

Адренорецепторные механизмы функционального симпатолизиса в регуляции регионального кровотока на эпинефрин на фоне 5-дневной холодовой адаптации

В.Н. Ананьев¹, Г.В. Ананьев², В.И. Торшин³, О.В. Ананьева⁴

¹Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Россия;

²АО «ФАРМСТАНДАРТ», Россия;

³Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия;

⁴Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. При сокращении мышц в них увеличивается кровоток в десятки раз благодаря механизмам симпатолизиса. Однако отсутствуют исследования, которые бы количественно описывали влияние эпинефрина на альфа-адренорецепторы артерий при симпатоллизисе на фоне 5-дневной холодовой адаптации.

Цель. Исследовать влияние 5-дневной холодовой адаптации на адренореактивность артериальных сосудов мышц при симпатоллизисе на разные дозы эпинефрина.

Материалы и методы. Исследование проведено в четырёх группах кроликов: контрольная группа (N1, n=20); группа симпатоллизиса (N2, n=15) с электростимуляцией мышц (частота 5 Гц, напряжение 10 В, L= 5 мс) для индукции симпатоллизиса; группа холодовой адаптации (N3, n=15) после 5-дневной экспозиции в климатической камере (-10°C, 6 ч/сут); группа кроликов с сочетанием пяти дней холодовой адаптации и индукции симпатоллизиса (N4, n=15). У всех кроликов через бедренную артерию после перевязки всех анастомозов насосом постоянного расхода перфузировали кровью артерии мышц конечности. После введения восьми доз эпинефрина (0,5–30 мкг/кг) по реакции «доза-эффект» анализировали адренореактивность артерий конечности в двойных обратных координатах Лайниувера-Берка. Это позволило определить количество активных адренорецепторов (R_m), и их чувствительность (1/K_m) к эпинефрину.

Результаты. Симпатоллизис после пяти дней холодовой адаптации (N4) был на все дозы эпинефрина намного меньше, чем без холода (N2), что доказывало уменьшение кровотока в работающих мышцах при симпатоллизисе на фоне холода. Анализ этого механизма в двойных обратных координатах Лайниувера-Берка выявил при симпатоллизисе после холода увеличение количества активных α-адренорецепторов (в 1,407 раза или на 40,7%) до R_m=312,5 мм рт. ст. по сравнению с R_m=222 мм рт. ст. при симпатоллизисе без холода. Одновременно после холода (N4) при симпатоллизисе увеличилась чувствительность (1/K_m) в 1,632 раза (на 63,2%) альфа-адренорецепторов к эпинефрину до 1/K_m=0,08 по сравнению от величины 1/K_m=0,049 при симпатоллизисе без холода (N2). Полная нивелировка симпатоллизиса после холода при 30 мкг/кг эпинефрина подтверждает критическую роль дозозависимой фармакокинетики регуляции тонуса артерий в условиях холодового стресса.

Заключение. Полученные данные позволяют сделать следующее заключение: симпатоллизис на фоне пяти дней холода сохраняется, но в меньшей степени, чем симпатоллизис без холода. Усиление адренергической вазоконстрикции после пяти дней холода оптимизирует теплосбережение, но снижает кровоток в работающих мышцах, что лимитирует физическую работоспособность. Обнаруженные механизмы объясняют феномен “ранней холодовой астении” у лиц с краткосрочной арктической экспозицией, характеризующейся снижением толерантности к физическим нагрузкам при сохранении базового гемодинамического гомеостаза.

Ключевые слова: кролики; 5-дневная холодовая адаптация; эпинефрин; адренорецепторы артерий; симпатоллизис; электростимуляция мышц.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Ананьев В.Н., Ананьев Г.В., Торшин В.И., Ананьева О.В. Адренорецепторные механизмы функционального симпатоллизиса в регуляции регионального кровотока на эпинефрин на фоне 5-

Рукопись поступила: 02.04.2025

Рукопись одобрена: 22.04.2025

Опубликована online: 02.06.2025

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International License

© Эко-Вектор, 2025

Adrenoreceptor Mechanisms of Functional Sympatholysis in the Regulation of Regional Blood Flow to Epinephrine During a 5-Day Cold Adaptation

Vladimir N. Ananov¹, Georgy V. Ananov², Vladimir I. Torshin³, Olga V. Ananova⁴

¹ Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

² Pharmstandard JSC, Moscow, Russia;

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

⁴ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: During muscle contraction, blood flow in the working muscles increases tens of times due to the mechanisms of sympatholysis. However, there are no studies that would quantitatively describe the effect of epinephrine on arterial alpha-adrenergic receptors during sympatholysis against the background of 5-day cold adaptation.

AIM: Objective. To study the effect of five-day cold adaptation on the adrenoreactivity of muscle arterial vessels during sympatholysis to different doses of epinephrine.

MATERIALS AND METHODS: Material and methods. The experiments were carried out in 4 groups of rabbits. Control group (N1, n = 20) of rabbits. Sympatholysis group (N2, n = 15): electrical stimulation of muscles (frequency 5 Hz, voltage 10 V, L = 5 ms) to induce sympatholysis. Cold adaptation group (N3, n = 15) after 5-day exposure in a climatic chamber (-10 °C, 6 h / day). Group (N4, n=15): combination of 5 days of cold adaptation with sympatholysis. In all rabbits, the limb muscles were perfused with blood through the femoral artery after ligation of all anastomoses using a constant-flow pump. After the introduction of 8 doses of epinephrine (0.5–30 µg/kg), the adrenoreactivity of the limb arteries was analyzed using the dose-effect reaction in double inverse Lineweaver–Burk coordinates. This allowed us to determine the number of active adrenoreceptors (Pm) and the sensitivity (1/Km) of adrenoreceptors to epinephrine.

RESULTS: Sympatholysis after 5 days of cold adaptation (N4) was much less for all doses of epinephrine than without cold (N2), which proved a decrease in blood flow in the working muscles during sympatholysis against the background of cold. Analysis of this mechanism in double inverse Lineweaver–Burk coordinates revealed an increase in the number of active α-ARs (by 1.407 times or 40.7%) to Pm=312.5 mmHg during sympatholysis after cold with Pm=222 mmHg during sympatholysis without cold. At the same time, after cold (N4) during sympatholysis, the sensitivity (1/Km) of alpha-adrenoreceptors to epinephrine increased by 1.632 times (by 63.2%) to 1/Km=0.08 from the value of 1/Km=0.049 during sympatholysis without cold (N2). Complete leveling of sympatholysis after cold with 30 µg/kg epinephrine confirms the critical role of dose-dependent pharmacokinetics of arterial tone regulation under cold stress conditions.

CONCLUSION: Conclusion. The obtained data allow us to draw the following conclusion: sympatholysis against the background of 5 days of cold persists, but was less than sympatholysis without cold. Increased adrenergic vasoconstriction after 5 days of cold optimizes heat conservation, but reduces blood flow in the working muscles, which limits physical performance. The discovered mechanisms explain the phenomenon of "early cold asthenia" in individuals with short-term arctic exposure,

characterized by a decrease in tolerance to physical activity while maintaining basic hemodynamic homeostasis.

Keywords: rabbits; 5-day cold adaptation; epinephrine; arterial adrenoreceptors sympatholysis; muscle electrical stimulation.

TO CITE THIS ARTICLE:

Ananев VN, Ananев GV, Torshin VI, Ananёva OV. Adrenoreceptor Mechanisms of Functional Sympatholysis in the Regulation of Regional Blood Flow to Epinephrine During a 5-Day Cold Adaptation. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2024;31(11):XX-XX. DOI: 10.17816/humeco678047 EDN: IQWL0U

Received: 02.04.2025

Accepted: 22.04.2025

Published online: 02.06.2025

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License

© Eco-Vector, 2025

ОБОСНОВАНИЕ

Проблема кратковременной адаптации человека к условиям Европейского Севера, несмотря на значительное число проведенных исследований, сохраняет актуальность. Особенно важными являются исследования тех групп населения, чья деятельность связана с физической нагрузкой в условиях холода (вахтовые работники, спортсмены).

Состояние физического здоровья человека определяется его способностью выполнять физическую работу в различных условиях внешней среды [1–4]. Главным механизмом, обеспечивающим эффективное выполнение мышечной деятельности, является увеличение сердечного выброса, артериального давления, увеличение перфузии жизненно важных органов при локальной вазодилатации активно работающих мышц (функциональный симпатолитизис) [5, 6]. Локальную вазодилатацию вызывают вещества, высвобождаемые из скелетных мышц, эндотелия сосудов и эритроцитов, а остальные феномены – активацией симпатической нервной системы и модуляцией активности α 1-адренорецепторов, что подчеркивает роль катехоламинов (норадреналина и адреналина) как ключевых медиаторов симпатической регуляции [5–7].

На Севере человек адаптируется прежде всего к холоду, сужение периферических сосудов является адекватной реакцией на воздействие низких температур. Известно, что даже кратковременное воздействие холода индуцирует значительное повышение уровня катехоламинов в плазме крови [8]. Исследования адаптации к холоду демонстрируют вариабельность методологических подходов: от краткосрочных лабораторных экспозиций (1–5 воздействий в течение 1 дня) до многолетнего естественного воздействия в условиях арктического климата [9–11]. Например, при ежедневных погружениях в холодную воду (14°C, 120 мин) в течение пяти дней у испытуемых наблюдалось снижение кожной температурной реакции на холод по сравнению с контрольной группой [11]. Привыкание к холоду характеризуется быстрым снижением рефлекторных болевых ощущений и холодового дискомфорта, что отмечается уже после 1–2 экспозиций [12–14]. Тогда как физиологические адаптационные изменения (снижение вазоконстрикторных реакций, задержка возникновения дрожи) развиваются в течение 3–11 повторных воздействий [15–19]. Интересно, что метаболические сдвиги, включая переход от дрожи к недрожательному термогенезу, наблюдаются после 3–6-го погружения, что может свидетельствовать о пороговом характере адаптационных процессов [14, 20–24].

Однако системные ограничения сердечного выброса обуславливают необходимость селективного перераспределения кровотока, преимущественно в критически задействованные мышечные группы [25]. Функциональный симпатолитизис, или рабочая мышечная гиперемия, обеспечивает увеличение перфузии активных мышц с 2–8 мл/мин/100 г в покое до более 100 мл/мин/100 г при нагрузке [6, 26]. Современные данные свидетельствуют о сохранении эффектов функционального симпатолитизиса в течение 10 мин после прекращения физической нагрузки, что имеет потенциальное значение для регуляции артериального давления в постнагрузочном периоде [27].

В контексте холодовой адаптации особый интерес представляет роль симпатической нервной системы и её медиаторов. Установлена прямая корреляция между интенсивностью холодового

воздействия и повышением концентрации норэпинефрина и эpineфрина в крови [8]. Однако остаются неисследованными вопросы динамики адренореактивности сосудов на фоне краткосрочной холодовой адаптации. Существующие работы преимущественно фокусируются на длительной адаптации (месяцы/годы), тогда как актуальность изучения кратковременных адаптационных периодов (5–7 дней) обусловлена их частотой в повседневной жизни (спортивные мероприятия, профессиональная деятельность, туризм).

Цель исследования: Изучить влияние 5-суточной холодовой адаптации на адренореактивность артериальных сосудов мышц к эpineфрину при функциональном симпатоллизисе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования выполнены на кроликах-самцах ($n=65$) массой 2,5–3,5 кг. Животные содержались в виварии в стандартных условиях (температура $22 \pm 1^\circ\text{C}$, 12-часовой световой цикл) с обеспечением свободного доступа к воде и корму. Для индукции наркоза использовали внутривенное введение гексенала (30 мг/кг). Антикоагулянтную терапию обеспечивали гепарином (1000 МЕ/кг, в/в). После наркоза выполнена канюлизация бедренной артерии с последующей перевязкой коллатеральных анастомозов для изоляции перфузионного бассейна. Перфузию артерий скелетных мышц конечности осуществляли через бедренную артерию насосом постоянного расхода 6–8 мл/мин (модель ПН-2) с установкой начального перфузионного давления на уровне 110–115 мм рт. ст. Эpineфрин вводили в бедренную артерию конечности перед насосом в следующих дозах: 0,5,-; 1,0,-; 2,-; 5,-; 10,-; 15,-; 20 и 30 мкг на 1 кг веса животного.

Животные рандомизированы в 4 группы: контрольная группа (N1, $n=20$) – интактные животные без вмешательства; группа симпатоллизиса (N2, $n=15$) – с электростимуляцией мышц (частота 5 Гц, напряжение 10 В, длительность импульса 5 мс) для индукции функционального симпатоллизиса (функциональной рабочей гиперемии); группа холодовой адаптации (N3, $n=15$) – 5-дневная экспозиция в климатической камере (-10°C , 6 ч/сут); комбинированная группа (N4, $n=15$) – сочетание холодовой адаптации и электростимуляции.

Адренореактивность оценивали методом дозозависимого введения эpineфрина (Sigma-Aldrich) в бедренную артерию перед насосом в восьми возрастающих дозах (0,5–30 мкг/кг). Изменение перфузионного давления регистрировали на выходе насоса датчиком MPX5100DP (Motorola) и записывали на компьютер с параллельной записью на самописец TZ4620 (Line Recorder).

Дозозависимые кривые анализировали в двойных обратных координатах ($1/D$, $1/P_m$) Лайниувера-Берка [28–31], где P_m (максимальный прессорный ответ, пропорциональный количеству активных адренорецепторов) – обратная величина отрезка на оси ординат; чувствительность адренорецепторов ($1/K_m$) – отрезок на оси абсцисс, откуда K_m (константа Михаэлиса) – доза, вызывающая 50% эффект от P_m . Линейная регрессия выполнена методом наименьших квадратов. Величина фармакологического эффекта была прямо пропорциональна концентрации комплексов «лекарственное вещество-рецептор». Максимальный эффект происходит при оккупации 100% адренорецепторов [30].

Статистическую обработку распределения проверяли критериями Шапиро-Уилка ($p > 0,1$) и Колмогорова-Смирнова ($p > 0,15$). Межгрупповые сравнения оценивали парным t -критерием Стьюдента. Данные представлены как $M \pm m$. Данные считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ адренореактивности артерий скелетных мышц в контрольной группе (N1, $n=20$) выявил статистически значимое различие ($p < 0,01$) снижения прессорного действия всех восьми доз эpineфрина на артерии конечности при симпатоллизисе (N2, $n=15$); (табл. 1, рис. 1). При анализе результатов по Лайниувера-Берку максимальный прессорный ответ (P_m) в обеих группах оставался одинаковым: $222,0 \pm 6,7$ мм рт. ст. (в группе N1) и $222,0 \pm 7,5$ мм рт. ст. (в группе N2) ($p < 0,05$). Однако параметр чувствительности α -адренорецепторов ($1/K_m$) при симпатоллизисе продемонстрировал 24,3-кратное снижение: с $1,2 \pm 0,04$ (в N1) до $0,049 \pm 0,0016$ (в N2), что подтверждено анализом дозозависимых кривых в координатах Лайниувера-Берка (рис. 2) и характеризовалось конкурентным типом ингибирования реакции медиатор-рецептор.

Пятисуточная (5-ДХА) холодовая адаптация (N3, $n=15$) усилила вазоконстрикторный ответ на эpineфрин во всем диапазоне доз (1,0–30 мкг/кг), за исключением минимальной дозировки (0,5

мкг/кг), где различия с контрольной группой (N1) не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). В комбинированной группе (N4, $n=15$) сочетание (5-ДХА) и симпатолитизиса привело к достоверному ($p < 0,05$) усилению адренергического ответа по сравнению с группой N2, что свидетельствует о нивелирующем влиянии холодовой экспозиции на механизмы функциональной гиперемии. Полученные данные позволяют заключить следующее: физиологический симпатолитизис реализуется через модуляцию чувствительности α -адренорецепторов без изменения их количества, краткосрочная холодовая адаптация (5 дней) потенцирует адренергическую вазоконстрикцию, ограничивая резервы рабочей гиперемии.

Введение эpineфрина в дозе 0,5 мкг/кг животным с (5-ДХА, N3) индуцировало повышение перфузионного давления на $84,0 \pm 1,2$ мм рт. ст. относительно исходного уровня. В комбинированной группе (N4) аналогичная доза вызвала увеличение давления лишь на $11,0 \pm 0,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), что соответствует 7,64-кратному снижению вазоконстрикторного ответа после холода при индукции симпатолитизиса (см. рис. 1). При дозе 2 мкг/кг различие между группами сохранилось: $P_m = 181,0 \pm 1,5$ мм рт. ст. (N3) и $42,0 \pm 0,7$ мм рт. ст. (N4; $p < 0,05$), демонстрируя 4,31-кратное подавление реакции. Аналогичная тенденция наблюдалась в диапазоне доз 5–30 мкг/кг. Например, при максимальной дозе (30 мкг/кг) перфузионное давление в группе N3 достигло $282,0 \pm 2,5$ мм рт. ст., тогда как в N4 — $220,0 \pm 3,0$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), что свидетельствует о 1,28-кратном снижении эффективности симпатолитизиса после холодовой адаптации (см. табл. 1, рис. 1).

Анализ кривых «доза–эффект» в координатах Лайнуивера-Берка выявил 15-кратное снижение чувствительности α -адренорецепторов ($1/K_m = 0,08 \pm 0,003$) в группе N4 при симпатолитизисе после 5-ДХА по сравнению с контролем (N1, $1/K_m = 1,2 \pm 0,04$; $p < 0,001$). Действие 5-дневной адаптации (N4) к холоду не изменило количество адренорецепторов при симпатолитизисе и без него. Это доказывают результаты опытов, где количество рецепторов (P_m) достоверно не изменилось, — $P_m = 312,5 \pm 11,0$ мм рт. ст. (N4) при симпатолитизисе после холода и $P_m = 294,0 \pm 9,0$ мм рт. ст. после холода (N3; $p > 0,05$); (см. рис. 2), что показано в координатах Лайнуивера-Берка и продемонстрировало конкурентный тип ингибирования реакции медиатор-рецептор.

Краткосрочная холодовая адаптация потенцирует десенситизацию α -адренорецепторов ($1/K_m$) в условиях функционального симпатолитизиса, преимущественно за счёт модуляции аффинности рецептор-лигандного взаимодействия ($1/K_m$ чувствительности адренорецепторов).

Наблюдаемая дозозависимая динамика (7,64-кратное снижение ответа при 0,5 мкг/кг и 1,28-кратное — при 30 мкг/кг) указывает на конкурентный характер ингибирования, что согласуется с моделью частичного агонизма.

В ходе исследования, проведённого на кроликах после 5-дневной холодовой адаптации, было выявлено, что симпатолитизис, то есть увеличение кровотока в работающих мышцах (N4), происходит преимущественно за счёт снижения чувствительности ($1/K_m$) альфа-адренорецепторов артериальных сосудов сокращающихся мышц. Однако 5-ДХА существенно снижает симпатолитизис (N4) по сравнению с группой животных, не подвергавшихся холодовой адаптации (N2).

Из полученных данных можно сделать вывод, что после пяти дней холодовой адаптации при работе мышц будет наблюдаться значительно меньший кровоток, что не позволит выполнять физические нагрузки, особенно интенсивные, на уровне, сопоставимом с контролем.

Снижение резерва функциональной гиперемии (симпатолитизиса) после 5-ДХА может лимитировать толерантность к физическим нагрузкам *in vivo* за счёт нарушения перфузионно-метаболического баланса.

При увеличении дозы эpineфрина с 5 мкг/кг до 30 мкг/кг указанная закономерность сохранялась. После 5-дневной адаптации к холоду (N4) сужение артерий у кроликов при симпатолитизисе было менее выраженным, чем без симпатолитизиса (N3).

После 5-дневной адаптации к холоду при дозе эpineфрина 30 мкг/кг перфузионное давление повысилось (N3) на $282,0 \pm 2,5$ мм рт. ст., а при симпатолитизисе (N4) — на $220 \pm 3,0$ мм рт. ст., что в 1,28 раза меньше ($p < 0,05$).

Анализ прессорной реакции артерий на введение эpineфрина на фоне 5-дневной адаптации к холоду при симпатолитизисе (N4) выявил, что при низких дозах эpineфрина симпатолитизис значительно сильнее подавлял прессорную реакцию артерий по сравнению с высокими дозами. Если при введении низких доз эpineфрина (0,5 мкг/кг) прессорная реакция артерий снижалась в 7,64 раза, то при введении высокой дозы (30 мкг/кг) симпатолитизис вызывал лишь 1,28-кратное уменьшение сокращения артерий (см. табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование впервые предоставляет количественную оценку изменений реактивности α -адренорецепторов (α -AR) артерий скелетных мышц в условиях функционального симпатолизиса при 5-дневной адаптации к холоду. В отличие от предыдущих работ, фокусирующихся на физиологических проявлениях симпатолизиса [5–7], нами применён метод двойных обратных координат Лайнуивера-Берка, позволивший выявить 24,3-кратное снижение аффинности рецепторов ($1/K_m$) к эпинефрину при сохранении их количества (P_m) (см. рис. 2). Это подтверждает гипотезу о ключевой роли десенситизации α -AR, а не их даунрегуляции (изменения количества адренорецепторов), в механизмах функциональной мышечной гиперемии.

Анализ литературы выявил пробел в исследованиях краткосрочных адаптационных процессов. Хотя временные рамки холодовой адаптации широко варьируют (от 1 дня до нескольких лет) [11, 13, 14], большинство работ посвящено долгосрочным эффектам (>30 дней). Наши данные о 5-суточной экспозиции (-10°C) согласуются с клиническими наблюдениями за вахтовыми работниками, у которых кардиоваскулярные и нейровегетативные нарушения (ортостаз, аритмии, нарушение сна) достигают пика на 3–10-е сут, нивелируясь к 20–30-му дню [32]. Однако в отличие от этих исследований, акцентирующих системные реакции, наша работа впервые демонстрирует, что даже незавершённая фаза адаптации (5 сут) критически модулирует локальные механизмы регуляции тонуса артерий через изменение адренореактивности.

Полученные результаты имеют аспекты новизны. Это дозозависимая динамика: 7,64-кратное подавление вазоконстрикторного ответа при низких дозах эпинефрина ($0,5 \text{ мкг/кг}$) и 1,28-кратное - при высоких (30 мкг/кг), что требует пересмотра классических моделей симпатолизиса. Временная специфика: сравнение с данными после 30-суточной адаптации [30, 31] показывает, что 5-дневная экспозиция индуцирует переходное состояние, при котором компенсаторные механизмы (например, активация α -AR) ещё не сформированы.

Пятисуточная холодовая адаптация нарушает баланс между метаболическими потребностями мышц и адренергической регуляцией, снижая резерв функциональной гиперемии. Это объясняет клинические наблюдения ограничения толерантности к нагрузкам в ранние сроки адаптации [32] и подчёркивает необходимость фармакологической коррекции α -адренергического соотношения в экстремальных условиях.

В нашей работе мы использовали для оценки адренореактивности артерий восьми доз эпинефрина при фармакокинетическом и фармакодинамическом методе анализа, включая анализ в двойных обратных координатах Лайнуивера-Берка. Другие исследователи не проводили подобных опытов, не изучали симпатолизис после 5 дней холодовой адаптации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Краткосрочная (5 дней) адаптация к холоду увеличила количество прессорных адренорецепторов (P_m) артерий и снизила их чувствительность ($1/K_m$) к эпинефрину. После 5-ДХА (N_4) симпатолизис на фоне введения всех доз эпинефрина был намного ($p < 0,05$) меньше, чем у неадаптированных к холоду животных (N_2). Это свидетельствует об уменьшении кровотока в работающих мышцах при симпатолизисе после адаптации к холоду. Анализ полученных данных в двойных обратных координатах Лайнуивера-Берка выявил, что при симпатолизисе у адаптированных к холоду кроликов (N_4) происходит увеличение количества активных α -AR (в 1,407 раза или на 40,7%) до $P_m = 312,5 \text{ мм рт. ст.}$ по сравнению с $P_m = 222 \text{ мм рт. ст.}$ при симпатолизисе (N_2) без холода. Одновременно после 5 дней адаптации к холоду (N_4) при симпатолизисе увеличилась чувствительность ($1/K_m$) в 1,632 раза (на 63,2%) альфа-адренорецепторов к эпинефрину до $1/K_m = 0,08$ по сравнению с величиной $1/K_m = 0,049$ при симпатолизисе у не адаптированных к холоду животных (N_2).

Полученные данные позволяют сделать заключение, что усиление адренергической вазоконстрикции после адаптации к холоду оптимизирует теплосбережение, но снижает перфузионный резерв работающих мышц, что потенциально лимитирует физическую работоспособность. Обнаруженные механизмы объясняют феномен “ранней холодовой астении” у лиц с краткосрочной арктической экспозицией, характеризующейся снижением толерантности к нагрузкам при сохранении базового гемодинамического гомеостаза.

Перспективой использования результатов работы является изучение роли α -адренергических рецепторов в компенсации выявленного дисбаланса, а также поиск фармакологических модуляторов, способных восстановить перфузионно-метаболическое соответствие в условиях незавершённой холодовой адаптации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.Н. Ананьев — подготовка первого варианта статьи, работа над её улучшением, частичный статистический анализ, подготовка таблицы и графиков; Г.В. Ананьев, О.В. Ананьева — работа с базой данных, статистические расчёты, работа над текстом статьи; В.И. Торшин — улучшение текста статьи, утверждение окончательного варианта для направления в редакцию. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведения исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источники финансирования. Работа поддержана программой фундаментальных исследований ГНЦ РФ — ИМБП РАН (тема FMFR-2024-0038).

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. V.N. Anan'ev prepared the first version of the article, worked to improve it, carried out partial statistical analysis, prepared tables and graphs; G.V. Anan'ev and O.V. Anan'eva worked with the database, carried out statistical calculations, and worked on the text of the article; V.I. Torshin worked to improve the text of the article and approved the final version for submission to the editor. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, conduct of the study, and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Funding sources. The work was supported by the fundamental research program of the State Scientific Center of the Russian Federation — Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences (topic FMFR-2024-0038).

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. In creating this work, the authors did not use previously published information

Data availability statement. The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, and no new data was collected or created.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This paper was submitted to the journal on an unsolicited basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers, a member of the editorial board, and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Voronkov NS, Popov SV, Naryzhnaya NV, et al. Effect of cold adaptation on the state of cardiovascular system and cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury. *Iran Biomed J.* 2024;28(2&3):59-70. doi: 10.61186/ibj.3872.
2. Wakabayashi H, Sakaue H, Nishimura T. Recent updates on cold adaptation in population and laboratory studies, including cross-adaptation with nonthermal factors. *J Physiol Anthropol.* 2025;44(1):7. doi: 10.1186/s40101-025-00387-6.
3. Haman F, Souza SCS, Castellani JW, et al. Human vulnerability and variability in the cold: Establishing individual risks for cold weather injuries. *Temperature (Austin).* 2022;9(2):158–195. doi: 10.1080/23328940.2022.2044740

4. Ocobock C. Cold adaptation: An unfinished agenda v2.0. *Am J Hum Biol.* 2024;36(3):e23937. doi: 10.1002/ajhb.23937
5. DeLorey DS, Clifford PS. Does sympathetic vasoconstriction contribute to metabolism: Perfusion matching in exercising skeletal muscle? *Front Physiol.* 2022;13:980524. doi: 10.3389/fphys.2022.980524
6. Dulaney CS, Heidorn CE, Singer TJ, McDaniel J. Mechanisms that underlie blood flow regulation at rest and during exercise. *Adv Physiol Educ.* 2023;47(1):26-36. doi: 10.1152/advan.00180.2022.
7. Simpson LL, Hansen AB, Morales G, et al. Adrenergic control of skeletal muscle blood flow during chronic hypoxia in healthy males. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2023;324(4):R457–R469. doi: 10.1152/ajpregu.00230.2022.
8. Shechtman O, Papanek PE, Fregly MJ. Reversibility of cold-induced hypertension after removal of rats from cold. *Can J Physiol Pharmacol.* 1990;68(7):830–835. doi: 10.1139/y90-126
9. Eimonte M, Paulauskas H, Daniuseviciute L, et al. Residual effects of short-term whole-body cold-water immersion on the cytokine profile, white blood cell count, and blood markers of stress. *Int J Hyperthermia.* 2021;38(1):696–707. doi: 10.1080/02656736.2021.1915504.
10. Kelly KR, Pautz CM, Palombo LJ, et al. Altered sympathoadrenal activity following cold-water diving. *J Spec Oper Med.* 2023;23(3):74-81. doi: 10.55460/T5CZ-JXVK.
11. Keramidas ME, Kölegård R, Gäng P, et al. Acral skin vasoreactivity. *Am. J. Physiol. Regul Integr/Comp. Physiol.* 2022;323(1):R1–R15. doi: 10.1152/ajpregu.00021.2022.
12. Smith BW, Tooley EM, Montague EQ, et al. The role of resilience and purpose in life in habituation to heat and cold pain. *J Pain.* 2009;10(5):493–500. doi: 10.1016/j.jpain.2008.11.007.
13. Smolander J, Mikkelsen M, Oksa J, et al. Thermal sensation and comfort in women exposed repeatedly to whole-body cryotherapy and winter swimming in ice-cold water. *Physiol Behav.* 2004;82(4):691–695. doi: 10.1016/j.physbeh.2004.06.007.
14. Mulders D, De Bodt C, Lejeune N, et al. Dynamics of the perception and EEG signals triggered by tonic warm and cool stimulation. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231698. doi: 10.1371/journal.pone.0231698.
15. Barwood MJ, Corbett J, Wagstaff CR. Habituation of the cold shock response may include a significant perceptual component. *Aviat Space Environ Med.* 2014;85(2):167–171. doi: 10.3357/ase.3759.2014.
16. Tipton MJ, Golden FSC, Higenbottam C, et al. Temperature dependence of habituation of the initial responses to cold-water immersion. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1998;78(3):253-257. doi: 10.1007/s004210050416.
17. Tipton M, Eglin C, Golden F. Habituation of the initial responses to cold water immersion in humans: a central or peripheral mechanism? *J Physiol.* 1998;512(Pt 2):621–628. doi: 10.1111/j.1469-7793.1998.621be.x.
18. Tipton M, Mekjavic I, Eglin C. Permanence of the habituation of the initial responses to coldwater immersion in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2000;83(1):17–21. doi: 10.1007/s004210000255.
19. Barwood M, Datta AK, Thelwell RC, Tipton MJ. Et al. Breath-hold time during cold water immersion: effects of habituation with psychological training. *Aviat Space Environ Med.* 2007;78(11):1029-034. doi: 10.3357/ase.2100.2007.
20. Brück K, Baum E, Schwenicke HP. Cold-adaptive modifications in man induced by repeated short-term cold-exposures and during a 10-day and night cold-exposure. *Pflügers Arch.* 1976;363(2):125–133. doi: 10.1007/BF01062280.
21. Brazaitis M, Eimantas N, Daniuseviciute L, et al. Time course of physiological and psychological responses in humans during a 20-day severe-cold-acclimation programme. *PLoS One.* 2014;9(4):e94698. doi: 10.1371/journal.pone.0094698.
22. Young AJ, Muza SR, Sawka MN, et al. Human thermoregulatory responses to cold air are altered by repeated cold water immersion. *J Appl Physiol.* 1986;60(5):1542–1548. doi: 10.1152/jappl.1986.60.5.1542.
23. Notley SR, Mitchell D, Taylor NAS. A century of exercise physiology: concepts that ignited the study of human thermoregulation. Part 4: evolution, thermal adaptation and unsupported theories of thermoregulation. *Eur J Appl Physiol.* 2024;124(1):147218. doi: 10.1007/s00421-023-05262-9.
24. Tabuchi C, Sul HS. Signaling pathways regulating thermogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:595020. doi: 10.3389/fendo.2021.595020.
25. Saltin B, Mortensen SP. Inefficient functional sympatholysis is an overlooked cause of malperfusion in contracting skeletal muscle. *J Physiol.* 2012;590(24):6269-6275. doi: 10.1113/jphysiol.2012.241026

26. Burton DA, Stokes K, Hall GM. Physiological effects of exercise. *Continuing Educ Anaesthesia Crit Care Pain*. 2004.;185–188. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkh050
27. Moynes J, Bentley RF, Bravo M, et al. Persistence of functional sympatholysis post-exercise in human skeletal muscle. *Front Physiol*. 2013;4:131. doi: 10.3389/fphys.2013.00131
28. Lineweaver H, Burk D. The determination of enzyme dissociation constants. *Journal of the American Chemical Society*. 1934;56(3):658–666. doi: 10.1021/ja01318a0364-81.
29. Manukhin BN, Anan'ev VN, Anan'eva OV. Effect of cold adaptation of α - and β -adrenergic responses of blood pressure in hindlimb and small intestine in situ and systemic blood pressure in rabbits. *Biology Bulletin*, 2007;4, (2):133–143. doi: 10.1134/S1062359007020057.
30. Anan'ev VN, Anan'ev GV, Torshin VI, Anan'eva OV. Impact of cold adaptation on reactivity of muscular arteries to epinephrine in functional sympatholysis. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2024;31(4):303–313. doi: 10.17816/humeco633895
31. Anan'ev VN, Anan'ev GV, Anan'eva OV. Functional regulation of artery adrenoreceptors in response to norepinephrine administration during sympatholysis following a 30-day cold adaptation in working muscles. *Human. Sport. Medicine*. 2024;24(2):33–40. doi: 10.14529/hsm24020
32. Krivoshchekov S.G., Leutin V.P., Chukhrova M.G. Psychophysiological aspects of incomplete adaptation. Novosibirsk; 1998. 100 p. (In Russ.) EDN: RNGKKD

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / AUTHORS' INFO

*Автор, ответственный за переписку	*Corresponding author
* Ананьев Владимир Николаевич , д-р мед. наук, профессор; адрес: Россия, 123007, Москва, Хорошевское ш., д. 76; ORCID: 0000-0002-4679-6441; eLibrary SPIN: 1718-8446; e-mail: noradrenalin1952@mail.ru	* Vladimir N. Anan'ev , MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; address: 76 Khoroshevskoe hwy, Moscow, Russia, 123007; ORCID: 0000-0002-4679-6441; eLibrary SPIN: 1718-8446; e-mail: noradrenalin1952@mail.ru
Ананьев Георгий Владимирович ; ORCID: 0009-0005-4287-8430; eLibrary SPIN: 4845-8340; e-mail: gvananiev@pharmstd.ru	Georgy V. Anan'ev ; ORCID: 0009-0005-4287-8430; eLibrary SPIN: 4845-8330; e-mail: gvananiev@pharmstd.ru
Торшин Владимир Иванович , д-р биол. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-3950-8296; eLibrary SPIN: 8602-3159; e-mail: vtorshin@mail.ru	Vladimir I. Torshin , Dr. Sci. (Biology), Professor; ORCID: 0000-0002-3950-8296; eLibrary SPIN: 8602-3159; e-mail: vtorshin@mail.ru
Ананьева Ольга Васильевна , д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-0672-9164; eLibrary SPIN: 1239-5484; e-mail: olvasan@mail.ru	Olga V. Anan'eva , MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-0672-9164; eLibrary SPIN: 1239-5484; e-mail: olvasan@mail.ru

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Активность α -адренорецепторов артерий конечности кролика на 8 доз эпинефрина в четырёх сериях опытов, мм рт. ст. ($M \pm m$.)

Table 1. Activity of α -adrenergic receptors ($M \pm m$, mmHg) of rabbit limb arteries to 8 doses of epinephrine in four series of experiments: control (n1) 20 rabbits, sympatholysis (n2) 15 rabbits, 5-day cold adaptation (n3) 15 rabbits, with sympatholysis against the background of 5 days of cold adaptation (n4) 15 rabbits

Серия Series	Группа Group	Доза, мкг/кг Dose (mcg/kg)							
		0,5	1,0	2,0	5,0	10	15	20	30
N1	Контроль (N1) Control (N1) ($M1 \pm m1$)	83 $\pm$ 2,1	121 $\pm$ 1,7	157 $\pm$ 3,5	191 $\pm$ 4,2	205 $\pm$ 4,6	211 $\pm$ 5,1	213 $\pm$ 4,2	216 $\pm$ 4,5
N2	Симпатоллиз	5,0 $\pm$ 0,2*	10,5 $\pm$ 0,2	20 $\pm$ 0,31*	44 $\pm$ 1,12*	74 $\pm$ 2,39*	95 $\pm$ 2,9*	110 $\pm$ 1,69*	133 $\pm$ 2,95*

	Sympatholysis (M2±m2)		4*						
N3	Холод 5 дней Cold 30 days (M3±m3)	84±1,2	131±1,7*	181±1,5*	235±2*	261±2,4*	271±2*	277±1,2*	282±2,5*
N4	Холод 5 дней и симпатоллиз Cold 5 days and Sympatholysis (M4±m4)	11±0,19 *#‡	22±0,29* ‡	42±0,7*# ‡	88±1,6*#‡	138±2,4*#‡	169±2,9#‡	191±1,8*#‡	220±3#‡

Примечание. N1 — контрольная группа (20 кроликов), N2 — симпатоллиз (15 кроликов), N3 — 5 дней холодовой адаптации (15 кроликов), N4 — симпатоллиз на фоне 5 дней холодовой адаптации (15 кроликов); * $p \leq 0,01$ — изменения достоверны к группе N1, # $p \leq 0,01$ — изменения достоверны к группе N3; ‡ $p \leq 0,05$ — изменения достоверны к группе N2.

Note. * $p \leq 0,01$ — changes are significant compared to Control (N1), # $p \leq 0,01$ — changes are significant for Cold 5 days (N3), ‡ $p \leq 0,05$ — changes are significant to Sympatholysis (N2).

РИСУНКИ

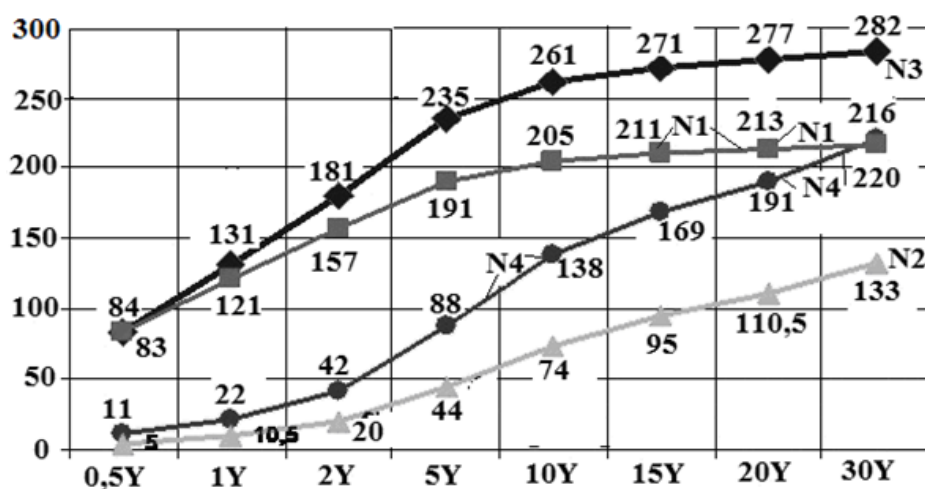


Рис. 1. Увеличение перфузионного давления в бедренной артерии в четырёх группах кроликов на 8 доз эпинефрина: в контрольной группе (N1), при симпатоллизе (N2), после 5 дней холодовой адаптации (N3), после 5 дней холодовой адаптации при симпатоллизе (N4). Ось абсцисс: доза эпинефрина в мкг/кг (Y); ось ординат: увеличение перфузионного давления (мм рт. ст.). Все различия величин опытов при симпатоллизе (N2) и контроле (N1) достоверны ($p < 0,01$). Все различия величин опытов при симпатоллизе на фоне 5 дней холода (N4) и после 5 дней холода (N3) достоверны ($p < 0,01$). Данные опытов при симпатоллизе на фоне 5 дней холода (N4) и симпатоллизе (N2) достоверны ($p < 0,05$). Реакции эпинефрина на дозу 0,5 мкг/кг в группах N3 и N1 недостоверны ($p > 0,05$). Реакции эпинефрина на дозу 30 мкг/кг в группах N4 и N1 недостоверны ($p > 0,05$).

Fig. 1. Increase in perfusion pressure in the femoral artery in 4 groups of rabbits by 8 doses of epinephrine in the control group of animals (N1), rabbits during sympatholysis (N2), animals after 30 days of cold adaptation (N3), animals after 5 days of cold adaptation during sympatholysis (N4). X-axis: epinephrine dose in mcg/kg (Y), Y-axis: increase in perfusion pressure (mmHg). All differences in the experimental values during sympatholysis (N2) and control (N1) are significant ($p < 0,01$). All differences in the magnitude of the experiments during sympatholysis against the background of 5 days of cold (N4) and after 5 days of cold (N3) are significant ($p < 0,01$). Data from experiments with sympatholysis against the background of 5 days of cold (N4) and sympatholysis (N2) are reliable ($p < 0,05$). The epinephrine responses to a dose of 0.5 mcg/kg in groups (N3) and (N1) are unreliable ($p > 0,05$). The epinephrine responses to a dose of 30 mcg/kg in groups (N4) and (N1) are unreliable ($p > 0,05$).

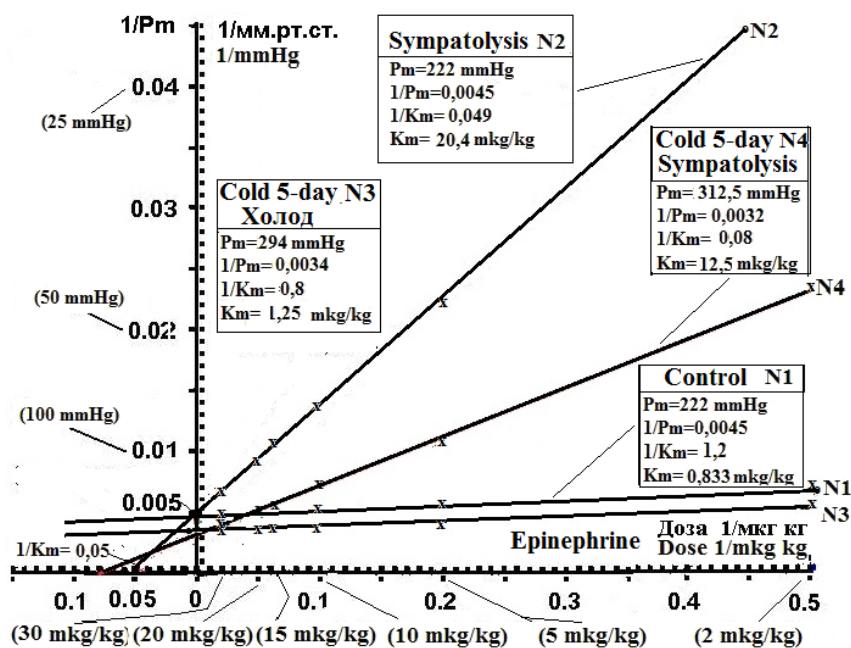


Рис. 2. Увеличение перфузионного давления в бедренной артерии в четырёх группах кроликов на 8 доз эпинефрина: в контрольной группе (N1), при симпатоллизе (N2), после 5 дней холодовой адаптации (N3), после 5 дней холодовой адаптации при симпатоллизе (N4) в двойных обратных координатах Лайниувера–Берка. Ось абсцисс: доза эпинефрина в обратной величине $1/(\text{мкг/кг})$. Ось ординат: перфузионное давление в обратной величине $1/(\text{мм рт. ст.})$.

Fig. 2. Increase in perfusion pressure in the femoral artery in 4 groups of rabbits by 8 doses of epinephrine in the control group of animals (N1), rabbits during sympatolysis (N2), animals after 5 days of cold adaptation (N3), animals after 5 days of cold adaptation during sympatolysis (N4) in double inverse Lainiover-Burk coordinates. X-axis: epinephrine dose in reciprocal $1/(\mu\text{g/kg})$. Y-axis: perfusion pressure in reciprocal value $1/(\text{mmHg})$.