DOI: https://doi.org/10.17816/humeco678047 EDN: IQWLOU

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

В.Н. Ананьев[1], Г.В. Ананьев[2], В.И. Торшин[3], О.В. Ананьева[4]

[1] Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Россия;
[2] АО "ФАРМСТАНДАРТ", Россия;
[3] Российский университет дружбы народов им. Патриса Лулумбы, Москва, Россия;
[4] Тюменский 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 симпатолизисе на фоне 5-дневной холодовой адаптации.

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

Материалы и методы. Исследование проведено в четырёх группах кроликов: контрольная группа (N1, *n*=20); группа симпатолизиса (N2, *n*=15) с электростимуляцией мышц (частота 5 Гц, напряжение 10 В, L= 5 мс) для индукции симпатолизиса; 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 симпатолизиса (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 (Pm) и их чувствительность (1/Km) к эпинефрину.

Результаты. Симпатолизис 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 симпатолизисе на фоне холода. Анализ этого механизма в двойных обратных координатах Лайниувера–Берка выявил при симпатолизисе после холода увеличение количества активных альфа-адренорецепторов (в 1,407 раза или на 40,7%) до Pm=312,5 мм рт. ст. по сравнению с Pm=222 мм рт. ст. при симпатолизисе без холода. Одновременно после холода (N4) при симпатолизисе увеличилась чувствительность (1/Km) в 1,632 раза (на 63,2%) альфа-адренорецепторов к эпинефрину до 1/Km=0,08 по сравнению с величиной 1/Km=0,049 при симпатолизисе без холода (N2). Полная нивелировка симпатолизиса 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: симпатолизис на фоне пяти дней холода сохраняется, но в меньшей степени, чем симпатолизис 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; симпатолизис; электростимуляция мышц.

Как цитировать:
Ананьев В.Н., Ананьев Г.В., Торшин В.И., Ананьева О.В. Адренорецепторные механизмы функционального симпатолизиса в регуляции регионального кровотока на эпинефрин на фоне 5-дневной холодовой адаптации // Экология человека. 2025. Т. 32, № 1. С. 64–73. DOI: 10.17816/humeco678047 EDN: IQWLOU

Рукопись поступила: 02.04.2025 **Рукопись одобрена:** 22.04.2025 **Опубликована online:** 02.06.2025

ЭКО • ВЕКТОР

Распространяется на условиях лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/humeco678047 EDN: IQWLOU

Adrenergic Receptor Mechanisms of Functional Sympatholysis in the Regulation of Regional Blood Flow in Response to Epinephrine After 5-Day Cold Acclimation

Vladimir N. Ananev[1], Georgy V. Ananev[2], Vladimir I. Torshin[3], Olga V. Ananeva[4]

[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: Muscle contraction is accompanied by an increase in blood flow by several tens of times due to the mechanisms of sympatholysis. However, no studies have quantitatively described the effect of epinephrine on arterial alpha-adrenergic receptors during sympatholysis under conditions of 5-day cold acclimation.

AIM: To investigate the impact of 5-day cold acclimation on the adrenoreactivity of arterial vessels in muscles during sympatholysis in response to various doses of epinephrine.

METHODS: The study involved four groups of rabbits: a control group (N1, *n*=20); a sympatholysis group (N2, *n*=15) with electrical muscle stimulation (5 Hz, 10 V, L=5 ms) to induce sympatholysis; a cold acclimation group (N3, *n*=15) exposed for five days in a climate chamber (–10 °C, 6 h/day); and a group of rabbits subjected to a combination of 5-day cold acclimation and sympatholysis (N4, *n*=15). In all animals, after ligation of all anastomoses, arterial blood was perfused into the limb muscles through the femoral artery using a constant-flow pump. Following administration of eight doses of epinephrine (0.5–30 μg/kg), adrenoreactivity of the limb arteries was assessed based on dose–response analysis in Lineweaver–Burk double reciprocal coordinates. This allowed determination of the number of active adrenergic receptors (Pm) and their sensitivity (1/Km) to epinephrine.

RESULTS: Sympatholysis after 5-day cold acclimation (N4) was markedly lower at all doses of epinephrine than under non-cold conditions (N2), which indicated a reduction in blood flow in working muscles during sympatholysis in the context of cold exposure. Analysis in Lineweaver–Burk double reciprocal coordinates revealed that, during sympatholysis after cold exposure, the number of active alpha-adrenergic receptors increased 1.407-fold (by 40.7%) to Pm=312.5 mmHg, compared to Pm=222 mmHg during sympatholysis without cold exposure. Simultaneously, after cold exposure (N4), the sensitivity (1/Km) of alpha-adrenergic receptors to epinephrine during sympatholysis increased 1.632-fold (by 63.2%) to 1/Km=0.08, compared to 1/Km=0.049 during sympatholysis without cold exposure (N2). Complete attenuation of sympatholysis at 30 μg/kg epinephrine after cold acclimation confirmed the critical role of dose-dependent pharmacokinetics in arterial tone regulation under cold stress.

CONCLUSION: Based on the obtained data, it can be concluded that sympatholysis is preserved after five days of cold exposure, but occurs to a lesser extent than without cold exposure. The enhanced adrenergic vasoconstriction after five days of cold exposure improves heat conservation but compromises blood flow in working muscles, thereby limiting physical performance. These mechanisms may underlie the phenomenon of "early cold asthenia" in individuals with short-term Arctic exposure, characterized by reduced physical exercise tolerance despite preserved basal hemodynamic homeostasis.

Keywords: rabbits; 5-day cold acclimation; epinephrine; arterial adrenergic receptors; sympatholysis; electrical muscle stimulation.

To cite this article:
Ananev VN, Ananev GV, Torshin VI, Ananeva OV. Adrenergic receptor mechanisms of functional sympatholysis in the regulation of regional blood flow in response to epinephrine after 5-day cold acclimation. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology).* 2025;32(1):64–73. DOI: 10.17816/humeco678047
EDN: IQWLOU

Received: 02.04.2025 **Accepted:** 22.04.2025 **Published online:** 02.06.2025

ECO•VECTOR
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/humeco678047 EDN: IQWLOU

5天寒冷适应条件下肾上腺素对区域血流调节中功能性交感抑制的肾上腺素能机制

Vladimir N. Ananev[1], Georgy V. Ananev[2], Vladimir I. Torshin[3], Olga V. Ananeva[4]

[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

论证。在肌肉收缩过程中，血流量可通过交感神经抑制机制增加数十倍。然而，尚无研究定量描述在5天寒冷适应背景下，肾上腺素对交感抑制状态下动脉α-肾上腺素能受体的影响。

目的。研究5天寒冷适应对交感抑制状态下骨骼肌动脉对不同剂量肾上腺素的肾上腺素能反应性的影响。

材料与方法。本研究在四组兔中开展：对照组（N1，*n*=20）；交感抑制组（N2，*n*=15），通过电刺激肌肉（频率5 Hz、电压10 V、脉宽5 ms）诱导交感神经抑制；寒冷适应组（N3，*n*=15），在气候舱中进行5天寒冷适应（-10 °C，每天6小时）；接受5天寒冷适应并诱导交感抑制的兔组（N4，n=15）。所有兔结扎各吻合支后，通过股动脉以恒流泵灌注肢体肌肉动脉。注射8个剂量梯度的肾上腺素（0.5-30 μg/kg）后，根据"剂量-效应"关系，在Lineweaver-Burk双倒数坐标中分析肢体动脉的肾上腺素能反应性。该方法可用于确定活性肾上腺素能受体数量（Pm）及其对肾上腺素的敏感性（1/Km）。

结果。与单纯交感抑制组（N2）相比，寒冷适应后的交感抑制组（N4）在所有剂量水平下的交感抑制显著减弱，表明寒冷背景下工作肌群血流减少。在Lineweaver-Burk双倒数坐标图中对该机制的分析显示，在寒冷适应后的交感抑制状态下，活性α-肾上腺素能受体的数量增加了1.407倍（即增加了40.7%），达到Pm = 312.5 mmHg，而在未经过寒冷适应的交感抑制状态下，该值为Pm = 222 mmHg。同时，在寒冷适应后的交感抑制状态下（N4），α-肾上腺素能受体对肾上腺素的敏感性（1/Km）增加了1.632倍（即上升了63.2%），达到1/Km = 0.08，而在未经过寒冷适应的交感抑制状态下（N2），该值为1/Km = 0.049。注射30 μg/kg肾上腺素后，寒冷适应组的交感抑制作用被完全抵消，这证实了在寒冷应激条件下，剂量依赖性的药代动力学在动脉张力调节中具有关键作用。

结论。根据所得数据可得出如下结论：在经历5天寒冷适应后，交感抑制作用依然存在，但程度低于无寒冷适应时。5天寒冷适应后肾上腺素能血管收缩增强，有助于优化热量保存，但也减少了工作肌肉的血流，从而限制了机体的运动能力。上述机制解释了在短期极地暴露个体中出现的"早期寒冷虚弱"现象，其特征是在保持基础血流动力学稳态的同时，机体对体力活动的耐受性下降。

关键词：兔；5天寒冷适应；肾上腺素；动脉肾上腺素能受体；交感抑制；肌肉电刺激。

To cite this article:
Ananev VN, Ananev GV, Torshin VI, Ananeva OV. 5天寒冷适应条件下肾上腺素对区域血流调节中功能性交感抑制的肾上腺素能机制. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology).* 2025;32(1):64–73. DOI: 10.17816/humeco678047 EDN: IQWLOU

收到: 02.04.2025 **接受:** 22.04.2025 **发布日期:** 02.06.2025

ECO•VECTOR
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 проведённых 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 симпатолизис) [5, 6]. Локальную вазодилатацию вызывают вещества, высвобождаемые из скелетных мышц, эндотелия сосудов и эритроцитов, а остальные феномены — активацией симпатической нервной системы и модуляцией активности α1-адренорецепторов, что подчёркивает 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 обусловливают необходимость селективного перераспределения кровотока, преимущественно в критически задействованные мышечные группы [25]. Функциональный симпатолизис, 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 симпатолизиса 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 эпинефрина 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 эпинефрину при функциональном симпатолизисе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты по мышечной гиперемии при электростимуляции мышц у кроликов при регистрации перфузионным насосом функциональной активности адренорецепторов проводилось с 2012 года по 2020 г. Экспериментальные исследования выполнены на кроликах-самцах (n=65) массой 2,5–3,5 кг. Животные содержались в виварии в стандартных условиях (температура 22±1°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. Эпинефрин 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 вмешательств; группа симпатолизиса (N2, n=15) — с электростимуляцией мышц (частота 5 Гц, напряжение 10 В, длительность импульса 5 мс) для индукции

функционального симпатолизиса (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 эпинефрина (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/Pm) Лайниувера–Берка [28–31], где Pm (максимальный прессорный ответ, пропорциональный количеству активных адренорецепторов) — обратная величина отрезка на оси ординат; чувствительность адренорецепторов (1/Km) — отрезок на оси абсцисс, откуда Km (константа Михаэлиса) — доза, вызывающая 50% эффект от Pm. 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±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 эпинефрина на артерии конечности при симпатолизисе (N2, *n*=15; табл. 1, рис. 1). При анализе результатов по Лайниуверу–Берку максимальный прессорный ответ (Pm) в обеих группах оставался одинаковым: 222,0±6,7 мм рт. ст. (в группе N1) и 222,0±7,5 мм рт. ст. (в группе N2); p <0,05. Однако параметр чувствительности α-адренорецепторов (1/Km) при симпатолизе продемонстрировал 24,3-кратное снижение: с 1,2±0,04 (в N1) до 0,049±0,0016 (в N2), что подтверждено анализом дозозависимых кривых в координатах Лайнуивера–Берка (рис. 2) и характеризовалось конкурентным типом ингибирования реакции «медиатор–рецептор».

Пятисуточная (5-ДХА) холодовая адаптация (N3, *n*=15) усилила вазоконстрикторный ответ на эпинефрин во всём 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 симпатолизиса 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 симпатолизис реализуется через модуляцию чувствительности

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

Table 1. Activity of α-adrenergic receptors in limb arteries of a rabbit in response to 8 doses of epinephrine across four experimental series, mm Hg (M±m)

Серия Series	Группа Group	Доза, мкг/кг | Dose, μg/kg							
		0,5	1,0	2,0	5,0	10	15	20	30
N1	Контроль (N1) Control (N1) (M1±m1)	83±2,1	121±1,7	157±3,5	191±4,2	205±4,6	211±5,1	213±4,2	216±4,5
N2	Симпатолиз Sympatholysis (M2±m2)	5,0±0,2*	10,5±0,24*	20±0,31*	44±1,12*	74±2,39*	95±2,9*	110±1,69*	133±2,95*
N3	Холод 5 дней 5-day cold exposure (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 симпатолиз 5-day cold exposure + 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 — симпатолизис (15 кроликов), N3 — 5 дней холодовой адаптации (15 кроликов), N4 — симпатолизис на фоне 5 дней холодовой адаптации (15 кроликов); *p ⩽0,01 — изменения достоверны к группе N1, #p ⩽0,01 — изменения достоверны к группе N3; §p ⩽0,05 — изменения достоверны к группе N2.

Note: N1, control group (20 rabbits); N2, sympatholysis (15 rabbits); N3, 5-day cold acclimation (15 rabbits); N4, sympatholysis after 5-day cold acclimation (15 rabbits). *p ⩽ 0.01, significant changes compared with N1; #p ⩽ 0.01, significant changes compared with N3; §p ⩽ 0.05, significant changes compared with N2.

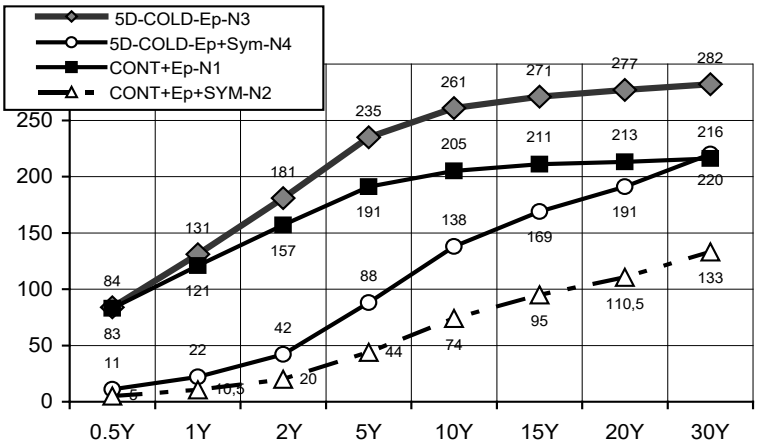

Рис. 1. Увеличение перфузионного давления в бедренной артерии в четырёх группах кроликов на 8 доз эпинефрина: в контрольной группе (N1), при симпатолизисе (N2), после 5 дней холодовой адаптации (N3), после 5 дней холодовой адаптации при симпатолизисе (N4). Ось абсцисс: доза эпинефрина в мкг/кг (Y); ось ординат: увеличение перфузионного давления (мм рт. ст.). Все различия величин опытов при симпатолизисе (N2) и контроле (N1) достоверны (p <0,01). Все различия величин опытов при симпатолизисе на фоне 5 дней холода (N4) и после 5 дней холода (N3) достоверны (p <0,01). Данные опытов при симпатолизисе на фоне 5 дней холода (N4) и симпатолизисе (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 across four rabbit groups in response to eight doses of epinephrine: control group (N1), sympatholysis (N2), after 5-day cold acclimation (N3), and sympatholysis after 5-day cold acclimation (N4). X-axis: epinephrine dose (μg/kg); Y-axis: increase in perfusion pressure (mmHg). All differences between the sympatholysis group (N2) and the control group (N1) were statistically significant (p < 0.01). All differences between the group with sympatholysis after 5-day cold exposure (N4) and the 5-day cold exposure group (N3) were statistically significant (p < 0.01). Experimental data for the group with sympatholysis after 5-day cold exposure (N4) and the sympatholysis group (N2) were statistically significant (p < 0.05). The epinephrine response at 0.5 μg/kg in groups N3 and N1 was not statistically significant (p > 0.05). The epinephrine response at 30 μg/kg in groups N4 and N1 was not statistically significant (p > 0.05).

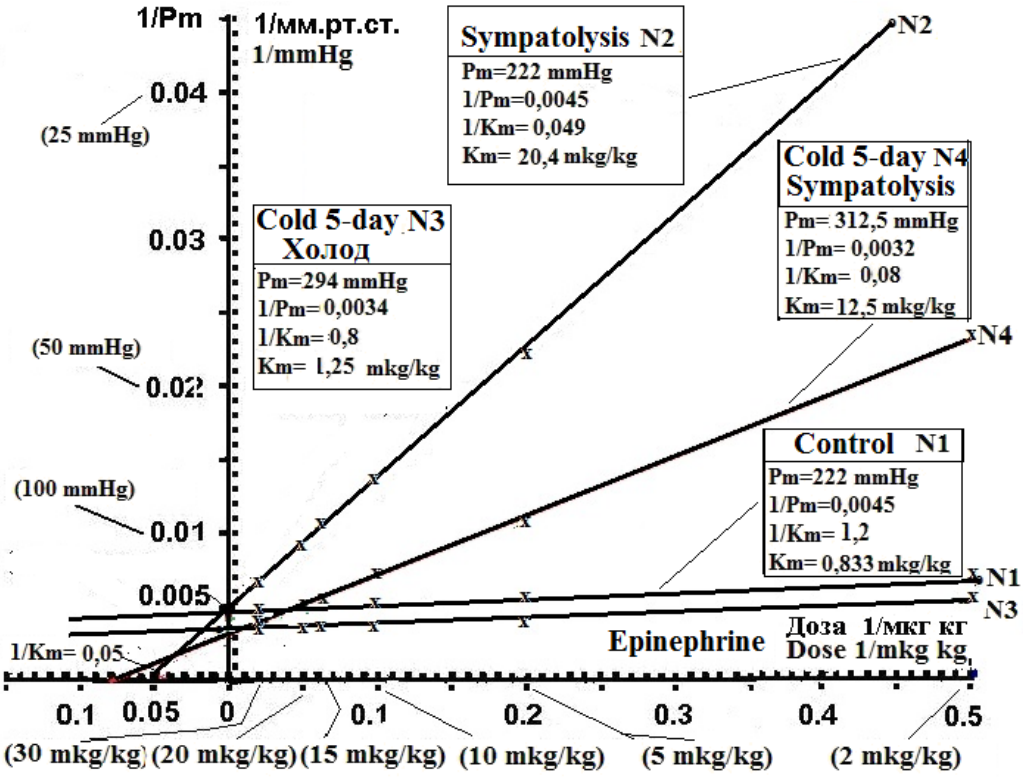

Рис. 2. Увеличение перфузионного давления в бедренной артерии в четырёх группах кроликов на 8 доз эпинефрина: в контрольной группе (N1), при симпатолизисе (N2), после 5 дней холодовой адаптации (N3), после 5 дней холодовой адаптации при симпатолизисе (N4) в двойных обратных координатах Лайниувера–Берка. Ось абсцисс: доза эпинефрина в обратной величине 1/(мкг/кг). Ось ординат: перфузионное давление в обратной величине 1/(мм рт. ст.).
Fig. 2. Increase in perfusion pressure in the femoral artery across four rabbit groups in response to eight doses of epinephrine: control group (N1), sympatholysis (N2), after 5-day cold acclimation (N3), and sympatholysis after 5-day cold acclimation (N4), shown in double reciprocal Lineweaver–Burk coordinates. X-axis: inverse dose of epinephrine, 1/(μg/kg). Y-axis: inverse perfusion pressure, 1/(mm Hg).

α-адренорецепторов без изменения их количества, краткосрочная холодовая адаптация (5 дней) потенцирует адренергическую вазоконстрикцию, ограничивая резервы рабочей гиперемии.

Введение эпинефрина в дозе 0,5 мкг/кг животным с 5-ДХА (N3) индуцировало повышение перфузионного давления на 84,0±1,2 мм рт. ст. относительно исходного уровня. В комбинированной группе (N4) аналогичная доза вызвала увеличение давления лишь на 11,0±0,1 мм рт. ст. (p < 0,05), что соответствует 7,64-кратному снижению вазоконстрикторного ответа после холода при индукции симпатолизиса (см. рис. 1). При дозе 2 мкг/кг различие между группами сохранилось: Pm=181,0±1,5 мм рт. ст. (N3) и 42,0±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±2,5 мм рт. ст., тогда как в N4 — 220,0±3,0 мм рт. ст. (p <0,05), что свидетельствует о 1,28-кратном снижении эффективности симпатолизиса после холодовой адаптации (см. табл. 1, рис. 1).

Анализ кривых «доза–эффект» в координатах Лайнуивера–Берка выявил 15-кратное снижение чувствительности α-адренорецепторов (1/Km=0,08±0,003) в группе N4 при симпатолизисе после 5-ДХА по сравнению с контролем (N1, 1/Km=1,2±0,04; p <0,001). Действие 5-дневной адаптации (N4) к холоду не изменило количество адренорецепторов при симпатолизисе и без него. Это доказывают результаты опытов, где количество рецепторов (Pm) достоверно не изменилось: Pm=312,5±11,0 мм рт. ст. (N4) при симпатолизисе после холода и Pm=294,0±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/Km) в условиях функционального симпатолизиса, преимущественно за счёт модуляции аффинности рецептор-лигандного взаимодействия (1/Km 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 симпатолизис, то есть увеличение кровотока в работающих мышцах (N4), происходит преимущественно за счёт снижения чувствительности (1/Km) альфа-адренорецепторов артериальных сосудов сокращающихся мышц. Однако 5-ДХА существенно снижает симпатолизис (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 (симпатолизиса) после 5-ДХА может лимитировать толерантность к физическим нагрузкам *in vivo* за счёт нарушения перфузионно-метаболического баланса.

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

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

Анализ прессорной реакции артерий на введение эпинефрина на фоне 5-дневной адаптации к холоду при симпатолизисе (N4) выявил, что при низких дозах эпинефрина симпатолизис значительно сильнее подавлял прессорную реакцию артерий по сравнению с высокими дозами. Если при введении низких доз эпинефрина (0,5 мкг/кг) прессорная реакция артерий снижалась в 7,64 раза, то при введении высокой дозы (30 мкг/кг) симпатолизис 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/Km) к эпинефрину при сохранении их количества (Pm; 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 временны́е 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 мкг/кг) и 1,28-кратное — при высоких (30 мкг/кг), что требует пересмотра классических моделей симпатолизиса. Временна́я специфика: сравнение с данными после 30-суточной адаптации [30, 31] показывает, что 5-дневная экспозиция индуцирует переходное состояние, при котором компенсаторные механизмы (например, активация a-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 Лайниувера–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 (Pm) артерий и снизила их чувствительность (1/Km) к эпинефрину. После 5-ДХА (N4) симпатолизис на фоне введения всех доз эпинефрина был намного (p <0,05) меньше, чем у неадаптированных к холоду животных (N2). Это свидетельствует об уменьшении кровотока в работающих мышцах при симпатолизисе после адаптации к холоду. Анализ полученных данных в двойных обратных координатах Лайниувера–Берка выявил, что при симпатолизисе у адаптированных к холоду кроликов (N4) происходит увеличение количества активных α-AR (в 1,407 раза или на 40,7%) до Pm=312,5 мм рт. ст. по сравнению с Pm=222 мм рт. ст. при симпатолизисе (N2) без холода. Одновременно после 5 дней адаптации к холоду (N4) при симпатолизисе увеличилась чувствительность (1/Km) в 1,632 раза (на 63,2%) альфа-адренорецепторов к эпинефрину до 1/Km=0,08 по сравнению с величиной 1/Km=0,049 при симпатолизисе у неадаптированных к холоду животных (N2).

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 вариант 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).

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено на заседании Комиссии ИМБП по биомедицинской этике — физиологической секции Российского национального комитета по биоэтике РАН (протокол № 259 от 10.12.2009).

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

Author contributions: V.N. Ananev: writing—original draft, writing—review & editing, formal analysis (partial), visualization; G.V. Ananev, O.V. Ananeva: data curation, formal analysis, writing—review & editing; V.I. Torshin: writing—review & editing, approval of the final version of the manuscript. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors made substantial contributions to the conceptualization, investigation, and manuscript preparation, and reviewed and approved the final version prior to publication).

Ethics approval: The study was approved at a meeting of the IMBP Commission on Biomedical Ethics, the Physiological Section of the Russian National Committee on Bioethics of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 259 dated December 10, 2009).

Funding sources: This 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 (project No. FMFR-2024-0038).

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

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

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

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two external reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

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, Moralez 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, Mikkelsson 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/asem.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/asem.2100.2007.
20. Brück K, Baum E, Schwennicke 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. Ananev VN, Ananev GV, Torshin VI, Ananeva 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. Ananev VN, Ananev GV, Ananeva 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

ОБ АВТОРАХ

***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

Ананьев Георгий Владимирович;
ORCID: 0009-0005-4287-8430;
eLibrary SPIN: 4845-8340;
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

Ананьева Ольга Васильевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-0672-9164;
eLibrary SPIN: 1239-5484;
e-mail: olvasan@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Vladimir N. Ananev,** 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

Georgy V. Ananev;
ORCID: 0009-0005-4287-8430;
eLibrary SPIN: 4845-8330;
e-mail: gvananiev@pharmstd.ru

Vladimir I. Torshin, Dr. Sci. (Biology), Professor;
ORCID: 0000-0002-3950-8296;
eLibrary SPIN: 8602-3159;
e-mail: vtorshin@mail.ru

Olga V. Ananeva, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-0672-9164;
eLibrary SPIN: 1239-5484;
e-mail: olvasan@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author