

Восстанавливающее действие гормонов на нейрогенную вазореактивность

*Лаборатория физиологии кровообращения Института физиологии им. И. П. Павлова,
Санкт-Петербург
e-mail: yartsev@infran.ru*

Реферат

В опытах на изолированных сегментах хвостовой артерии молодых крыс в изометрических условиях проводилось изучение и сравнение влияния мелатонина и норадреналина на сократительную реакцию этих сегментов, вызванную стимуляцией их нервных волокон электрическим полем. Показано, что оба гормона в концентрации 0,1 мкМ оказывают сходное потенцирующее действие на данную реакцию после ее спонтанного снижения, и степень их потенцирующего действия пропорциональна степени предшествующего снижения реакции. Величина потенцирования, вызванного как мелатонином, так и норадреналином, значительно возрастает после существенного снижения нейрогенного ответа под действием ацидоза и не изменяется при блокаде синтеза оксида азота. Полученные результаты позволяют предположить существование механизма, благодаря которому разные гормоны в определенных концентрациях способны обеспечивать сохранение эффективности констрикторного действия нейрогенного сигнала.

Ключевые слова: хвостовая артерия крысы, мелатонин, норадреналин, ацидоз, стимуляция электрическим полем.

Yartsev V. N., Karachentseva O. V., Dvoretzky D. P.

Restorative effect of hormones on the neurogenic vasoreactivity

*Laboratory of Circulation Physiology, Pavlov Institute of Physiology, Saint-Petersburg
e-mail: yartsev@infran.ru*

Abstract

The effects of noradrenaline and melatonin on the isometric contraction of the juvenile rat tail artery segment to electrical field stimulation of perivascular nerves were studied and compared. Both hormones in concentration of 0,1 μ M were shown to potentiate similarly the contractile response decreased in the course of experiments and this potentiation was proportional to the extent of the preceding decrease in the response. The noradrenaline- and melatonin-evoked potentiation was much more pronounced after the substantial decrease in the neurogenic contraction under acidic conditions and was not changed by the NO synthase inhibition. The results suggest the existence of the mechanism by which different hormones in specific concentration can maintain the neurogenic signal efficiency to constrict the blood vessels.

Keywords: rat tail artery, melatonin, noradrenaline, acidosis, nitric oxide, electrical field stimulation.

Введение

Показано, что гормон эпифиза — мелатонин, принимающий участие в регуляции циркадианных ритмов ряда физиологических процессов [23], существенно увеличивает сократительную реакцию хвостовой артерии крысы на стимуляцию периваскулярных нервов электрическим полем [16, 25]. Наиболее значительное возрастание этой реакции (на 150–200 %) под действием мелатонина (0,1 мкМ) без увеличения базального тонуса сосуда было выявлено на изолированной хвостовой артерии молодых крыс возрастом 4–5 недель [25]. При изучении потенцирующего действия мелатонина на таком препарате мы обнаружили, что степень потенцирования нейрогенной реактивности зависит от степени как спонтанного, так и вызванного ацидозом снижения этой реактивности [14]. Мы попытались выяснить, не будет ли оказывать в таких же условиях сходное потенцирующее действие на нейрогенную реакцию хвостовой артерии крысы норадреналин, концен-

трация которого в плазме крови может значительно варьировать в зависимости от физиологического состояния животного. Например, при различных видах стресса концентрация норадреналина в крови крыс может увеличиваться, согласно различным данным, в 5–6 [7, 22] и даже в 11 раз [4]. Исследования действия норадреналина на нейрогенную вазоконстрикцию довольно немногочисленны. В этих исследованиях было установлено, что норадреналин угнетает эту реакцию [3], либо вызывает вазодилатацию [5, 11, 26] или двухфазную реакцию [19], вызванную раздражением периваскулярных нервов. Нам удалось найти только одно исследование, в котором было показано потенцирующее действие норадреналина на нейрогенное сокращение сосудов [24].

Цель исследования

Сравнение действия норадреналина и мелатонина на нейрогенную реактивность хвостовой артерии

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

молодых крыс в условиях ее спонтанного либо вызванного ацидозом снижения.

Материал и методы исследования

Опыты проводили на самцах крыс линии Вистар (возраст — 4–6 недель) весом 70–120 г. Под эфирным наркозом отпрепаровывали хвостовую артерию, от которой в проксимальной части отрезали кольцевой участок длиной 1,2 мм. Артериальный сегмент помещали на две вольфрамовые иголочки (диаметром 70 мкм каждая), одна из которых была соединена со штоком погружателя микроэлектродов, а вторая — с механотроном 6MX1C, сигнал от которого усиливался и поступал на самописец КСП-4, регистрирующий изменение натяжения в стенке сегмента. Иголочки с кольцевым участком помещали в проточную термостатируемую (34 °C) ванночку объемом 10 мл, заполненную бикарбонатным раствором Кребса следующего состава (в мМ): NaCl — 115; KCl — 4,7; CaCl₂ — 2,6; MgSO₄·7H₂O — 1,2; NaHCO₃ — 25; KH₂PO₄ — 1,2; глюкоза — 10. pH раствора доводили до значения 7,4 и контролировали в течение всего эксперимента. При изучении влияния ацидоза закисление раствора до pH 6,6 проводили с помощью CO₂. После адаптации препарата в течение 50 мин при степени растяжения, соответствующей натяжению примерно 0,8 мН, иголочки миографа сводили и затем ступенчато разводили до значения натяжения, при котором наблюдался максимальный ответ на стимуляцию электрическим полем (30 В, 10 Гц, 3 мс, в течение 3 с). Стимуляция осуществлялась в течение всего последующего эксперимента через каждые 3 мин с помощью двух платиновых электродов, расположенных на расстоянии 2 мм от сосудистого сегмента. В сериях экспериментов с использованием различных концентраций норадреналина (*Sigma, Steinheim*, Германия) перед его кумулятивным введением непрерывную электростимуляцию прекращали, а после достижения максимального значения тонуса (для каждой данной концентрации норадреналина) возобновляли. После трех серий стимуляции вводилась следующая концентрация норадреналина. Ранее в опытах с применением тетродотоксина (0,1 мкМ) нами было показано, что в наших методических условиях при данных параметрах электростимуляции сокращение сосуда происходит преимущественно за счет раздражения его нервных волокон [10]. Исходя из литературных данных о наиболее эффективной (для потенцирования реакции хвостовой артерии на стимуляцию электрическим полем) концентрации мелатонина [16, 25], воздействие осуществлялось раствором мелатонина (ICN, *Aurora*, USA) в концентрации 0,1 мкМ в течение примерно 20 мин.

С целью сравнения действия норадреналина и мелатонина на нейрогенную вазоконстрикцию в первой серии экспериментов (n=9) через 20 мин после растяжения сосудистого сегмента (среднее время относительной стабилизации констрикторной реакции на электростимуляцию) вводили 0,1 мкМ норадреналина, а после его отмывки (в течение 30 мин) на 70-й мин эксперимента — мелатонин. Чтобы сравнивая действие этих гормонов, учесть изменение

реакции во времени, была поставлена вторая серия экспериментов (n=7), в которой порядок введения веществ был обратным. В третьей серии экспериментов (n=14), проводившейся с целью выяснения возможности аддитивного действия гормонов, через 100 мин после растяжения сосудистого сегмента вводили мелатонин, затем после его отмывки — норадреналин, на фоне действия которого вновь вводили мелатонин. Четвертая и пятая серии экспериментов были поставлены для определения и сравнения потенцирующего действия тестируемых гормонов при падении нейрогенной сократительной реакции под действием ацидоза. В четвертой серии экспериментов (n=14) через 20 мин после растяжения сегмента в растворе с pH 7,4 начинали перфузию раствором с pH 6,6, на фоне которого вводили мелатонин в концентрации 0,1 мкМ на 40-й и 90-й мин после растяжения (20-я и 70-я мин действия ацидоза). По окончании отмывки раствором с pH 7,4 на 140-й мин после растяжения вновь вводили мелатонин. Пятая серия экспериментов (n=12) была аналогична четвертой, за исключением того, что вместо мелатонина использовали норадреналин. В шестой серии экспериментов (n=12) определяли диапазон концентраций, в котором норадреналин оказывал потенцирующее действие. Для этого через 60 мин после растяжения сосудистого сегмента вводили норадреналин, концентрацию которого в каждой серии экспериментов кумулятивно увеличивали от 0,01 до 10 мкМ (в ванночке). В седьмой серии экспериментов (n=8) определяли диапазон концентраций, в котором норадреналин оказывал потенцирующее действие в результате падения нейрогенного ответа под действием ацидоза. Для этого через 30 мин после растяжения сегмента в растворе с pH 7,4 начинали перфузию раствором с pH 6,6, на фоне которого на 60-й мин после растяжения вводили норадреналин. С целью определения роли оксида азота в потенцировании нейрогенной реакции под действием мелатонина и норадреналина были поставлены четыре серии экспериментов. В первой серии экспериментов (n=8) через 60 мин после растяжения сосудистого сегмента вводили блокатор синтеза оксида азота NG-нитро-L-аргинин (*Research Biochemical International*, США) в концентрации 100 мкМ, на фоне действия которого через 90 мин после растяжения вводили мелатонин. Контролем к этой серии служила вторая серия (n=11), в которой через 90 мин после растяжения вводили мелатонин без предварительной инкубации сосуда с NG-нитро-L-аргинином (LNNA). В третьей (n=8) и четвертой серии экспериментов (n=7) вместо мелатонина вводили норадреналин в концентрации 0,1 мкМ.

При статистической обработке результатов достоверность отличий определяли методом парных (в пределах одной группы) или непарных (между группами) сравнений с помощью t-критерия Стьюдента (P<0,05).

Результаты исследования и их обсуждения

Из результатов, полученных в первых двух сериях экспериментов, видно, что в течение всего опыта

происходит падение величины ответа сегмента хвостовой артерии на стимуляцию электрическим полем, сопровождающееся увеличением потенцирующего действия как мелатонина, так и норадреналина (рис. 1, а-в). В частности, на 20-й и 70-й мин падение величины ответа составляет $2,4 \pm 4,5$ и $23,7 \pm 10,0$ %, а его увеличение под действием мелатонина — $8,5 \pm 6,9$ и $32,3 \pm 7,4$ % соответственно (рис. 1, д). Сходные величины были получены и при действии норадреналина (рис. 1, з). Вследствие того, что каждое из веществ вводилось в течение опыта только один раз, можно предполагать, что это увеличение не было связано с сенсibilизацией сосудистого препарата к любому из данных веществ.

Оригинальная запись эксперимента третьей серии, а также график средних значений реакции сосуда на электростимуляцию показаны на рис. 2, а-б соответственно, из которых видно кумулятивное потенцирующее действие гормонов на эту реакцию. Значительное падение величины сократительной реакции на электростимуляцию через 100 и 140 мин

после растяжения сегмента, составлявшее $42,9 \pm 5,1$ и $51,0 \pm 5,9$ %, сопровождалось увеличением этой реакции под действием мелатонина на $48,4 \pm 11,6$ %, а под действием норадреналина — на $67,9 \pm 15,9$ %. После добавления мелатонина на фоне действия норадреналина происходило дальнейшее возрастание реакции до $126,2 \pm 30,6$ % (рис. 2, в) по сравнению с ее величиной непосредственно перед введением норадреналина.

Средние значения реакции сосуда на электростимуляцию на фоне ацидоза при действии мелатонина и норадреналина показаны на рис. 3, а, б соответственно. Снижение pH раствора с 7,4 до 6,6 привело через 20 и 70 мин действия закисленного раствора к уменьшению величины сократительной реакции на $31,4 \pm 5,4$ и $60,7 \pm 6,2$ % (по сравнению с ее величиной в начале опыта) и возрастанию ее под действием мелатонина на $51,1 \pm 22,1$ и $178,9 \pm 67,4$ % (по сравнению с ее величиной непосредственно перед введением данного гормона) соответственно (рис. 3, в). Возобновление перфузии раствором с pH 7,4 сопровожда-

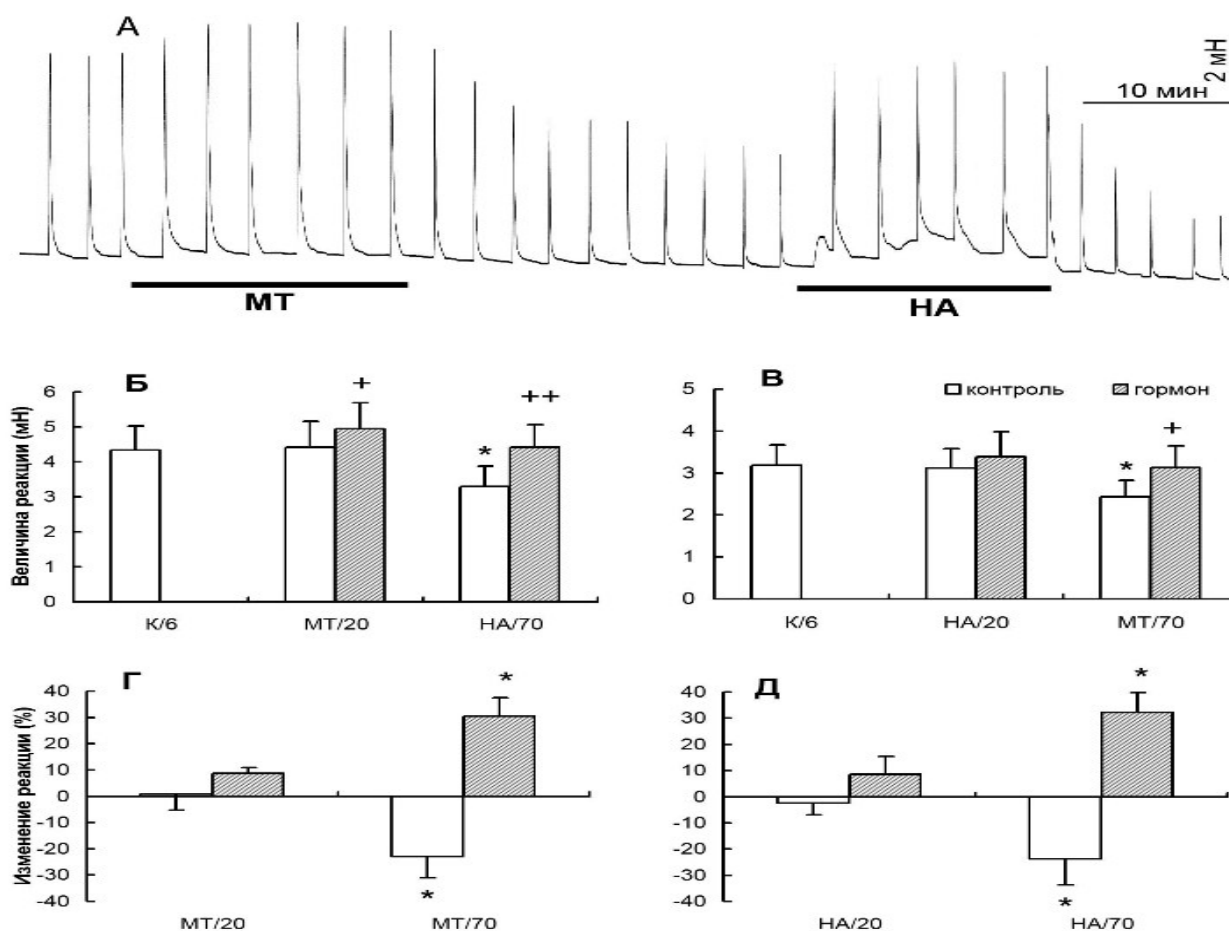


Рис. 1. Потенцирующее действие мелатонина (MT) и норадреналина (НА) на нейрогенную констрикторную реакцию сегмента хвостовой артерии крысы при последовательном введении этих гормонов в концентрации 0,1 мкМ: А — оригинальная запись опыта; Б и В — величина реакции на стимуляцию электрическим полем через 6, 20 и 70 мин после растяжения артериального сегмента; Г и Д — изменение нейрогенной реакции через 20 и 70 мин после растяжения сегмента без воздействия гормона по сравнению с ее величиной через 6 мин после растяжения, а при воздействии гормона — по сравнению с ее величиной непосредственно перед введением данного гормона. Здесь и далее данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего значения. Достоверность отличия на Б и В по парному t-тесту: * — $p < 0,05$ при сравнении с величиной реакции через 6 мин после растяжения сегмента; + — $p < 0,05$, ++ — $p < 0,005$ при сравнении с величиной реакции непосредственно перед введением данного гормона. Достоверность отличия на Г и Д по непарному t-тесту: * — $p < 0,05$ при сравнении с соответствующим изменением реакции через 20 мин после растяжения

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

лось увеличением реакции на электростимуляцию (рис. 3, а) и уменьшением потенцирующего действия мелатонина, вызывавшего прирост этой реакции на $62,8 \pm 14,7\%$ (рис. 3, в). Аналогичные изменения нейрогенного ответа, близкие по величине к изменениям, указанным выше, наблюдались в серии с введением норадреналина (рис. 3, з).

Так как мы обнаружили, что потенцирующее действие норадреналина на нейрогенную сократительную реакцию зависит от степени спонтанного снижения этой реакции, то опыты шестой серии мы разбили на две группы. В первую группу ($n=6$) мы включили сосуды с небольшой ($<10\%$), а во вторую ($n=6$) — со значительной ($>10\%$) степенью спонтанного снижения нейрогенной реакции (через 60 мин после растяжения сосуда) по сравнению с исходной. За исходную (100 %) принималась величина реакции после стабилизации силы натяжения, наступавшей примерно через 5–10 мин после растяжения сосуда. Оказалось, что значительное спонтанное снижение реакции на электростимуляцию ($27,6 \pm 5,2\%$) сопровождалось ее значительным потенцированием, которое было максимальным при концентрации норадреналина 0,1 мкМ (рис. 4, а) и составляло $24,6 \pm 4,8\%$, в то время как при слабом падении реакции ($1,8 \pm 5,4\%$) ее максимальное потенцирование было менее существенным ($10,1 \pm 2,4\%$) и наблюдалось при меньшей концентрации норадреналина (рис. 4, б). Следует отметить, что в группе со значительным спонтанным снижением реакции на электростимуляцию была также снижена реакция на норадреналин в концентрации 0,1–1,0 мкМ, но максимальная реакция на норадреналин в концентрации 10 мкМ была практически одинаковой в обеих группах (рис. 4, в).

В седьмой серии экспериментов снижение рН раствора с 7,4 до 6,6 привело через 30 мин действия закисленного раствора к уменьшению величины сократительной нейрогенной реакции (на $52,4 \pm 6,1\%$), которая максимально возросла под действием норадреналина в концентрации 0,5 мкМ (на $42,4 \pm 8,2\%$) (рис. 4, б). Из представленного графика видно, что с увеличением степени снижения нейрогенной реакции происходит не только увеличение потенцирующего действия норадреналина, но и возрастание концентрации, при которой происходит максимальное потенцирование этой реакции.

При выяснении значения синтеза оксида азота для потенцирующего действия гормонов необходимо было нивелировать разницу в величине снижения сократительной реакции на электростимуляцию у сосудов в условиях отсутствия и наличия блокатора синтеза оксида азота. Это достигалось путем ранжирования данных и последующего последовательного изъятия соответствующих данных из обобщения до получения максимально близких значений степени снижения сократительной реакции на электростимуляцию и так, чтобы при этом количество сосудов в сравниваемых группах было по возможности одинаковым. Полученные результаты показаны на рис. 5, из которого видно, что блокатор синтеза оксида азота не изменил величину потенцирования нейро-

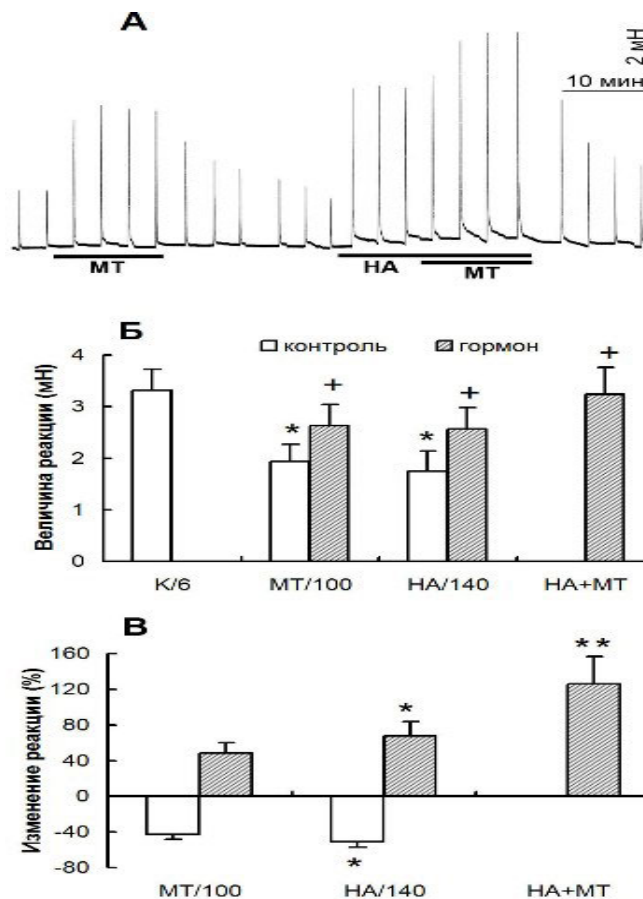


Рис. 2. Кумулятивный эффект потенцирующего действия мелатонина (MT) и норадреналина (HA) в концентрации 0,1 мкМ на нейрогенную констрикторную реакцию сегмента хвостовой артерии крысы: А — оригинальная запись опыта; Б — величина реакции артериального сегмента на стимуляцию электрическим полем через 6, 100 и 140 мин после растяжения этого сегмента; В — изменение нейрогенной реакции артериального сегмента через 100 и 140 мин после его растяжения без воздействия гормона по сравнению с ее величиной через 6 мин после растяжения, а при воздействии гормона — по сравнению с ее величиной непосредственно перед введением данного гормона. Достоверность отличия на Б: * — $p < 0,000005$ при сравнении с величиной реакции через 6 мин после растяжения сегмента; + — $p < 0,0005$ при сравнении с величиной реакции непосредственно перед введением данного гормона, на В: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ при сравнении с соответствующим изменением реакции через 100 мин после растяжения сегмента

генной реакции, вызванного как мелатонином, так и норадреналином.

В данной работе, как и в более раннем нашем исследовании [14], в ходе эксперимента наблюдалось падение величины реакции хвостовой артерии молодых крыс на стимуляцию электрическим полем. Такое снижение нейрогенной реактивности на данном препарате было отмечено и другими авторами [25], однако они при снижении величины реакции на электростимуляцию увеличивали силу раздражения так, чтобы величина этой реакции восстановилась до первоначального значения. В наших экспериментах не проводилось компенсационного увеличения силы раздражения, и благодаря этому было показано, что норадреналин, как и мелатонин, способен восста-

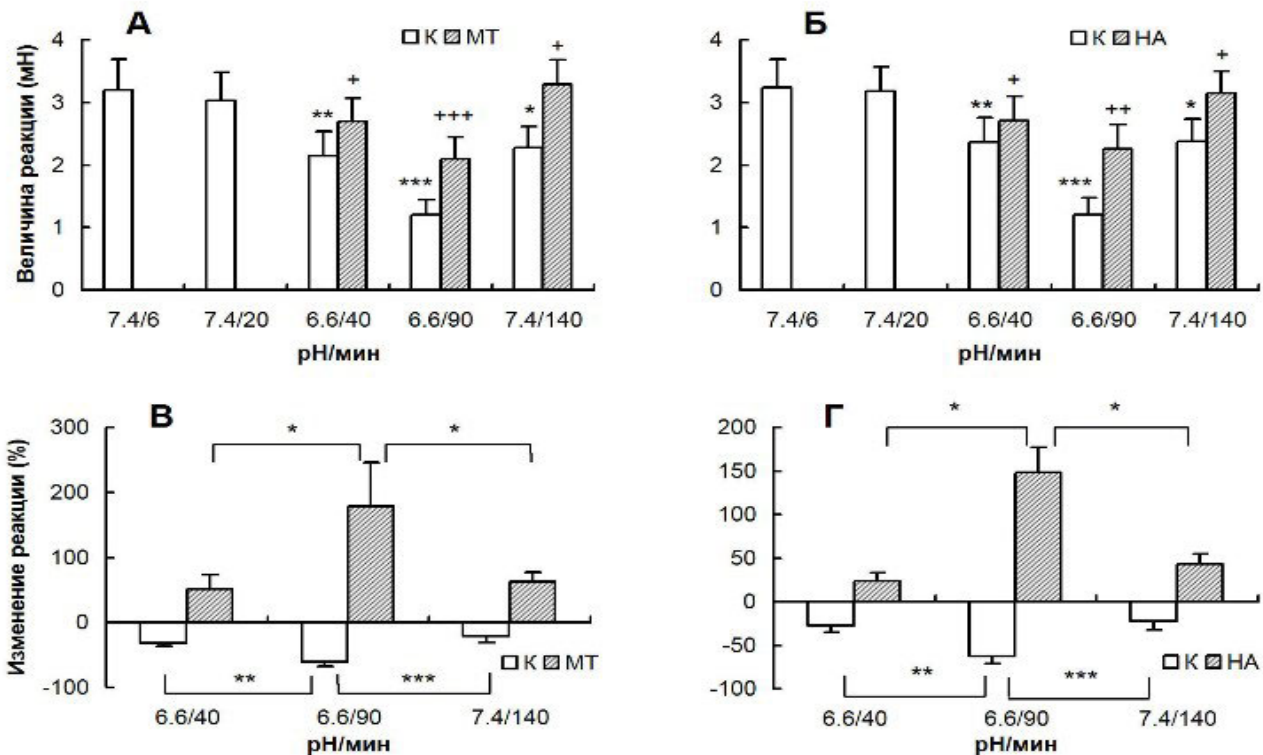


Рис. 3. Усиление потенцирующего действия мелатонина (MT) и норадреналина (НА) в концентрации 0,1 мкМ на нейрогенную констрикторную реакцию сегмента хвостовой артерии крысы после угнетения этой реакции, вызванного ацидозом: *А* и *Б* — величина реакции артериального сегмента на стимуляцию электрическим полем через 6, 20, 40, 90 и 140 мин после растяжения этого сегмента без (К) и на фоне действия гормона при pH 7,4 и 6,6; *В* и *Г* — изменение нейрогенной реакции через 40, 90 и 140 мин после растяжения сегмента без воздействия гормона по сравнению с ее величиной через 6 мин после растяжения, а при воздействии гормона — по сравнению с ее величиной непосредственно перед введением данного гормона. Достоверность отличия на *А* и *Б*: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,005$, *** — $p < 0,001$ при сравнении с величиной реакции через 20 мин после растяжения сегмента; + — $p < 0,05$, ++ — $p < 0,005$ при сравнении с величиной реакции непосредственно перед данным введением норадреналина, на *В* и *Г*: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,005$, *** — $p < 0,0005$

навливать нейрогенную реактивность, спонтанно снижающуюся в течение опыта. Следует заметить, что как спонтанное, так и вызванное ацидозом уменьшение нейрогенной вазоконстрикции сопровождалось уменьшением реакции на норадреналин в концентрации 0,1–1,0 мкМ, однако величина максимального сокращения, вызванная норадреналином в концентрации 10 мкМ, оставалась неизменной.

Ранее в опытах на аорте крысы была продемонстрирована способность мелатонина восстанавливать сократительную реакцию этого сосуда на норадреналин и фенилэфрин, сниженную в результате действия эндотоксина [9] и длительного нахождения сегментов аорты в культуральной среде [17]. Однако в этих опытах на данном сосуда восстанавливающий эффект мелатонина был связан с его ингибирующим действием на NO-синтазу и с последующим уменьшением количества оксида азота. В наших же опытах потенцирующее действие мелатонина не было связано с изменением синтеза оксида азота. Причиной отличия наших результатов могло являться как использование нами нейрогенной стимуляции, так и другого объекта — хвостовой артерии. В пользу последнего предположения свидетельствуют данные об отсутствии влияния дезнотелизации хвостовой артерии на потенцирующее действие мелатонина на сократительную активность этой артерии, обусловленную стимуляцией $\alpha 1$ -адренорецепторов [6].

При исследовании другими авторами действия норадреналина на нейрогенную реактивность кровеносных сосудов было показано, что на фоне сравнительно высокой его концентрации (1–10 мкМ) в ответ на стимуляцию сосудистых нервов происходит дилатация артерий [11, 19, 26] (Ebeigbe, 1986; Van Riper, Bevan, 1992; Nelson et al., 1995). Данные о влиянии небольших концентраций норадреналина на нейрогенную констрикторную реакцию кровеносных сосудов весьма немногочисленны. В частности, на хвостовой артерии крысы было показано [3], что норадреналин в концентрации 0,01–1,0 мкМ снижает нейрогенную реактивность, однако в работе этого автора электростимуляция осуществлялась не на фоне действия норадреналина (как в наших опытах), а через 3 мин после его отмывки. Существует ряд работ об угнетающем действии экзогенного норадреналина на выброс этого вещества при стимуляции симпатических нервов различными сосудистыми препаратами [8, 13, 15, 18] и, в том числе, хвостовой артерии крысы при концентрации норадреналина 0,01–10,0 мкМ [2]. В литературе нам удалось найти единственную работу, в которой было показано потенцирующее действие норадреналина на нейрогенную констрикцию кровеносных сосудов. Это работа Su (1980), показавшего в опытах на сосудах кролика, что норадреналин в концентрации 0,1–3 мкМ значительно увеличивает эту реакцию брыжеечной артерии, не-

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

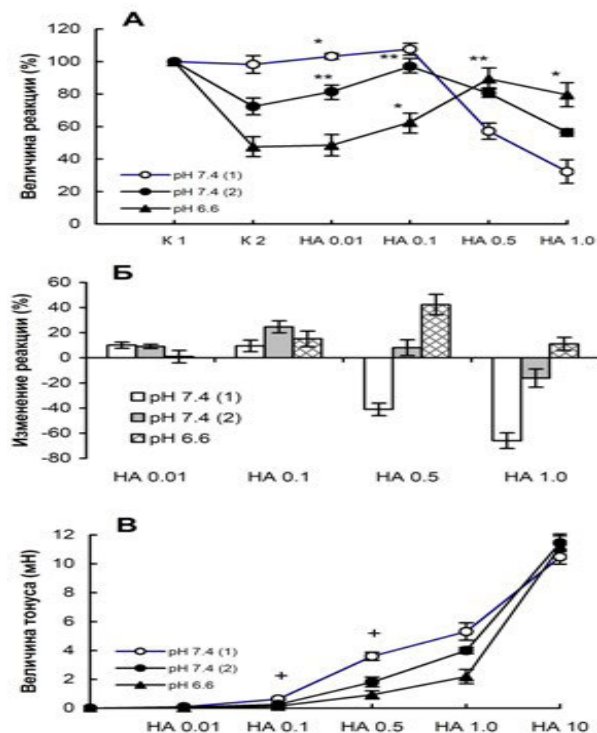


Рис. 4. Зависимость потенцирующего действия норадреналина (НА) на нейрогенную констрикторную реакцию сегмента хвостовой артерии крысы от степени спонтанного или вызванного ацидозом снижения этой реакции, а также и от концентрации норадреналина. **А** — величина реакции артериального сегмента на стимуляцию электрическим полем через 5–10 мин (К 1) и 60 мин (К 2) после растяжения этого сегмента в контроле, а также на фоне действия норадреналина в концентрации 0,01–1,0 мкМ в условиях рН 7,4 при слабом (1) и значительном (2) спонтанном снижении реакции на электростимуляцию, а также в условиях рН 6,6. **Б** — изменение нейрогенной реакции артериального сегмента при разных концентрациях норадреналина по сравнению с ее величиной непосредственно перед введением данного гормона. **В** — величина тонуса, вызванного норадреналином в концентрации 0,01–10,0 мкМ в трех указанных выше группах сосудов

значительно плечевой артерии, но уменьшает нейрогенную констрикцию ушной и легочной артерии. Следует заметить, что в этом исследовании потенцирующее действие норадреналина сопровождалось уменьшением его выброса и не зависело от обратного захвата норадреналина, а также от пресинаптических β -адренорецепторов. Автор делает вывод о том, что возможным механизмом описанного потенцирующего эффекта норадреналина является частичная деполяризация мембраны сосудистых гладкомышечных клеток, облегчающая нейрогенное сокращение этих клеток. Не исключено, что такой же механизм может лежать в основе описанного нами феномена. Кстати, потенцирующее действие мелатонина на нейрогенную реакцию хвостовой артерии крысы, вероятно, также не связано с увеличением выброса норадреналина из нервных окончаний [6].

Наиболее сильное потенцирующее действие как мелатонина, так и норадреналина на нейрогенную констрикторную реакцию наблюдалось при значительном уменьшении этой реакции под действием

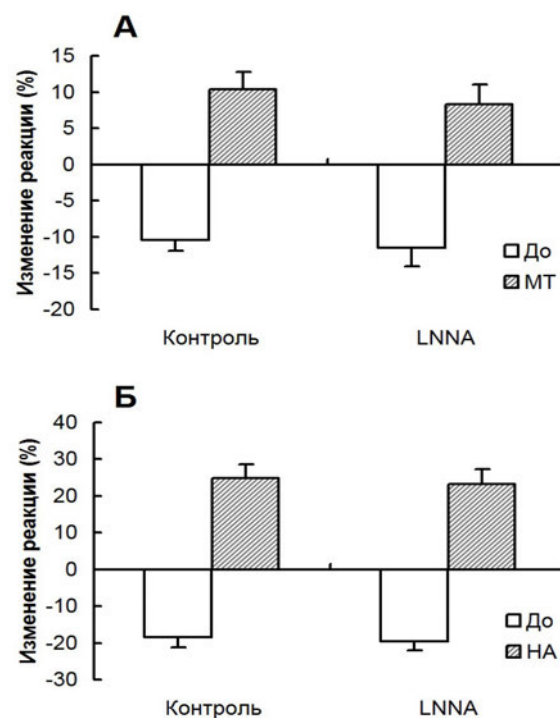


Рис. 5. Отсутствие зависимости потенцирующего действия мелатонина (МТ) — А и норадреналина (НА) — Б в концентрации 0,1 мкМ на нейрогенную констрикторную реакцию сегмента хвостовой артерии крысы от синтеза оксида азота. Изменение нейрогенной реакции артериального сегмента до введения гормона (через 90 мин после растяжения сосуда) по сравнению с ее величиной через 6 мин после растяжения, а при воздействии гормона — по сравнению с ее величиной непосредственно перед введением данного гормона, в группах без (контроль) и на фоне введения 100 мкМ NG-нитро-L-аргинина (LNNA)

ацидоза. В данной работе нами было показано, что при рН 7,4 максимальное потенцирующее действие норадреналина наблюдается при его концентрации 0,01–0,1 мкМ. Из литературных данных известно, что во время стресса концентрация норадреналина в крови крыс может увеличиваться в несколько раз, достигая значения 0,024 мМ [7] и даже 0,13 мкМ [4]. В частности, при холодовом стрессе содержание норадреналина в крови достигает 0,0083 мкМ [22], а при инфаркте миокарда оно может повышаться до значения 0,04 мкМ [21]. Таким образом, использованные нами концентрации норадреналина были физиологически адекватными. Известно, что хвостовая артерия у крыс принимает непосредственное участие в терморегуляции, обусловленное значительным изменением теплоотдачи в результате изменения диаметра данного сосуда [20, 27], а при понижении температуры эффективность нейрогенной стимуляции уменьшается [12]. Исходя из этого, можно предположить, что обнаруженный нами феномен может иметь значение, в частности, для терморегуляции.

То есть норадреналин, концентрация которого увеличивается при холодовом стрессе [22], и мелатонин, концентрация которого возрастает в ночное время суток [23], когда температура окружающей среды падает, в результате своего потенцирующего действия на нейрогенную констрикцию компенсируют ее ослабление, вызванное уменьшением эффективности нейрогенной стимуляции при снижении температуры. В результате этого возрастает нейрогенный тонус хвостовой артерии и уменьшается тепловыделение.

Согласно существующим представлениям, адекватное кровоснабжение тканей осуществляется благодаря авторегуляции кровотока, осуществляющейся, в частности, вследствие изменения химического состава среды, окружающей кровеносные сосуды. Так, усиление метаболизма в клетках интенсивно работающего органа приводит к увеличению концентрации CO_2 и к снижению pH межклеточной жидкости, что вызывает расслабление гладкомышечных клеток сосудов, обеспечивающее усиление притока крови к данному органу. Одновременно с этим указанные факторы уменьшают сократительную реакцию сосудов на нейрогенную стимуляцию [1], т. е. снижают эффективность нейрогенной регуляции кровотока.

Можно предположить, что содержащиеся в крови гормоны, такие как мелатонин и норадреналин, благодаря описанному нами эффекту могут обеспечить сохранение контроля кровообращения со стороны центральной нервной системы.

Таким образом, нами показано, что снижающаяся в ходе опыта либо при действии ацидоза нейрогенная реактивность хвостовой артерии крысы может восстанавливаться под влиянием как мелатонина, так и норадреналина в определенной концентрации. Величина потенцирующего действия норадреналина сопоставима с полученной для мелатонина, а совместное действие этих веществ в концентрации 0,1 мкМ является аддитивным.

Увеличение степени снижения нейрогенной реакции сопровождалось повышением концентрации норадреналина, при которой потенцирование было максимальным. Потенцирующее действие мелатонина и норадреналина пропорционально степени предшествующего снижения нейрогенной реакции и не связано с изменением синтеза оксида азота. Предполагается, что обнаруженное явление может иметь значение для поддержания эффективности нейрогенного контроля кровообращения, а также для терморегуляции.

Литература

1. Ярцев, В. Н. Влияние pH раствора на реактивность изолированного сегмента брыжеечной артерии крысы при различной степени его растяжения / В. Н. Ярцев, О. В. Караченцева, Д. П. Дворецкий // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. — 1998. — № 84 (8). — С. 775–782.
2. Arribas, S. M. Noradrenergic transmission in the tail artery of hypertensive rats transgenic for the mouse renin gene Ren-2 / S. M. Arribas [et al] // *J. Auton. Pharmacol.* — 1996. — № 16 (2). — P. 69–77.
3. Atkinson, J. Noradrenaline inhibits vasoconstriction induced by electrical stimulation / J. Atkinson [et al] // *Gen. Pharmacol.* — 1987. — № 18 (3). — P. 219–223.
4. Borovsky, V. CO_2 asphyxia increases plasma norepinephrine in rats via sympathetic nerves / V. Borovsky [et al] // *Am. J. Physiol.* 1998. — № 274 (1 Pt. 2). — P. R19–22.
5. Brayden, J. E. Electrophysiological analysis of neurogenic vasodilatation in the isolated lingual artery of the rabbit / J. E. Brayden, W. A. Large // *Br. J. Pharmacol.* — 1986. — № 89 (1). — P. 163–171.
6. Bucher, B. Vasoconstrictor effects of various melatonin analogs on the rat tail artery in the presence of phenylephrine / B. Bucher [et al] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1999. — № 33 (2). — P. 316–322.
7. Bühler, H. U. Plasma adrenaline, noradrenaline and dopamine in man and different animal species / H. U. Bühler [et al] // *J. Physiol.* — 1978. — № 276. — P. 311–320.
8. Chan, C. C. Noradrenaline inhibition of transmitter efflux in a renal artery preparation and the presynaptic receptor theory / C. C. Chan, S. Kalsner // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1979. — № 57 (10). — P. 1192–1195.
9. d'Emmanuele di Villa Bianca, R. Melatonin prevents lipopolysaccharide-induced hyporeactivity in rat / R. d'Emmanuele di Villa Bianca [et al] // *J. Pineal Res.* — 2004. — № 36 (3). — P. 146–154.
10. Dvoretzky, D. P. Changes in reactivity of rat arteries subjected to dynamic stretch / D. P. Dvoretzky [et al] // *Acta Physiol. Scand.* — 2000. — № 169 (1). — P. 13–20.
11. Ebeigbe, A. B. Species variations in the relaxation tail arteries to electrical stimulation. Comp / A. B. Ebeigbe. *Biochem. Physiol.* — 1986. — № 85 (1). — P. 239–243.
12. Garcia-Villalon, A. L. Effect of neuropeptide Y on the sympathetic contraction of the rabbit central ear artery during cooling / A. L. Garcia-Villalon [et al] // *Pflugers Arch.* — 2000. — № 440 (4). — P. 548–555.
13. Kalsner, S. Neurotransmitter release in an arterial preparation and the action of alpha-adrenoceptor antagonists / S. Kalsner // *Auton. Autacoid Pharmacol.* — 2002. — № 22 (5–6). — P. 241–246.
14. Karachentseva, O. V. Melatonin-evoked potentiation of the juvenile rat tail artery neurogenic reactivity depends on degree of the change in the reactivity / O. V. Karachentseva [et al] // *Acta Physiol. Scandinavica*. — 2005. — № 185 (2). — P. 98–107.
15. Kirpekar, S. M. Inhibition by sympathomimetic amines of the release of norepinephrine evoked by nerve stimulation in the cat spleen / S. M. Kirpekar [et al] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1973. — № 187 (3). — P. 529–538.
16. Krause, D. N. Melatonin receptors mediate potentiation of contractile responses to adrenergic nerve stimulation in rat caudal artery / D. N. Krause, V. E. Barrios, S. P. Duckles // *Eur. J. Pharmacol.* — 1995. — № 276 (3). — P. 207–213.
17. Lartaud, I. Melatonin counteracts the loss of agonist-

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- evoked contraction of aortic rings induced by incubation / I. Lartaud [et al] // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 2007. — № 21 (3). — P. 273–279.
18. McCulloch, M. W. Effects of phenoxybenzamine and norepinephrine on transmitter release in the pulmonary artery of the rabbit / M. W. McCulloch, J. A. Bevan, C. Su // *Blood Vessels.* — 1975. — № 12 (2). — P. 122–123.
19. Nelson, S. H. Pregnancy-induced alterations of neurogenic constriction and dilation of human uterine artery / S. H. Nelson [et al] // *Amer. J. Physiol.* — 1995. — № 268 (4 Pt. 2). — P. H1694–H7011.
20. O'Leary, D. S. Mode of neural control mediating rat tail vasodilation during heating / D. S. O'Leary, J. M. Johnson, W. F. Taylor // *J. Appl. Physiol.* — 1985. — № 59 (5). — P. 1533–1538.
21. Omerovic, E. Growth hormone improves bioenergetics and decreases catecholamines in postinfarct rat hearts / E. Omerovic [et al] // *Endocrinology.* — 2000. — № 141 (12). — P. 4592–4599.
22. Pacak, K. Heterogeneous neurochemical responses to different stressors: a test of Selye's doctrine of nonspecificity / K. Pacak [et al] // *Amer. J. Physiol.* — 1998. — № 275 (4 Pt. 2). — P. R1247–R1255.
23. Pandi-Perumal, S. R. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways / S. R. Pandi-Perumal [et al] // *Prog. Neurobiol.* — 2008. — № 85 (3). — P. 335–353.
24. Su, C. Potentative effects of alpha agonistic sympathomimetic amines on vasoconstriction by adrenergic nerve stimulation / C. Su // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1980. — № 215 (2). — P. 377–381.
25. Ting, K. N. Studies on the vasoconstrictor action of melatonin and putative melatonin receptor ligands in the tail artery of juvenile Wistar rats / K. N. Ting [et al] // *Br. J. Pharmacol.* — 1997. — № 122 (7). — P. 1299–1306.
26. Van Riper, D. A. Electrical field stimulation-mediated relaxation of rabbit middle cerebral artery. Evidence of a cholinergic endothelium-dependent component / D. A. Van Riper, J. A. Bevan // *Circ. Res.* — 1992. — № 70 (6). — P. 1104–1112.
27. Young, A. A. Evidence for on-off control of heat dissipation from the tail of the rat / A. A. Young, N. J. Dawson // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1982. — № 60 (3). — P. 392–398.