аспекты охраны здоровья лиц, работающих по вахтово-экспедиционному методу на Крайнем Севере (на примере Тюменского Заполярья) : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1995. – 35 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 // Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 9. – С. 1220-1232.
6. Шишкина Т.Н. Система здравоохранения газодобывающей индустрии Крайнего Севера : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1998. – 38 с.
7. Hild C.M. Occupational health in Alaska: problems and potential. – Circumpolar Health 90. Whitehorse, 1990. – P. 715-718.
8. Messner T., Sihm H. Psycho-social risk factors for ischaemic heart disease among men in the subarctic area // Int J of Circumpolar Health. – 1997. – V. 56, 1-2. – P. 12-20.
9. Middaugh J.P. Implications for human health of Arctic environmental contamination // Arctic Med. Res. – 1994. – V. 53. – P. 378-383.
10. Schitzer P.G., Bender T.R. Traumatic occupational fatalities: how Alaska differs from the U.S. National Statistics. Implications for circumpolar health: Circumpolar Health 90. Proceedings of the 8th International Congress on Circumpolar Health. Whitehorse, Yukon, May 20-25, 1990 // Arctic Med Res. – 1991. – Suppl. – P. 722-726.