**АДРЕНОРЕАКТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ МЫШЕЧНОГО КРОВОТОКА ПРИ ХОЛОДОВОЙ АДАПТАЦИИ**

***Ананьев Владимир Николаевич,*** *доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник*

*(ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва)*

***Ананьев Георгий Владимирович,*** *аспирант*

*(Московский педагогический государственный университет)*

***Прокопьев Николай Яковлевич,*** *доктор медицинских наук, профессор*

*(Тюменский государственный университет)*

***Гуртовой Елисей Сергеевич,***

*студент*

*(Тюменский государственный медицинский университет)*

***Аннотация.*** *В статье показано, что усиление кровотока при сокращении мышц осуществляется в результате временной блокады альфа-адренорецепторов артерий. Авторами доказано, что такой механизм регуляции гемодинамики позволяет усилить кровоток в работающих мышцах, при этом, не изменяя кровоток в неработающих мышцах. После 30 дней моделирования холодовой адаптации кроликов механизм усиления кровотока в работающих мышцах сохранился, изменив количественные характеристики.*

***Ключевые слова:*** *адаптация к холоду, кролик, артерии конечности, рабочая мышечная гиперемия, адреналин, адренорецепторы.*

**Актуальность исследования.** Регуляция артериального кровотока в работающих мышцах при дозированной физической нагрузке обеспечивает их повышенную работоспособность. Усиление кровотока в работающих мышцах способствует снижению артериального давления и является одним из важнейших механизмов регуляции и нормализации системного артериального давления [22, 23]. этот механизм регуляции кровотока в работающих мышцах был назван как рабочая мышечная гиперемия [6**, 7**], в иностранной печати он более известен как функциональный симпатолизис [21, 24]. Адреналин как нейромедиатор симпатической нервной системы [15] играет значительную роль в регуляции обменных процессов в организме человека, особенно в чрезвычайных ситуациях и стрессах [5, **13**].

При адаптации к холоду адреналин способствует усилению выработки тепла, животные с поврежденной симпатической нервной системой не адаптируются к холоду и погибают достаточно быстро при низких температурах [3].

При мышечной работе усиливается секреция адреналина из надпочечников в кровь, где адреналин, возбуждая, альфа-адренорецепторы артерий вызывает их доз зависимое сокращение, тем самым уменьшая кровоток в мышцах. Следует отметить, что в работающих мышцах адреналин, как и норадреналин, значительно уменьшают своё прессорное действие, механизм которого до наших исследований был не известен [2, 4, 6, 20].

Проведенные в России исследования показали, что проживание в районах с холодным климатом ведет к напряжению адаптационных механизмов, способствует возникновению риска различных, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний [12, 16, 17]. Исследованиям процессов адаптации человека к климатическим условиям, в том числе к холоду, в нашей стране уделяется огромное внимание [1, 9**, 10, 18**]. При этом убедительно доказано, что человеком плохо переносится период незавершенной адаптации, который длится примерно от 1 дня до 15-20 дней действия холода [2, 3]. В этот период могут беспокоить боли в области сердца, головные боли, бессонница, повышение артериального давления и другие симптомы нарушения здоровья [1, 12]. После 25-30 дня адаптации к холоду у людей происходит полная адаптация к холоду, так как исчезают все симптомы болезней, которые отмечались до 20 дня холода, а также нормализовались и клинические анализы [1].

Необходимо подчеркнуть, что механизмы функционального симпатолизиса еще до конца не исследованы, при этом выдвигаются различные гипотезы его регуляции [21, 22, 24]. В связи с тем, что значительная часть территории России расположена в холодном климате, возникает научный вопрос действия рабочей мышечной гиперемии в условиях адаптации организма человека к холоду. Отметим, что научно обоснованных публикаций отечественных и иностранных учёных, содержащих исследования рабочей мышечной гиперемии при адаптации человека к холоду, практически нет.

**Цель исследования**: изучение адренореактивности периферических артериальных сосудов к нейромедиатору адреналину в артериях сокращающихся мышц до и после 30 дней адаптации к холоду.

**Методы исследования.** Исследования проведены на 30 кроликах самцах (основная группа) массой тела от 2,5 до 3,5 кг под общим обезболиванием с соблюдением ГОСТ 33216–2014 – «Правила лабораторных работ с грызунами и кроликами» и статьи 20 закона «Об обращении с животными». Контрольную группу составили также 30 кроликов, содержавшиеся при температуре окружающей среды (+)18-220 С в течение 30-и дней [20]. Адаптация к холоду проводилось ежедневно [11, 14] по 6 часов в охлаждающей камере при температуре (-)100 C, в остальное время кролики находились при температуре (+)18-220 С. Такой режим адаптации к холоду примерно соответствовал режиму адаптации людей к холоду при вахтово-экспедиционной работе на Севере (6 часов работа на холоде, остальное время в помещении). Исследовали системное давление и сосудистую ответную реакцию препарата кожно-мышечной области задней конечности при перфузии кровью этого же животного с помощью насоса постоянной производительности. Рабочую мышечную гиперемию моделировали с помощью электростимулятора, что обеспечивало сокращение мышц. Адреналин в восьми дозах вводили внутриартериально перед входом насоса. Изменения системного давления и перфузионного давления в артериях конечности регистрировали электроманометром фирмы Motorola MPX5100DP и после преобразования 12-разрядным АЦП (ADS-1286) регистрировали компьютером и одновременно записывали самописцем. Количественная оценка реактивности рецепторов проводилась в двойных обратных координатах Лайниувера-Берка [14, 19, 20].

**Результаты исследования и обсуждение.** Введение адреналина в различных возрастающих дозах в бедренную артерию (рис. 1) перед насосом у кроликов на фоне 30 дней холода до и на фоне мышечной гиперемии вызывало повышение перфузионного давления за счет возбуждения прессорных постсинаптических адренорецепторов. На фоне электростимуляции мышц при мышечной гиперемии прессорное действие адреналина было намного меньше, чем без мышечной гиперемии. Холодовая адаптация у кроликов приводила к тому, что прессорное действие адреналина на артерии при мышечной гиперемии усилилось и было на все дозы больше, чем у кроликов без холода. У кроликов после холодовой адаптации на фоне мышечной гиперемии на все дозы адреналина достоверно (р<0,05) была меньше прессорная реакция артерий, чем без мышечной гиперемии.

Отметим, что при дозе вводимого адреналина 0,5 мкг/кг в перфузируемую собственной кровью насосом постоянного расхода (6 мл/мин) бедренную артерию у животных после 30 дней холода давление увеличилось на 110 мм рт. ст. от исходного уровня, у кроликов после 30 дней холода на фоне мышечной гиперемии только на 7 мм. рт ст. Мы сделали вывод, что во время мышечной гиперемии прессорное действие адреналина (на дозу 0,5 мкг/кг) уменьшилось в 15,7 раза.

**Рис. 1.** Все животные после 30-дневной холодовой адаптации, одна группа животных на фоне мышечной рабочей гиперемии. По оси ординат: повышение перфузионного давления в мм. рт ст. на адреналин до и на фоне мышечной гиперемии. По оси абсцисс: дозы адреналина в мкг/кг (Y) при внутриартериальном введении (р<0.05).

При дозе адреналина 1 мкг/кг (30 дней холода) давление возросло на 160 мм рт. ст., а во время мышечной гиперемии увеличилось только на 14 мм рт. ст., то есть было в 11,4 раз меньше. При дозе адреналина 15 мкг/кг (30 дней холода) давление возросло на 278 мм рт. ст., а добавление электростимуляции мышц при мышечной гиперемии привело к тому, что давление в артериях увеличилось только на 133 мм рт. ст., то есть стало в 2,1 раза меньше. При дозе адреналина 20 мкг/кг (30 дней холода) давление возросло на 282 мм рт. ст., а во время мышечной гиперемии увеличилось только на 156 мм рт. ст., то есть стало в 1,8 раза меньше. При дозе адреналина 30 мкг/кг (30 дней холода) давление возросло на 286 мм рт. ст., а во время мышечной гиперемии увеличилось на 187 мм рт. ст., то есть было в 1,53 раза меньше.

Анализ прессорной реакции артерий на адреналин на фоне 30 дней адаптации к холоду при мышечной гиперемии показал, что при низких дозах адреналина мышечная гиперемия намного сильнее угнетала прессорную реакцию артерий, чем на высокие дозы адреналина. Так, если на низкие дозы адреналина при мышечной гиперемии прессорная реакция артерий стала в 15,7 раза меньше, то на высокую дозу (30 мкг/кг) мышечная гиперемия уменьшала сокращение артерий только в 1,53 раза.

Такие изменения реактивности артерий на возрастающие дозы адреналина после 30 дней холода при мышечной гиперемии могут иметь под собой механизмы изменения чувствительности и количества активных альфа-адренорецепторов артерий. Для определения чувствительности и количества альфа-адренорецепторов артерий данные доза-эффект представляются в двойных координатах Лайниувера-Берка где графически и математическим методом определяются характеристики рецепторов – их чувствительность и количество активных адренорецепторов.



**Рис. 2.** Изменение реактивности альфа-адренорецепторов артерий к различным дозам адреналина в двойных обратных координатах Лайниувера-Берка без и на фоне мышечной гиперемии. По оси абсцисс: обратная величина дозы адреналина (1/Доза в 1/(мкг/кг). По оси ординат: обратная величина (1/Рм) повышения перфузионного давления в (1/мм рт. ст.) (P<0.05).

Анализ механизмов взаимодействия адреналина с адренорецепторами артерий доза-эффект в двойных обратных координатах (рис. 2) Лайниувера-Берка показал, что это было обусловлено снижением чувствительности (1/К) альфа-1-2-адренореактивности артерий при мышечной гиперемии в 24 раз по сравнению с теми же артериями мышц без гиперемии (1/К=1.2 без гиперемии, 1/К=0,05 при мышечной гиперемии (р<0,05). Количество же активных альфа-1-2-адренорецепторов после рабочей гиперемии (Рм=312,5 мм рт. ст.) на адреналин возросло мало, всего на 18 мм рт. ст., что достоверно не отличалось (р>0,05), по сравнению без гиперемии (Рм=294 мм рт. ст.). Потому, количество альфа-1-2-адренорецепторов артерий до и после гиперемии на фоне 30 дней холода было равно, и только за счет уменьшенной чувствительности этих рецепторов на низкие дозы адреналина кровоток при гиперемии увеличен, при больших дозах адреналина начинает приближаться к кровотоку без гиперемии.

Мы считаем, что на 30 день холода теплопродукция достаточна и адреналин выполняет функцию резервного, спасающего от переохлаждения гормона симпатической системы. При сильном холоде организм должен сохранять тепло и большие дозы адреналина (чем сильнее холод, тем больше концентрация в крови адреналина) сокращают артерии сильнее, чем при низких дозах, что способствует сохранению тепла тела.

**Выводы.** Проведенное исследование у кроликов на фоне 30 дневной холодовой адаптации реактивности артерий на 8 возрастающих доз адреналина впервые показало, что мышечная рабочая гиперемия достоверно (р<0,05) значительно уменьшает прессорное действие на адреналин на все исследуемые дозы. Это приводило к усилению кровотока в работающих мышцах, по сравнению с не работающими мышцами. Физиологический анализ механизмов данного исследования параметров доза-эффект в двойных координатах Лайниувера-Берка показал, что это было обусловлено снижением чувствительности (1/К) альфа-адренореактивности артерий при мышечной гиперемии в 24 раза по сравнению с теми же артериями мышц без гиперемии. Количество же активных альфа-адренорецепторов после рабочей гиперемии (Рм=312,5 мм рт. ст.) на адреналин достоверно не отличалось от контроля.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Агаджанян Н.А., Петрова П.Г. Человек в условиях Севера. – М.:<КРУК>, 1996. – 208с.
2. **Ананьев В.Н.** [**Реактивность системного и регионарного кровообращения к адреналину и норадреналину**](https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17866365) **//**[**Фундаментальные исследования**](https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=33744151)**.** – **2012.**– [**№ 4-1**](https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=33744151&selid=17866365)**.** – **С. 13-17.**
3. Ананьев В.Н. Холодовая адаптация и адренорецепторы // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 11. – С. 8-11;
4. **Ананьев В.Н., Ипполитов И.В., Ананьева О.В.** [**Влияние бета-адреноблокаторов на прессорное действие адреналина после 10 дней адаптации к холоду**](https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16445727) **//**[**Естественные и технические науки**](https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=33663799)**.** – **2011.**– [**№ 3 (53)**](https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=33663799&selid=16445727)**.** – **С. 147-150.**
5. **Ананьев В.Н., Прокопьев Н.Я., Ананьев Г.В.** [**Влияние длительной холодовой адаптации на адренореактивность сердечно-сосудистой системы**](https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49712764) **// Актуальные проблемы физической культуры и спорта в системе высшего образования: Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием.** – **Омск, 19 мая 2022 года.** – **С. 92-97.**
6. **Ананьев В.Н., Прокопьев Н.Я., Ананьев Г.В., Ананьева О.В., Гуртовой Е.С.** [**Реактивность к адреналину артерий при рабочей мышечной гиперемии на фоне незавершенной холодовой адаптации**](https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42859291) **//**[**Естественные и технические науки**](https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=42859270)**.** – **2020.**– [**№ 2 (140)**](https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=42859270&selid=42859291)**.** – **С. 108-113.**
7. **Ананьев В.Н., Прокопьев Н.Я., Ананьев Г.В., Гуртовой Е.С., Ананьева О.В.** [**Физиологические адренергические механизмы влияния рабочей мышечной гиперемии на регуляцию системного артериального давления**](https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41044682) **//**[**Естественные и технические науки**](https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=41044671)**.** – **2019.**– [**№ 6 (132)**](https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=41044671&selid=41044682)**.** – **С. 62-66.**
8. **Ананьев В.Н., Прокопьев Н.Я., Ананьева О.В., Ананьев Г.В., Гуртовой Е.С.** [**Механизмы разнонаправленного действия адреналина и норадреналина на системное артериальное давление и региональные артерии при адаптации к холоду**](https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49348925) **//**[**Естественные и технические науки**](https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=49348905)**.** – **2022.**– [**№ 7 (170)**](https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=49348905&selid=49348925)**.** – **С. 110-116.**
9. **Выхованец Ю.Г., Тетюра С.М., Андреев Р.Н., Черняк А.Н., Габараева З.Г., Выхованец Т.А.** [**Влияние климатических факторов на функциональное состояние системы кровообращения человека**](https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49734785) **//**[**Архив клинической и экспериментальной медицины**](https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=49734779)**.** – **2022.** – **Т. 31.**– [**№ 2**](https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=49734779&selid=49734785)**.** – **С. 138-143.**
10. **Груздева А.Ю., Яковлев М.Ю., Датий А.В.** [**Влияние климатических условий на организм человека**](https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38591436) **//**[**Вестник восстановительной медицины**](https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=38591430)**.** – **2019.**– [**№ 3 (91)**](https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=38591430&selid=38591436)**.** – **С. 25-28.**
11. Корниш-Боуден Э. Основы ферментативной кинетики. – М. Мир, 1979. – 280 с.
12. Кривощеков С.Г., Охотников С.В. Производственные миграции и здоровье человека на Севере. – Новосибирск, 2000. – 118 с.
13. **Мамажанова З.К., Юлдашева С.Л., Абдуллаева К.А.** [**Изучение баланса адреналина и норададреналина при развитии артериальной гипертензии у работников, склонных к стрессу**](https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49941319) **//**[**Экономика и социум**](https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=49941160)**.** – **2022.**– [**№ 11-1 (102)**](https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=49941160&selid=49941319)**.** – **С. 730-733.**
14. Манухин Б.Н. Анализ лиганд-рецепторных взаимодействий на уровне от молекулярного до организменного // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т.86. – № 9. – C. 1220-1232.
15. Маслов Л.Н., Вычужанина Е.А. [Роль симпато-адреномедуллярной системы в адаптации к холоду](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26012107/)// Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2015 – Февраль; 101(2). – С. 145-162. PMID: 26012107
16. [Мельцер А.В.](https://www.elibrary.ru/author_items.asp?refid=716774061&fam=%D0%9C%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D1%86%D0%B5%D1%80&init=%D0%90+%D0%92), [Полякова Е.М.](https://www.elibrary.ru/author_items.asp?refid=716774061&fam=%D0%9F%D0%BE%D0%BB%D1%8F%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%B0&init=%D0%95+%D0%9C) Оценка комбинированного профессионального риска при выполнении трудовых операций на открытой территории в холодный период года // Профилактическая и клиническая медицина. – 2019. – № 3 (72). – С. 4-12.
17. Нарутдинов Д.А., Рахманов Р.С., Богомолова Е.С., Разгулин С.А., Потехина Н.Н. [Оценка риска здоровью по показателям холодового воздействия на территориях региона с различными типами климата](https://elibrary.ru/item.asp?id=47188350) //[Медицина труда и экология человека](https://elibrary.ru/contents.asp?id=47188341). – 2021. – [№ 3 (27)](https://elibrary.ru/contents.asp?id=47188341&selid=47188350). – С. 109-123.
18. **Салтыкова М.М.** [**Основные физиологические механизмы адаптации человека к холоду**](https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28969039) **//**[**Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова**](https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=34471643)**.** – **2017.** – **Т. 103.**– [**№ 2**](https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=34471643&selid=28969039)**.** – **С. 138-151.**
19. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. – Волгоград: Из-во "Семь ветров". – 1999. – 640 с.
20. Anan'ev V.N., Kichikulova T.P., Manukhin B.N. [Alpha- and beta-adrenergic blood pressure response of the rabbit hind limb vessels during cold adaptation.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11103311/) // Dokl Biol Sci. 2000 Sep-Oct; 374: 448-451. PMID: 11103311
21. Heinonen I. [Muscle-specific functional sympatholysis in humans.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24487247/) //Exp Physiol. 2014. Feb; 99(2): 344-345. PMID 24487247.
22. Horst J., Møller S., Kjeldsen S.A.S., Wojtaszewski J.F.P., Hellsten Y., Jepps T.A. [Functional sympatholysis in mouse skeletal muscle involves sarcoplasmic reticulum swelling in arterial smooth muscle cells.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34851043/) //Physiol Rep. 2021 Dec; 9(23): e15133. doi: 10.14814/phy2.15133
23. [Joyner M.J](https://www.elibrary.ru/author_items.asp?refid=861973868&fam=Joyner&init=M+J)., [Casey D.P.](https://www.elibrary.ru/author_items.asp?refid=861973868&fam=Casey&init=D+P) Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological // [Physiol Rev](https://www.elibrary.ru/contents.asp?titleid=6925" \o "Physiological Reviews). 2015. 95(2). Р. 549-601.
24. Segal S.S. [Enhanced functional sympatholysis through endothelial signalling in healthy young men and women.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27976390/) //J Physiol. 2016 Dec 15; 594(24): 7149-7150. doi: 10.1113/JP273454.PMID: 27976390

**Контактная информация:**

Прокопьев Николай Яковлевич

625048, л. Холодильная, дом 116, кв. 28. Г. Тюмень.

Pronik44@mail.ru

**Огромное спасибо за возможность сотрудничества!**