

Г. Д. СМЕРНОВ, А. Л. БЫЗОВ и Ю. И. РАМАН

**ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ ТИОЛОВЫХ ЯДОВ
НА СИНАПТИЧЕСКОЕ ПРОВЕДЕНИЕ ВОЗБУЖДЕНИЯ
В СИМПАТИЧЕСКОМ ГАНГЛИИ**

(Представлено академиком А. И. Опариным 6 IX 1952)

Многочисленные исследования механизма передачи возбуждения с нервных окончаний на эффекторные клетки у различных позвоночных животных обнаружили для ряда отделов нервной системы наличие специфических, связанных с передачей возбуждения биохимических процессов. Для волокон парасимпатической нервной системы, окончаний моторных нервов и преганглионарных волокон симпатической нервной системы показано, что таким процессом является синтез ацетилхолина, его освобождение при возбуждении и последующее энзиматическое разрушение. В настоящее время существует ряд данных, позволяющих считать, что метаболические процессы, связанные с освобождением и последующим разрушением ацетилхолина, играют существенную роль и в деятельности центральной нервной системы.

Глубокое изучение этих процессов в их неразрывной связи с функциональным состоянием тканей, несомненно, приближает нас к построению той «настоящей теории нервных явлений», которая, по мнению И. П. Павлова, должна основываться на изучении физико-химических процессов, происходящих в нервной ткани.

Используя химические соединения, обладающие специфическим действием, Х. С. Коштоянцу и его сотрудникам (1-3) удалось показать, что блокирование сульфгидрильных групп миокарда у лягушки при помощи ионов тяжелых металлов предотвращает отрицательное инотропное действие ацетилхолина или раздражения блуждающего нерва. Это действие восстанавливается после снятия блокады сульфгидрильных групп веществами, богатыми свободными сульфгидрильными группами, например цистеином, отнимающим на себя ионы тяжелых металлов. Было показано также значение свободных сульфгидрильных групп в тканевых белках для функционального состояния нервной системы и для нервно-мышечной передачи возбуждения у лягушки.

Основываясь на приведенных выше данных о роли свободных тканевых сульфгидрильных групп в чувствительности ткани к ацетилхолину, мы поставили своей задачей выяснить значение сульфгидрильных групп для передачи возбуждения в синапсах теплокровных животных.

В качестве объекта нами был избран верхний шейный симпатический ганглий кошки, хорошо изученный как с точки зрения методики исследования, разработанной К. М. Быковым и А. М. Павловой (4), так и с точки зрения основных моментов механизма передачи возбуждения (5-9). Морфологические исследования (10-11) показывают, что верхний шейный ганглий обладает основными особенностями структуры синапсов, характерными для высших нервных центров. Характерной для

центральной передачи является низкая лабильность синаптической передачи в симпатических ганглиях.

В ряде исследований, начало которых было положено работой А. В. Кибякова (5), было обнаружено освобождение в ганглии при раздражении преганглионарного ствола ацетилхолина, его возбуждающее действие на ганглий и интенсивный синтез ацетилхолина тканью ганглия. Наличие в ткани ганглия холинэстеразы обеспечивает быстрое разрушение ацетилхолина, и введение эзерина усиливает как действие раздражения преганглионарного ствола, так и эффект от введения ацетилхолина в перфузируемую жидкость. Количество ацетилхолина в ганглии изменяется параллельно с изменениями функционального состояния передачи. Все эти данные привели к тому, что многие авторы признали освобождение ацетилхолина основным фактором синаптической передачи возбуждения.

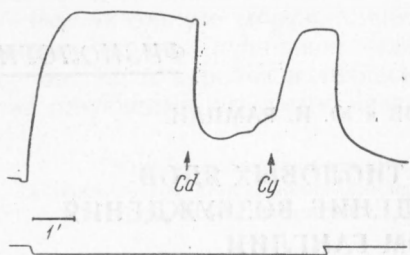


Рис. 1. Кривая сокращения третьего века кошки при длительном раздражении. Стрелками отмечено введение $CdCl_2 \cdot 5 \cdot 10^{-4}$ и цистеина $5 \cdot 10^{-3}$

В последнее время А. В. Кибяков (6) на основании многочисленных исследований, проведенных им и его сотрудниками, отрицает ведущую роль освобождающегося ацетилхолина в передаче возбуждения в верхнем шейном ганглии и считает, что активное начало, образующееся в ганглии при возбуждении, обладает рядом отличий от ацетилхолина.

Методика. Опыты ставились на кошках, которым предварительно внутрибрюшинно вводился раствор уретана (1 г на 1 кг) и натриевой соли люминала (20 мг на 1 кг). Препаровка верхнего шейного симпатического ганглия и его перфузия были любезно продемонстрированы нам Т. В. Правдич-Неминским и проводились в соответствии с описанием метода К. М. Быковым и А. М. Павловой (4) и А. В. Кибяковым (5, 6).

Испытуемое вещество в растворе Рингер — Локка вводилось шприцем в количестве 0,5—1,0 мл через резиновую трубку, присоединенную к артериальной канюле. Оттекавшая жидкость в тех опытах, когда определялось выделение тканью ганглия ацетилхолина, собиралась за соответствующий промежуток времени из венозной канюли. Жидкость разбавлялась затем солевым раствором для доведения ее солевого состава до состава раствора Рингера для холоднокровных и испытывалась на содержание в ней ацетилхолина на изолированном сердце лягушки. Доказательством ацетилхолиновой природы обнаруженного отрицательного инотропного действия служило исчезновение эффекта после атропизации сердца.

Раздражение преганглионарного ствола производилось индукционным током с частотой 5 ударов в сек. Сокращение третьего века записывалось обычным миографическим способом. Отсутствие изменений в течение опыта в функциональном состоянии мышцы и нервно-мышечной передачи проверялось контрольными раздражениями постганглионарного ствола.

Результаты. Из веществ, связывающих свободные сульфгидрильные группы белков, были взяты сулема, хлористый кадмий, моноиодук-

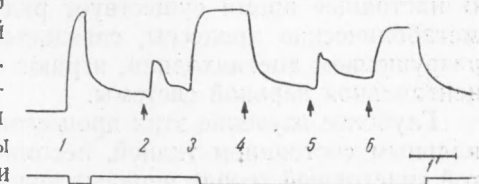


Рис. 2. Кривая сокращений третьего века кошки. 1 и 3 — электрическое раздражение; 2 и 5 — введение ацетилхолина $5 \cdot 10^{-4}$; 4 — введение $CdCl_2 \cdot 2 \cdot 10^{-4}$; 6 — введение цистеина $5 \cdot 10^{-3}$

сусная кислота и парахлормеркурийбензоат. Действие сулемы обнаружилось при сравнительно высоких концентрациях ($1 \cdot 10^{-4}$ и выше) и выразалось в возбуждении ганглия, сменявшемся постепенным и необратимым угнетением синаптической передачи и возбудимости по отношению к ацетилхолину. Цистеин в этих условиях не устранял действия сулемы или в некоторых случаях давал очень слабое кратковременное восстановление. Сходный эффект был обнаружен при введении моноиодусной кислоты, которая оказывала влияние на ганглии лишь в концентрациях

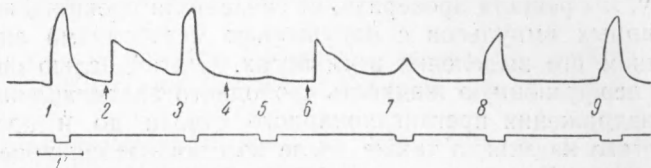


Рис. 3. Кривая сокращений третьего века кошки. 1, 3, 5, 7, 8, 9 — на одинаковые по силе электрические раздражения; 2 и 6 — на введение ацетилхолина $5 \cdot 10^{-4}$; 4 — на введение CdCl_2 $2 \cdot 10^{-4}$

$1 \cdot 10^{-2}$. Парахлормеркурийбензоат в силу своей плохой растворимости испытывался лишь в концентрациях, которые не оказывали на ганглии заметного действия.

В отличие от приведенных выше трех веществ, хлористый кадмий при введении в перфузионную жидкость вызывал чрезвычайно характерный эффект обратимого угнетения синаптической передачи, который был проанализирован в последующих опытах.

Если введение хлористого кадмия производится во время длительного раздражения преганглионарного ствола, то оно вызывает быстрое расслабление третьего века. Введение в перфузионную жидкость цистеина дает крутой подъем кривой сокращения третьего века почти до исходной высоты (см. рис. 1). Ацетилхолин, вводимый в перфузируемую жидкость во время вызванного хлористым кадмием блока проведения, дает сокращение третьего века, почти ничем не отличающееся от сокращения, вызываемого им до кадмиевого блока. Этот эффект четко выявляется как в опытах с длительным раздражением преганглионарного ствола (рис. 2), так и в опытах с кратковременными электрическими раздражениями, чередующимися с введением ацетилхолина (рис. 3). Следовательно, выключая передачу в симпатическом ганглии, хлористый кадмий не меняет чувствительности ганглия к ацетилхолину, вводимому извне. Восстановление проведения, как указано было выше, всегда получалось при введении цистеина, который сам по себе заметного влияния на функциональные свойства ганглия не оказывал.

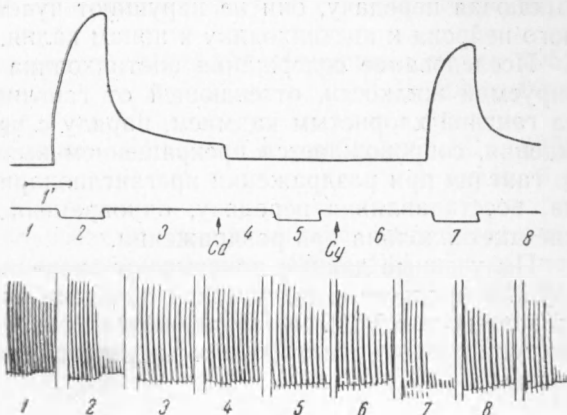


Рис. 4. Верхняя кривая — сокращение третьего века кошки; под ней отметка раздражения; стрелками показано введение CdCl_2 $5 \cdot 10^{-4}$ и цистеина $5 \cdot 10^{-2}$. Внизу — тестирование на изолированном сердце лягушки перфузата, взятого в моменты, отмеченные одинаковыми цифрами. В конце — действие ацетилхолина $1 \cdot 10^{-8}$

Восстановление проведения, как указано было выше, всегда получалось при введении цистеина, который сам по себе заметного влияния на функциональные свойства ганглия не оказывал.

На фоне блока синаптического проведения, вызванного хлористым кадмием, ионы калия, подобно ацетилхолину, продолжали возбуждать ганглий, причем между калием, ацетилхолином и эзериним сохранялись те же отношения, которые наблюдаются и до воздействия хлористого кадмия. Кратковременное восстановление проведения в ганглии давал эзерин.

Анализируя причины избирательного выключения хлористым кадмием синаптической передачи при сохранении прямой возбудимости ганглия к ацетилхолину, мы решили проверить, не связано ли прекращение действия преганглионарных импульсов с нарушением метаболизма ацетилхолина и прекращением его выделения в синапсах. С этой целью определялось выделение в перфузионную жидкость свободного ацетилхолина при электрическом раздражении преганглионарного ствола до и после воздействия хлористого кадмия, а также после восстановления проведения при помощи цистеина. Во всех опытах было обнаружено, что ацетилхолин, выделяющийся при раздражении нерва и обнаруживаемый в перфузате в концентрации около $1 \cdot 10^{-8}$, после обработки ганглия хлористым кадмием в перфузионной жидкости при раздражении нерва более не обнаруживается. После воздействия цистеином выделение в перфузионную жидкость ацетилхолина при преганглионарном раздражении восстанавливается одновременно с восстановлением проводимости (см. рис. 4). Иногда отмечалось, что введение хлористого кадмия и, в значительно меньшей степени, цистеина само по себе дает некоторое высвобождение ацетилхолина.

Таким образом, своеобразие действия ионов кадмия состоит в том, что, выключая передачу, они не нарушают чувствительности постганглионарного нейрона к ацетилхолину и ионам калия.

Исследование содержания ацетилхолина в эзеринизированной перфузируемой жидкости, оттекающей от ганглия, показало, что воздействие на ганглий хлористым кадмием, наряду с прекращением передачи возбуждения, сопровождается прекращением выделения ацетилхолина из этого ганглия при раздражении преганглионарного ствола. Введение цистеина, восстанавливая передачу, одновременно восстанавливает и выделение ацетилхолина при раздражении.

Полученные данные показывают значение тканевых сульфгидрильных групп в процессе синаптической передачи возбуждения у млекопитающих животных и одновременно являются хорошим подтверждением значения ацетилхолинового метаболизма в передаче возбуждения в симпатическом ганглии.

Институт морфологии животных
Академии наук СССР
им. А. Н. Северцова

Поступило
23 VI 1952

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Х. С. Коштоянц, Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция, 1951.
- ² Х. С. Коштоянц, Тр. Ин-та морф. животн. им. А. А. Северцова АН СССР, в. 6 (1952).
- ³ Т. М. Турпаев, там же.
- ⁴ К. М. Быков, А. М. Павлова, Сборн., посв. 75-летию акад. И. П. Павлова, 1925, стр. 413.
- ⁵ А. В. Кибяков, Казанск. мед. журн., № 5—6, 457 (1933).
- ⁶ А. В. Кибяков, О природе регуляторного влияния симпатической нервной системы, Казань, 1950.
- ⁷ К. М. Быков, В. С. Шевелева, Физиол. журн. СССР, 33, 313 (1947).
- ⁸ В. С. Шевелева, там же, 31, 171 (1945); 31, 157 (1945).
- ⁹ A. Rosenblueth, The Transmission of Nerve Impulses at Neuroeffector Junctions and Peripheral Synapses, 1950.
- ¹⁰ Б. И. Лаврентьев, Морфология автономной нервной системы, 1946.
- ¹¹ Б. Н. Соколов, Общая ганглиология, Молотов, 1943.