

М. Л. БЕЛЕНЬКИЙ

О ВЛИЯНИИ АДЕНОЗИНТРИФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ  
НА ХИМИЧЕСКУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КАРОТИДНОГО  
КЛУБОЧКА

(Представлено академиком Н. Н. Аничковым 3 XI 1950)

Как известно, избирательным возбуждающим действием на химиорецепторы каротидного клубочка обладают два класса фармакологических агентов: 1) яды, тормозящие тканевое дыхание (цианиды, сульфины), и 2) яды, обладающие «никотиноподобным» действием (ацетилхолин, никотин, анабазин и др.)<sup>(1)</sup>. Нами было показано<sup>(2, 3)</sup>, что оба эти класса агентов возбуждают каротидные химиорецепторы, вмешиваясь в обменные процессы, протекающие в тканях каротидного клубочка.

Существуют некоторые вещества, обладающие способностью возбуждать каротидные химиорецепторы, но не относящиеся ни к одному из указанных классов. На эти вещества обычно смотрят как на «случайные» раздражители химиорецепторов; при попытках построения теории интимного механизма возбуждения химиорецепторов никем из исследователей эти яды в расчет не принимались.

В опубликованных в 1949 г. исследованиях И. Ф. Сейца и В. А. Энгельгардта<sup>(4)</sup> было сообщено о некоторых ядах, которые *in vitro* не влияют на потребление кислорода клетками, но нарушают в них сопряженное с дыханием фосфорилирование, ведущее к образованию макроэргических фосфатных связей, и одновременно вызывают аэробный гликолиз. Мы обратили внимание на тот факт, что все эти так называемые «пастеровские яды» являются раздражителями каротидных химиорецепторов: для нитрита натрия это показал Гейманс<sup>(5)</sup>, для 2, 4-динитрофенола — Шен и Гаусс<sup>(6)</sup>, для азота натрия — С. В. Аничков<sup>(7)</sup> и, наконец, для метиленовой сини это было показано нами<sup>(8)</sup>.

Это удивительное совпадение привело нас к мысли о том, что интимный механизм возникновения возбудительного процесса в каротидных химиорецепторах связан с протекающими в тканях каротидного клубочка процессами обмена макроэргических фосфатных связей.

В связи с этим предположением представляло интерес исследовать влияние аденоэзинтрифосфорной кислоты (АТФ) на чувствительность каротидных химиорецепторов к их типичным раздражителям: цианиду калия, ацетилхолину и молочной кислоте.

Опыты были поставлены на изолированных по Моисееву — Геймансу — Аничкову каротидных синусах кошек, децеребрированных на уровне границы между передними буграми четверохолмия и зрительными чертогами. Перфузия изолированного синуса осуществлялась жидкостью Рингер — Локка обычного состава ( $p\text{I} = 7,4—7,6$ ), нагретой до  $39—40^\circ$ , аэрируемой на всем протяжении опыта путем пропускания через нее пузырьков воздуха. Активность химиорецепторов учитывалась по

реакции со стороны дыхания, которое регистрировалось на закопченной ленте кимографа с помощью капсулы Марея, соединенной с отводом канюли, введенной в трахею животного.

В начале опыта повторно испытывалась реакция со стороны дыхания в ответ на введение в ток перфузационной жидкости растворов цианида калия (1 : 5 000 — 1 : 640 000), ацетилхолина (1 : 10 000 — 1 : 80 000) и молочной кислоты (0,05—0,2%); все эти растворы в количестве 0,4 мл инъецировались шприцом в резиновую трубку, связанную с приводящей канюлей.

Затем в ток перфузационной жидкости вводилось 3—4 мл раствора АТФ (в виде натриевой соли) в концентрации  $10^{-4}$ — $10^{-7}$  M или же синус переводился на срок до 10 мин. на перфузию раствором АТФ в жидкости Рингер — Локка ( $2,7 \cdot 10^{-6}$  —  $2,7 \cdot 10^{-8}$  M). После пропускания через изолированный синус раствора АТФ вновь испытывалась реакция химиорецепторов на цианид, ацетилхолин и молочную кислоту.

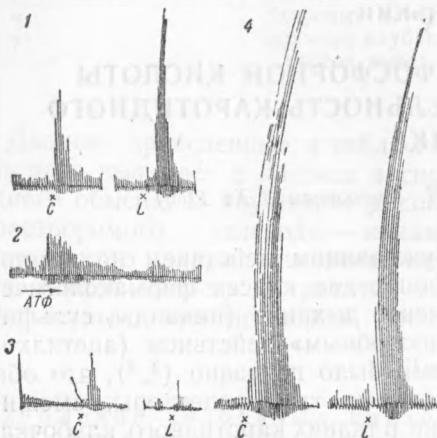


Рис. 1. Изолированный каротидный синус кошки. Регистрация дыхания. 1 — введение в ток перфузационной жидкости 0,4 мл раствора цианида калия 1 : 640 000 (C) и 0,4 мл раствора молочной кислоты 0,06% (L); 2 — перфузия через синус раствора АТФ  $5 \cdot 10^{-7}$  M; 3 — введение в ток перфузационной жидкости растворов цианида и молочной кислоты через 20 и 25 мин. после начала перфузии синуса раствором АТФ; 4 — те же воздействия через 10 и 15 мин. после начала отмывания синуса раствором Рингер — Локка

жителям последних. Наблюдающееся дыхание при воздействии самой АТФ можно объяснить как результат сенсибилизации химиорецепторов к гипоксии, которая в известной мере может иметь место при пропускании через синус искусственной питающей жидкости.

Интересно отметить, что во время перфузии через синус растворов АТФ чувствительность химиорецепторов к испытывавшимся раздражителям не только не повышается, но даже падает, а нередко даже полностью исчезает (см. рис. 1).

Повышение чувствительности каротидных химиорецепторов ко всем испытанным раздражителям последних поддается объяснению, если предположить, что и в рецепторных аппаратах АТФ играет роль непосредственного источника энергии, необходимой для развития возбудительного процесса. В пользу такого предположения говорят наши опыты, в которых мы испытывали влияние АТФ на «истощенные» химиорецепторы.

Изучая действие цианидов на химиорецепторы каротидного клубочка, Т. А. Мельникова обнаружила, что при перфузии через изолированный синус растворов цианидов возникающая вначале рефлекторная

Как оказалось, сама АТФ лишь изредка вызывает при воздействии на каротидные химиорецепторы рефлекторное возбуждение дыхания. Зато с очень большим постоянством проявляется влияние АТФ на чувствительность химиорецепторов к типичным раздражителям: после пропускания через синус растворов АТФ наблюдается очень резко выраженное усиление рефлекторной реакции со стороны дыхания на воздействие цианида, ацетилхолина и молочной кислоты (см. рис. 1 и 2).

Таким образом, АТФ сенсибилизирует химиорецепторы каротидного синуса ко всем раздражителям рефлекторное возбуждение на изолированный каротидный синус

реакция со стороны дыхания через больший или меньший промежуток времени (в зависимости от концентрации цианида) угасает. В наших опытах мы воспользовались этим наблюдением.

Изолированный каротидный синус перфузировался раствором цианида калия в концентрации 1 : 50 000. Мы выжидали «угасания» реакции со стороны дыхания, а затем, не прекращая перфузии цианидом, вводили в ток перфузионной жидкости при помощи шприца 3—4 мл раствора АТФ в концентрации  $3,4 \cdot 10^{-5} M$ . Это приводило к восстановлению «угасшей» реакции: амплитуда дыхательных движений вновь возрастила (см. рис. 3).

Аналогичный результат наблюдался нами в опытах, в которых «истощение» химиорецепторов достигалось перфузией ацетилхолина (1 : 100 000): «угасшая» реакция на ацетилхолин возобновлялась инъекцией в ток перфузионной жидкости 2—3 мл раствора АТФ в концентрации  $3,4 \cdot 10^{-5} M$ .

Итак, наши опыты дают основание считать, что для возникновения возбуждения в химиорецепторах каротидного клубочка необходимо, чтобы в его тканях присутствовала АТФ, с распадом которой, очевидно, и связано возникновение возбуждения. При этом, как следует из наших опытов, обогащение каротидных клубочков АТФ усиливает возбуждение.

Как было нами показано, возбуждение химиорецепторов при действии на них типичных раздражителей не наступает во время перфузии синуса растворами АТФ, т. е. тогда, когда резервы АТФ в каротидном клубочке непрерывно пополняются.

Рис. 2. Изолированный каротидный синус кошки. Регистрация дыхания. Вверху — введение в ток перфузионной жидкости 0,4 мл раствора ацетилхолина 1 : 10 000 (AX) и 0,4 мл раствора цианида калия 1 : 5000 (C). Внизу — те же воздействия через 1 и 3 мин. после начала перфузии синуса раствором АТФ  $2,7 \cdot 10^{-7} M$

Таким образом, возбуждение химиорецепторов возникает при нарушении энергетического баланса в тканях каротидного клубочка, т. е. в условиях превалирования процессов распада АТФ над процессами ее синтеза.

Это имеет место при торможении тканевого дыхания, а также при действии «пастеровских ядов». Есть основания считать, что в таком же направлении действует и ацетилхолин. Действительно, как это было показано на срезах слюнной железы кошки, ацетилхолин, наряду с повышением потребления кислорода, вызывает аэробный гликолиз (<sup>9, 10</sup>), что согласно данным И. Ф. Сейца и

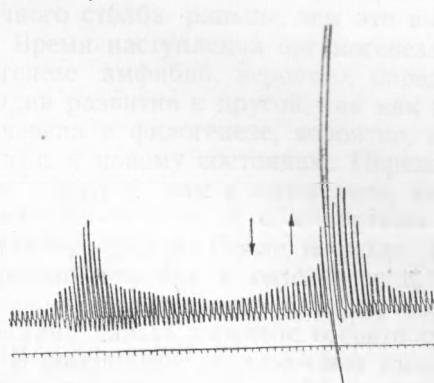
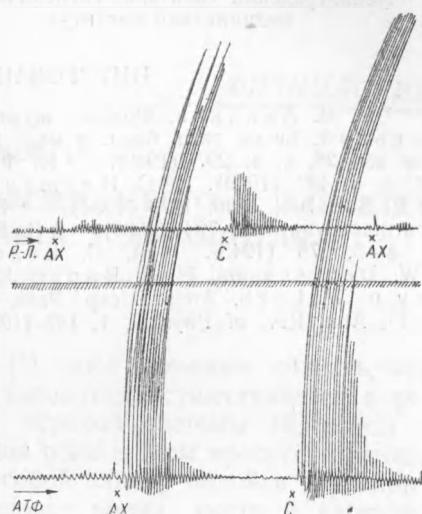


Рис. 3. Изолированный каротидный синус кошки. Регистрация дыхания. Перфузия через синус раствора цианида калия 1 : 50 000. Стрелками показано введение в ток перфузионной жидкости 4 мл раствора АТФ  $3,4 \cdot 10^{-5} M$

В. А. Энгельгардта (<sup>4</sup>), как правило, сопутствует подавлению дыхательного фосфорилирования.



Значение молочной кислоты, образующейся в тканях каротидного клубочка, как непосредственной причины возбуждения химиорецепторов (11) опровергается тем, что реакция химиорецепторов на молочную кислоту, как мы показали, изменяется под влиянием АТФ в той же мере, как и реакция на воздействие других раздражителей.

Ленинградский санитарно-гигиенический  
медицинский институт

Поступило  
31 X 1950

### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> С. В. Аничков, Физиол. журн. СССР, 33, № 3, 267 (1947). <sup>2</sup> М. Л. Беленький, Бюлл. эксп. биол. и мед., 25, в. 2, 116 (1948). <sup>3</sup> М. Л. Беленький, там же, 26, в. 4, 297 (1949). <sup>4</sup> И. Ф. Сейц и В. А. Энгельгардт, Биохимия, 14, в. 6, 487 (1949). <sup>5</sup> С. Heymans, J. J. Bouckaert et L. Dautrebande, C. R. Soc. Biol., 106, 1279 (1931). <sup>6</sup> T. C. R. Shen and W. H. Hauss, Arch. Int. Pharmacodyn., 131, 794 (1939). <sup>7</sup> С. В. Аничков, Бюлл. эксп. биол. и мед., 19, в. 4—5, 75 (1945). <sup>8</sup> М. Л. Беленький, там же, 28, № 7, 64 (1949). <sup>9</sup> W. Deutsch and H. S. Raper, Journ. Physiol., 92, 439 (1838). <sup>10</sup> H. Druckrey u. W. Loch, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., 202, 236 (1943). <sup>11</sup> R. Geissell, Ann. Rev. of Physiol., 1, 185 (1939).

ко химиорецепторам. Видимо, введение молочной кислоты в кровь ведет к некоторому ослаблению химиорецепторов, но не к полному их выключению. Видимо, молочная кислота действует как ингибитор химиорецепторов.

Было показано, что при воздействии на химиорецепторы каротидного клубочка молочной кислоты возникает прилив крови к мозгу, который не зависит от кровообращения в мозге. При этом молочная кислота не оказывает прямого влияния на мозг, а действует на химиорецепторы, расположенные в мозге. Молочная кислота не оказывает прямого влияния на мозг, а действует на химиорецепторы, расположенные в мозге.

При воздействии на химиорецепторы каротидного клубочка молочная кислота не оказывает прямого влияния на мозг, а действует на химиорецепторы, расположенные в мозге. При этом молочная кислота не оказывает прямого влияния на мозг, а действует на химиорецепторы, расположенные в мозге.

При воздействии на химиорецепторы каротидного клубочка молочная кислота не оказывает прямого влияния на мозг, а действует на химиорецепторы, расположенные в мозге.

Было показано, что при воздействии на химиорецепторы каротидного клубочка молочная кислота не оказывает прямого влияния на мозг, а действует на химиорецепторы, расположенные в мозге.

Было показано, что при воздействии на химиорецепторы каротидного клубочка молочная кислота не оказывает прямого влияния на мозг, а действует на химиорецепторы, расположенные в мозге.

Было показано, что при воздействии на химиорецепторы каротидного клубочка молочная кислота не оказывает прямого влияния на мозг, а действует на химиорецепторы, расположенные в мозге.

Было показано, что при воздействии на химиорецепторы каротидного клубочка молочная кислота не оказывает прямого влияния на мозг, а действует на химиорецепторы, расположенные в мозге.

Было показано, что при воздействии на химиорецепторы каротидного клубочка молочная кислота не оказывает прямого влияния на мозг, а действует на химиорецепторы, расположенные в мозге.