

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ МЫШЕЧНОЙ ГИПЕРЕМИИ ПРИ 30-ДНЕВНОЙ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ

Ананьев В.Н.<sup>1</sup>, Ананьева О.В.<sup>2</sup>, Ананьев Г.В.<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень;

<sup>3</sup>Московский педагогический государственный университет, Москва

В данной научной работе представлены механизмы регуляции при моделировании гиперемии в поперечно-полосатой мускулатуре на рецепторном уровне в процессе совершения работы у лабораторных животных (кроликов) при адаптации к низким температурам в течение 30 суток. Суть эксперимента состояла в том, что с помощью насоса, обеспечивающего неизменный объем аутоперфузии кровью через а. femoralis задней конечности подопытного объекта, изучалось изменение тонуса артерий по величинам перфузионного давления. Для этого в а. femoralis вводили в восьми различных дозировках  $\alpha_1$ -адреномиметик селективного действия норэпинефрин. Изменение  $\alpha_1$ -адренореактивности сосудов оценивали по величинам «доза – эффект» в обратных координатах Лайнуивера–Берка. Для моделирования работы мускулатуры и для достижения гиперемии применялась электромиостимуляция мускулатуры бедра и голени лабораторного животного (кролика) импульсами 5 Гц амплитудой 10 В. В ходе экспериментов впервые были получены научные данные, свидетельствующие о значительном ослаблении сосудосуживающего эффекта норэпинефрина на тонус артерий при работающих мышцах, что было результатом понижения чувствительности  $\alpha_1$ -адренорецепторов сосудов. У кроликов при тридцатидневном воздействии пониженных температур сокращение мышц приводит к еще более значительному уменьшению прессорного действия норэпинефрина на тонус артерий, что явилось результатом снижения чувствительности сосудистых  $\alpha_1$ -адренорецепторов и их количества по сравнению с контролем. Таким образом, результатом исследований явился вывод, что один из природных факторов – холод – способен значительно снижать функциональную активность адренорецепторов сосудов (артерий) в работающих скелетных мышцах.

Ключевые слова: холодная адаптация 30 дней, мышечная гиперемия, кролик, бедренная артерия, норадреналин (norepinephrine), альфа-1-адренорецепторы, электрическая стимуляция мышц

## PHYSIOLOGICAL ADRENERGIC MECHANISMS OF MUSCLE HYPEREMIA WITH A 30-DAY ADAPTATION TO THE COLD

Anan'ev V.N.<sup>1</sup>, Anan'eva O.V.<sup>2</sup>, Anan'ev G.V.<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Tyumen state medical Academy, Tyumen;

<sup>3</sup>Moscow state pedagogical University, Moscow

This research paper presents the mechanisms of regulation in the modeling of hyperemia in the striated muscles at the receptor level in the course of work in laboratory animals (rabbits) with adaptation to low temperatures for thirty days. The essence of the experiment was that using a pump that provides a constant volume of autoperfusion of blood through a. femoralis of the posterior limb of the experimental object, changes in arterial tone by perfusion pressure values were studied. For this in a. femoralis was administered in eight different dosages of  $\alpha_1$ -adrenomimetic selective norepinephrine. The change in  $\alpha_1$ -adrenoreactivity of the vessels were assessed by the values of the dose-effect in the opposite coordinate of Laynuiver–Berk. To simulate the work of muscles and to achieve hyperemia, electromyostimulation of the thigh and Shin muscles of the laboratory animal (rabbit) was used with pulses of 5 Hertz, amplitude 10V. During the experiments, for the first time scientific data were obtained, indicating a significant weakening of the vasoconstrictive effect of norepinephrine on the tone of the arteries in working muscles, which was the result of a decrease in the sensitivity of  $\alpha_1$ -adrenoceptors of vessels. Rabbits in thirty-day exposure to low temperatures, the contraction of the muscles causes a more significant reduction in the Pressor actions of norepinephrine on the tone of the arteries, which was the result of a decreased sensitivity of vascular  $\alpha_1$ -adrenergic receptors and their quantity in comparison with the control. Thus, the result of research was the conclusion that one of the natural factors as cold, can significantly reduce the functional activity of adrenoceptors of blood vessels (arteries) in working skeletal muscles.

Keywords: cold adaptation in 30 days, muscle hyperemia, rabbit, femoral artery, norepinephrine,  $\alpha_1$  -adrenergic receptors, electrical muscle stimulation.

Существует значительное количество научных публикаций, посвященных влиянию симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на тонус и регуляцию артериального русла сердечно-сосудистой системы [1]. В то же время отмечается полное отсутствие публикаций, посвященных изменениям адренореактивности артерий при мышечной гиперемии на фоне адаптации организма к холоду. А между тем научное изучение механизмов данного феномена мышечной гиперемии имеет практическое значение и представляет фундаментальный научный интерес. Известно, что около 40% массы человеческого тела составляет мускулатура; вот почему основная часть кровоснабжения и энергозатраты приходится на обеспечение функционирования поперечно-полосатой мускулатуры. В результате сосудистая система поперечно-полосатых мышц, в частности периферическое сопротивление сосудов, оказывает колоссальное влияние на механизмы регулирования работы сердечно-сосудистой системы, в том числе и на показатели артериального давления [2]. Под феноменом рабочей гиперемии мускулатуры понимают значительное увеличение в них кровотока в условиях совершения ими работы, когда происходит расширение просвета артериальных сосудов [2]. Однако основные механизмы данного явления изучены недостаточно, для их объяснения в публикациях были представлены самые различные точки зрения: повышение содержания углекислого газа, понижение парциального давления кислорода, повышение количества молочной кислоты в мышцах, совершающих работу, и так далее [3, 4]. Бесспорен тот факт, что каждый из этих регуляторных механизмов имеет определенное влияние на кровоток в мускулатуре, однако отсутствует [5–7] количественная оценка такого влияния при гиперемии мышц.

Как никогда актуальны исследования рабочей гиперемии мускулатуры в наше время, что связано с развитием у значительной части населения гиподинамии в связи с автоматизацией и компьютеризацией как на производстве [2], так и в гуманитарных профессиях. Досуг работающего населения также происходит без значительной физической активности в условиях доступности теле-, видео-, компьютерной аппаратуры. В научных работах по физиологии, терапии давно показана связь гиподинамии с нарушениями работы сердечно-сосудистой (в первую очередь) функциональной системы и других регуляторных механизмов. Например, в результате первых космических полетов выяснилось, что буквально нескольких дней гиподинамии достаточно для того, чтобы после приземления космонавт потерял способность самостоятельно передвигаться. Этого влияния гиподинамии стало возможно избежать только после введения в режим космонавтов обязательных ежедневных физических упражнений при полетах.

В Российской Федерации фиксируется [8] высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В свою очередь артериальная гипертензия занимает первое место по

смертности в ряду ССЗ в Российской Федерации по данным на начало текущего столетия [8, 9]. Так, 40% взрослого населения имеют показатели артериального давления выше 140/90 мм рт. ст. В Европе он составляет 30%; это, конечно, меньше, чем в России, но тем не менее достаточно высокий показатель. Нужно отметить, что главенствующим фактором увеличения уровня артериального давления при гипертонической болезни нужно считать так называемый [8–10] сосудистый фактор.

Как показывает анализ доступных научных публикаций, одной из новых и актуальных задач фундаментальной науки [1, 2, 8, 9], бесспорно, является исследование влияния рабочей гиперемии мускулатуры на показатели артериальной адренореактивности сосудов поперечно-полосатых мышц после адаптации к пониженным температурам. Вот почему было принято решение провести комплексное научное исследование, направленное на получение данных  $\alpha_1$ -адренореактивности в бассейне а. femoralis кролика в условиях гиперемии мускулатуры, достигнутой электромиостимуляцией при тридцатидневном периоде адаптации к пониженным температурам.

**Материал и методы исследования.** Всего в экспериментах участвовало 30 разделенных на две равновеликие группы особей (кроликов). При этом группа из 15 кроликов не подвергалась воздействию низких температур (контроль), у них проводилось определение реактивности артерий бассейна а. femoralis по 8 дозам норэпинефрина с помощью перфузионного насоса постоянной производительности без мышечного сокращения и на фоне мышечного сокращения, вызванного электростимулятором. Каждая доза норэпинефрина вводилась через 10 минут после прекращения реакции и восстановления тонуса артерий до исходного уровня по показаниям перфузионного давления. Так как последующие дозы норэпинефрина были всегда больше предыдущих, исключалось изменение реактивности рецепторов. После максимальной дозы через 10 минут вводилась минимальная доза норадреналина; если величина реакции была равна первоначальной, опыт продолжался, если нет – животное и данные не учитывались (таких кроликов было 6–8%, и у них отмечались небольшие заболевания).

Остальные особи (группа из 15 кроликов) подвергалась в течение 30 дней влиянию на протяжении 6 часов пониженной температуры окружающей среды в помещении ( $-10^{\circ}\text{C}$ ). Оставшееся время животные содержались при стандартной комнатной температуре. С завершением тридцатидневного холодого адаптационного процесса особи брали в острый опыт, который проводился по схеме (как в контрольной группе).

Наркотизация подопытных животных достигалась гексеналом (дозировка 30 мг/кг), с целью предотвращения коагуляции крови использовался гепарин (1000 единиц на 1 кг веса). Для опыта произведено выделение кожно-мышечного препарата задней конечности путем

перевязки всех артерий, кроме *a. femoralis*, через которую насосом кровь подавалась в бассейн бедренной артерии, датчик давления подключался к выходу насоса. Сокращение артерий от норадреналина бассейна бедренной артерии вело к увеличению перфузионного давления. Так как насос качал постоянный объем крови, датчик регистрировал увеличение давления, по величине увеличения давления судили о функциональной активности адренорецепторов. Величина изменения уровня давления фиксировалась датчиком и через АЦП отправлялась для обработки и хранения на персональном компьютере. Мы совершали инъекции Norepinephrine компании «Sigma – Aldrich Corporation» (норадреналина) в *arterial femoralis* в восьми различных дозировках. Моделирование рабочей гиперемии мускулатуры осуществлялось с применением электромиостимуляции при частоте тока 5 Гц и электрическом напряжении 10 В импульсом прямоугольной формы длительностью 5 мс. Дозировки норадреналина при этом были идентичны таковым для группы без электромиостимуляции.

В результате мы получали значения чувствительности и числа активных в данный момент артериальных адренорецепторов благодаря применению графического метода оценки в двойных обратных координатах Лайнуивера–Берка [1, 15]. Далее производилась статистическая обработка по Стьюденту полученных данных.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Инъекции норадреналина, как видно на графике (рис. 1), в условиях гиперемии мускулатуры на каждую из восьми дозировок приводили к менее интенсивному вазоконстрикторному эффекту артерий нижней конечности.



Рис. 1. Значения повышения в группе контроля давления перфузии артерий *femorales* (ромбы, линия сверху) и по достижении гиперемии мускулатуры (квадраты, линия снизу). Ось абсцисс: дозировки норадреналина в мкг/кг (Y). На оси ординат отмечено увеличение величин давления перфузии (мм рт. ст.) в ответ на инъекции норадреналина в состоянии гиперемии мускулатуры ( $P < 0,05$ )

Чтобы выявить возможный максимум эффекта сужения сосудов ( $P_m = 172$  мм рт. ст.) при введении наибольшей из представленных дозировок норадреналина, была графически произведена экстраполяция построения обратного значения  $1/P_m$ , что отслеживается по графику (рис. 2), с применением выражения в двойных обратных координатах зависимости в паре «доза – эффект» по методике Лайнуивера–Берка. Найденная величина достигается при вовлечении 100% всего пула  $\alpha$ -1-адренорецепторов артерий *femorales*. При этом, так как была отмечена идентичность данного значения в контроле и опыте по достижении гиперемии мускулатуры, правомерно утверждение об отсутствии разности в числе активных  $\alpha$ -1-адренорецепторов как до, так и при наступлении состояния гиперемии мускулатуры.

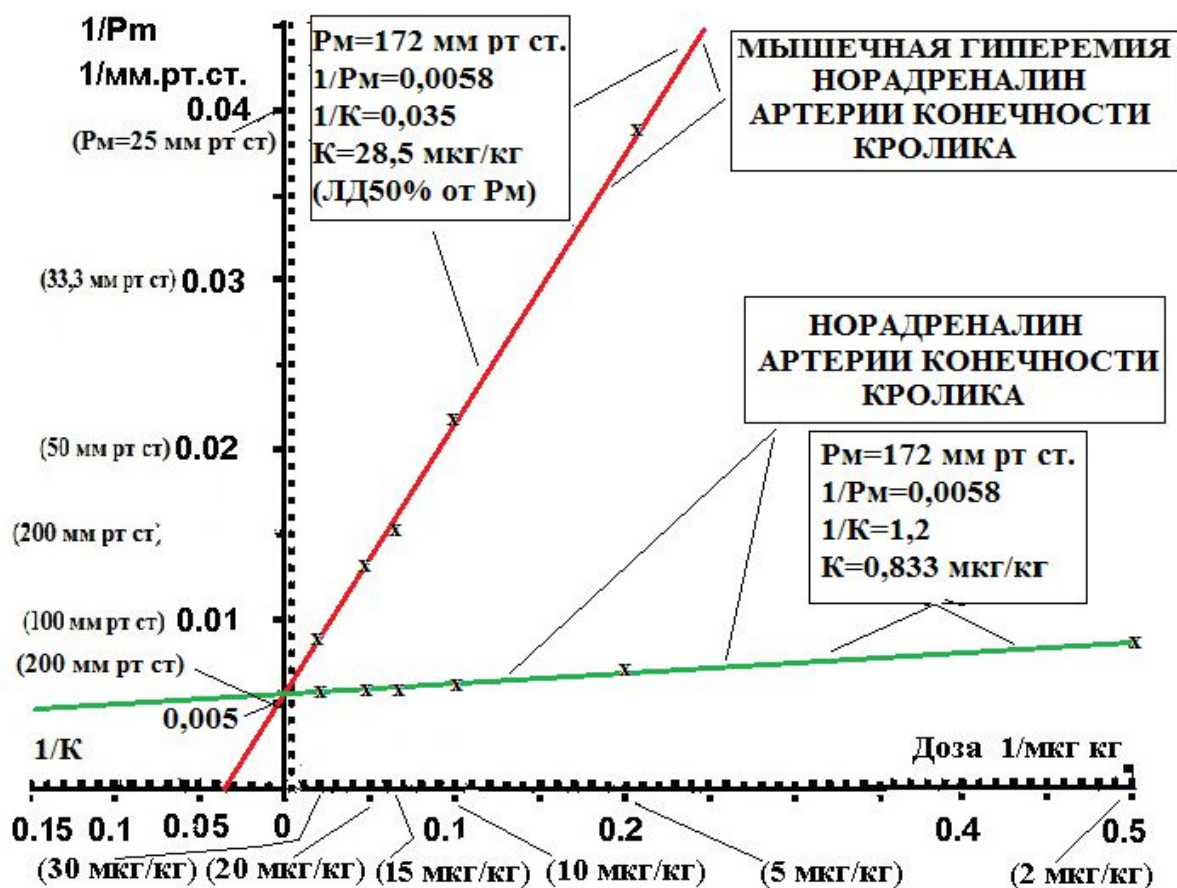


Рис. 2. Сосудистая реактивность  $\alpha$ -1-адренорецепторов в ответ на инъекции повышающихся дозировок норадреналина в контроле и при мышечной гиперемии.

Построение в двойных обратных координатах по методике Лайнуивера–Берка. Ось абсцисс: дозировки норадреналина в обратных значениях  $1/\text{Доза}$ . Ось ординат: увеличение

давления перфузии (обратные значения  $1/P_t$ ) в  $1/\text{мм рт. ст.}$  в ответ на инъекции  
норадреналина

В таблице 1 представлены данные статистического анализа действия 8 доз норадреналина на тонус артерий задней конечности у 15 кроликов в контроле и во время работы мышц при их электростимуляции, что моделировало рабочую мышечную гиперемия.

Таблица 1

Данные статистического анализа 1

СРЕДНИЕ ВЕЛИЧИНЫ (N=15) ПОВЫШЕНИЕ ПЕРФУЗИОННОГО ДАВЛЕНИЯ В (мм.рт.ст.) В АРТЕРИЯХ ЗАДНЕЙ КОНЕЧНОСТИ КРОЛИКА ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНО ВОСЬМИ ВОЗРАСТАЮЩИХ ДОЗ (мкг/кг) НОРАДРЕНАЛИНА ПРИ МЫШЕЧНОЙ ГИПЕРЕМИИ ПО СРАВНЕНИЮ С КОНТРОЛЕМ (БЕЗ ГИПЕРЕМИИ)								
ДОЗА N	.5 У/кг	1 У/кг	2 У/кг	5 У/кг	10 У/кг	15 У/кг	20 У/кг	30 У/кг
1	2.625	4.95	10.7	28.25	47	58.75	68	82.75
2	2.5	5.85	12.5	26	43	50	68	77.5
3	3.625	6.6	11.6	25.25	45	75	75.5	100.25
4	3.5	6.3	8.3	25.25	38	55	71	91.5
5	2.75	6.3	11.9	25.25	52	61.25	72.5	88
6	3	6.45	11.3	23.75	50	48.75	63.5	79.25
7	2.75	5.7	10.1	28.25	36	71.25	80	86.25
8	3.75	6	11.3	26	49	63.75	69.5	89.75
9	2.5	6.3	11	33.5	43	57.5	72.5	88
10	3	5.55	11.3	18.5	47	58.75	69.5	96.75
11	2.5	6.75	10.4	23	52	60	71	82.75
12	2.375	5.55	11.3	27.5	44	60	71	82.75
13	3.125	5.4	11.6	28.25	43	65	75.5	95
14	3.625	6.9	8.8	26.75	42	53.75	69.5	95
15	3.375	5.4	12.8	24.5	44	61.25	68	84.5
M=	3	6	11	26	45	60	71	88
+m	.12	.14	.31	.84	1.19	1.81	1.01	1.72
S=	.47	.56	1.2	3.25	4.62	7.03	3.92	6.68
--- ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ СОСЕДНИХ ДОЗ ( p < 0.05 ) и вер.ош.% ---								
Вер	3	6	11	27	47	63	73	91
Низ	2	5	10	24	42	56	68	84
tф=		15.89	14.62	16.76	13.02	6.9	5.29	8.5
вер.ош%=	0	0	0	0	0	0	0	0
ДОСТОВЕРНОСТЬ ОТЛИЧИЯ РЕАКЦИЙ ПРИ МЫШЕЧНОЙ ГИПЕРЕМИИ И КОНТРОЛЕ НА НОРАДРЕНАЛИН (ВЕРОЯТ.ОШИБКИ % и ВЕЛИЧИНА t-ФИШЕРА)								
tф=	42.05	44.78	42.51	50.97	38.76	23.46	47.74	30.17
ош%=	0	0	0	0	0	0	0	0
+-%=-	96	94	91	83	72	64	57	48
--- СРЕДНИЕ ВЕЛИЧИНЫ КОНТРОЛЬ ПЕРФУЗ.ДАВЛЕНИЕ НА ДОЗЫ НОРАДРЕНАЛИНА								
M2=	65	94	122	148	159	163	165	167
--- СРЕДНИЕ ВЕЛИЧИНЫ И ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ (p < 0.05) В КОНТРОЛЕ (БЕЗ ГИПЕРЕМИИ, БЕЗ ХОЛОДА)								
M2=	65	94	122	148	159	163	165	167
Вер	68	98	127	152	164	171	168	171
Низ	61	89	116	143	153	154	161	162

Примечание. M – среднее арифметическое, +m – ошибка средней арифметической, S – среднеквадратическое отклонение, tф – критерий Фишера, из него определяется вер.ош% различия контроля с опытом.

По диаграммам можно сделать заключение (рис. 1, 2), что одно лишь уменьшение чувствительности  $\alpha$ -1-адренорецепторов (значения  $1/K=1,2$ ; в группе животных контроля, значения  $1/K=0,035$  в состоянии гиперемии мускулатуры) к норадреналину привело к снижению его влияния на периферические артериальные сосуды, что выразилось в общем понижении артериальной реактивности к медиатору в состоянии гиперемии мускулатуры. Снижение чувствительности адренорецепторов при достижении состояния гиперемии мускулатуры является одним из важнейших механизмов контроля артериального тонуса. По результатам опытов выявилась закономерность снижения вазоконстрикторного эффекта по достижении гиперемии мускулатуры, что ведет за собой понижение артериального давления. Мы своими исследованиями доказали, что для профилактики и лечения гипертонической болезни так важна умеренная физическая активность, которая уменьшает сократительное действие норэпинефрина на артерии работающих мышц.

Число активных рецепторов не изменилось по достижении рабочей мускульной гиперемии, но при этом отмечено значительное уменьшение их чувствительности.

На следующих графиках (рис. 3, 4) видны результаты опытов при тридцатидневной адаптации особей к пониженным температурам и изменение значений артериальной реактивности в ответ на инъекции норадреналина при наступлении гиперемии мускулатуры и вне таковой.

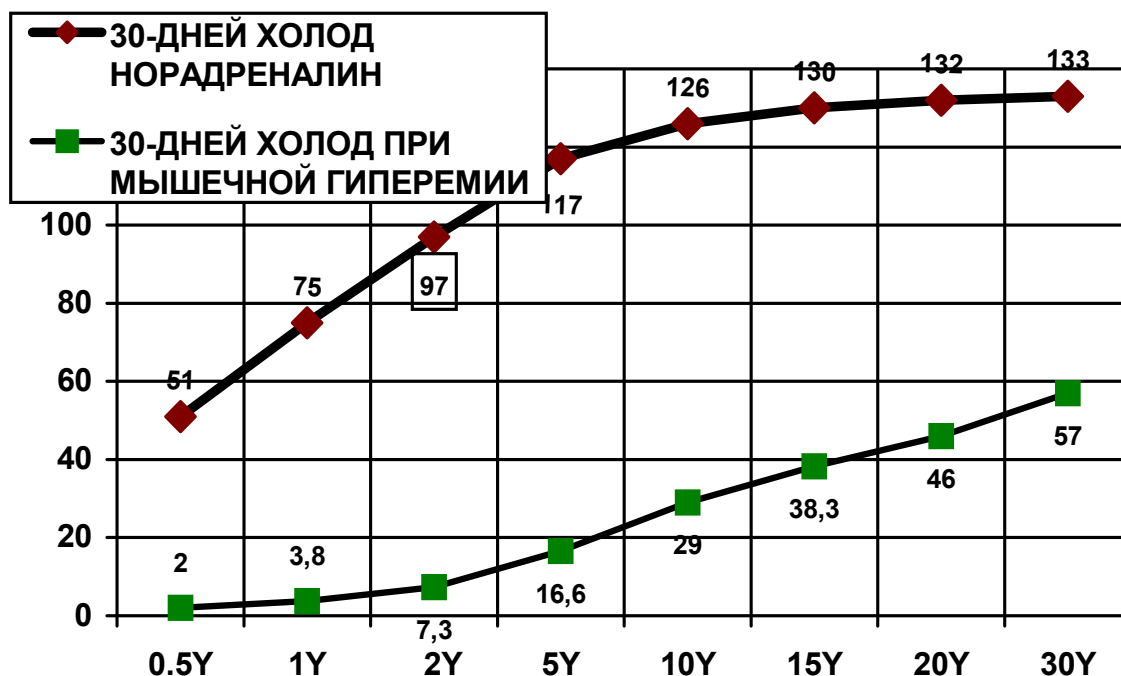


Рис. 3. Кролики после 30-дневного воздействия низких температур. Первая группа – без гиперемии мускулатуры (линия сверху с ромбами), вторая группа – опыты при достижении гиперемии мускулатуры (линия внизу с квадратами). Ось абсцисс: дозировки норадреналина

в мкг/кг (Y). Ось ординат: увеличение показателя давления перфузии (мм рт. ст.) в ответ на инъекции норадреналина. Достоверность разницы значений ( $P < 0,05$ ) ответа на каждую из восьми дозировок норадреналина в условиях гиперемии мускулатуры и без нее

Инъекции норадреналина (рис. 3) перед забором крови насосом у кроликов в дискретных возрастающих дозировках после адаптации к пониженным температурам без электромиостимуляции и с электромиостимуляцией (смоделирована гиперемия мускулатуры) влекли за собой увеличение значений давления перфузии в результате возбуждения  $\alpha$ -1-адренорецепторов с вазоконстрикторным эффектом (табл. 2, рис. 3).

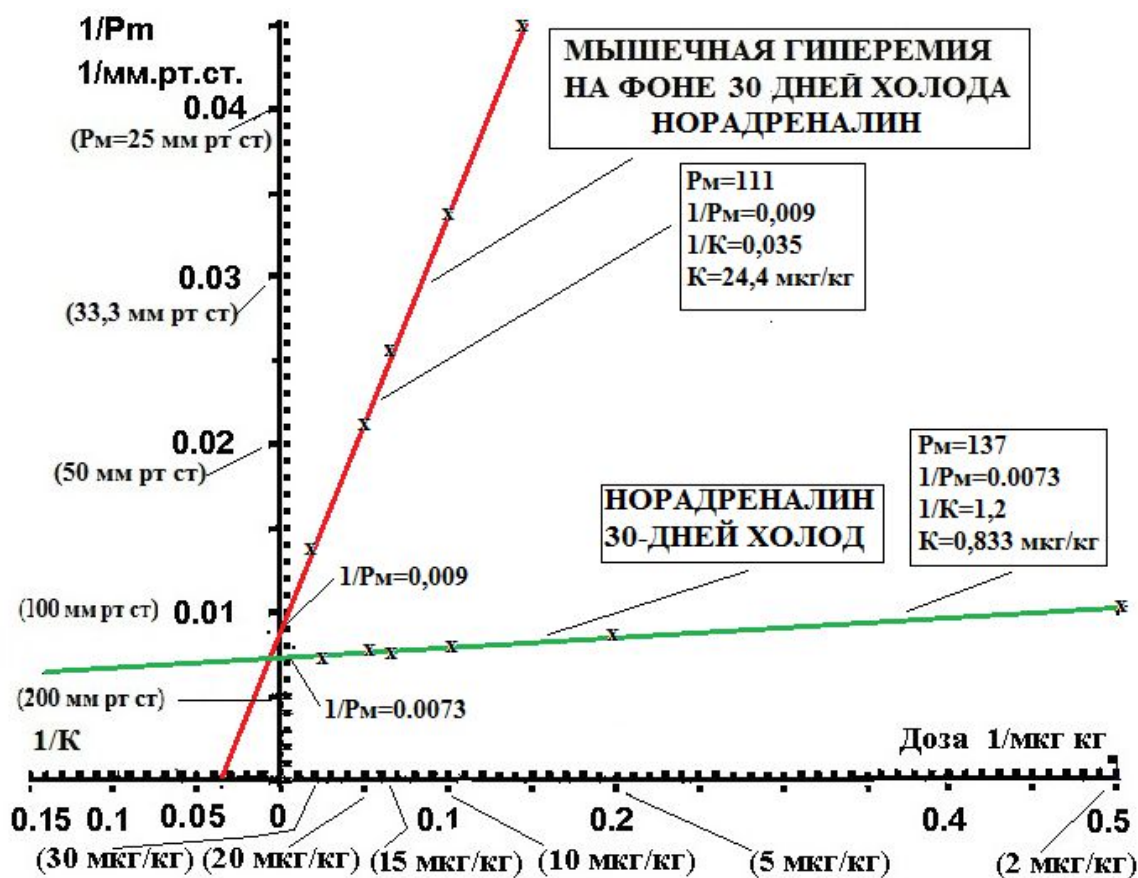


Рис. 4. Опытная группа кроликов при наступлении тридцатого дня холодого воздействия и контрольная группа без холода. Изучено изменение реактивности артериальных  $\alpha$ -1-адренорецепторов в ответ на инъекции дискретных дозировок норадреналина по достижении состояния гиперемии мускулатуры и без такового с применением построения в двойных обратных координатах по методике Лайнуивера–Берка. Ось абсцисс: дозировка нейромедиатора (обратное значение  $1/\text{Доза}$  в  $1/(\text{мкг}/\text{кг})$  для внутриартериальной инъекции. Ось ординат: увеличение давления перфузии (обратное значение  $1/P_m$ , в  $1/\text{мм рт. ст.}$ )



## Данные статистического анализа 2

СРЕДНИЕ ВЕЛИЧИНЫ (N=15) ПОВЫШЕНИЕ ПЕРФУЗИОННОГО ДАВЛЕНИЯ В (мм.рт.ст.) В АРТЕРИЯХ ЗАДНЕЙ КОНЕЧНОСТИ КРОЛИКА ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНО ВОСЬМИ ВОЗРАСТАЮЩИХ ДОЗ (мкг/кг) НОРАДРЕНАЛИНА ПРИ МЫШЕЧНОЙ ГИПЕРЕМИИ ПО СРАВНЕНИЮ С КОНТРОЛЕМ (БЕЗ ГИПЕРЕМИИ) НА ФОНЕ 30 ДНЕЙ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ								
ДОЗА	.5	1	2	5	10	15	20	30
N	У/кг	У/кг	У/кг	У/кг	У/кг	У/кг	У/кг	У/кг
1	1.7	3.1	7.1	18.1	30.5	37.3	44	53.25
2	1.6	3.7	8.3	16.6	27.5	30.3	44	49.5
3	2.5	4.2	7.7	16.1	29	50.3	49	65.75
4	2.4	4	5.5	16.1	23.75	34.3	46	59.5
5	1.8	4	7.9	16.1	34.25	39.3	47	57
6	2	4.1	7.5	15.1	32.75	29.3	41	50.75
7	1.8	3.6	6.7	18.1	22.25	47.3	52	55.75
8	2.6	3.8	7.5	16.6	32	41.3	45	58.25
9	1.6	4	7.3	21.6	27.5	36.3	47	57
10	2	3.5	7.5	11.6	30.5	37.3	45	63.25
11	1.6	4.3	6.9	14.6	34.25	38.3	46	53.25
12	1.5	3.5	7.5	17.6	28.25	38.3	46	53.25
13	2.1	3.4	7.7	18.1	27.5	42.3	49	62
14	2.5	4.4	5.9	17.1	26.75	33.3	45	62
15	2.3	3.4	8.5	15.6	28.25	39.3	44	54.5
M=	2	3.8	7.3	16.6	29	38.3	46	57
+m	0.1	0.1	0.2	0.56	0.89	1.45	.67	1.23
S=	.37	.37	.8	2.17	3.47	5.63	2.61	4.77
- ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ СОСЕДНИХ ДОЗ (p < 0.05) и вер.ош.%---								
Вер	2	3	7	17	30	41	47	59
Низ	1	3	6	15	27	35	44	54
tφ=		13.32	15.37	15.57	11.73	5.44	4.8	7.83
вер.ош% = 0		0	0	0	0	0	0	0
ДОСТОВЕРНОСТЬ ОТЛИЧИЯ РЕАКЦИЙ ПРИ МЫШЕЧНОЙ ГИПЕРЕМИИ И КОНТРОЛЕ НА НОРАДРЕНАЛИН ПОСЛЕ 30 ДНЕЙ ХОЛОДА (ВЕРОЯТ.ОШИБКИ % и t-ФИШЕРА)								
tφ=	49.83	58	57.2	43.46	42.63	23.43	56.98	32.71
ош% = 0	0	0	0	0	0	0	0	0
+-% = -97	-95	-93	-86	-77	-71	-66	-58	
- СРЕДНИЕ ВЕЛИЧИНЫ ДАВЛЕНИЯ НА ДОЗЫ НОРАДРЕНАЛИНА ПОСЛЕ 30 ДНЕЙ ХОЛОДА								
M2=	51	75	97	117	126	130	132	133
- СРЕДНИЕ ВЕЛИЧИНЫ И ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ (p < 0.05) НА НОРАДРЕНАЛИН ПОСЛЕ 30 ДНЕЙ ХОЛОДА БЕЗ МЫШЕЧНОЙ ГИПЕРЕМИИ								
M2=	51	75	97	117	126	130	132	133
Вер	53	77	100	121	130	137	134	137
Низ	48	72	93	112	121	122	129	128

Вместе с тем повышение дозировок норадреналина закономерно повышало вазоконстрикторную реакцию, что влекло за собой увеличение давления перфузии в регионе *arterial femoralis*. Таким образом, по результатам исследований можно сделать вывод о том, что без электромиостимуляции мускулатуры эффект в результате инъекций восьми дозировок норадреналина наблюдался каждый раз более интенсивно, чем при его введении по достижении состояния гиперемии мускулатуры (табл. 2, рис. 3).

При наступлении тридцатого дня холодого воздействия (рис. 1, 3) вазоконстрикторный эффект в результате инъекций норадреналина (при различных дозировках) артерий нижних конечностей снизился, если сравнивать с животными из

группы, не подвергающейся холодovому воздействию. На рисунке 4 отмечены полученные данные в парах параметров «доза – эффект» с использованием методики построения в двойных обратных координатах по Лайнуверу–Берку, что позволяет выявить физиологические контрольные механизмы вариаций реактивности артериальных адренорецепторов в условиях гиперемии мускулатуры вследствие адаптации к пониженным температурам.

Таким образом, проведенные эксперименты с уверенностью доказали (рис. 3, 4) значительное уменьшение вазоконстрикторного действия норадреналина на регион перфузии *arterial femoralis* во всех представленных дозировках после адаптации к пониженным температурам окружающей среды. При этом установлено, что расширение артерий в состоянии гиперемии мускулатуры после электромиостимуляции вызвано существенным снижением чувствительности (1/К)  $\alpha$ -1-артериальных адренорецепторов (рис. 4) – в 34,3 раза. При этом состояние гиперемии мускулатуры приводит к снижению числа (Pm) артериальных  $\alpha$ -1-адренорецепторов артерий со значения Pm=137 мм рт. ст. после адаптации к низким температурам до Pm=111 мм рт. ст. при гиперемии мускулатуры, то есть в 1,23 раза. На тридцатый день воздействия низких температур и наступления адаптации к ним отмечено существенное уменьшение вазоконстрикторного эффекта норадреналина в условиях гиперемии мускулатуры в результате снижения в 34,3 раза чувствительности (1/К)  $\alpha$ -1-адренорецепторов к норадреналину, при этом, однако, число (Pm)  $\alpha$ -1-адренорецепторов уменьшилось при гиперемии мускулатуры не так выражено (в 1,23 раза)

В серии опытов по изучению артериальной реактивности в ответ на восемь повышающихся доз норадреналина у кроликов, подвергнутых воздействию пониженных температур в течение тридцати дней, впервые показано, что достоверно (при  $P < 0,05$ ) рабочая гиперемия мышц существенно снижает вазоконстрикторный эффект от инъекций норадреналина при всех дозировках. Отмечена интенсификация кровообращения в функционирующих мышцах по сравнению с мускулатурой в покое. С использованием методики Лайнувера–Берка для физиологического анализа данного явления с построением графиков в двойных обратных координатах по парам параметров «доза – эффект» было доказано понижение чувствительности  $\alpha$ -1-адренорецепторов в 34,3 раза (1/К) по достижении состояния гиперемии мускулатуры в сравнении с опытами без таковой. При этом число Pm=111 мм рт. ст. активных в данный момент  $\alpha$ -1-адренорецепторов уменьшилось в 1,23 раза при гиперемии мускулатуры в сравнении с числом Pm=137 мм рт. ст., зафиксированным без гиперемии мускулатуры. Так, при каждой из исследованных доз норадреналина кровообращение усилено при гиперемии мускулатуры, что было вызвано снижением именно числа  $\alpha$ -1-адренорецепторов при достижении состояния

гиперемии мускулатуры. Адаптационно-эволюционный смысл данного явления заключается в том, что после тридцати дней адаптации к пониженным температурам окружающей среды теплопродукция возрастает настолько, что имеется возможность увеличить интенсивность периферического кровообращения, что усиливает прогревание периферических тканей и увеличивает эффективность работы мускулатуры.

### **Выводы**

Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что после тридцатидневной адаптации к низким температурам имеется возможность более эффективно совершать интенсивную мышечную работу в условиях холода, даже при высокой концентрации норадреналина в крови. Наши исследования позволяют сделать заключение о том, что уже на тридцатый день холодовой адаптации функциональная активность  $\alpha$ -1-адренорецепторов претерпевает значительные модификации в функционирующих мышцах, при этом меняются как число активных адренорецепторов, так и их чувствительность.

### **Список литературы**

1. Агаджанян Н.А., Жвавый Н.Ф., Ананьев В.Н. Адаптация человека к условиям Крайнего Севера. М.: Крук, 1998. 240 с.
2. Аринчин Н.И., Борисевич Г.Ф. Микронасосная деятельность скелетных мышц при их растяжении. Мн.: Наука и техника, 1986. 112 с.
3. Hirai D.M., Copp S.W., Ferguson S.K. Neuronal nitric oxide synthase regulation of skeletal muscle functional hyperemia: exercise training and moderate compensated heart failure. Nitric Oxide. 2018. V. 74. P. 1-9. DOI: 10.1016/j.niox.2017.12.008.
4. Ray C.J., Marshall J.M. Nitric oxide (NO) does not contribute to the generation or action of adenosine during exercise hyperaemia in rat hindlimb. J. Physiol. 2009. V. 587(Pt 7). P. 1579-1591. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.163691.
5. Mortensen S.P. Response to: control of muscle exercise hyperaemia: are the mechanisms found in transition. Exp. Physiol. 2015. V. 100(4). P. 375-376.
6. Mortensen S.P., Saltin B. Regulation of the skeletal muscle blood flow in humans. Exp. Physiol. 2014. V. 99(12). P. 1552-1558.
7. Piknova B. et al. Nitrate as a source of nitrite and nitric oxide during exercise hyperemia in rat skeletal muscle. Nitric Oxide. 2016. V. 55. P. 54-61.
8. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь — основная причина, определяющая сердечнососудистую заболеваемость и смертность в стране // Терапевт. арх. 2003. №9. С.31-36.

9. Шарипова Г.Х. Особенности поражения органов мишеней у больных артериальной гипертонией в зависимости от наличия и отсутствия метаболического синдрома: автореф. ... дис. док. мед. наук. Москва, 2009. 40 с.
10. Sinkler S.Y., Fernando C.A., Segal S.S. Differential  $\alpha$ -adrenergic modulation of rapid onset vasodilatation along resistance networks of skeletal muscle in old versus young mice. *J. Physiol.* 2016. V.594(23). P. 6987-7004.