

Член-корреспондент АН СССР Х. С. КОШТОЯНЦ

О ВОЗМОЖНОМ БИОХИМИЧЕСКОМ ПУТИ УГНЕТАЮЩЕГО И ВОССТАНАВЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА НА СЕРДЕЧНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

В опытах, осуществленных мною в 1946 г., я имел возможность убедиться в том, что окисленная форма глутатиона (S-S-глутатион) вызывает реакцию угнетения деятельности сердца лягушки вплоть до его полной остановки с последующим восстановлением⁽²⁾. Описанная форма угнетения деятельности сердца может быть приписана лишь тем сдвигам в ходе процессов обмена веществ сердца, которые возникают под влиянием избыточных количеств S-S-глутатиона. Современные биохимические данные говорят о том, что S-S-глутатион приводит к инактивации ферментов, активность которых находится в зависимости от сульфгидрильных групп и в том числе аденозинтрифосфатазы — ведущего фермента в химизме мышечного сокращения, и что SH-глутатион, а также цистеин восстанавливают временно утраченную активность этих ферментов.

На основании весьма разнообразных собственных экспериментальных данных нами было сделано общее заключение о существенном значении сульфгидрильных групп белковых тел в нормальной ритмической деятельности сердца и в регуляции этой деятельности со стороны нервной системы. В частности, этот вывод подтверждается опытами выключения ритмической деятельности сердца под влиянием веществ, блокирующих SH-группы, и восстановления этого типа нарушения деятельности сердца с помощью цистеина и других, содержащих SH-группы препаратов⁽³⁾.

Опыты, проведенные в нашей лаборатории Н. Н. Деминым, С. Н. Нистратовой и Л. С. Розановой с помощью гистохимических методов, отчетливо показали, что при определенной интенсивности раздражения блуждающего нерва в сердечной ткани высвобождаются свободные сульфгидрильные группы. Биохимические опыты Н. Н. Демина показали, что в определенных условиях и ацетилхолин способствует тому же процессу.

Весь ход нашей работы позволил поставить для дальнейшего экспериментального анализа следующий вопрос: нельзя ли сердце, остановившееся под влиянием окисленной формы глутатиона из-за инактивации энзимохимической системы, активность которой зависит от SH-групп, снова вернуть к ритмической деятельности путем раздражения блуждающего нерва, учитывая, что при этом появляются свободные сульфгидрильные группы, могущие оказать восстановительный эффект на временно инактивированную энзимохимическую систему. При постановке этого вопроса мы имели в виду классические опыты И. П. Павлова по восстановлению ритмической деятельности остановившегося изолированного сердца пу-

тем раздражения блуждающего нерва, приведшие его к выводу о трофическом влиянии сердечных нервов.

Предпринятые мною опыты были осуществлены при участии Г. Ю. Юрьевой. Опыты были поставлены на сердцах лягушек, с раздражением блуждающего нерва со стороны продолговатого мозга, что гарантировало получение чистого эффекта действия блуждающего нерва. В начале каждого опыта определялся типичный эффект угнетающего действия раздражения блуждающего нерва, а уже затем шло испытание в том или ином порядке при введении в сердце через канюлю соответствующих веществ.

И в этой серии во всех без исключения опытах подтвердилось уже описанное ранее мною явление угнетения ритмической деятельности сердца вплоть до остановки под влиянием S-S-глутатиона.

После полной остановки ритмической деятельности сердца, вызванной S-S-глутатионом, нужна длительная отмывка сердца раствором Рингера (3 и более минут) для того, чтобы вновь вернуть сердце к ритмической деятельности. Возможность такого самостоятельного восстановления ритмической деятельности сердца, остановленного S-S-глутатионом, вполне реальна ввиду значительных количеств SH-глутатиона в отделах сердца (с максимумом в левом желудочке и минимумом в предсердиях), как и в других активных мышцах (4).

Наши опыты показали, что в условиях остановки сердца, вызванной S-S-глутатионом, раздражение блуждающего нерва со стороны продолговатого мозга, как правило, приводит к быстрому и полному восстановлению ритмической деятельности сердца в первоначальном размахе отдельных сердечных сокращений. В динамике развития действия блуждающего нерва в этих условиях останавливает внимание следующая важная деталь: сначала раздражение блуждающего нерва восстанавливает ритмическую деятельность остановившегося сердца, а затем, когда это восстановление налицо, очередное раздражение блуждающего нерва вызывает свое обычное действие, а именно — угнетает работу сердца.

Этим отличается характер восстановления деятельности сердца под влиянием блуждающего нерва от самостоятельного восстановления в условиях действия S-S-глутатиона. В том случае, когда происходит самостоятельное восстановление деятельности сердца после остановки от S-S-глутатиона, уже первое раздражение блуждающего нерва дает свой типичный угнетающий эффект.

Как и следовало ожидать, при обработке остановившегося от действия S-S-глутатиона сердца атропином, выключающим действие блуждающего нерва, раздражение этого нерва оставалось без влияния на сердце, т. е. восстанавливающее действие блуждающего нерва выключалось. В этих условиях введение в сердце сульфгидрильных групп, например в составе цистеина, восстанавливало ритмическую деятельность сердца.

Весь ход наших экспериментальных исследований дает основание прийти к выводу о том, что восстанавливающая роль блуждающего нерва в случае остановки сердца под действием S-S-глутатиона может быть объяснена лишь влиянием блуждающего нерва на тонкие процессы обмена веществ, т. е. трофически, и что биохимической основой этого действия является высвобождение сульфгидрильных групп белковых тел.

Как выяснилось, восстанавливающее действие на приостановленную S-S-глутатионом сердечную деятельность оказывает и естественный спутник действия блуждающего нерва — ацетилхолин в разведениях, вызывающих в нормальных условиях угнетение сердечной деятельности. На фоне едва заметных сокращений сердца, вызванных S-S-глутатионом, ацетилхолин в разведениях $1 \cdot 10^{-6}$ — $1 \cdot 10^{-8}$ вызывает быстрое и сильное увеличение ритмических сокращений сердца.

Наши опыты были поставлены и следующим образом: после того, как определялась та минимальная сила электрического раздражения блуждающего нерва с продолговатого мозга, которая вызывала небольшую, но отчетливый эффект угнетающего действия на сердечную деятельность, в сердце вводился S-S-глутатион на фоне уже начавшегося и длящегося до 1—3 мин. раздражения блуждающего нерва. В этих условиях опыта выяснилось, что количество S-S-глутатиона, которое вызывало полную остановку сердца, не было способно вызвать такую на фоне непрерывного раздражения блуждающего нерва. Анализируя этот результат опыта, мы можем подчеркнуть, что в данных условиях лишь выделение SH-групп при раздражении блуждающего нерва могло коренным образом изменить то состояние в обмене веществ, которое вызывается S-S-глутатионом и приводит к остановке ритмических сократительных процессов сердца.

Легкая воспроизводимость и обратимость наблюдаемых явлений убеждает в том, что в наших условиях опыта обнаруживается тонкая биохимическая основа действия блуждающего нерва.

На основании наших опытов восстанавливающее действие блуждающего нерва можно объяснить мобилизацией свободных сульфгидрильных групп, идущих на восстановление важной для ритмической сократительной деятельности сердца энзимохимической системы, временно инактивированной окисленной формой глутатиона.

Наши опыты дают некоторые основания поставить вопрос о возможных конкретных биохимических путях угнетающего, с последующим восстановлением, действия блуждающего нерва на сердце, а именно:

а) под действием блуждающего нерва происходит высвобождение ацетилхолина;

б) ацетилхолин способствует высвобождению свободных сульфгидрильных групп;

в) выделившиеся в первый период действия блуждающего нерва SH-группы окисляются и переходят в S-S-группы;

г) S-S-группы (например, в виде окисленного глутатиона) вызывают инактивацию ведущих звеньев энзимохимических процессов, лежащих в основе ритмических сократительных актов, что и выражается в эффекте угнетения сердечной деятельности;

д) продолжающееся высвобождение SH-групп под влиянием раздражения блуждающего нерва (или ацетилхолина) приводит к восстановлению энзимохимических процессов, инактивированных в предыдущем периоде S-S-группами, и тем самым к восстановлению ритмической сократительной деятельности.

Само собой разумеется, что подобная схема действия блуждающего нерва — ацетилхолина, представляющаяся для нас реальной для случая действия на сердце, не может быть некритически перенесена и на другие случаи.

Приведенные результаты экспериментальных исследований, как мне представляется, дают ответ не только на частный вопрос функционально-биохимического значения о роли SH-групп, и в частности глутатиона, в динамике регуляции ритмической сердечной деятельности и способа влияния ацетилхолина через ведущие звенья обмена веществ, но и на более общий вопрос о тонкой энзимохимической основе трофического влияния блуждающего нерва.

Еще в начале 80-х годов прошлого века И. П. Павлов, исследуя различные стороны влияния блуждающего нерва на сердечную деятельность, прямо указывал на трофическую роль этого нерва, понимая под этим влияние нерва на «жизненные химические процессы», на питание сердечной ткани. Он же придавал большое значение своим опытам по возможности раздражением блуждающего нерва вызывать вновь ритмическую деятельность остановившегося сердца, ясно при этом указывая,

что ближайшие причины этого восстанавливающего действия блуждающего нерва должны заключаться в определенных химических сдвигах в сердечной ткани, или, как он говорил, «тканевых, питательных или других веществах» (1).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова

Поступило
5 XI 1952

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ И. П. Павлов, Полн. собр. соч., 1951, 1, стр. 303—304. ² Х. С. Коштоянц, Юбил. сборн., посвящ. 30-летию Великой Октябрьской социалистической революции, изд. АН СССР, 1947, стр. 437—464. ³ Х. С. Коштоянц, Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция, изд. АН СССР, 1951. ⁴ F. Santavy, C. R. Soc. Biol., 129, No. 108 (1938).