

УДК 612.273.2:612.17:615.217.24

О. О. Маркова, В. В. Коптюх

ДІЯ АДРЕНАЛІНУ І НОРАДРЕНАЛІНУ НА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ СЕРЦЯ ДО ГІПОКСІЇ

Катехоламіни відіграють важливу роль у забезпеченні фізіологічної діяльності серця. Вони здатні стимулювати скоротливу функцію міокарда [19, 26], активізувати в ньому обмінні процеси [21]. Водночас тривале і сильне збудження симпатико-адреналової системи [3], а також одноразове введення щурам великої дози адреналіну — 0,5—0,8 мг [1, 5, 6, 15] — несприятливо діє на міокард, викликаючи в ньому порушення метаболізму, гіпоксію, а також дистрофію і мікронекрози.

В літературі нема єдиної думки щодо впливу катехоламінів на резистентність організму до гіпоксії. При введенні щурам 1 мг/200 г ваги адреналіну відзначено підвищення їх висотостійкості [17], при введенні меншої дози (0,1—0,2 мг/100 г) — зниження стійкості до висоти [11, 12].

Ми вивчали дію адреналіну і норадреналіну у широкому діапазоні доз на резистентність серця тварин до гіпоксії, а також досліджували механізми цієї дії. Дослідження механізмів проведено, з одного боку, при вивченні дії катехоламінів на поглинання кисню і, з іншого боку, вивчення дії цих речовин на резистентність серця через зміни адренергічної регуляції серця.

Методика досліджень

Досліди проведені на 370 білих мишах вагою 20—25 г і 35 білих безпородних щурах вагою 130—180 г.

Гіпоксію викликали швидким «підняттям» тварин у барокамері на висоту 11300 м (барометричний тиск 160 мм рт. ст.). ЕКГ реєстрували безперервно в II стандартному відведенні чорнилопишучим осцилографом на всьому протязі досліду. Вимірювали час від початку «підняття» до повного зникнення зубців ЕКГ, що давало уявлення про тривалість збереження серцевого автоматизму при гострій гіпоксії.

Вивчали дію різних доз адреналіну і норадреналіну на стійкість серця до гіпоксії. Дози поступово зменшували від 1 до 0,0005 мг/кг і вводили інтраперитонеально за 10 хв до початку «підняття» в 0,2 мл розчину. Контрольним тваринам вводили 0,2 мл ізотонічного розчину хлориду натрію.

Як антиадренергічні речовини використовували симпатолітики — резерпін (препарат рауседил, Угорщина), орнід і адренолітик індерал (препарат обзидан, НДР). Речовини вводили внутріочеревинно в дозах — резерпін 7,5 мг/кг за 8 год до досліду, коли достатньо виявляється його дія [4], орнід — 10 мг/кг [2], індерал — 0,5 мг/кг і 5,0 мг/кг [7].

Інтенсивність тканинного дихання в серцевому і скелетному м'язах досліджували в апараті Варбурга. Кількість поглинутого кисню виражали коефіцієнтом QO_2 , що дорівнює кількості кисню в мл, поглинутого досліджуваною тканиною за 30 хв інкубації в розрахунку на 1 мг сухої ваги.

Поглинання кисню цілим організмом тварин визначали за методикою М. І. Калабухова (1951) в нашій модифікації. Кількість поглинутого кисню виражали в мл на 10 г ваги тварини за 5 хв. Вимірювання проводили періодично через 2 хв по 5 хв на протязі 1—2 год.

Результати досліджень

Досліди контрольної серії показали, що розвиток гострої гіпоксії при «піднятті» тварин на висоту призводить до швидких змін функціонального стану серця, які виявляються в зрушеннях ЕКГ: розвивається брадикардія, аритмія, знижується вольтаж зубців ЕКГ, далі з'являється

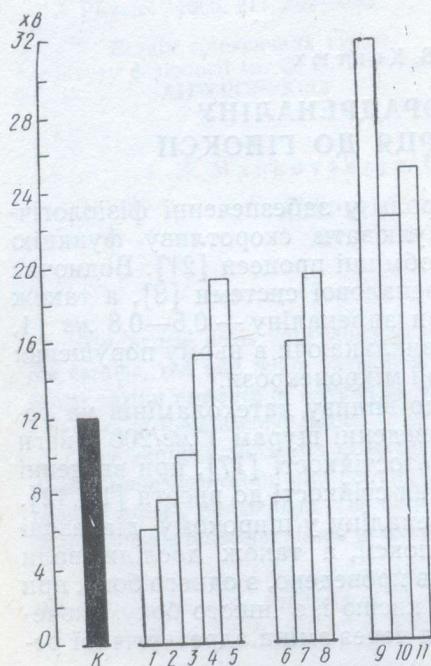


Рис. 1. Дія катехоламінів і антиадренергічних речовин на тривалість збереження біострумів серця при гострій гіпоксії.

По вертикалі — час збереження біострумів серця в хв у контрольних мишей (К), після введення норадреналіну в дозах 1 (1), 0,1 (2), 0,01 (3), 0,001 (4), 0,0005 мг/кг (5); адреналіну в дозах 1 (6), 0,001 (7), 0,0005 мг/кг (8); резерпіну (9), орніду (10), індералу (11).

атріовентрикулярна блокада різного ступеня аж до певної поперечної дисоціації з переходом у вузловий ритм. Потім біоструми повністю згасають через $12,2 \pm 1,37$ хв.

Попереднє введення катехоламінів виявило значну залежність їх дії на резистентність серця до нестачі кисню від дози: великі дози норадреналіну і адреналіну (1,0 мг/кг) скорочували (з $12,2 \pm 1,37$ у контролі до $6,2 \pm 0,25$ і $7,6 \pm 2,05$ хв відповідно; $p < 0,01$), а значно менші (0,0005 мг/кг) подовжували тривалість збереження серцевого автоматизму (до $19,3 \pm 1,18$ і $19,6 \pm 2,17$ хв відповідно; $p < 0,001$; див. рис. 1).

Проміжні дози між наведеними істотного впливу не спричиняли. Як видно з рис. 1, антиадренергічні речовини підвищували витривалість серця до гіпоксії. Ця дія проявлялась через різні строки після введення речовин, в період найбільш вираженого їх симпатолітичного ефекту. Так, через 8 год після попереднього введення резерпіну спостережували збільшення тривалості збереження біострумів серця при гострій

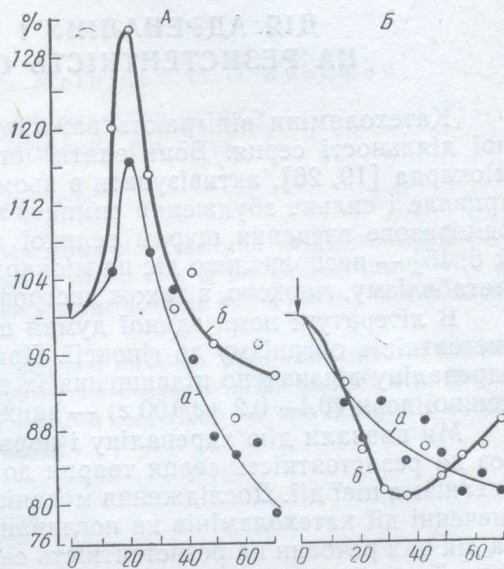


Рис. 2. Дія великої — А (1 мг/кг) і малої — Б (0,0005 мг/кг) доз адреналіну (а) і норадреналіну (б) на поглинання кисню цілим організмом мишей.

По вертикалі — поглинання кисню в мл на 10 г ваги за 5 хв. По горизонталі — час після введення катехоламінів, у хв.

висотній гіпоксії за 40 хв до 22,4. Через 45 хв після введення витривалість тварин пок...

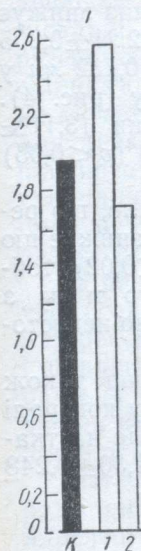


Рис. 3. Дія адреналіну і норадреналіну на поглинання кисню цілим організмом мишей.

По вертикалі — поглинання кисню в мл на 10 г ваги за 5 хв. По горизонталі — час після введення катехоламінів, у хв.

після введення кисню. Дія адреналіну і норадреналіну на поглинання кисню цілим організмом мишей $\pm 0,127$ у контролі, це зниження в цій дозі становить швидше (р < 0,01) $\pm 0,184$ (р < 0,01) $\pm 0,287 \pm 0,3$.

Для дослідження дії швидкого інкубаційного $1,5 \cdot 10^{-1}$ м $1,5 \cdot 10^{-8}$ м то решту тварин на тка...

висотній гіпоксії до $32,8 \pm 4,61$ хв ($p < 0,001$), тобто, на 169%. Орнід, введений за 40—50 хв до початку «підняття» в барокамері, подовжував цей час до $22,4 \pm 2,06$ хв ($p < 0,05$), або на 84% у порівнянні з контролем. Через 45 хв після введення індералу в дозі 5 мг/кг спостерігали збільшення витривалості серця до $25,4 \pm 0,86$ хв ($p < 0,05$), тобто на 88%.

Вивчення впливу катехоламінів на поглинання кисню організмом тварин показало, що малі дози адреналіну і норадреналіну ($0,0005$ мг/кг) прогресивно знижують кількість поглинутого кисню, а великі дози (1 мг/кг) спочатку різко підвищують цей показник, а потім знижують його (рис. 2). Через 22 хв

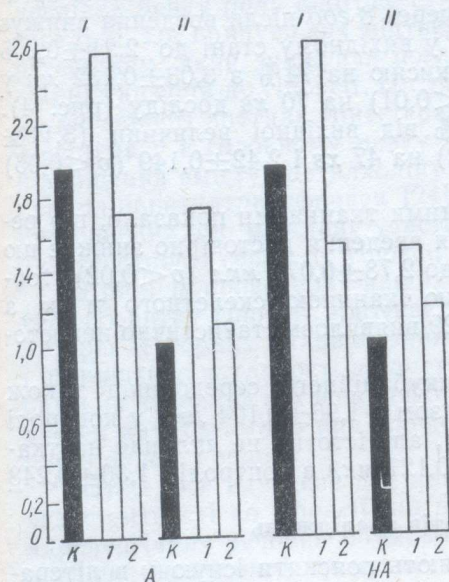


Рис. 3. Дія великих і малих доз адреналіну і норадреналіну та тканинне дихання міокарда (I) і скелетного м'яза (II).

По вертикалі — поглинання кисню в мкл на 1 мг сухої ваги за 30 хв у контрольних мишей (K), після додавання норадреналіну (НА) і адреналіну (A) в дозах $1,5 \cdot 10^{-2}$ (1) і $1,5 \cdot 10^{-7}$ (2).

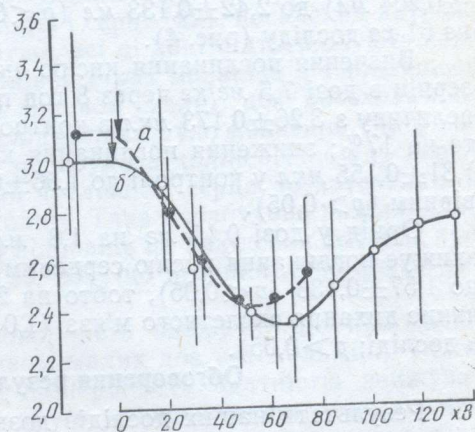


Рис. 4. Дія індералу (а) і орніду (б) на поглинання кисню організмом білих мишей.

По вертикалі — поглинання кисню в мл на 10 г ваги за 5 хв; по горизонталі — час після введення речовини в хв. Стрілка вказує момент введення речовини.

після введення 1 мг/кг катехоламінів значно збільшується поглинання кисню з $3,16 \pm 0,129$ мл у контролі до $3,67 \pm 0,163$ ($p < 0,001$) для адреналіну і з $2,95 \pm 0,128$ у контролі до $3,86 \pm 0,211$ ($p < 0,002$) для норадреналіну. Адреналін в дозах 0,01 і 0,001 мг/кг істотно не змінює поглинання кисню, а в дозі 0,0005 мг/кг знижує цей показник з $3,14 \pm 0,127$ у контролі до $2,72 \pm 0,147$ ($p < 0,01$) через 22 хв після введення, і це зниження триває і поглиблюється на протязі години. Норадреналін в цій дозі також знижує поглинання кисню, але це зниження здійснюється швидше і триває менше, з $3,21 \pm 0,133$ у контролі до $2,77 \pm 0,174$ ($p < 0,01$) через 22 хв, до $2,57 \pm 0,196$ ($p < 0,01$) через 36 хв, до $2,76 \pm 0,184$ ($p < 0,02$) через 64 хв з дальшою тенденцією до підвищення ($2,87 \pm 0,301$ через 71 хв; $p < 0,05$).

Для вивчення впливу катехоламінів на тканинне дихання перевіряли дію широкого спектра доз — від $1,5 \cdot 10^{-1}$ до $1,5 \cdot 10^{-8}$ мг на 1,8 мл інкубаційного середовища. Виявилось, що найбільша застосована доза $1,5 \cdot 10^{-1}$ мг дуже різко пригнічувала тканинне дихання, а найменша — $1,5 \cdot 10^{-8}$ мг не виявляла істотного впливу. Тому для дослідження було взято решту проміжних між цими доз. Досліди показали, що дія катехоламінів на тканинне дихання залежить від застосованої дози (рис. 3). Великі

доза — $1,5 \cdot 10^{-2}$ підвищують поглинання кисню в міокарді, з $1,96 \pm 0,104$ мкл в контролі до $2,58 \pm 0,262$ для адреналіну і до $2,63 \pm 0,310$ для норадреналіну і скелетному м'язі (з $1,01 \pm 0,127$ мкл в контролі до $1,75 \pm 0,187$ для адреналіну і до $1,65 \pm 0,274$ для норадреналіну). Малі дози — $1,5 \cdot 10^{-7}$ знижують поглинання кисню міокардом (до $1,56 \pm 0,161$ — адреналін; до $1,42 \pm 0,206$ — норадреналін), але не впливають істотно на тканинне дихання скелетного м'яза.

Вивчення дії антиадренергічних речовин на поглинання кисню організмом тварин показало, що резерпін через 8 год після введення знижує цю величину на 27% з $3,02 \pm 0,128$ мл у вихідному стані до $2,21 \pm 0,205$ ($p < 0,01$). Орнід знижує поглинання кисню на 74% з $3,03 \pm 0,132$ мл у вихідному стані до $2,38 \pm 0,118$ мл ($p < 0,01$) на 70 хв досліді (рис. 4). Індерал знижує цей показник на 72% від вихідної величини ($3,11 \pm 0,204$ мл) до $2,42 \pm 0,133$ мл ($p < 0,02$) на 47 хв і $2,42 \pm 0,149$ ($p < 0,05$) на 61 хв досліді (рис. 4).

Вивчення поглинання кисню окремими тканинами показало, що резерпін в дозі 7,5 мг/кг через 8 год після введення достовірно знижує цю величину з $3,26 \pm 0,173$ мкл в контролі до $2,78 \pm 0,075$ мкл ($p < 0,02$), тобто на 17%; зниження поглинання кисню тканиною скелетного м'яза з $1,81 \pm 0,155$ мкл у контролі до $1,56 \pm 0,129$ виявилось статистично недостовірним ($p > 0,05$).

Орнід у дозі 0,15 мг на 1,8 мл інкубаційного середовища також знижує поглинання кисню серцевим м'язом з $1,96 \pm 0,104$ мкл у контролі до $1,57 \pm 0,133$ ($p < 0,05$), тобто на 24%, але істотно не впливає на тканинне дихання скелетного м'яза ($1,01 \pm 0,127$ мкл в контролі і $1,30 \pm 0,248$ в досліді; $p > 0,05$).

Обговорення результатів досліджень

Результати наших дослідів дозволяють пояснити існуючу в літературі суперечність щодо впливу катехоламінів на резистентність організму до гіпоксії. Більшість вчених дотримуються таких поглядів, що і Рааб [27], вважаючи, що накопичення надмірної кількості катехоламінів у міокарді створює умови для виникнення гіпоксії [13, 14]. З іншого боку, є вказівки на те, що попереднє введення шурам катехоламінів підвищує їх резистентність до гострої гіпоксії [17, 25]. Проведені нами дослідження переконливо показали, що дія катехоламінів істотно залежить від дози речовини: великі дози (1 мг/кг) знижують опірність, а значно менші дози (0,0005 мг/кг) підвищують опірність серця до нестачі кисню.

З літератури відомо, що під впливом великих доз адреналіну виникає пошкодження міокарда [1, 5, 6, 15].

Проведені нами досліді показали, що великі дози адреналіну і норадреналіну збільшують поглинання кисню як міокардом, так і скелетними м'язами, а також організмом тварин у цілому. Це несприятливо діє на розвиток у тварин висотної гіпоксії: прискорюється час витрати міокардом кисню, а це негативно впливає на опірність серця до гострої нестачі кисню.

Який же механізм позитивної дії малих доз катехоламінів на резистентність серця до гіпоксії? З'ясування цього питання показало, що малі дози адреналіну і норадреналіну мають здатність знижувати поглинання кисню міокардом, а також цілим організмом тварин.

В літературі ми зустріли лише стару працю [18], в якій вказується, що малі дози адреналіну знижують поглинання кисню міокардом. Так що позитивна дія малих доз катехоламінів на резистентність серця до гіпоксії може в деякій мірі пояснюватись їх здатністю знижувати поглинання кисню міокардом.

Крім цього централізації адреналіну [9]. Згідно з цим, вважається, що виявили, що тварин до гострої гіпоксії впливу дослідів на міокарді. Цей резерпін, опірність серця активності лінестерази підвищення стійкості холінаргічних припущення резистентності.

В ранній фазі розвитку цих процесів регуляції і підвищення опірності тварини як втрати катехоламінів катехоламінів окислюються.

Отже, резистентність адренергічного поглинання дії на міокард і посилення

1. Аничко
2. Аничко
3. Аничко
4. Бергел
5. Ведене
6. Вишне
7. Город
8. Еланц
9. Криво
10. Марко
11. Марко

Крім цього, можливі й інші механізми. Існує думка, що малі концентрації адреналіну можуть підсилювати дію на серце ацетилхоліну [9]. Згідно ж концепції Рааба [27], під впливом ацетилхоліну збільшується коефіцієнт корисної дії серця. Наші попередні дослідження [11] виявили, що холінергічні речовини підвищують резистентність серця тварин до гострої нестачі кисню. Можна гадати, що в механізмі позитивного впливу малих доз катехоламінів на резистентність серця в наших дослідах певну роль відіграє стимуляція ними холінергічних процесів у міокарді. Це припущення підтверджують і результати наших дослідів з резерпіном, який знижував поглинання кисню міокардом і підвищував опірність серця до гіпоксії. Після введення резерпіну відзначено зниження активності ацетилхолінестерази крові [8], пригнічення активності холінестерази в головному мозку [16] і в серці [4]. При цьому описане підвищення вмісту ацетилхоліну в крові і серці [22], посилення активності холінацетилтрансферази [24]. Отже, всі ці дані підтверджують наше припущення про можливу участь холінергічних механізмів у підвищенні резистентності серця до гіпоксії під впливом малих доз катехоламінів.

В раніше проведених наших дослідженнях було показано, що в процесі розвитку гіпоксії відбувається перебудова холінергічно-адренергічних регуляторних впливів: зниження чутливості серця до катехоламінів і підвищення чутливості до ацетилхоліну. Така перебудова розглядалася нами як вторинна захисна реакція у відповідь на виділення великих кількостей катехоламінів при гіпоксії [20, 23], що несприятливо діє на тканинні окисні процеси.

Отже, все наведене дає нам можливість вважати, що підвищення резистентності до гіпоксії під впливом малих доз катехоламінів і антиадренергічних речовин обумовлене, по-перше, їх здатністю знижувати поглинання кисню в організмі і, по-друге, попередженням ушкоджуючої дії на міокард надмірних кількостей ендогенних адренергічних речовин і посиленням захисної дії холінергічних механізмів.

Л і т е р а т у р а

1. Аничков Н. Н. О воспалительных изменениях миокарда. Дисс., СПб, 1912.
2. Аничков С. В., Заводская И. С., Морев Е. В., Веденеева З. И. Нейрогенные дистрофии и их фармакотерапия, Л., 1969, с. 91—120.
3. Аничков С. В., Новикова Н. А., Исаченко В. Б., Бульон В. В., Ковальова В. А. Нарушение метаболизма при развитии нейрогенных поражений сердца и влияние на них некоторых фармакологических средств.— Пат. физиол., 1974, 2, с. 50—54.
4. Бергер Э. Н., Файфура В. В., Довгало Ю. П., Шугалей Ю. С. Влияние резерпина на холинэстеразу крови и сердца крыс.— Бюл. exper. биол., 1973, т. 75, № 2, с. 45—51.
5. Веденеева З. И. Изменение белкового обмена миокарда крыс после введения в организм массивных доз адреналина.— Бюл. exper. биол., 1958, 45, 4, с. 67—73.
6. Вишневская О. П. Ареактивность миокарда белых крыс к повторным инъекциям больших доз адреналина.— Бюл. exper. биол., 1954, 38, 10, с. 29—32.
7. Городинская В. Я., Эстрин И. М. Защитное действие бета-адреноблокаторов при экспериментальном поражении миокарда. Пат. физиол., 1969, 5, с. 41—44.
8. Еланцев А. Б. Влияние тиреоидина на потребление кислорода и рост крыс в раннем возрасте на фоне длительного воздействия резерпина.— Бюл. exper. биол., 1970, 10, с. 63—65.
9. Кривосинский Л. Р., Кудрин А. И. Комбинированное действие адреналина и ацетилхолина на сердце в условиях блокады холинорецепторов атропином.— Фармакол. и токсикол., 1969, 3, с. 282—285.
10. Маркова Е. А. О роли холинэргически-адренергической регуляции сердца в адаптации к гипоксии.— В кн.: Тез. докл. III Укр. конф. патофизиол. 25—28 мая 1966, Одесса, 1966, с. 114—115.
11. Маркова Е. А. Влияние холинэргических веществ и адреналина на длительность сохранения биоэлектрической активности сердца при острой асфиксии.— Бюл. exper. биол., 1967, с. 38—41.

12. Маркова Е. А. Нейрогуморальная регуляция функций при кислородном голодании. Автореф. дис., Киев, 1968.
13. Райскина М. Е., Самойлова З. Т., Ходас М. Я. Новые данные о действии адреналина и норадреналина на снабжение сердца кислородом.— Пат. физиол., 1963, 2, с. 19—26.
14. Райскина М. Е., Самойлова З. Т., Ходас М. Я. О действии адреналина, норадреналина и ацетилхолина на кислородный баланс сердца после перевязки коронарной артерии.— Пат. физиол., 1965, 3, с. 16—20.
15. Хома М. А. О кардиотоксическом действии адреналина.— В кн.: Вопросы теоретической и клинической медицины. (Сб. научных работ Тернопольского мед. института), Киев, 1970, с. 110—112.
16. Хрипченко И. П., Кукулянская М. Ф., Кохнюк В. И., Дорошенко Л. И. Влияние резерпина и серотонина на активность некоторых ферментов полушарий головного мозга.— Вестник Белорусского ун-та им. В. И. Ленина, серия II, 1970, № 2, с. 45—48.
17. Шатохин В. А. Влияние адреналина на водносолевой и углеводный обмен в норме и при гипоксической гипоксии.— В сб.: Материалы докл. к научн. конф. «Действие нейротропных средств на трофические процессы и тканевой обмен», Л., 1966, с. 87—88.
18. Gremels H. Über die Steuerung der energetischen Vorgänge am Froschherzen.— Arch. exper. Path. u. Pharmacol., 1936, 182, 1—71.
19. Hagen J., Hagen A. Actions of adrenaline and noradrenaline on metabolic systems Actions of Hormones on Molecular Processes, Ed. G. Litwack N. Y., 1964, 268—313.
20. Cannon W. B., Hoskins R. G.— The effect of asphyxia, hyperpnea and sensory stimulation of adrenal secretion.— Amer. J. Physiol., 1911, 29, 274—285.
21. Labori A. Регуляция обменных процессов, М., 1970.
22. Malpica J. F., Jurupe H., Campos H. A. Actions of Reserpine and Tyramine on the Acetylcholine Content of Brain Stem, Heart and Blood of the Rat.— Arch. int. Pharmacodyn., 1970, 185, 13—19.
23. Myles W. S., Ducker A. J. The role of the sympathetic nervous system during exposure to altitude in rats.— Int. J. Biometeorol., 1973, 17, 1, 51—58.
24. Oesch F., Thoenen H.— Increased activity of the peripheral sympathetic nervous system induction of choline acetyltransferase in the preganglionic cholinergic neurone.— Nature, 1973, 242, N 5399, 536—537.
25. Poupá O., Tuček L., Pelouch V., Procházka J., Krofta K.— Increased resistance of the myocardium to anoxia in vitro after repeated application of isoprenaline.— Physiol., bohemosl., 1965, 14, 6, 536—541.
26. Raab W.— The adrenergic cholinergic control of cardiac metabolism and function. Advan. Cardiol., 1956, 1, 65—152.
27. Raab W.— Адренергическо-холинэргическая регуляция обмена веществ и функций сердца.— В кн.: Достижения кардиологии, 1959, с. 67—153.

Кафедра патологічної фізіології
Тернопільського медичного інституту

Надійшла до редакції
30.VI 1975 г.

Е. А. Markova, V. V. Koptjukh

ACTION OF ADRENALIN AND NORADRENALIN ON HEART RESISTANCE TO HYPOXIA

Summary

The mechanisms of catecholamines action on the heart resistance to hypoxia were studied in the experiments on 370 albino mice and 35 albino rats. The small doses of catecholamines and antiadrenergic agents (reserpin, ornid, inderal) were found to increase the heart resistance to hypoxia. A conclusion is drawn that it depends on their ability of lowering the oxygen consumption in the organism and on ability of the antiadrenergic agents to prevent the damage effect of the redundant amounts of the endogenic adrenergic agents on miocardium and by the strengthening of the protective activity of cholinergic mechanisms.

Department of Pathological Physiology,
Medical Institute, Ternopol

УДК 612.22:591.3

М. М.

В АРТЕР

Найва
ючої до л
більш дос
в легенях
нем, навіт
характерн
яка поляга
не буває п
Прий
ної крові
кровотоку
тичний ба
безпосеред
ол [7, 18, 1

Вияви
гіпоксемії
нестачі ки
ни [8—11
ливого ме
ної венози
пах онтог

Дослі
сячного вік
внутрішній
хлоралози
талу внутр
дили гепар
з клапанн
автоматич
альної кро
артерії, пр
яремну ве
ваного пої
та змішан
том якої
Д-316 (об
АГК-2. В
зведення
лою Бергр
Хід
зації твар
зів проби