

В. В. АРТЕМЬЕВ и Е. Б. БАБСКИЙ

**ВЛИЯНИЕ АЦЕТИЛХОЛИНА И ПАРАЛИЗАТОРОВ
ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ НА СПОНТАННУЮ ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ
АКТИВНОСТЬ НЕРВНЫХ ЦЕНТРОВ ЛЯГУШКИ**

(Представлено академиком Я. О. Парнасом 25 IX 1947)

Для решения вопроса о функциональном значении ацетилхолина в центральной нервной системе и в нервных волокнах необходим электрофизиологический анализ действия ацетилхолина на нервную ткань. Этот анализ должен заключаться в исследовании влияния на электрические проявления нервной деятельности ацетилхолина и веществ, изменяющих его расщепление или изменяющих его действие на нервную ткань. В настоящее время имеется ограниченное число исследований в указанном направлении. В частности, относительно действия ацетилхолина на электрическую активность центральной нервной системы имеется всего лишь несколько работ, в которых разными исследователями получены не вполне согласные результаты. К тому же надо сказать, что объектом почти всех исследований была только кора больших полушарий мозга кошки или кролика. Установлено (^{1,2}) двойственное действие ацетилхолина на электроэнцефалограмму: усиление электрической активности под влиянием малых доз и угнетение под влиянием больших доз или при повторном применении ацетилхолина. Другие авторы (³⁻⁷) наблюдали, что ацетилхолин при условии быстрого его введения или задержки его распада парализаторами холинэстеразы вызывает только увеличение амплитуды электрических колебаний мозговой коры. При этом отмечалось в электроэнцефалограмме появление характерных двухфазных сильных электрических колебаний потенциала, для обозначения которых авторы применяли термины: «ацетилхолиновые разряды», «судорожные разряды».

Литературные данные о действии парализаторов холинэстеразы — эзерина и простигмина — на электрическую деятельность нервных центров еще более ограничены и противоречивы. Так, одни авторы (³) отмечали под влиянием эзерина угнетение электрических колебаний, а другие (⁶) — резкое их увеличение.

В экспериментах, излагаемых в данном сообщении, производилась регистрация электрических потенциалов зрительных долей головного мозга лягушки. Большая часть опытов произведена над лягушками с сохраненным кровообращением и разрушенным спинным мозгом. В части опытов потенциалы отводились от зрительных долей изолированной головы. Производилось монофазное отведение потенциалов (активный электрод диаметром 0,5 мм прикладывался к поверхности зрительных долей, заземленный электрод — к разрезу мозга на уровне обонятельных лукович). Регистрируемые потенциалы подавались через пятикаскадный усилитель к осциллографу конструкции экспериментальных мастерских ВИЭМ. Чувствительность установки при максимальном усилении равнялась 10 μ V/cm.

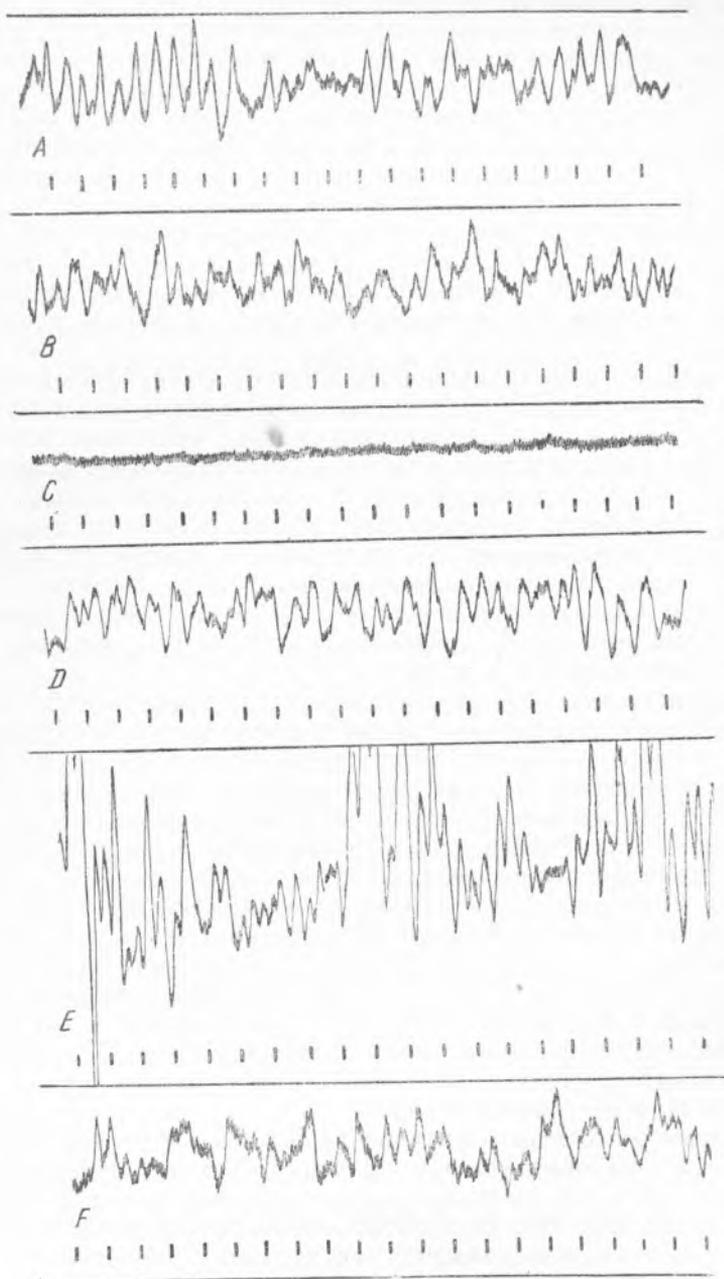
Действие ацетилхолина и парализаторов холинэстеразы — эзерина и простигимина — исследовалось путем приложения к зрительным долям кусочков фильтровальной бумаги (диаметром в 4 мм), смоченных раствором исследуемого вещества. Большинство опытов с ацетилхолином было произведено после предварительной эзеринизации нервных центров; в этих опытах раствор Рингера, которым смачивалась для избежания подсыхания поверхность обнаженных зрительных долей, и раствор ацетилхолина содержали салицилат эзерина в концентрации $2,5 \cdot 10^{-6}$. Ацетилхолин-гидрохлорид в опытах с предварительной эзеринизацией нервных центров испытывался в концентрациях $2 \cdot 10^{-6}$ — $5 \cdot 10^{-8}$. В части опытов ацетилхолин испытывался без предварительной эзеринизации; в этих случаях он применялся в значительно больших концентрациях: $1 \cdot 10^{-4}$ — $1 \cdot 10^{-6}$. Действие салицилата эзерина исследовалось в концентрациях $2 \cdot 10^{-5}$ — $2,5 \cdot 10^{-6}$; простигимина — в концентрациях $1 \cdot 10^{-5}$ — $2 \cdot 10^{-5}$. Фотографическая регистрация отводимых от зрительных долей потенциалов производилась до, во время и после действия исследуемых веществ.

В большинстве опытов наблюдалась спонтанная ритмическая активность зрительных долей, однако иногда она не обнаруживалась до применения исследованных химических воздействий. Ритм электрических колебаний лишь очень редко имел правильный регулярный характер. Подобно другим исследователям, регистрировавшим электрические потенциалы нервных центров, мы наблюдали два типа колебаний: медленные колебания потенциала, ритм которых не превышал 20—25 в сек., и быстрые колебания меньшей амплитуды, ритм которых составлял от 30—40 до 150—200 в сек.

Если ацетилхолин применялся без одновременного воздействия эзерина, то в этом случае наблюдалось изменение электрической спонтанной активности зрительных долей лишь при применении ацетилхолина в относительно высоких концентрациях: $1 \cdot 10^{-4}$ — $1 \cdot 10^{-5}$. Эффект проявлялся в усилении как медленных, так и быстрых колебаний. В тех же случаях, когда ацетилхолин применялся совместно с эзериним, действие его наблюдалось при значительно меньших концентрациях и было более резко выраженным и постоянным. Эзерин при этом применялся в таких концентрациях, которые сами по себе не вызывали эффекта, но все же, очевидно, были достаточны для частичной парализации холинэстеразы, чем и обеспечивалось более сильное действие приложенного к поверхности зрительных долей раствора ацетилхолина.

В опытах, в которых исследовалось действие эзеринизированных растворов ацетилхолина, с большим постоянством обнаружилось двойственное его действие. В малых концентрациях (5 — 10^{-8} — $1 \cdot 10^{-6}$) ацетилхолин производил значительное усиление электрических колебаний. Иногда после смачивания поверхности зрительных долей раствором ацетилхолина наблюдалось возникновение бурной электрической активности: появлялись сильные, превышавшие $50 \mu V$ медленные колебания продолжительностью 0,05—0,1 сек. и быстрые колебания небольшой амплитуды. Эффект ацетилхолина, не ослабевая, сохранялся в течение нескольких минут, пока не производилось отмывания зрительных долей.

При воздействии на зрительные доли мозга эзеринизированного раствора ацетилхолина в концентрации, превышавшей ту, которая вызывала усиление электрической активности, происходило ослабление или даже полное торможение электрической активности. Электрограммы, приведенные на рисунке, служат иллюстрацией полученных нами результатов. После многократного промывания зрительных долей раствором Рингера восстанавливалось исходное состояние электрической активности.



Электрическая активность зрительных долей головного мозга лягушки с разрушенным спинным мозгом. *A* — исходное состояние спонтанной электрической активности; *B* — отсутствие ее изменений через 2 мин. после воздействия раствора эзерина в концентрации $2,5 \cdot 10^{-5}$; *C* — угнетение электрических колебаний после воздействия эзеринизированного раствора ацетилхолина в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$; *D* — восстановление исходного состояния через 2 мин. после промывания зрительных долей раствором Рингера; *E* — усиление электрической активности через 2 мин. после воздействия эзеринизированного раствора ацетилхолина в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$; *F* — восстановление исходного состояния электрической активности после промывания зрительных долей раствором Рингера. Отметка времени $1/12$ секунды

Исследование действия эзерина и простигмина показало, что эти парализаторы холинэстеразы оказывают сильное действие на спонтанную ритмическую электрическую активность нервных центров. Необходимые для вызова эффекта концентрации этих веществ были равны $1 \cdot 10^{-5}$ — $2 \cdot 10^{-5}$. Эзерин, который является более мощным, чем простигмин, фактором, и в меньших концентрациях ($5 \cdot 10^{-6}$) иногда оказывал действие. Эффект приложения парализаторов холинэстеразы находился в зависимости от состояния нервных центров. Если эти вещества действовали на фоне слабой спонтанной ритмической активности, то они вызывали усиление ее; при этом особенно сильно увеличивались в амплитуде медленные колебания. На фоне же резко выраженной спонтанной электрической активности зрительных долей парализаторы холинэстеразы вызывали угнетение электрических колебаний, а иногда полное их торможение.

Наши опыты с воздействием приложенного извне «фармакологического» (по удачному выражению Гинецинского) ацетилхолина и воздействием парализаторов холинэстеразы, вызывающих накопление образующегося в нервных центрах «физиологического» ацетилхолина, дали согласные результаты. Исследованные агенты оказывают двойственное антагонистическое действие на электрические явления в нервных центрах: в зависимости от концентрации ацетилхолина и состояния возбуждения червных центров, которое, по всей вероятности, в большой степени зависит от образования в них ацетилхолина, ацетилхолин и парализаторы холинэстеразы способны усиливать или ослаблять спонтанные ритмические колебания в нервных центрах.

Рассматривая спонтанную электрическую активность центральной нервной системы как выражение состояния центрального возбуждения, мы приходим к заключению, что образующийся в нервных центрах при их деятельности ацетилхолин участвует в регуляции этого состояния и способен переводить его в состояние центрального торможения. Двойственное действие ацетилхолина, ярко обнаружившееся в наших опытах, приобретает при этом важное физиологическое значение. Прежде всего отметим, что этот факт делает излишним предположение, которое высказывали многие авторы, о наличии двух гипотетических веществ — одного, участвующего в создании состояния центрального возбуждения, и другого, участвующего в возникновении состояния центрального торможения. Один и тот же химический агент — ацетилхолин — способен изменять уровень состояния центрального возбуждения и превращать его в противоположное состояние центрального торможения. Далее, поскольку от состояния центрального возбуждения и центрального торможения зависит характер ответных реакций нервных центров, постольку двойственное действие ацетилхолина на электрическую активность центральной нервной системы подтверждает предположение, высказанное ранее одним из нас⁽⁸⁻⁹⁾, что ацетилхолин может быть фактором, определяющим возникновение явлений облегчения и торможения в центральной нервной системе.

Московский педагогический
институт им. В. И. Ленина

Поступило
25 IX 1947

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ T. Sjöstrand, *J. Physiol.*, **90**, 41 (1937). ² V. Bonnet et F. Bremer, *C. R. Soc. Biol.*, **126**, 1271 (1937). ³ F. Miller, G. W. Stavraky and G. A. Wootton, *J. Neurophysiology*, **3**, 131 (1940). ⁴ P. O. Chatfield and E. W. Demsey, *Amer. J. Physiology*, **135**, 633 (1942). ⁵ C. Brenner and H. Meritt, *Arch. Neurol. and Psychiatry*, **48**, 382 (1942). ⁶ И. Беритов и Л. Цкипуридзе, *Тр. Ин-та физиологии им. Бериташвили*, **5**, 217 (1943). ⁷ E. M. Foster and R. H. McCarter, *Amer. J. Physiology*, **144**, 1 (1945). ⁸ Е. Б. Бабский и А. А. Маркосян, *Физиол. журн.*, **23**, 656 (1937). ⁹ Е. Б. Бабский и А. А. Кириллова, *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, **17**, № 1—2, 37 (1944).