

ФИЗИОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ

Х. С. КОШТОЯНЦ

**О МЕХАНИЗМЕ ОБРАЗОВАНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ПЕРЕДАТЧИКОВ  
НЕРВНОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ**

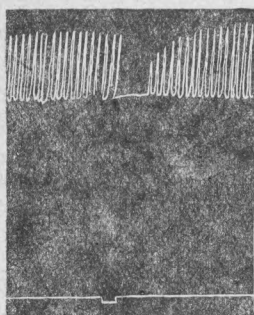
*(Представлено академиком И. И. Шмальгаузенем 14 III 1938)*

Все больше и больше представление о передаче нервного возбуждения связывается с представлением о синтезе особых высокоактивных веществ, получивших название нервных медиаторов. Вслед за классическими работами Отто Леви и Дела принимается, что раздражение парасимпатических, а также соматических нервов ведет к образованию высокоактивных веществ, близких (а по некоторым авторам аналогичных) ацетил-холину. Это, давно известное фармакологам химическое вещество занимает исключительное место в современных физиологических исследованиях. В настоящее время доказано его широкое распространение в нервной и других тканях как позвоночных, так и беспозвоночных животных. В самое последнее время рядом авторов показано, что переживающая нервная ткань млекопитающих животных способна к синтезу этого вещества (Quastel, Stedeman). Аналогичные данные получены и нами в отношении нервной ткани амфибий и моллюсков. Очевидным становится, что в клетках различных тканей под влиянием нервного раздражения, а, может быть, и вне его, происходит синтез этих особых веществ, именуемых передатчиками нервного возбуждения. Подобные синтезы, как нам кажется, имеют более общее значение, так как специфические синтезы особых химических веществ являются естественными спутниками не только нервного возбуждения, но и таких форм возбуждения, как возбуждение яйцеклетки при оплодотворении. Мои специальные исследования показали, что в икре амфибий после оплодотворения скачкообразно нарастает синтез ростовых веществ Вендта (ауксиноподобные вещества).

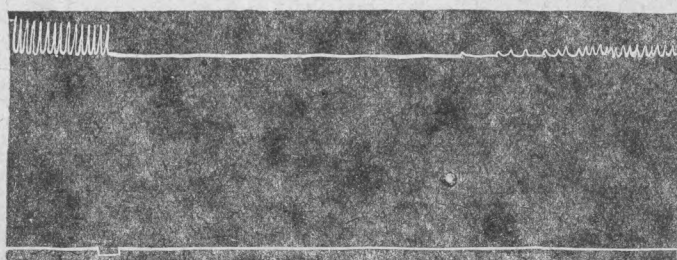
Однако механизм, путь этого синтеза до настоящего времени для исследователей недостаточно ясен. Настоящее сообщение посвящено изложению некоторых экспериментальных данных и теоретических соображений, касающихся вопроса о механизме синтеза химических передатчиков нервного возбуждения.

Теоретическое предположение, лежащее в основе наших экспериментальных поисков в этом направлении, заключалось в том, что специальный синтез особых химических веществ—передатчиков нервного возбуждения—должен быть связан с основными процессами синтеза и ресинтеза, протекающими в общей хемодинамике данной клетки, представляя собой определенное звено этого общего процесса. К этому естественному выводу мы пришли отчасти и на основании наших длительных поисков ацетил-

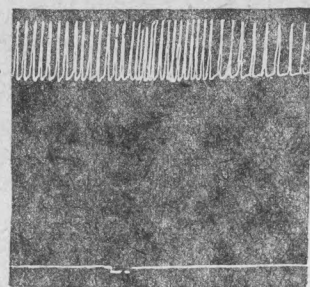
холиноподобных веществ у простейших безнервных организмов. Как показали наши опыты совместно с Р. Митрополитанской, экстракты инфузорий, а также бодяги не содержат ацетил-холиноподобных веществ. Но эти же экстракты вызывают значительный ацетил-холиновый эффект после ацетилирования их обычным способом уксусным ангидридом. Очевидно, что при этом происходит ацетилирование холина, имевшегося в названных экстрактах.



A



B



C

Фиг. 1. — Реакция сердца на раздражение блуждающего нерва: A — в норме; B и C — после пропуска NAF (объяснение в тексте).

нию синтеза эфиров холина, в частности ацетил-холина, — вещества, связанного с осуществлением влияния нервного возбуждения. Этим самым должна была бы нарушиться нормально протекающая реакция передачи возбуждения с нерва на клетку.

В первой серии наших исследований, результаты которых приводятся в этом предварительном сообщении, мы воздействовали на углеводный обмен помощью фтористого натрия. Как известно, фтористый натр создает так называемый флуоридный блок, который в значительной степени задерживает процесс превращения фосфорно-глицериновой кислоты в пировино-

известно, что высокой активностью в отношении действия на биологические объекты обладает не только ацетил-холин, но и ряд других эфиров холина, как например пируват-холин и вероятно другие эфиры холина, которые гидролизуются холинэстеразой. Каким образом течет синтез этих эфиров холина, участие которых в осуществлении передачи нервного возбуждения признается в настоящее время большинством исследователей, и как связан этот синтез с общей химической динамикой клетки, воспринимающей возбуждение, — вот вопрос, который требует своего анализа.

При экспериментальном анализе поставленного нами вопроса мы исходили из того, что вещества, способные образовывать эфиры холина,

в частности и такие, высокая физиологическая активность которых доказана опытным путем (как например пируват-холин, ацетил-холин), являются постоянными компонентами обмена клетки, в частности углеводного обмена. При этом можно указать на пировиноградную кислоту, способную давать пируват-холин, а также уксусный альдегид и уксусную кислоту, необходимую для ацетилирования холина. Известно, что эти вещества являются промежуточными продуктами сложных клеточных процессов превращения углеводов, а также жиров. Наиболее простым опытным подтверждением этого предположения должно было явиться то, что выключение образования этих веществ должно было бы привести к частичному или полному выпадению

градную. Пользуясь флуоридным блоком, мы нарушаем нормальный ход обмена веществ, задерживая как процесс образования пировиноградной кислоты, как и связанные с ним процессы образования уксусного альдегида и уксусной кислоты, происходящего, как известно, как в аноксидативную, так и в оксидативную фазы.

Этим воздействием, как нам кажется, мы через воздействие на обмен веществ в клетке нарушаем частный синтез эфиров холина—участников сложного процесса осуществления нервного возбуждения. Помимо этого валового, недифференцированного по фазам воздействия флуорида на обмен веществ флуорид нас интересовал как вещество, обладающее тормозящим влиянием на холин-эстеразу, разрушающую, как известно, ацетил-холин и некоторые другие эфиры холина.

Опыты были поставлены на двух объектах: нервно-мышечном препарате лягушки и сердце лягушки. В обоих случаях мышечная ткань изолированного органа (икроножная мышца, сердце) подвергалась (после установления нормы реакции) действию  $1/50 M$  раствора фтористого натрия, а после этого снова испытывался результат раздражения соответствующих нервов (седалищного для икроножной мышцы и *vago-sympathicus*—для сердца). Срок действия фтористого натрия на икроножную мышцу предварительно от 30 до 90 мин., на сердце—по ходу опыта от 5 до 30 мин.

Результаты опытов. Сердце (опыты совместно с Р. Л. Митрополитанской). Сердце изолировалось вместе со смешанным стволом п. *vago-sympathicus*. В условиях опыта с канюлей Штрауба устанавливалась норма реакции сердца на раздражение нерва индукционным током от катушки Дюбуа Реймонда. Вслед за этим в канюлю вводился раствор фтористого натрия. После этого снова производилось раздражение нерва при тех же условиях. Наконец вводился физиологический раствор на фоне действия фтористого натрия, и после этого снова раздражался нерв при тех же условиях. Результаты опытов представлены на фиг. 1.

Как видно из кимограмм, в действии фтористого натрия имеется две фазы. Первая фаза резкого усиления действия блуждающего нерва (ацетил-холиновое действие) (фиг. 1, *B*) и вторая фаза—выпадение этого действия иногда с первичным выявлением действия только симпатического нерва, идущего в составе раздражаемого ствола (фиг. 1, *C*). Анализ этих опытных данных может быть следующий: в первую фазу действия фтористый натр тормозит действие гидролизующего ацетил-холин энзима—холин-эстеразы, что приводит к накоплению этого вещества и вследствие этого к длительной остановке сердца; прибавкой новых порций физиологического раствора этот избыточно накопившийся ацетил-холин уносится, вслед за чем во вторую фазу действия фтористый натр тормозит дальнейший синтез ацетил-холиноподобных веществ.

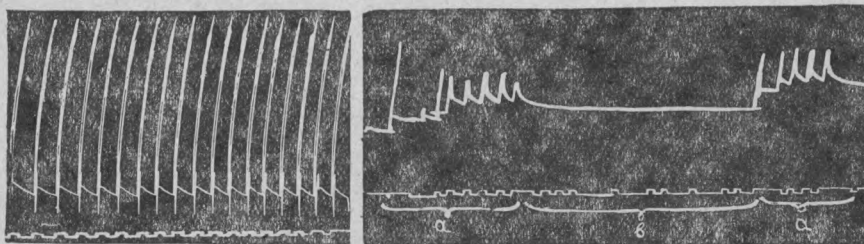
Последнее очевидно покоится на сопряженных процессах флуоридного блока распада углеводов и тормозящего действия холин-эстеразы, которая является очевидно не только гидролизующим, но и синтезирующим энзимом. Флуоридный блок обмена веществ таким образом вызывает блок для передачи возбуждения с блуждающего нерва на сердце. Поскольку экспериментально доказана химическая природа передачи этого возбуждения помощью особых ацетил-холиноподобных веществ, можно думать, что флуоридный блок распада углеводов препятствует синтезу этих веществ.

Скелетная мышца (опыты совместно с А. М. Рябиновской). Опыты производились на обычном нервно-мышечном препарате икроножной мышцы лягушки. Раздражение седалищного нерва производилось индукционным током. Предварительно определялись порог и максимум сокращения мышцы при непрямом раздражении ее. После установления

нормы реакции мышца погружалась на разные сроки от 30 до 90 мин. в сосудик с раствором фтористого натрия, после чего снова определялись порог и максимум как при непрямом, так и при прямом раздражении мышцы.

Часть результатов этих опытов приведена на фиг. 2. Как видно из кимограмм фиг. 2, после часового пребывания мышцы в растворе фтористого натрия не прямое раздражение не дает реакции (фиг. 2, *b*), в то время как прямое раздражение дает отчетливое сокращение (фиг. 2, *a*), хотя и значительно меньшей амплитуды, чем в норме.

Если стать на точку зрения школы Дела, доказавшего с большой убедительностью факт участия химических веществ (типа ацетил-холина) в осуществлении передачи соматического импульса на скелетную мышцу, тогда следует рассматривать наш результат, вызванный флуоридным



Фиг. 2.—Слева—нормальная мышца; справа—та же мышца после часового пребывания в NaF; *a*—прямое раздражение; *b*—непрямое (объяснение в тексте).

блоком распада углеводов, как следствие нарушения процесса синтеза химических передатчиков нервного возбуждения. Последний, как мы уже указывали, надо рассматривать в связи с общими процессами хемодинамики клетки.

Сообщая об этих предварительных результатах, мы только ставим вопрос и переходим к более детальному анализу его, в частности в отношении уточнения локализации синтеза в общей цепи хемодинамики. Вполне возможно, что у позвоночных животных процесс синтеза протекает в окислительную фазу, о чем с достоверностью говорят опыты Quastel по синтезу ацетил-холина мозговой тканью. С сравнительно-физиологической точки зрения представляет также большой интерес вопрос о ходе этих процессов у тех беспозвоночных животных, у которых значительное место в хемодинамике занимают аноксидативные процессы.

Институт эволюционной морфологии им. акад. Северцова.  
Академия Наук СССР.  
Москва.

Поступило  
14 III 1938.