

10. Mitznegg P., Hach B., Heim F. The influence of cyclic 3' 5' AMP on contractile responses induced by vasopressin in isolated rat uterus.—Life Sci., 1971, 10, N 3, p. 169—174.
11. Nakano J. Cardiovascular action of vasopressin—Jap. Circulat. J., 1973, 37, N 4, p. 363—381.
12. Schmid P. G. Studies on vascular effects of vasopressin.—In: Vasopressin: Chemical and clinical aspects. New York: USA Inform. Corp., 1974, p. 193—194.
13. Steiner A. L., Pagliara A. S., Chase L. K., Kipnis D. M. Radioimmuno-assay for cyclic nucleotide. II Adenosine 3' 5' monophosphate and guanosine 3' 5' monophosphate in mammalian tissue and body fluid.—J. Biol. Chem., 1972, 247, p. 1114—1120.
14. Weston A. H., Golenhoffen K. Comparison of excitatory and inhibitory effects of angiotensin and vasopressin on mammalian portal vein.—Blood Vessels, 1976, 13, N 6, p. 350—360.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила 28.06.83

УДК 612.172.1.014.46:577.175.822.577.175.522:612.67

В. Г. Шевчук

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В СТАРОСТИ

Многочисленные исследования, посвященные холинергической регуляции кровообращения, показали, что раздражение блуждающего нерва или введение ацетилхолина приводит к изменению электрической активности кардиоцитов, развитию отрицательно-хроно- и инотропного эффекта, дилатации коронарных сосудов. В литературе описаны [3, 6] возрастные особенности холинергических влияний на ритм сердечной деятельности, уровень артериального давления. Вместе с тем специальный анализ холинергической регуляции электрической активности кардиоцитов, сократительной функции миокарда, общей гемодинамики, коронарного кровообращения на поздних этапах онтогенеза не проводился. Мы изучали возрастные особенности влияния блуждающего нерва и ацетилхолина на сердечно-сосудистую систему в старости.

Методика. Исследования проведены на крысах, кроликах и собаках разного возраста (взрослые крысы — 8—10 мес, кролики — 1—1,5 года, собаки — 2,5 лет; старые крысы — 26—28 мес, кролики — 4—4,5 года, собаки — 10—17 лет).

Использовали уретан (внутрибрюшинно, 0,75 г/кг) и этиаминал-натрия (внутривенно, 30 мг/кг). Раздражение периферического конца перевязанного блуждающего нерва производили прямоугольными импульсами тока от стимулятора ИСЭ-01 через изолирующий трансформатор. Ацетилхолин вводили внутривенно или в камеру с изолированным правым предсердием. Электрическую активность миокардиальных клеток изолированного правого предсердия и левого желудочка сердца *in situ* крыс разного возраста определяли с помощью плавающих стеклянных микроэлектродов [10]. Гемодинамические показатели определяли методом термодилуции [2, 9]. Функциональное состояние сердца оценивали по величине внутрисердечного давления и скорости его изменения с последующим расчетом индексов сократимости. Внутрисердечное, системное артериальное и перфузионное давление измеряли с помощью полиграфа фирмы Nihon Kohden (Япония). Перфузию огибающей ветви левой коронарной артерии собственной кровью осуществляли насосом постоянного расхода через металлический катетер с обтуратором, введенный через общую сонную артерию в коронарный сосуд [7].

Результаты и обсуждение. Под влиянием ацетилхолина ($1 \cdot 10^{-8}$ моль) мембранный потенциал (мВ) миокардиальных клеток изолированного правого предсердия повышался у старых животных на $4,9 \pm 0,3$, наблюдалась тенденция снижения потенциала действия — на $3,2 \pm 0,6$. В предсердиях взрослых животных изменений электрической активности кардиоцитов при этой же концентрации ацетилхолина не зарегистрировано. При увеличении концентрации ацетилхолина ($1 \cdot 10^{-7}$ моль) сдвиги электрической активности нарастали. Так, мембранный потенциал предсердий взрослых животных повышался на $15,0 \pm 2,9$, старых — на $11,0 \pm 1,1$. Потенциал действия падал на $9,7 \pm 0,7$ и $5,4 \pm 0,5$ соответственно. Длительность потенциала действия (мс) уменьшилась у взрослых на $36,0 \pm 2,9$, у старых — на $29,7 \pm 1,2$.

Внутривенное введение 0,05 мкг/100 г ацетилхолина приводило к изменению электрической активности миокардиальных клеток левого желудочка сердца *in situ* лишь у

старых животных. Так, снижение потенциала, 0,15 мкг/100 г измен у взрослых крыс. Так, старых — на $10,0 \pm 2,0$ венно. При введении женную брадикардию

Рис. 1. Изменение скорости миокарда и об у кроликов разного ражении блужд. По вертикали — ДЛЖ — ние в левом желудочке максимальная скорость лудочкового давления, М крови. РИЛЖ — рабочи лудочка. По горизонта ка, В. Штриховая линия — сплошная —

$21,2 \pm 3,0$, у старых — $24,5 \pm 2,7$ у старых — н на $29,3 \pm 2,7$ и $16,0 \pm 1$ зывают более выраж рых животных, при в

При старении ос величина раздражени тельной функции м ликом $0,42 \pm 0,01$, у ст водило к падению в внутрижелудочкового да, индекса сократим индекса левого желд тока (от пороговых в гемодинамики у в чем у старых. Время тягивается (рис. 1).

Посредником пе да является медиатор холина на сократите. возраста. Ацетилхоли доз (от 0,001 до 5,0 м

Пороговой дозой вообращения у старь дение этих количеств ной функции миокард доз ацетилхолина (5 и гемодинамики (ри индекс, максимальн выражено снижался старении повышается более выражена у вр

Изучение холине в старости ослабляет Так, пороговые изме животных при раздр старых — $0,9 \pm 0,03$. П

IP on contractile
1971, 10, N 3,
1973, 37, N 4,
opressin: Chemi-
-194.
immuno-assay for
osine 3' 5' mo-
nem., 1972, 247,
bitory effects of
essels, 1976, 13,
ступила 28.06.83

СТИ

яции кровооб-
а ацетилхолина
отрицательно-
итературе опи-
сердечной дея-
нализ холинер-
ной функции
их этапах он-
блуждающего
разного воз-
5 лет; старые
ия (внутри-
дающего нер-
01 через изо-
еру с изоли-
к клеток изо-
разного воз-
10]. Гемоди-
нальное сос-
ости его из-
е, системное
ирмы Nihon
собственной
катетер с об-
[7].

ь) мембран-
дсердия по-
я потенциа-
лектрической
истрировано.
ической ак-
животных по-
а $9,7 \pm 0,7$ и
ась у взрос-

ению элект-
iti лишь у

т. 30, № 1

старых животных. Так, прирост мембранного потенциала (мВ) у них составлял $4,9 \pm 0,7$, снижение потенциала действия — $5,7 \pm 0,8$. При нарастании дозы ацетилхолина до $0,15$ мкг/100 г изменения электрической активности левого желудочка развивались и у взрослых крыс. Так, мембранный потенциал у взрослых повышался на $18,8 \pm 1,7$, у старых — на $10,0 \pm 2,0$. Потенциал действия снижался на $17,6 \pm 1,7$ и $13,0 \pm 1,3$ соответ-
венно. При введении больших доз ацетилхолина ($2,0$ мкг/100 г), вызывающих выра-
женную брадикардию, мембранный потенциал у взрослых животных увеличивался на

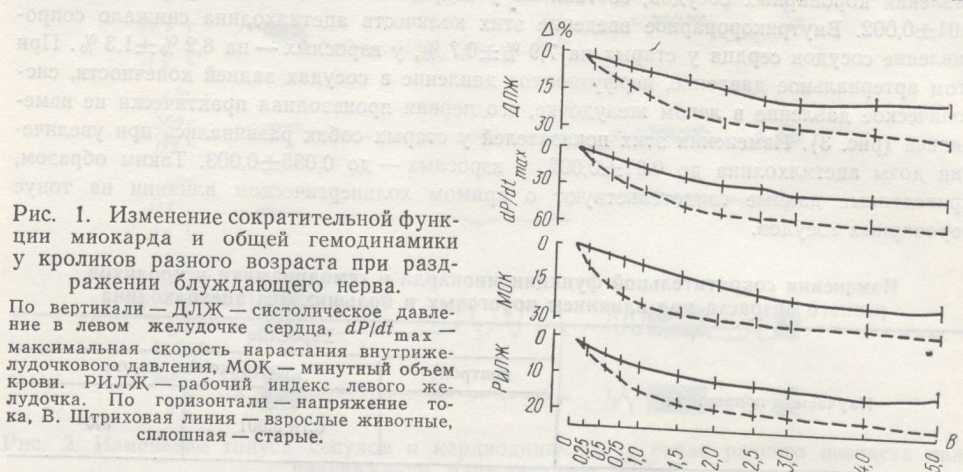


Рис. 1. Изменение сократительной функции миокарда и общей гемодинамики у кроликов разного возраста при раздражении блуждающего нерва.

По вертикали — ДЛЖ — систолическое давление в левом желудочке сердца, dP/dt_{max} — максимальная скорость нарастания внутрижелудочкового давления, МОК — минутный объем крови, РИЛЖ — рабочий индекс левого желудочка. По горизонтали — напряжение тока, В. Штриховая линия — взрослые животные, сплошная — старые.

$21,2 \pm 3,0$, у старых — на $19,7 \pm 1,9$. Потенциал действия уменьшался у взрослых на $24,5 \pm 2,7$ у старых — на $19,6 \pm 2,3$. Длительность потенциала действия (мс) укорачивалась на $29,3 \pm 2,7$ и $16,0 \pm 1,8$ соответственно. Таким образом, малые дозы ацетилхолина вызывают более выраженные изменения электрической активности кардиоцитов у старых животных, при введении больших — сдвиг реакции более значим у взрослых.

При старении ослабляется влияние блуждающего нерва на сердце. Так, пороговая величина раздражения блуждающего нерва, вызывающая достоверные изменения сократительной функции миокарда и общей гемодинамики, составляла (В) у взрослых кроликов $0,42 \pm 0,01$, у старых — $0,92 \pm 0,03$. Раздражение нерва током этой величины приводило к падению внутрисердечного давления, максимальной скорости нарастания внутрижелудочкового давления, максимальной скорости укорочения волокон миокарда, индекса сократимости, минутного объема крови, сердечного индекса и рабочего индекса левого желудочка, артериального давления. При нарастании напряжения тока (от пороговых величин до $5,0$ В) изменения сократительной функции миокарда и гемодинамики у взрослых животных продолжают увеличиваться более значимо, чем у старых. Время восстановления к исходным величинам у старых животных затягивается (рис. 1).

Посредником передачи возбуждения с блуждающего нерва на структуры миокарда является медиатор ацетилхолин. В следующей серии опытов изучали влияние ацетилхолина на сократительную функцию миокарда и гемодинамику у животных разного возраста. Ацетилхолин вводили через катетер в устье полых вен в широком диапазоне доз (от $0,001$ до $5,0$ мкг/кг).

Пороговой дозой ацетилхолина (мкг/кг), вызывающей достоверные изменения кровообращения у старых животных, является $0,05 \pm 0,002$, у взрослых — $0,1 \pm 0,001$. Введение этих количеств ацетилхолина приводило к выраженным изменениям сократительной функции миокарда и общей гемодинамики. При введении сравнительно больших доз ацетилхолина ($5,0$ мкг/кг) ряд показателей сократительной функции миокарда и гемодинамики (ритм сердечных сокращений, ударный объем крови, сердечный индекс, максимальная скорость укорочения волокон миокарда и др.) более выражено снижался у взрослых животных (см. таблицу). Таким образом, при старении повышается чувствительность к ацетилхолину, вместе с тем реактивность более выражена у взрослых животных.

Изучение холинергических влияний на коронарное кровообращение показало, что в старости ослабляется влияние блуждающих нервов на тонус коронарных сосудов. Так, пороговые изменения сопротивления коронарных сосудов возникают у взрослых животных при раздражении блуждающего нерва напряжением тока (В) $0,4 \pm 0,02$, у старых — $0,9 \pm 0,03$. При нарастании напряжения тока (у взрослых собак до $0,6 \pm 0,002$,

у старых — $1,2 \pm 0,03$) снижение перфузионного давления в коронарных сосудах увеличивалось (у взрослых на $13,7 \% \pm 2,4 \%$, у старых — на $12,3 \% \pm 2,2 \%$). Параллельно отмечалось уменьшение уровня артериального давления, перфузионного давления в сосудах задней конечности, внутрисердечного давления, максимальной скорости нарастания внутрижелудочкового давления (рис. 2).

Пороговая доза ацетилхолина (мкг), вызывающая достоверные изменения сопротивления коронарных сосудов, составляла у старых собак $0,005 \pm 0,001$, у взрослых — $0,01 \pm 0,002$. Внутрикoronарное введение этих количеств ацетилхолина снижало сопротивление сосудов сердца у старых на $7,9 \% \pm 0,7 \%$, у взрослых — на $8,2 \% \pm 1,3 \%$. При этом артериальное давление, перфузионное давление в сосудах задней конечности, систолическое давление в левом желудочке, его первая производная практически не изменялись (рис. 3). Изменения этих показателей у старых собак развивались при увеличении дозы ацетилхолина до $0,01 \pm 0,002$, у взрослых — до $0,035 \pm 0,003$. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о прямом холинергическом влиянии на тонус коронарных сосудов.

Изменения сократительной функции миокарда и гемодинамики у кроликов разного возраста под влиянием пороговых и больших доз ацетилхолина

Изучаемые показатели	Взрослые		
	контроль	ацетилхолин, мкг/кг	
		$0,1 \pm 0,001$	5,0
Систолическое давление в левом желудочке, кПа	$15,1 \pm 0,55$	$-1,7^* \pm 0,27$	$-5,8^* \pm 0,57$
Максимальная скорость нарастания внутрижелудочкового давления, кПа/с	$449,9 \pm 36,4$	$-130,5^* \pm 37,0$	$-230,5^* \pm 57,3$
Максимальная скорость укорочения волокон миокарда, мышечн. дл./с	$1,85 \pm 0,03$	$-0,38^* \pm 0,04$	$-0,56^* \pm 0,04$
Индекс сократимости, отн. ед.	$73,7 \pm 5,0$	$-13,5^* \pm 2,4$	$-16,9^* \pm 2,0$
Системное артериальное давление, кПа	$12,5 \pm 0,29$	$-1,5^* \pm 0,37$	$-4,7^* \pm 0,39$
Количество сердечных сокращений, уд/мин	$272 \pm 7,0$	$-15,8 \pm 7,0$	$-44,2^* \pm 4,7$
Минутный объем крови, мл/мин	$304 \pm 7,0$	$-46,8^* \pm 14,4$	$-77,0^* \pm 17,5$
Сердечный индекс, л/мин·м ²	$2,002 \pm 0,05$	$-0,198^* \pm 0,08$	$-0,500^* \pm 0,05$
Общее периферическое сопротивление сосудов, Н·с·м ⁻⁵	$2,2 \pm 0,12 \cdot 10^9$	$+0,24 \pm 0,11 \cdot 10^9$	$-0,17 \pm 0,19 \cdot 10^9$
Изучаемые показатели	Старые		
	контроль	ацетилхолин, мкг/кг	
		$0,05 \pm 0,002$	5,0
Систолическое давление в левом желудочке, кПа	$13,8 \pm 0,49$	$-1,8^* \pm 0,39$	$-4,6^* \pm 0,62$
Максимальная скорость нарастания внутрижелудочкового давления, кПа/с	$330,6 \pm 26,1$	$-122,0^* \pm 19,6$	$-183,0^* \pm 27,4$
Максимальная скорость укорочения волокон миокарда, мышечн. дл./с	$1,30 \pm 0,02$	$-0,41^* \pm 0,03$	$-0,34^* \pm 0,02$
Индекс сократимости, отн. ед.	$61,2 \pm 2,8$	$-9,8^* \pm 1,0$	$-12,5^* \pm 2,0$
Системное артериальное давление, кПа	$12,9 \pm 0,21$	$-1,8^* \pm 0,46$	$-4,1^* \pm 0,39$
Количество сердечных сокращений, уд/мин	$250 \pm 9,5$	$-13,2 \pm 6,2$	$-33,0^* \pm 3,2$
Минутный объем крови, мл/мин	$254 \pm 11,0$	$-43,0^* \pm 13,2$	$-46,0^* \pm 18,0$
Сердечный индекс, л/мин·м ²	$0,933 \pm 0,08$	$-0,325^* \pm 0,06$	$-0,198^* \pm 0,08$
Общее периферическое сопротивление сосудов, Н·с·м ⁻⁵	$3,1 \pm 0,12 \cdot 10^9$	$+0,39 \pm 0,20 \cdot 10^9$	$-0,69^* \pm 0,13 \cdot 10^9$

* Сдвиги по сравнению с контролем достоверны ($p < 0,05$).

Холинергические ответствующие холин к существенным измен растания внутрижелуд левого желудочка. Сл

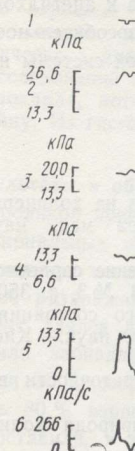


Рис. 2. Изменение тон

А — взрослое животное, Б 3 — системное артериальное в левом желудочке

старым животным не взрослым (1,0 мкг/кг). типичных изменений ге ни у взрослых животн тор показал, что для тавляет 0,64, для ста Анализ кривых дейст зависимости от его ко сутствии атропина свид что константа диссоци составляет 0,053, 0,018 мкг %. Известно, константа диссоциации соединения, тем выше рецептора [5].

Рис. 3. Влияние в введения пороговых д на тонус сосудов и к собак разного

Таким образом, при старении изменяет электрической активнос модинамики, коронарно ний на сердце связано 8], снижением синтеза линэстеразы, гидролиза и сосудов к медиат медиатора вызывают с дов. Существенное знач акции холинорецептор

Холинергические влияния на сердечно-сосудистую систему реализуются через соответствующие холинорецепторы. Блокада М-холинорецепторов атропином приводила к существенным изменениям функции сердца — увеличению максимальной скорости нарастания внутрижелудочкового давления, минутного объема крови, рабочего индекса левого желудочка. Следует отметить, что для развития блокады М-холинорецепторов

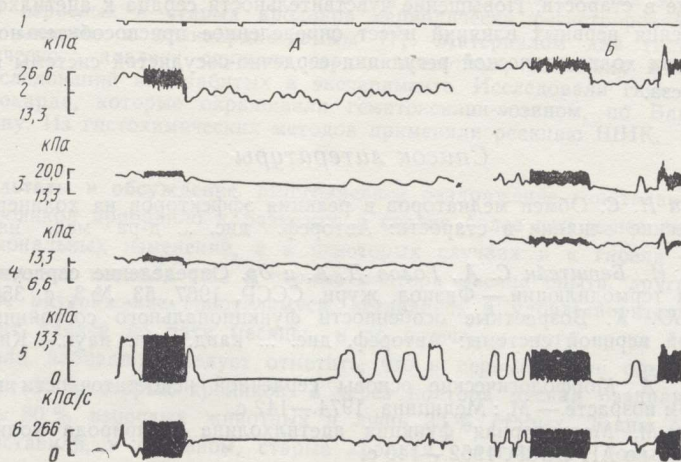


Рис. 2. Изменение тонуса сосудов и кардиодинамики у собак разного возраста при раздражении блуждающего нерва.

А — взрослое животное, Б — старое. 1 — отметка раздражения, 2 — резистограмма сосудов сердца, 3 — системное артериальное давление, 4 — резистограмма сосудов задней конечности, 5 — давление в левом желудочке сердца, 6 — первая производная внутрижелудочкового давления.

старым животным необходимо вводить меньшие дозы атропина (0,5 мкг/кг), чем взрослым (1,0 мкг/кг). Ацетилхолин на фоне действия этих доз атропина не вызывает типичных изменений гемодинамики и сократительной функции миокарда ни у старых, ни у взрослых животных. Расчет константы диссоциации [5] ацетилхолин-холинорецептор показал, что для взрослых она составляет 0,64, для старых — 0,09 мкг %. Анализ кривых действия ацетилхолина в зависимости от его концентрации в присутствии атропина свидетельствует о том, что константа диссоциации комплекса составляет 0,053, для старых — 0,018 мкг %. Известно, что чем меньше константа диссоциации комплексного соединения, тем выше чувствительность рецептора [5].

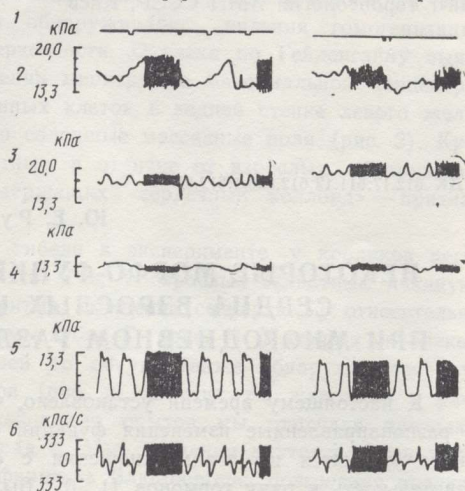


Рис. 3. Влияние внутрикоронарного введения пороговых доз ацетилхолина на тонус сосудов и кардиодинамику у собак разного возраста.

Обозначения см. рис. 2.

Таким образом, представленный фактический материал свидетельствует о том, что при старении изменяется холинергическая регуляция сердечно-сосудистой системы — электрической активности кардиоцитов, сократительной функции миокарда и общей гемодинамики, коронарного кровообращения. Ослабление холинергических нервных влияний на сердце связано с деструктивными изменениями нервного аппарата сердца [4, 8], снижением синтеза ацетилхолина [1]. Уменьшение активности неспецифической холинэстеразы, гидролизующей ацетилхолин, способствует росту чувствительности сердца и сосудов к медиатору, приводит к тому, что у старых животных меньшие дозы медиатора вызывают сдвиги функционального состояния миокарда, коронарных сосудов. Существенное значение в этом феномене имеют показанные нами особенности реакции холинорецепторов на атропин, возникающие у старых животных.