УДК 612.674.520.18

А. Сато

Симпатическая регуляция функции мозгового слоя надпочечников при старении

Shock в своей фундаментальной работе [13] показал, что снижение физиологических функций с возрастом происходит с различной скоростью. В противоположность этому, содержание катехоламинов, особенно норадреналина, в крови увеличивается при старении [15, 17]. Однако концентрация катехоламинов в крови не является точным показателем функций мозгового слоя надпочечников вследствие изменений метаболизма, выделения в кровь большого количества норадреналина из нервных окончаний симпатических постганглионарных нервов. Поэтому наш первый этап исследований имел цель выяснить, как изменяется при старении секреция адреналина (А) и норадреналина (НА) в надпочечниках. Цель второго этапа исследований — определить, изменяется ли в старости спонтанная активность единичных симпатических нервных волокон, иннервирующих надпочечники [5].

В настоящее время наиболее важным вопросом является выяснение механизма возрастного повышения активности симпатических нервов надпочечников. Причинными факторами, объясняющими этот феномен, могут быть возрастное снижение чувствительности артериальных барорецепторов, снижение активности центральных тормозящих механизмов, которые влияют на симпатические нейроны, и (или) рост активности центральных возбуждающих механизмов, контролирующих эти нейроны. Существует много данных, свидетельствующих в пользу того, что при старении снижается чувствительность тормозного барорефлекса [3, 12] и что разнообразные возбуждающие вегетативные реакции на различные виды стимуляции (физическая нагрузка [10], холод [9, 11] и др.) при старении усиливаются, хотя имеются и противоречащие этому сведения [9, 16]. Такие зависимые от возраста явления могут определять повышение активности симпатических нервов надпочечников при старении. Необходимо, однако, отметить, что бо́льшая часть предыдущих исследований по изучению рефлекторных вегетативных реакций в старости проведена на уровне эффекторного органа.

Вот почему на втором этапе нашей работы мы изучали рефлекторную способность самого симпатического нерва надпочечника при старении и вторую серию наших экспериментов планировали с целью исследования рефлекторного ответа симпатического нерва надпочечника на сенсорную стимуляцию артериальных барорецепторов и кожных ноцицептивных и неноцицептивных механорецепторов при старении [6].

Методика

Первая серия экспериментов проведена на крысах линии Вистар различного возраста (от 100 до 900 сут) под уретан-хлоралозной анестезией. Скорость секреции катехоламинов определяли по их концентрации в плазме венозной крови надпочечников и скорости кровотока в надпочечниках [1].

Во второй серии экспериментов мы исследовали взрослых (4-месячных) и старых (26-месячных) крыс линии Вистар, наркотизированных 1,0—1,2 %-ным галотаном. В качестве сенсорных стимулов использовали следующие: повышение кровяного давления внутривенным введением фенилэфрина (для артериальных барорецепторов), пощипывание кожи нижней области грудной клетки (для ноцицептивных кожных механорецепторов), почесывание кожи нижней области грудной клетки (для неноцицептивных кожных механорецепторов). Значение рефлекторных ответных реакций симпатического нерва выражали в процентах по отношению к исходному.

Следует подчеркнуть, что все эксперименты на крысах в нашей лаборатории проводили в условиях анестезии. Кроме того, осуществляли строгий контроль дыхания (с помощью искусственного дыхания), температуры тела, систолического давления и т. д.

Результаты и их обсуждение

При большом разбросе результатов наблюдалась тенденция к увеличению секреции катехоламинов при старении, что видно из рис. 1, *а*. Средние значения показателей секреции А у 100- и 200-суточных крыс

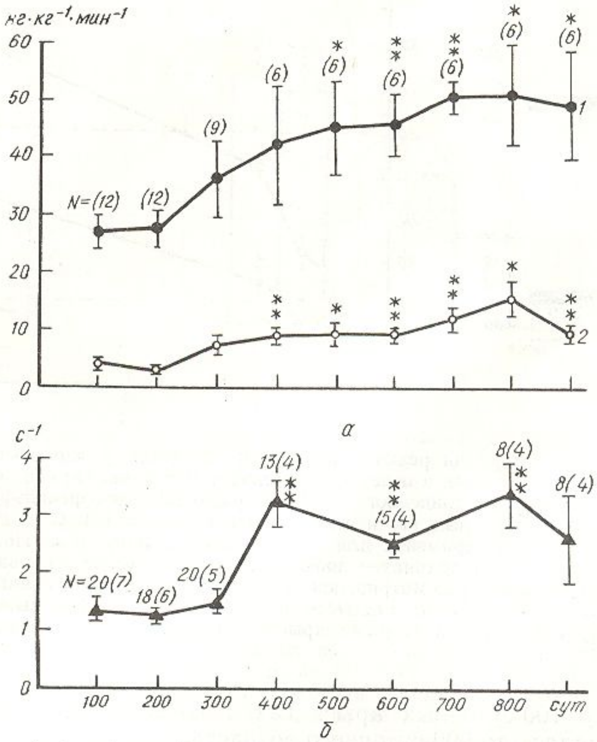

Рис. 1. Скорость ($нг \cdot кг^{-1} \cdot мин^{-1}$) секреции (*а*) адреналина (*1*) и норадреналина (*2*) и частота электрической активности ($с^{-1}$) единичного нервного волокна надпочечника (*б*) в возрастные периоды от 100 до 900 сут у 103 крыс. Каждое значение и вертикальная линия представляют средние значения ± стандартная погрешность для всех животных (*а*) или для всех нервных волокон (*б*) соответствующего возраста. *N* — число крыс для *а* и число нервных волокон (число крыс) для *б*. $^*P<0{,}05$ и $^{**}P<0{,}01$ по сравнению с 100-суточными, в соответствии с критерием М Манна — Уитни [6].

были почти одинаковыми и составляли $26{,}7 \pm 2{,}9$ и $(27{,}6 \pm 2{,}7)$ $нг \times кг^{-1} \cdot мин^{-1}$ соответственно. Скорость секреции у крыс начинала нарастать в возрасте 300 сут и постепенно повышалась до 700 сут. В возрасте 700—800 сут скорость секреции оставалась неизменной и несколько снижалась в возрасте 900 сут. Скорость секреции адреналина у всех 700—900-суточных крыс была на 80—90 % выше, чем у 100-суточных. Скорость секреции НА у крыс в возрасте 100 и 200 сут составляла $4{,}01 \pm 0{,}77$ и $(3{,}18 \pm 0{,}47)$ $нг \cdot кг^{-1} \cdot мин^{-1}$ соответственно и также постепенно нарастала в возрасте от 300 до 800 сут. Скорость секреции НА у крыс в возрасте 800 сут составляла $(15{,}36 \pm 3{,}22)$ $нг \times кг^{-1} \cdot мин^{-1}$, что было на 280 % выше, чем у 100-суточных. Значение этого показателя снизилось до $(9{,}41 \pm 1{,}39)$ $нг \cdot кг^{-1} \cdot мин^{-1}$ в возрасте 900 сут, но по-прежнему оставалось на 140 % выше, чем у 100-суточных крыс.

Спонтанную активность отдельных симпатических нервов надпочечников регистрировали после отсечения их нервных волокон с помощью тонких пинцетов под бинокулярным микроскопом. Несмотря на большую вариабельность, отмечалась тенденция к увеличению с возрастом залповой активности отдельных нервных волокон в условиях анестезии.

Как видно на рис. 1, *б*, средняя скорость разряда у 100-суточных крыс составляла $(1{,}35 \pm 0{,}17)\ c^{-1}$, и эта частота сохранялась до возраста 300 сут. Однако электрическая активность нерва к 400-суточному возрасту повысилась до $3{,}23\ c^{-1} \pm 0{,}40\ c^{-1}$, что было почти на 40 %

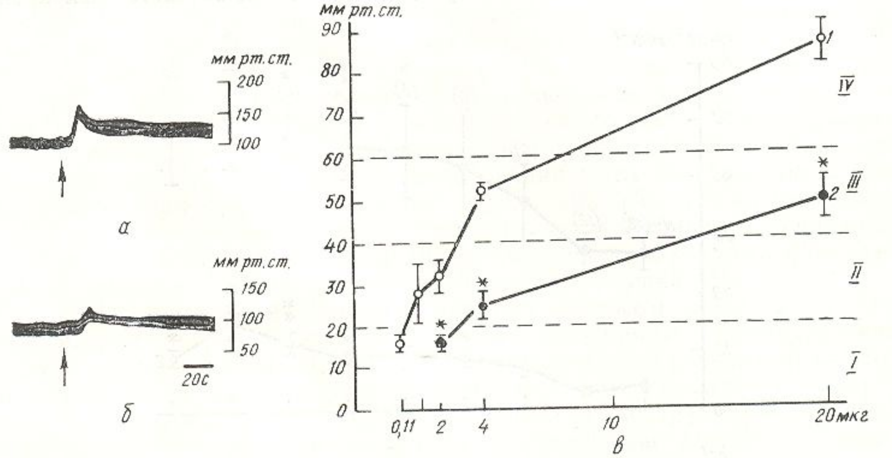

Рис. 2. Примеры регистрации реакций кровяного давления у взрослых (*а*) и старых (*б*) крыс, зарегистрированных в ответ на введение 4 мкг фенилэфрина (показано стрелкой), а также эффекты внутривенного введения различных доз фенилэфрина на кровяное давление у семи взрослых (*1*) и семи старых (*2*) крыс (*в*). С каждым животным было проведено 1—2 эксперимента для каждой приведенной дозы. По оси абсцисс — доза фенилэфрина, по оси ординат — повышение систолического кровяного давления. Рост кровяного давления рассматривался в следующих четырех градациях: *I* — 10—19 мм рт. ст., *II* — 20—39 мм рт. ст., *III* — 40—59 мм рт. ст., *IV* — выше 60 мм рт. ст. $^{*}P < 0{,}01$ между взрослыми и старыми крысами в соответствии с критерием t Стьюдента [7].

выше, чем у 100-суточных крыс. Такая повышенная нервная активность сохранялась до 900-суточного возраста.

Эти результаты согласуются с полученными ранее данными о возрастном повышении содержания катехоламинов в надпочечниках [4, 7], катехоламинсинтезирующей ферментативной активности надпочечников [7], концентрации катехоламинов на периферии [2, 15, 17]. Все эти данные свидетельствуют о том, что возрастное повышение активности симпатических нервов надпочечников усиливает функции их хромаффинных клеток, приводя в итоге к повышению образования, содержания и секреции катехоламинов. Возрастным повышением секреции катехоламинов надпочечниками, по-видимому, можно объяснить не только увеличение содержания их в крови, но также и снижение активности катехоламиновых рецепторов в различных тканях на периферии, таких, как сердечная мышца [8] и кровеносные сосуды [14].

Стоит отметить, что системное кровяное давление у старых крыс почти такое же, как у взрослых животных. Систолическое и диастолическое кровяное давление у взрослых анестезированных крыс в покое составляло 110 ± 4 и (85 ± 4) мм рт. ст. соответственно, а у старых крыс — 103 ± 6 и (81 ± 6) мм рт. ст. без каких-либо статистически достоверных различий. Фенилэфрин, введенный внутривенно в дозе, соответствующей дозе галотана, вызывал меньшее повышение кровяного давления у старых крыс по сравнению со взрослыми (рис. 2). Это свидетельствует либо о возрастном снижении чувствительности α-рецепторов, либо о снижении сократительной способности гладких мышц кровеносных сосудов [14], чем можно объяснить отсутствие возрастных различий кровяного давления в покое у взрослых и старых крыс. Мы вводили различные дозы фенилэфрина крысам обеих групп, чтобы вызвать одинаковое повышение систолического давления (рис. 3). Достоверных различий рефлекторного снижения активности нерва надпочечника в ответ на такое же повышение кровяного давления после введения фенилэфрина взрослым и старым крысам не обнаружено.

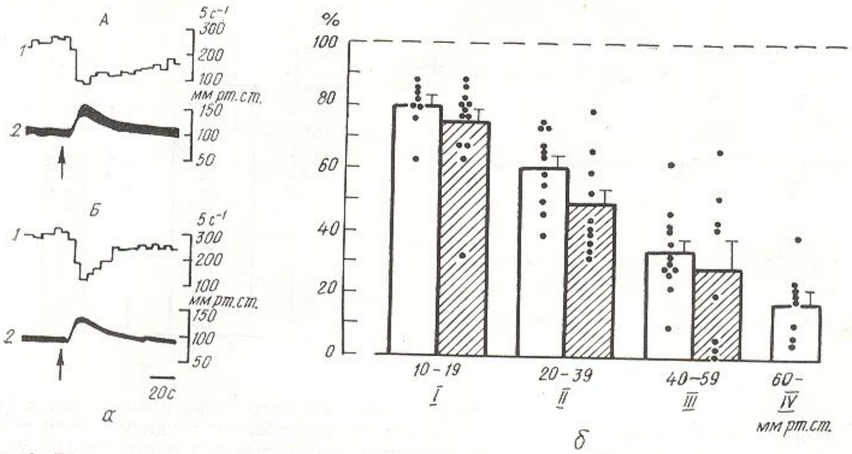

Рис. 3. Пример зарегистрированного рефлекторного угнетения активности симпатического нерва надпочечника в ответ на стимуляцию барорецепторов (*а*) внутривенным введением фенилэфрина (показано стрелкой) у взрослых (*А*, 4 мкг) и старых (*Б*, 20 мкг) крыс (*1* — суммарная активность нервных разрядов, подсчитываемая непрерывно каждые 5 с; *2* — кровяное давление, мм рт. ст.) и рефлекторные ответные реакции активности нерва во время барорецепторной стимуляции (*б*), выражающиеся в процентном отношении к базальной активности (точками представлены индивидуальные измерения — $\leqslant 2$ измерения у каждой крысы — у семи взрослых и семи старых крыс; *колонки и вертикальные линии* на колонках обозначают средние значения реакций и стандартные погрешности для всех измерений; *белые столбики* — реакции взрослых крыс, *заштрихованные* — реакции старых крыс; по оси абсцисс — рост (Δ) кровяного давления, рассматриваемый в четырех градациях (*I — IV*); статистически достоверных различий по критерию t Стьюдента между взрослыми и старыми крысами в градациях *I — III* не обнаружено; для старых крыс градации IV нет) [7].

В противоположность результатам наших исследований симпатических барорефлекторных реакций у старых животных и людей, предыдущие дискуссии по этому вопросу отмечали ослабление этих реакций [3, 12]. Однако следует учитывать, что в большинстве предыдущих экспериментов, посвященных барорефлексам, изучали частоту сердечных сокращений и кровяное давление, которые регулируются не только симпатическими, но и парасимпатическими нервами и даже некоторыми гормонами. Тем не менее, в этих сообщениях не остается сомнений относительно того, что все барорефлекторные ответы с возрастом ослабевают. Однако наши результаты показывают, что уровень барорефлекторных ответов соответствует уровню симпатического нервного контроля надпочечников и не претерпевает существенных изменений при старении. Это согласуется с данными Wei и соавт. [16], которые не установили достоверного влияния старения на барорефлекс каротидного синуса интактных старых крыс и поэтому предположили, что барорефлекторная функция сохраняется в старости.

Пощипывание кожи нижней области грудины у молодых, взрослых и старых крыс в течение 20 с вызывало рефлекторное усиление импульсной активности симпатического нерва надпочечника, продолжающееся в течение нескольких минут после прекращения стимуляции (рис. 4, *а*, *в*). Поглаживание того же кожного участка вызывало рефлекторное снижение импульсной активности нерва, которое длилось столько, сколько продолжался период стимуляции (рис. 4, *б*, *г*).

У взрослых и старых крыс рефлекторное усиление импульсной активности нерва на пощипывание составляло соответственно 124 % ± 4 % и 114 % ± 4 % контрольного значения, т. е. у старых крыс импульсная активность нерва была несколько ниже (но недостоверно), чем у взрослых. Наряду с этим, значения показателей снижения рефлекторных ответов на поглаживание у взрослых и старых крыс были достаточно близки, составляя соответственно 86 % ± 4 % и 87 % ± 3 % контрольных, и достоверно не различались (рис. 4, *д*).

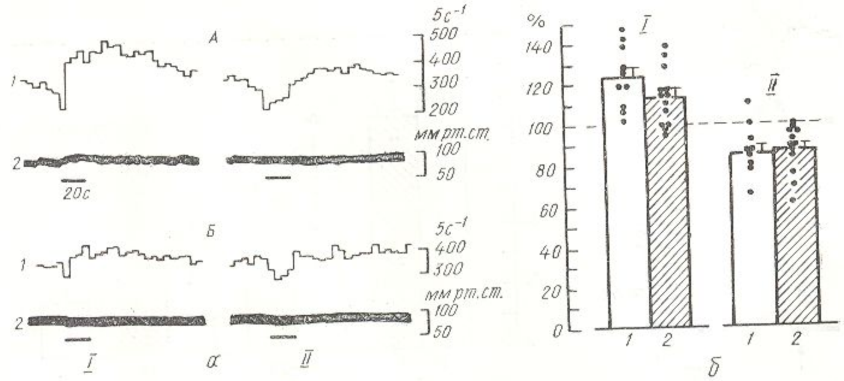

Рис. 4. Примеры зарегистрированных реакций симпатического нерва надпочечников (*а*) на пощипывание (*I*) и поглаживание (*II*) кожи нижней области грудной клетки в течение 20 с (обозначено горизонтальными линиями) у взрослых (*А*) и старых (*Б*) крыс (*1* — суммарная активность при рефлекторных ответах симпатических нервов надпочечников, непрерывно подсчитываемая каждые 5 с; *2* — кровяное давление, мм рт. ст.) и суммарное значение рефлекторных ответов симпатических нервов (*б*) надпочечников на пощипывание (*I*) и поглаживание (*II*) кожи нижней грудной области в течение 20 с у взрослых (*1*) и старых (*2*) крыс, выраженное в процентах по отношению к базальной активности (точки представляют собой индивидуальные измерения; колонки и вертикальные верхние линии на их вершинах обозначают средние значения и стандартные погрешности по всем измерениям; статистически достоверных различий по критерию t Стьюдента между взрослыми и старыми крысами не обнаружено [7].

Эти достаточно хорошо сохранившиеся симпатические рефлекторные реакции (тормозящие и возбуждающие), по-видимому, не объясняют возрастного повышения спонтанной активности симпатических нервов надпочечников. Такой феномен, очевидно, определяют иные неизвестные центральные механизмы.

A. Sato

SYMPATHOADRENAL MEDULLARY FUNCTIONS DURING AGING

Our recent studies on changes in sympathoadrenal medullary function with age in anesthetized Wistar rats were reviewed. Although secretion rates of adrenaline and noradrenaline from the adrenal gland under resting conditions varied among animals, they gradually increased after 300 days and reached a level 2-4 times higher at 800-900 days compared with that of 100 days. Spontaneous activity of a single sympathetic nerve fiber under resting conditions also increased during aging in a manner similar to the catecholamine secretion rates. Reflex responses of mass activity of adrenal sympathetic nerve fibers to stimulation of baroreceptor and cutaneous mechanoreceptors were compared in young adult (4 months old) and aged (26 months old) Wistar rats under strictly controlled conditions for anesthesia, respiration and body temperature. Under these conditions the reflex depression in response to baroreceptor stimulation and cutaneous brushing as well as reflex excitation in response to cutaneous pinching were quite well maintained in the aged rats.

Institute of Gerontology, Tokyo, Japan.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Araki T., Ito K., Kurosaw… vity and catecholamine … Neuroscience.— 1984.— 12.…
2. Chiueh C. C., Nespor S. … cortical responsiveness of … 1.— P. 157—163.
3. Gribbin B., Pickering T. … sure on baroreflex sensi…
4. Hokfelt B. Noradrenalin… Scand.— 1951.— 25 (Supp…
5. Ito K., Sato A., Sato Y., … adrenal sympathetic nerv… 1986.— 69.— P. 263—268.
6. Kurosawa M., Sato A., S… sympathetic nerve activit… ceptors in aged rats // Ibi…
7. Kvetnansky R., Jahnova … their synthetizing enzym… and Develop.— 1987.— 7.…
8. Lakatta E. G. Age-relate… mediated stress // Fed. P…
9. McCarty R. Age-related … stress // Gerontology.— 1…
10. Norris A. H., Schock N. … sure responses to til… P. 521—526.
11. Palmer G. J., Ziegler M. … sure to stress increases …
12. Rothbaum D. A., Shaw … baroreceptor response of …
13. Shock N. W. Energy me… Nutrition in old age. P… Ed. by L. A. Carlson.—…
14. Tuttle R. S. Age-related … ne and associated chem… P. 510—516.
15. Wallin B. G., Sundlof … sympathetic muscle ner… 1981.— 111.— P. 69—73.
16. Wei J. Y., Mendelowitz … lex function in adv… P. R1047—R1051.
17. Ziegler M. G., Lake C. … Nature (London).— 1976…

Отдел физиологии Токийс… геронтологии, Япония

УДК 612.67.014:612.433.451:612.45…

Е. Н. Горбань

Влияние блокаторо… на АКТГ-стимули… надпочечников взр…

Ведущая роль в меха… возрастным изменени… Важную роль при это…

В последние годы… ных механизмов секр… различных желез вну… новление сопряженно…

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Araki T., Ito K., Kurosawa M., Sato A.* Responses of adrenal sympathetic nerve activity and catecholamine secretion to cutaneous stimulation in anesthetized rats // Neuroscience.— 1984.— 12.— P. 289—299.
2. *Chiueh C. C., Nespor S. M., Rapoport S. L.* Cardiovascular, sympathetic and adrenal cortical responsiveness of aged Fischer-344 rats to stress // Neurobiol. Aging.— 1980.— 1.— P. 157—163.
3. *Gribbin B., Pickering T. G., Sleight P., Peto R.* Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man // Circ. Res.— 1971.— 29.— P. 424—431.
4. *Hokfelt B.* Noradrenaline and adrenaline ino mammalian tissues // Acta Physiol. Scand.— 1951.— 25 (Suppl. 92).— P. 1—134.
5. *Ito K., Sato A., Sato Y., Suzuki H.* Increases in adrenal catecholamine secretion and adrenal sympathetic nerve unitary activities with aging in rats // Neurosci. Lett.— 1986.— 69.— P. 263—268.
6. *Kurosawa M., Sato A., Sato Y., Suzuki H.* Undiminished reflex responses of adrenal sympathetic nerve activity to stimulation of baroreceptors and cutaneous mechanoreceptors in aged rats // Ibid.— 1987.— 77.— P. 193—198.
7. *Kvetnansky R., Jahnova E., Torda T. et al.* Changes of adrenal catecholamines and their synthetizing enzymes during ontogenesis and aging in rats // Mech. Ageing and Develop.— 1987.— 7.— P. 209—216.
8. *Lakatta E. G.* Age-related alterations in the cardiovascular response to adrenergic mediated stress // Fed. Proc. Amer. Soc. and Exp. Biol.— 1980.— 39.— P. 3173—3177.
9. *McCarty R.* Age-related alterations in sympathetic-adrenal-medullary responses to stress // Gerontology.— 1986.— 32.— P. 172—183.
10. *Norris A. H., Schock N. W., Yiengst M. J.* Age changes in heart rate and blood pressure responses to tilting and standardized exercise // Circulation.— 1953.— 8.— P. 521—526.
11. *Palmer G. J., Ziegler M. G., Lake C. R.* Response of norepinephrine and blood pressure to stress increases with age // J. Gerontol.— 1978.— 29.— P. 482—487.
12. *Rothbaum D. A., Shaw D. J., Angell C. S., Shock N. W.* Age differences in the baroreceptor response of rats // Ibid.— 1974.— 29.— P. 488—492.
13. *Shock N. W.* Energy metabolism, caloric intake and physical activity of the aging // Nutrition in old age. Proc. 10th Symposium of the Swedish Nutrition Foundation / Ed. by L. A. Carlson.— Stockholm: Almqvist & Wiksells, 1972.— P. 12—23.
14. *Tuttle R. S.* Age-related changes in the sensitivity of rat aortic strips to norepinephrine and associated chemical and structural alterations // J. Gerontol.— 1966.— 21.— P. 510—516.
15. *Wallin B. G., Sundlof G., Erikkson B.-M. et al.* Plasma noradrenaline correlates to sympathetic muscle nerve activity in normotensive man // Acta Physiol. scand.— 1981.— 111.— P. 69—73.
16. *Wei J. Y., Mendelowitz D., Anastasi N., Rowe J. W.* Maintenance of carotid baroreflex function in advanced age in the rat // Amer. J. Physiol.— 1986.— 250.— P. R1047—R1051.
17. *Ziegler M. G., Lake C. R., Kopin I. J.* Plasma noradrenaline increases with age // Nature (London).— 1976.— 261.— P. 333—335.

Отдел физиологии Токийс. ин-та геронтологии, Япония

Материал поступил в редакцию 30.02.90

УДК 612.67.014:612.433.451:612.453.018

Е. Н. Горбань

Влияние блокаторов Ca^{2+} - и K^{+}-каналов на АКТГ-стимулированный стероидогенез изолированных надпочечников взрослых и старых крыс

Ведущая роль в механизмах старения целостного организма отводится возрастным изменениям нейрогуморальной регуляции функций [7]. Важную роль при этом играет эндокринная система [5, 7].

В последние годы резко возрос интерес к изучению роли мембранных механизмов секреции в проявлениях функциональной активности различных желез внутренней секреции. Причиной этого явилось установление сопряженности секреторного ответа эндокринных клеток с