

8. Burchell H.— M. clin. North America, 1949, 33, 1157.
9. Clowes G.— Surgical Forum Clinical Congress of the American College of Surgeons, 1959, 191.
10. Cosby R.— Am. Heart. J., 1953, 46, 670.
11. Eppinger E., Gross R.— J. Clin. Invest., 1951, 20, 461.
12. Hawley J.— Circulation, 1950, 1, 321.
13. Oglesby P.— Circulation, 1951, 3, 564.
14. Warden H.— J. Thoracic Surgery, 1954, 28, 331.
15. Woods A.— Brit. Heart. J., 1952, 14, 193.

Надійшла до редакції
25.III 1967 р.

Вікові особливості змін артеріального тиску при внутрішньому і внутрішлуночковому введенні катехінамінів і ацетилхоліну

В. В. Безруков

Лабораторія фізіології Інституту геронтології АМН СРСР, Київ

При старінні відбуваються істотні зміни в різних ланках регуляції функцій організму. З віком змінюється чутливість центрів, гангліонарного апарата, серця і судин до гуморальних подразників, ослаблюються нервові впливи на ефектори [1, 2, 10, 11, 14, 15].

В регуляції діяльності серцево-судинної системи велике значення мають катехінаміни і ацетилхолін. Введені іззовні, вони можуть мати різні точки прикладання, діючи на серцево-судинну систему як прямо, так і опосередковано (через центри). Ось чому для аналізу вікових особливостей реакцій серцево-судинної системи на катехінаміни і ацетилхолін було важливо зіставити зміни кров'яного тиску при введенні цих речовин у кров (внутрішнє введення) і безпосередньо до центрів (внутрішлуночкові введення).

Методика досліджень

Дослідження були проведені на 29 дорослих (10—12 місяців) і 44 старих (4—4,5 років) кроликах. Частина дослідів була проведена без наркозу, в інших дослідях введення речовин починали через 6—8 год після інтраперитонеального наркотизування уретаном (0,8—1,2 г/кг).

Артеріальний тиск (АТ) ртутним або електронним манометром у стегновій або спільній сонній артерії і дихання (за допомогою трахеотомічної канюлі та капсули Марея або термодатчиком «Captair») записували на кімографі або чорнилопишучому восьмиканальному електроенцефалографі «Альвар». В більшості випадків проводили одночасний запис електрокардіограми (ЕКГ).

Послідовний ряд розведень досліджуваних речовин готували *ex tempore* на фізіологічному розчині або розчині Рінгера. Розчини речовин вводили в зовнішню яремну вену в кількості 0,3—0,5 мл і в боковий шлуночок мозку в кількості 0,1 мл.

Чутливість визначали мінімальною кількістю речовин, що викликали порогові зміни артеріального тиску. Залежно від рівня та коливань вихідного артеріального тиску за порогову реакцію брали зміни АТ на 5—15% (при повторюваності ефектів та градації змін АТ при різному дозуванні). Під реактивною спроможністю розуміли можливий діапазон змін артеріального тиску при збільшенні доз речовин, що вводили.

Результати оброблені варіаційно-статистичним методом. Достовірність різниці визначали за критерієм Ст'юдента (p не більше 0,05).

Результати досліджень

Порогові ефекти АТ у старих тварин виникали при внутрішньому введенні значно менших доз катехінамінів та ацетилхоліну, ніж у дорослих (табл. 1, А).

Після внутрішнього введення адреналіну і норадреналіну звичайно спостерігались пресорні, пресорно-депресорні і чотирифазні зміни АТ, що узгоджується з літературними даними [4, 5, 18]. Депресорна фаза після введення норадреналіну відзначалась значно рідше, ніж після адреналіну.

При внутрішньому введенні ацетилхоліну спостерігались, як правило, лише депресорні реакції.

Вплив внутрішнього введення катехінамінів та ацетилхоліну на ЕКГ найчастіше проявлявся в уповільненні серцевого ритму різної вираженості (при великих дозах спостерігались грубі порушення форми ЕКГ-кривої). Дихання при малих дозах не змінювалось, при підвищенні доз збільшувалась кількість дослідів з почастищенням та посиленням, уповільненням та пригніченням (до припинення) з наступним почастищенням та посиленням дихання.

Якщо чутливість старих тварин до згаданих речовин вища, ніж дорослих, то реактивна спроможність серцево-судинної системи у старих тварин нижча, ніж у дорослих. Якщо при дозах адреналіну до 0,5—1 мг/кг, норадреналіну — до 0,1—0,5 мг/кг, ацетилхоліну — до 0,05—0,1 мг/кг зміни АТ більші у старих тварин, то при дозах адреналіну понад 1 мг/кг, норадреналіну — понад 0,5—1 мг/кг, ацетилхоліну — понад 0,5 мг/кг зміни АТ більші у дорослих кроликів.

Негативна фаза зміни АТ після введення катехінамінів була виражена більше у старих тварин.

У тривалості латентних періодів реакцій АТ у старих і дорослих тварин достовірної різниці не відзначено, але при малих дозах латентні періоди були дещо коротше у старих кроликів, при великих — у дорослих.

Для характеристики змін АТ звичайно користуються такими показниками, як тривалість латентного періоду, величина змін АТ, тривалість ефекту. Водночас, для характеристики саморегулюючої системи має значення швидкість виходу системи на новий рівень. Цю швидкість можна характеризувати коефіцієнтом $\alpha = \frac{1}{n} \ln \frac{y_2 - y_1}{y_1}$, де n — час заміру функції, а y_1, y_2 — зміна функції в точках з проміжком часу n і $2n$ [12]. Чим більше абсолютне значення α , тим більша швидкість виходу системи на новий рівень.

У табл. 2 наведені розрахункові значення для швидкості розвитку змін АТ та відновлення зміненого АТ при введенні різних доз адреналіну та ацетилхоліну (криві змін АТ були побудовані по середніх даних на двох вікових групах тварин). Отже, як швидкість досягнення максимально можливого для даної дози речовини рівня АТ, так і швидкість відновлення вихідного рівня АТ значно вища у дорослих тварин, ніж у старих. Слід звернути увагу на те, що це положення вірно не тільки для малих доз, коли величина змін АТ більша у старих тварин, але і для великих, коли зміни АТ більші у дорослих тварин.

Якщо в тривалості депресорної ацетилхолінової реакції і пресорної фази АТ після введення катехінамінів відзначається тенденція до більш тривалих змін у старих тварин, то тривалість депресорної фази після введення катехінамінів була достовірно більша у старих тварин.

Як величина зміни, так і інші особливості змін АТ при введенні катехінамінів і ацетилхоліну в кінцевому результаті залежать від властивостей рецепторної субстанції. Методи математичного моделювання, запропоновані різними авторами [6, 9], дозволяють до певної міри характеризувати адрено- і холінорецептори різних органів і систем. Користуючись методами розрахунків, запропонованих Манухіним [6],

Таблиця 1

Вікові особливості ефектів артеріального тиску при внутрішніх (А) і внутрішньочеревних (Б) введеннях адреналіну і ацетилхоліну

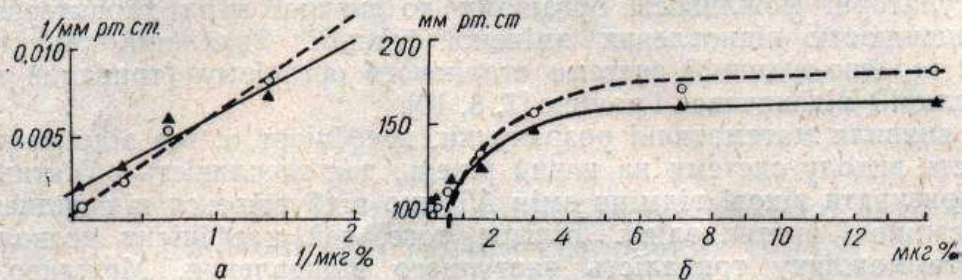
	Вік тварин	Адреналін				Норадреналін				Ацетилхолін		
		Порогова доза, мкг/кг	Латентний період, сек	Тривалість реакції, сек	Порогова доза, мкг/кг	Латентний період, сек	Тривалість реакції, сек	Порогова доза, мкг/кг	Латентний період, сек	Тривалість реакції, сек	Порогова доза, мкг/кг	Латентний період, сек
А	10-12 місяців	114±14	6,9±0,5	24,0±3,5	183±24	6,7±0,3	33,3±3,9	9,4±2,7	4,1±0,45	23,2±6,2		
	4-4,5 років	16±1,6	6,8±0,4	42,8±20,0	34±3	6,9±0,3	48,5±8,2	1,4±0,5	4,8±0,3	35,0±6,4		
Б	10-12 місяців	<0,001	>0,5	0,5>p>0,2	<0,001	0,5>p>0,2	0,05>p>0,02	<0,001	0,5>p>0,2	0,2>p>0,1		
	4-4,5 років	2,30±0,42	36,0±5,3	630±57	2,90±0,52	30,0±10,0	510±54	0,28±0,04	38,0±8,6	594±102		
		0,24±0,03	27,3±3,8	660±78	0,24±0,02	33,3±7,6	612±26	0,08±0,02	50,5±8,8	852±174		
		<0,001	0,5>p>0,2	>0,5	<0,001	>0,5	0,2>p>0,1	<0,001	0,5>p>0,2	0,5>p>0,2		

Таблиця 2

Значення коефіцієнта α для зміни та відновлення артеріального тиску при введенні різних доз адреналіну (А) і ацетилхоліну (Б) старим і дорослим тваринам

	Показник	Вік тварин	n (сек)	Дози адреналіну (А) і ацетилхоліну (Б) в мкг/кг	
				А	Б
А	α підвищення АТ (1/сек)	10-12 місяців	2	0,1	1,0
	α відновлення АТ (1/сек)	4-4,5 років	2	-0,61	-0,31
	α відновлення АТ (1/сек)	10-12 місяців	10	-0,44	-0,23
	α відновлення АТ (1/сек)	4-4,5 років	10	-0,124	-0,058
Б	α зниження АТ (1/сек)	10-12 місяців	2	-0,031	-0,019
	α відновлення АТ (1/сек)	4-4,5 років	2	0,001	0,1
	α відновлення АТ (1/сек)	10-12 місяців	10	-0,23	-0,25
	α відновлення АТ (1/сек)	4-4,5 років	10	-0,05	-0,036

ми встановили (див. рисунок), що у дорослих кроликів теоретично максимально можлива реакція $AT P_m = 190$ мм рт. ст., а константа дисоціації комплексу адреналін-адренорецептор $K = 0,56$ мкг%. Для старих кроликів $P_m = 170$ мм рт. ст., а $K = 0,36$ мкг%. Величина, зворотна до константи дисоціації, характеризує чутливість адренорецепторів до адреналіну [6]. Для старих кроликів вона в 1,5 раза більша, ніж для дорослих (співвідносно 2,8 і 1,8). Таким чином, кількість активних адренорецепторів більша у дорослих кроликів, але «спорідненість» і чутливість адренорецепторів до адреналіну вищі у старих кро-



Вікові особливості залежності величини пресорної реакції від концентрації адреналіну в системі зворотних (А) і прямих (Б) координат.

А — по горизонталі — зворотна величина концентрації адреналіну (1/мкг%), по вертикалі — зворотна величина пресорної реакції 1/мм рт. ст.). Суцільна лінія — старі кролики, переривиста — дорослі кролики. Кругечки і трикутники — середні експериментальні дані.

Б — по горизонталі — концентрація адреналіну (мкг%), по вертикалі — величина пресорної реакції (мм рт. ст.). Лінії — розрахункові криві, кругечки і трикутники — середні експериментальні дані. (Переривиста лінія, паралельна горизонталі, — вихідний рівень АТ).

ликів (розпад комплексу адреналін-адренорецептор, лабільність його у старих кроликів нижчі, ніж у дорослих). Це видно і на рисунку Б. Зміни АТ на введення доз адреналіну до 1 мкг% більш значні у старих кроликів, а на введення доз вище 2 мкг% — у дорослих (чутливість серцево-судинної системи до адреналіну вища у старих кроликів, реактивна спроможність — у дорослих).

В регуляції діяльності серцево-судинної системи важливе місце належить структурам головного мозку, що омиваються церебро-спінальною рідиною. Тому ми визначали дози катехінамінів і ацетилхоліну, що спричиняли до порогових змін АТ при внутрішньолучкових введеннях. Виявилось, що порогові зміни АТ — зниження АТ (іноді з наступним підвищенням) — при введенні адреналіну і норадреналіну і пресорні або фазові зміни АТ — при введенні ацетилхоліну — спостерігались при менших дозах у старих тварин, ніж у дорослих (табл. 1, Б).

Зміни дихання у старих і дорослих тварин виникали при введенні менших доз катехінамінів і ацетилхоліну і розвивались з меншим латентним періодом, ніж зміни АТ. Ступінь змін частоти і амплітуди дихання при порогових реакціях АТ був більшим у дорослих кроликів. Вікової різниці в тривалості латентних періодів реакцій АТ на внутрішньолучкове введення катехінамінів і ацетилхоліну не спостерігалось. Тривалість змін АТ у старих тварин була дещо більшою, ніж у дорослих.

Обговорення результатів досліджень

Наведені дані свідчать про те, що з віком підвищується чутливість серцево-судинної системи як до прямої дії катехінамінів і ацетилхоліну на серце та судини, так і до впливу цих речовин на центральні структури регуляції діяльності органів кровообігу.

У здійсненні пресорної та депресорної реакцій беруть участь судини різних ділянок — скелетних і серцевого м'язів, нирок, тонких кишок, печінки [3, 13, 16, 17]. Підвищення чутливості серцево-судинної системи до катехінамінів і ацетилхоліну при старінні є внутрішньо суперечливим процесом з нерівномірними змінами чутливості в різних судинних ділянках і до різних речовин. Так, виявлено, що порогові дози адреналіну і ацетилхоліну для судин кінцівки менші у старих тварин, ніж у дорослих, а для судин нирок і тонких кишок істотно не відрізняються [13].

Регуляторні можливості організму до значної міри характеризуються швидкістю відновлення зміненої функції. Затяжний характер реакцій серцево-судинної системи старіючого організму (тривалий період післядії) відзначався і раніше [7, 8, 10].

Як виявили математичні розрахунки, коефіцієнт α , що відображає швидкість виходу системи на новий рівень, дає можливість об'єктивно характеризувати вікові відміни змін АТ, що відбуваються під впливом катехінамінів і ацетилхоліну. Більше того, цей коефіцієнт дозволяє визначити можливу тривалість наступного відновлення. Можливо, у зниженні реактивної спроможності серцево-судинної системи певну роль відіграє зменшення кількості адренорецепторів і холінорецепторів, що настає при старінні. Це було показано на прикладі розрахунку параметрів адренергічної реакції старого та дорослого кроликів. При цьому виявилось, що якщо чутливість до дії речовини вища у старих тварин, то реактивна спроможність вища у дорослих.

Фролькіс [10] висунув положення про виникнення нових пристосувальних механізмів при старінні організму. Можливо, підвищення чутливості центральних утворень, що регулюють АТ, на фоні підвищення чутливості до периферичного впливу катехінамінів і ацетилхоліну є одним з таких механізмів.

Висновки

1. З віком підвищується чутливість серцево-судинної системи як до периферичної, так і до центральної дії катехінамінів і ацетилхоліну.
2. Реактивна спроможність серцево-судинної системи старих тварин знижена (діапазон реакцій зменшується).
3. Розвиток змін АТ на введення катехінамінів і ацетилхоліну при старінні уповільнюється.
4. Реакції серцево-судинної системи старих тварин мають більш тривалий, затяжний характер.
5. Підвищення чутливості серцево-судинної системи до внутрішлуночнової дії катехінамінів і ацетилхоліну — можливий механізм адаптації, підтримки гомеостазу в старіючому організмі.

Література

1. Верхратский Н. С. — В сб.: Головной мозг и регуляция функций, К., 1963, 206.
2. Дупленко Ю. К. — В сб.: Механизмы старения, К., 1963, 184.
3. Кондратович М. А. — Физиол. журн. СССР, им. И. М. Сеченова, 1966, 52, 8, 917.
4. Лоога Р. Ю., Кулль М. М., Лоога Л. К. — Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова, 1965, 51, 5, 564.
5. Мансуров Т. — Физиол. журн. АН УРСР, 1964, 10, 4, 488.
6. Манухин Б. Н. — В сб.: Методы исслед. некоторых систем гуморальной регуляции, М., 1967, 154.
7. Сичинава Г. Н. — В сб.: Нейро-гуморальная регуляция в онтогенезе, К., 1964, 58.
8. Строганова Н. П. — В сб.: Кровообращение и старость, К., 1965, 67.