Доклады Академии наук СССР
1955. Том 102, № 2

БИОХИМИЯ

Т. М. ТУРПАЕВ

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ АЦЕТИЛХОЛИНА

(Представлено академиком В. А. Энгельгардтом 7 II 1955)

Выяснение химической природы специфической чувствительности эффекторных органов к физиологически активным веществам представляет одну из актуальных проблем современной физиологии и фармакологии. Очевидно, что вскрытие конкретных механизмов хеморецепции значительно приблизит нас к пониманию процессов, связанных как с передачей нервных влияний на рабочие органы, так и с действием различных фармакологических и токсических веществ на животный организм.

В последнее время успех в исследованиях этого направления был достигнут благодаря применению различных метаболических ядов, в опытах с которыми была показана роль структуры белковых тел и некоторых звеньев тканевого обмена веществ в осуществлении действия физиологически активных веществ — ацетилхолина и симпатина (Х. С. Коштоянц, С. В. Аничков, В. Н. Черниговский и др.).

Значительный интерес для понимания роли тканевого обмена веществ в осуществлении действия ацетилхолина и симпатина на эффекторные органы могли бы представить также данные о действии этих веществ при изменении интенсивности метаболизма в эффекторном органе путем снижения или повышения температуры.

В настоящей работе проведены наблюдения по влиянию температуры на чувствительность к ацетилхолину изолированного желудочка сердца зимней лягушки Rana temporaria. Опыты проводились в специальной камере, смонтированной из двух стеклянных цилиндрических трубок. Трубка с большим диаметром ($d = 5$ см; $h = 8$ см) плотно закрывалась с обоих концов резиновыми пробками. Через отверстия в центре этих пробок внутрь первой трубки пропускалась вторая с меньшим диаметром ($d = 1{,}5$ см; $h = 10$ см). Сверху во внутреннюю трубку вставлялась канюля с изолированным желудочком и электроды для искусственного раздражения. Канюля в трубке фиксировалась специальным резиновым кольцом так, чтобы желудочек находился в центре камеры. Снизу внутренняя трубка закрывалась пробкой с небольшим отверстием, через которое пропускалась нить, соединяющая верхушку желудочка с рычагом для записи амплитуды сокращений желудочка. Желудочек раздражался одиночными индукционными ударами с частотой 12 раздражений в минуту. Температура в камере поддерживалась с точностью до 0,1° ультратермостатом, вода из которого прогонялась через полость между двумя цилиндрами.

Растворы ацетилхолина готовились перед опытом и вводились в канюлю после предварительного уравнивания их температур в резервуаре ультратермостата с температурой сердечной мышцы. Эффективность действия ацетилхолина x вычислялась по формуле $x = \frac{A-a}{A} \cdot 100$, где A — амплитуда сокращений желудочка при данной температуре в норме, a — минимальная амплитуда сокращений после введения раствора ацетилхолина при данной температуре.

В первой серии опытов была изучена зависимость эффективности действия ацетилхолина от температуры в интервале температур от 2 до 40°. На рис. 1 приведены кимограммы опыта с действием на изолированный желудочек ацетилхолина в разведениях $1 \cdot 10^{-8,5}$, $1 \cdot 10^{-8}$, $1 \cdot 15^{-7,5}$ и

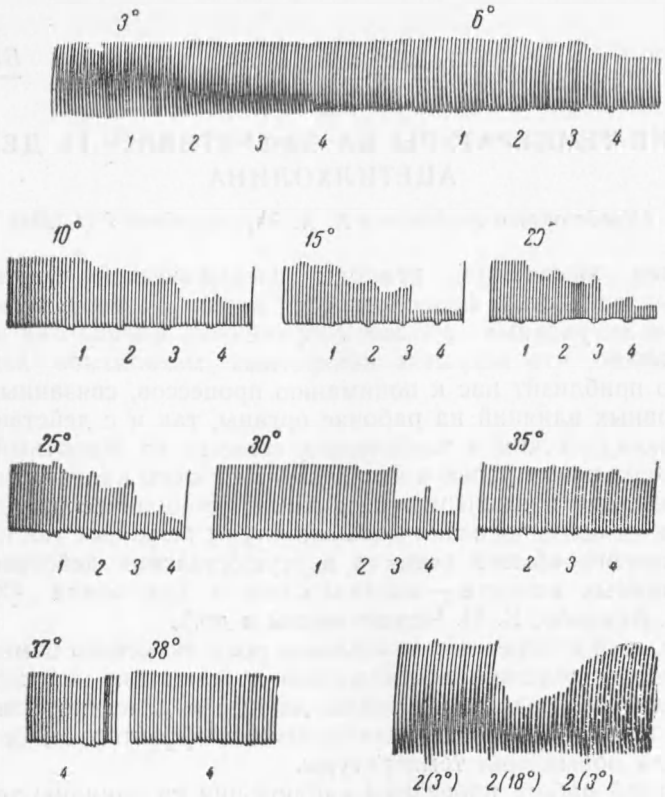


Рис. 1. Чувствительность изолированного желудочка лягушки к ацетилхолину при разных температурах. Введение в канюлю растворов ацетилхолина в разведениях: *1* — $1 \cdot 10^{-8,5}$; *2* — $1 \cdot 10^{-8}$; *3* — $1 \cdot 10^{-7,5}$; *4* — $1 \cdot 10^{-7}$. Во всех опытах желудочек сокращается в ритме 12 сокращений в минуту

$1 \cdot 10^{-7}$. Как видно из кимограмм, при 3° желудочек лягушки не чувствителен к ацетилхолину. При 6° ацетилхолин уже оказывает заметное действие. С повышением температуры эффективность действия ацетилхолина возрастает, а при температуре 15° наблюдается максимум чувствительности миокарда к этому веществу. Дальнейшее повышение температуры вновь приводит к снижению эффективности действия ацетилхолина, причем при 36—38° миокард становится нечувствительным к ацетилхолину. Данные этого опыта графически изображены на рис. 2.

На рис. 3 приведена кривая изменения чувствительности желудочка к ацетилхолину в разведении $1 \cdot 10^{-7}$ в зависимости от температуры по опытам на 6 различных сердцах. В этих опытах максимум чувствительности наблюдался при 15—25°, а при 1—2° и 39—40° сердечная мышца становилась нечувствительной к ацетилхолину.

Аналогичная зависимость эффективности действия ацетилхолина от температуры имеет место также и при действии на миокард ацетилхолина в большей концентрации. Так, при температуре 0—3° и 39—41° сердечная мышца либо совсем не чувствительна к ацетилхолину в разведениях $1 \cdot 15^{-6,5}$; $1 \cdot 10^{-6}$; $1 \cdot 10^{-5}$ и $1 \cdot 10^{-4}$, либо чувствительность снижена во много раз по сравнению с таковой при 15—25°.

Весьма наглядно зависимость эффективности действия миокарда от температуры представлена на последней кимограмме рис. 1. В желудочек, сокращающийся в камере при температуре 3°, три раза вводится ацетилхолин в разведении $1 \cdot 10^{-8}$. При первом и третьем введениях раствор ацетилхолина имел температуру 3°, а при втором введении 18°. Как видно из кимограммы, первое введение ацетилхолина не изменило сокращений желудочка. Второе введение вызвало торможение сокращений сердечной мышцы, а после третьего введения ацетилхолина амплитуда сокращений возвратилась к исходной.

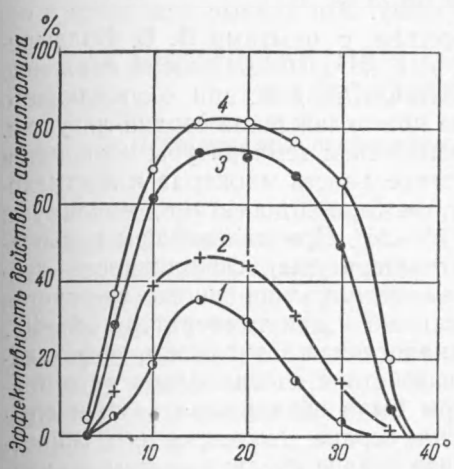


Рис. 2. Эффективность действия ацетилхолина на изолированный желудочек лягушки при разных температурах (по данным рис. 1). Обозначения см. рис. 1

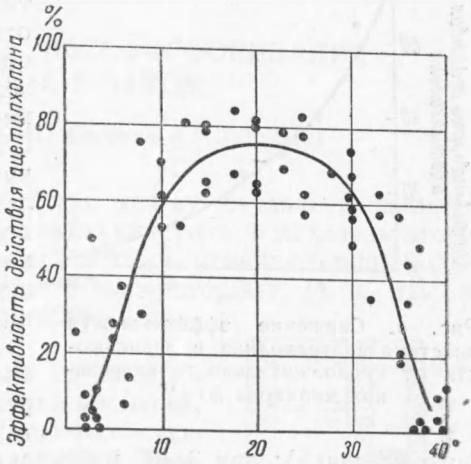


Рис. 3. Эффективность действия ацетилхолина в разведении $1 \cdot 10^{-7}$ на изолированный желудочек лягушки при разных температурах (по данным опытов, проведенных на 6 сердцах)

В следующей серии опытов более подробно было изучено влияние высоких температур на чувствительность миокарда к ацетилхолину. Если нагревать миокард до температуры 38—40° в течение 1—2 мин., то при последующем снижении температуры до 15—20° чувствительность к ацетилхолину полностью восстанавливается. Однако, если нагревание сердца продлить до 10—20 мин., то чувствительность к ацетилхолину не восстанавливается при последующем снижении температуры. Это явление более детально было изучено следующим образом.

В камере поддерживалась температура 20°. После испытания чувствительности миокарда к ацетилхолину в разведении $1 \cdot 10^{-6}$ в канюлю многократно вводился раствор Рингера, нагретый до 41°. Через 2 мин. теплый раствор Рингера сменялся раствором Рингера, имеющим температуру 20°, и вновь определялась чувствительность к ацетилхолину в разведении $1 \cdot 10^{-6}$. Такие тепловые воздействия продолжались до тех пор, пока не исчезла чувствительность к ацетилхолину. На рис. 4 графически изображен один из опытов, показывающий постепенное снижение чувствительности миокарда к ацетилхолину в зависимости от длительности воздействия на желудочек раствором Рингера, имеющим температуру 41°. При суммарном нагревании желудочка в течение 15 мин. наступает почти полная потеря чувствительности сердечной мышцы к ацетилхолину. В некоторых опытах после длительной перфузии желудочка в течение 5—8 час. происходит частичное восстановление чувствительности миокарда к ацетилхолину. Однако в большинстве случаев потеря чувствительности эффекторной клетки к ацетилхолину является необратимой и не восстанавливается при последующей перфузии желудочка раствором Рингера даже в течение 2 суток.

Обнаруженная нами зависимость действия ацетилхолина на эффекторный орган от температуры свидетельствует о глубокой связи между механизмом действия ацетилхолина и тканевым обменом веществ. Изменение интенсивности тканевого метаболизма сердечной мышцы путем снижения или повышения температуры приводит к резкому изменению чувствительности миокарда к ацетилхолину при отсутствии существенных изменений амплитуды сокращений желудочка. При температуре, близкой к 0°, желудочек не чувствителен к ацетилхолину. Эти данные находятся в соответствии с опытами В. Б. Болдырева ([1]), в которых он описал снижение эффективности действия блуждающего нерва при охлаждении сердца лягушки. С повышением температуры появляется чувствительность миокарда к ацетилхолину, которая достигает максимума при 15—25°. При дальнейшем повышении температуры эффективность действия ацетилхолина вновь снижается и достигает 0 при температуре 38—40°.

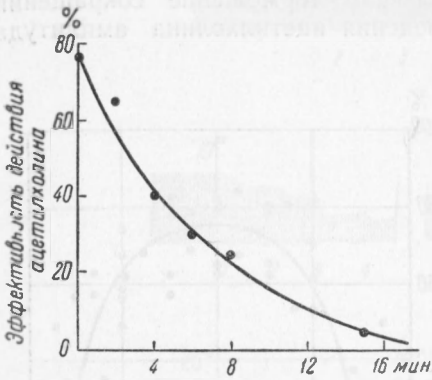


Рис. 4. Снижение эффективности действия ацетилхолина в зависимости от продолжительности нагревания миокарда до 41°

Аналогичная зависимость эффективности действия ацетилхолина от температуры была обнаружена нами в опытах на сердце теплокровного животного (суслика): при 3—6° изолированное сердце суслика совсем не чувствительно к ацетилхолину; с повышением температуры появляется чувствительность к ацетилхолину, которая, в отличие от опытов с желудочком лягушки, достигает максимума при 35—38° ([2]).

Эти данные указывают на то, что оптимальные условия для осуществления реакции взаимодействия ацетилхолина с рецепторными структурами миокарда лягушки $P + Ацх \rightleftarrows PAцх$ имеют место при температуре около 20°. Понижение или повышение температуры, повидимому, смещает это равновесие влево, а при температурах, близких к 0 или к 40°, ацетилхолин вовсе не вступает во взаимодействие с чувствительными к этому веществу структурами миокарда. Такой характер зависимости эффективности действия ацетилхолина от температуры чрезвычайно напоминает температурную кривую изменения активности ферментов и дает основание к предположению, что при действии на эффекторные структуры ацетилхолин взаимодействует с белком. На возможность взаимодействия ацетилхолина с белками, в частности с ферментами, указывают данные Н. Н. Демина ([3]).

О взаимодействии ацетилхолина с белком говорит также чрезвычайно интересный факт необратимой потери чувствительности сердечной мышцы к ацетилхолину при нагревании ее в течение 10—20 мин. до температуры 40—41°, на что впервые обратили внимание Лоренц и Юнг ([4]). Повидимому, нагревание желудочка до этой температуры вызывает необратимую денатурацию белковых тел эффекторных структур миокарда, ответственных за осуществление действия ацетилхолина.

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

Поступило
11 XII 1954

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

[1] В. Б. Болдырев, Тр. Ленингр. общ. естествоисп., **76**, 480 (1937). [2] Т. М. Турпаев, ДАН, **60**, 1473 (1948). [3] Н. Н. Демин, Биохимическая активность ацетилхолина. Автореферат диссертации, М., 1953. [4] M. Lorenz, F. Yung, Arch. exp. Pathol., Pharmakol., **207**, 372 (1949).