ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ՏԵՂԵԿԱԳԻՐ
ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР
Բիոլոգ. և գյուղատնտ. գիտություններ X, № 2, 1957 Биол. и сельхоз. науки

ФИЗИОЛОГИЯ

Г. А. ПАНОСЯН

К ВОПРОСУ О ТАК НАЗЫВАЕМОЙ „ПОСТТЕТАНИЧЕСКОЙ ДЕКУРАРИЗАЦИИ"

Исследуя посттетаническое усиление одиночного максимального сокращения как на лягушке, так и на теплокровных животных, И. Г. Валидов [1], Броун и Эйлер [4], проверяя роль холинэргической системы в данном явлении, проводили эксперименты на кураризованных мышцах и, на основе полученных результатов, пришли к выводу, что посттетаническое усиление одиночного сокращения кураризованной мышцы является следствием „декураризации", вызванной короткой тетанизацией.

Впервые на декураризующее действие тетанизации обратил внимание Бойд [2]. Однако необходимо отметить, что условия опыта Бойда отличались от последних вышеназванных авторов. Так, в его опытах для декураризации мышц языка необходимо было длительное 15-минутное раздражение n. hypoglossus высокой частотой, причем декураризация имела место и при полной кураризации. Тогда как в опытах Броуна и Эйлера [4], а также И. Г. Валидова [1], посттетаническое усиление одиночного сокращения кураризованной мышцы, т. е. „декураризация", имело место при тетанизации продолжительностью в несколько секунд, причем максимальный эффект имел место уже при раздражении в 20 герц и, кроме того, эффект „декураризации" был отмечен только при неполной кураризации.

С другой стороны, Ходес и Стейман [5] показали, что посттетаническая декураризация имеется только при довольно высоких частотах раздражения (100 и более герц) и при продолжительности раздражения в 15". При уменьшении частоты раздражения данный посттетанический эффект отсутствует.

Таким образом, можно предположить, что „декураризация" после продолжительной и после короткой тетанизации (порядка нескольких секунд) имеет разную природу. Действительно, если мы примем, что „декураризация" заключается во включении части (или всех) выключенных при кураризации синапсов, то после короткой тетанизации, данные выключенные синапсы должны вновь функционировать. Но можно также предположить, что посттетаническое увеличение одиночного сокращения кураризованной мышцы является не следствием „декураризации", а обычным посттетаническим усилением одиночного сокра-

щения мышечных волокон, синапсы которых еще не подвергнуты воздействию кураре.

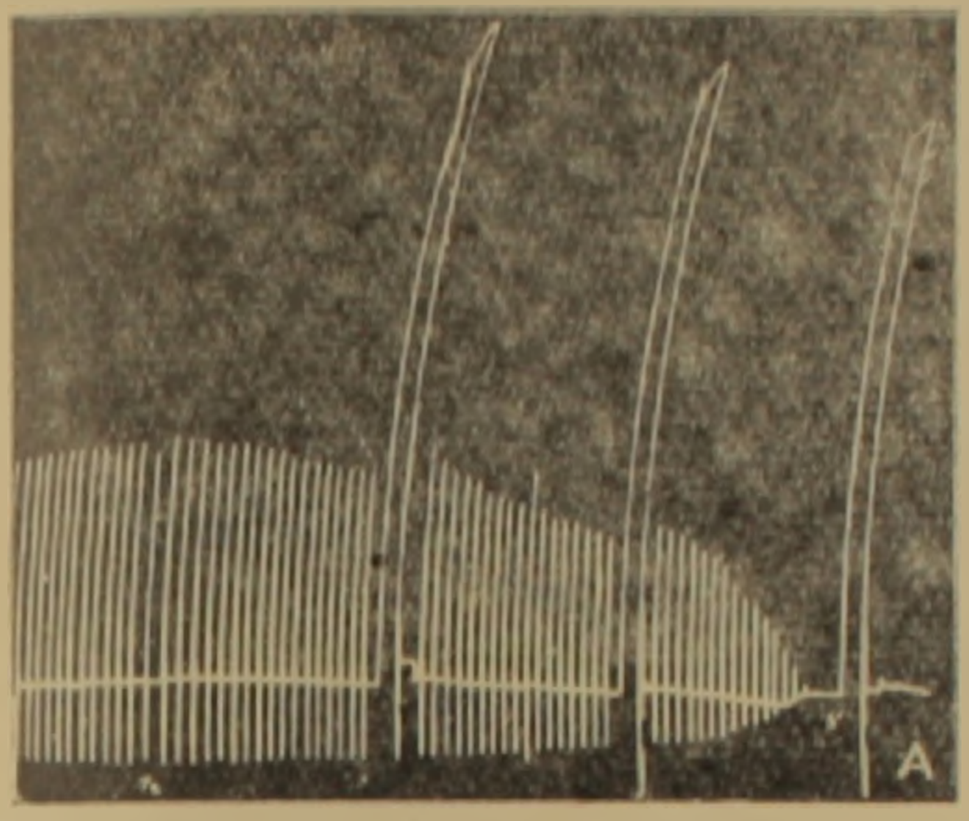
Исследование этого вопроса является важным не только потому, что оно может разрешить частный вопрос, является ли увеличение одиночного сокращения курализованной мышцы после короткой тетанизации следствием декурализации, а, главным образом, потому, что оно тесно связано с вопросом природы нервно-мышечной передачи.

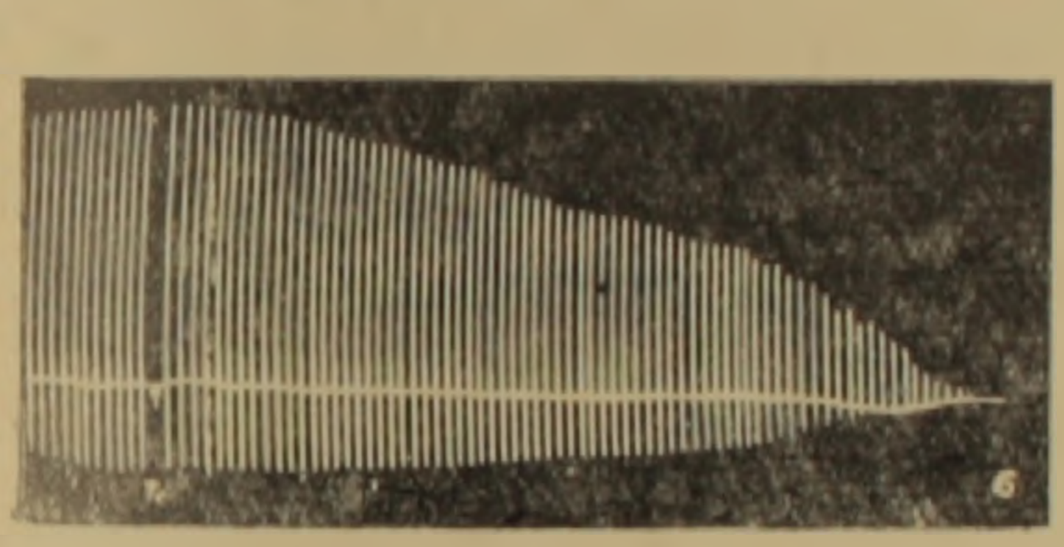
Действительно, ряд работ [3, 6, 7] показывает, что декурализация должна быть так или иначе связана с холинэргическими структурами. Так, например, Розенблют и др. [7] показали, что вследствие антагонизма между кураре, с одной стороны, и прозерином, эзерином, ацетилхолином и адреналином, с другой, последние вещества способны при определенных условиях оказывать декурализующее действие. Существование такого „фармакологического антагонизма" наводит на мысль о возможности существования „физиологического антагониста" по отношению к кураре, каким может являться непрямое раздражение, в осуществлении которого принимает участие выделяющийся ацетилхолин. Исследование данного вопроса имеет прямое отношение к основной проблеме роли ацетилхолина в нервно-мышечной передаче и может дать много нового для понимания природы последней.

В настоящем сообщении приводятся результаты наших опытов, предпринятых по предложению и под непосредственным руководством Х. С. Коштоянца, проведенных на кафедре физиологии животных МГУ. Опыты проводились на парных портняжных мышцах одной и той же лягушки для сравнения эффектов. В особой камерке мышцы помещались в испытуемый раствор. Запись производилась кимографически. Как одна, так и другая мышцы помещались в одинаковые условия (груз, соотношение плеч рычажка и условия раздражения). Стимулятором служил ГРАХ-1. Одиночные раздражения наносились каждые 10 секунд. Тетанизация продолжалась 2 или 3″ при частоте раздражения в 50 герц. Форма импульса прямоугольная, продолжительность—0,1 сигмы. В качестве курареподобного препарата применялся тубокурарин-хлорид в концентрации 1:50000.

Повторяя опыты Броуна и Эйлера, а также Валидова по действию короткой тетанизации на курализованную мышцу, мы обратили внимание на тот факт, что „декурализация" имеет место только при неполной курализации, при полной курализации она отсутствует (рис. 1). Далее, в то время как на нормальной мышце величина посттетанического усиления (разность между величинами сокращения до тетанизации и после) с утомлением увеличивается, на курализованной мышцелибо не изменяется, либо, наоборот, уменьшается (рис. 1. А). При декурализации заблокированные синапсы должны вновь функционировать. Следовательно, совершенно безразлично заблокированы ли все синапсы или только часть их, аналогичный эффект „декурализации" должен иметь место также при полной курализации. Относительное уменьшение посттетанического усиления с углублением курализации

указывает, что в данном случае не происходит восстановления функций заблокированных синапсов, а имеется лишь обычное посттетаническое усиление, постепенное уменьшение которого зависит от уменьшения числа функционирующих синапсов. Эти соображения способствовали такой постановке экспериментов, при которой было бы возможно исследовать явления декураризации отдельно от явления посттетанического усиления. Для этой цели мы и использовали метод парных мышц.





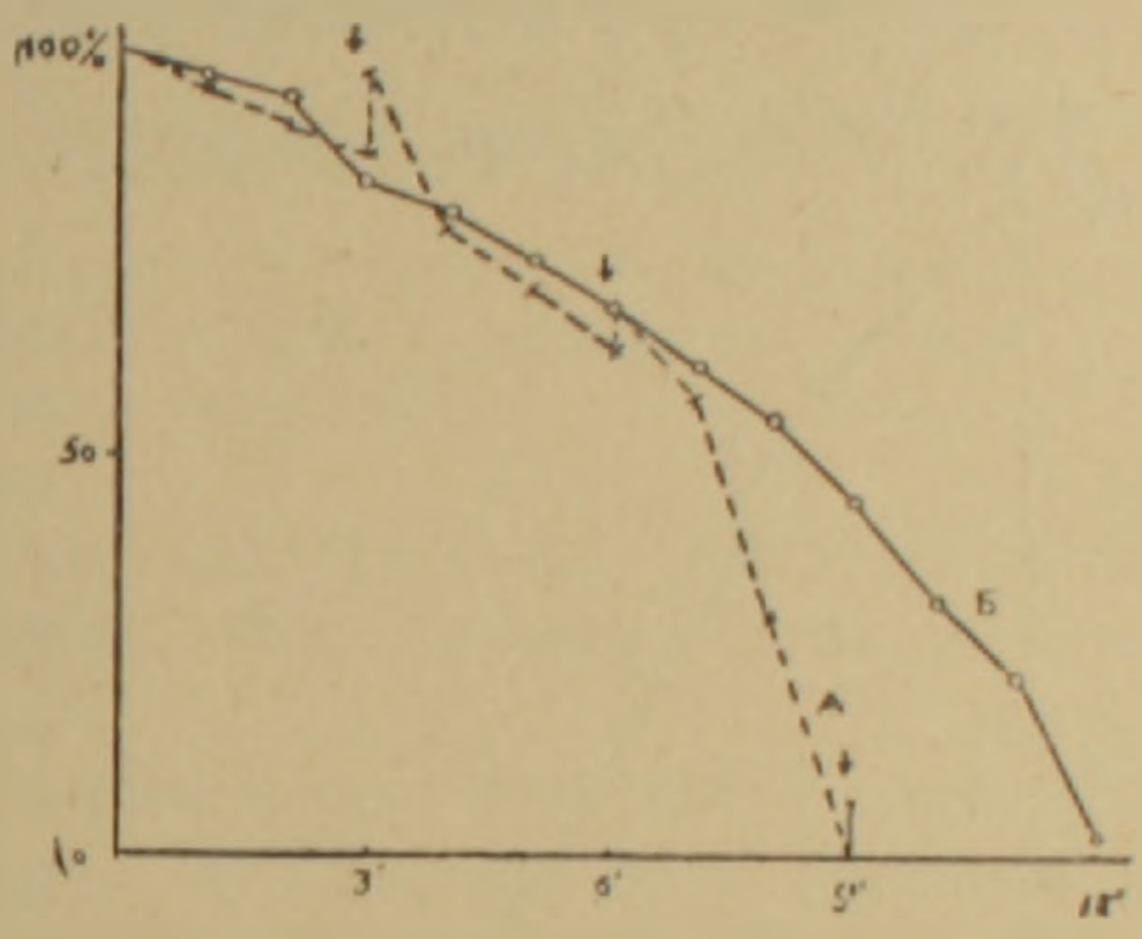
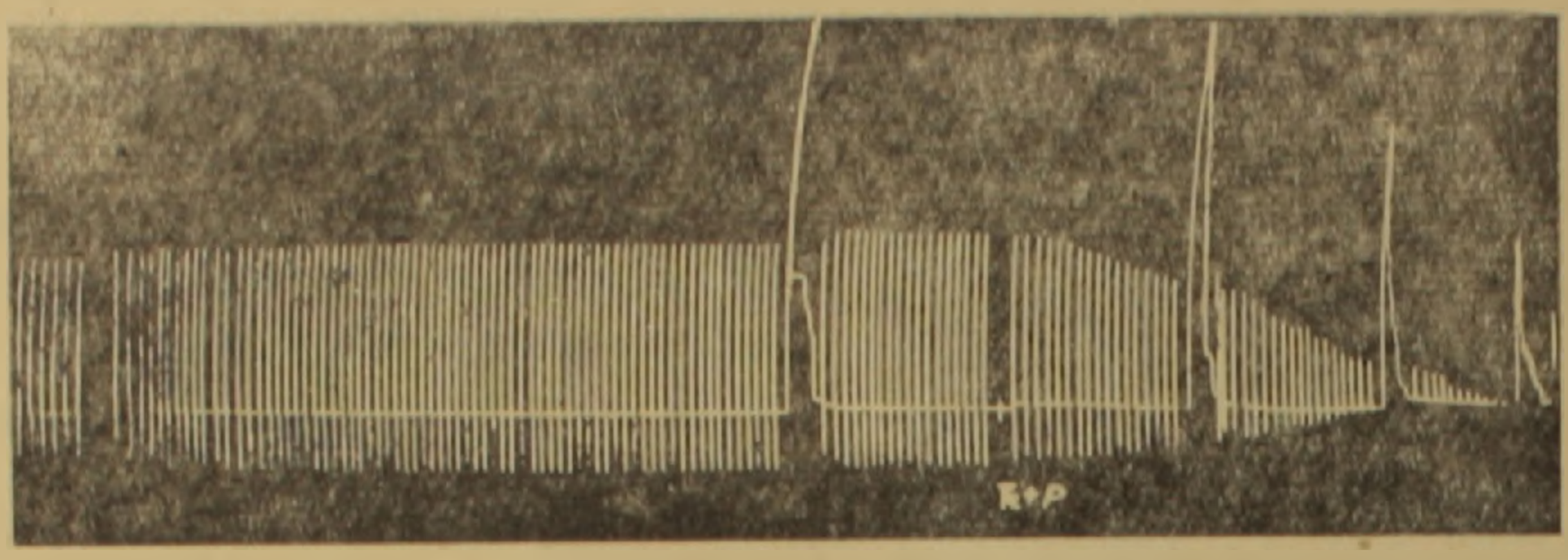


Рис. 1. Действие короткой тетанизации на кривую кураризации портняжной мышцы. А и Б—правая и левая портняжные мышцы. Тетубокурарии (1:50000). А—тетанизация в 3 минуты раз. Продолжительность тетанизации—2″. Частота раздражения 50 герц (Т—50). Б—контроль. Частота одиночных раздражений—0,1 герца.

Если предположить, что после короткой тетанизации имеет место декураризация, а не посттетаническое усиление, то нервно-мышечный блок при кураризации должен наступить быстрее на мышце, которая не подвергалась периодической тетанизации и, наоборот, небольшая тетанизация (вследствие декураризации) должна на какое-то время восстановить деятельность выключенных синапсов, вследствие чего нервно-мышечный блок должен отодвинуться и наступить позже, чем у мышцы, которая не подвергалась короткой непрямой тетанизации.

Если обе мышцы поместить в одинаковый раствор тубекурарина (1:50000 на рингеровском растворе) и подвергать периодическому раздражению (один раз в 10″) одиночными электрическими максимальными ударами через нерв, то нервно-мышечный блок на обеих мышцах наступает почти одновременно. Если же одна из этих мышц подвергается периодически (каждые 3 минуты) короткой тетанизации, то последняя впадает в нервно-мышечный блок гораздо быстрее, хотя и имеется ясно выраженное посттетаническое усиление после каждой тетанизации (рис. 1). Кроме того, ясно видно, что относительная величина посттетанического усиления с углублением кураризации падает,

а при полной кураризации совершенно отсутствует. Таким образом, говорить о декураризации в данном случае вряд ли возможно.



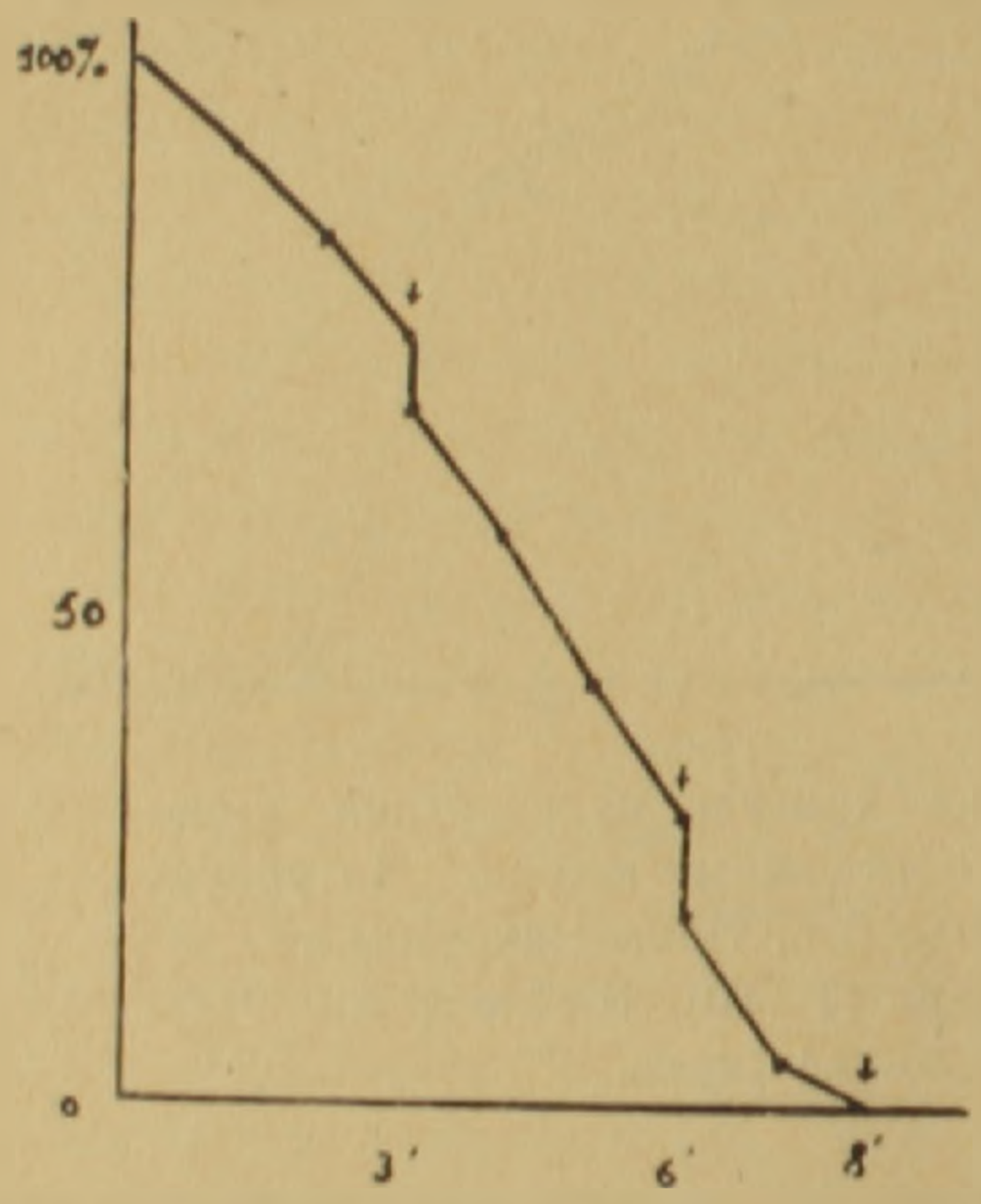


Рис. 2. Действие тетанизации на кривую кураризации мышцы, предварительно обработанной прозерином (Г—50). Продолжительность тетанизации 2″. Тубокурарин (1:5000) дается в смеси с раствором прозерина (1:50000) (↓) — тетанизация.

Если исходить из предположения, что после короткой тетанизации имеет место декураризация, то во время отмывания раствора тубокурарина раствором Рингера восстановление при тетанизации должно идти гораздо быстрее. Для этой цели использовалась не пара мышц, а только одна мышца. На рис. 2 показано, что тетанизация почти не влияет на форму кривой восстановления и подтверждает предположение об обычном посттетаническом усилении одиночного сокращения.

Исследуя явление посттетанического усиления одиночного сокращения, мы обнаружили, что после воздействия прозерина явление посттетанического усиления отсутствует (рис. 3). Таким образом, можно было предположить, что при совместном действии прозерина и тубокурарина в случае, если увеличение сокращения после тетанизации есть обычное посттетаническое усиление, „декураризация" должна отсутствовать. Если предварительно подействовать на мышцу прозерином (10—15′), то действительно оказывается, что после короткой тетанизации кураризованной мышцы не имеют места ни „декураризация", ни посттетаническое усиление (рис. 3).

Таким образом: а) отсутствие замедленного наступления нервно-мышечного блока, б) постепенное уменьшение абсолютной величины посттетанического усиления, в) отсутствие декураризации после наступления полного блока, г) отсутствие улучшенного восстановления перв-

но-мышечной проводимости при отмывании, д) отсутствие посттетанического усиления при предварительном действии прозерина—все эти данные дают основание придти к выводу, что увеличение одиночного максимального сокращения курализованной мышцы после короткой

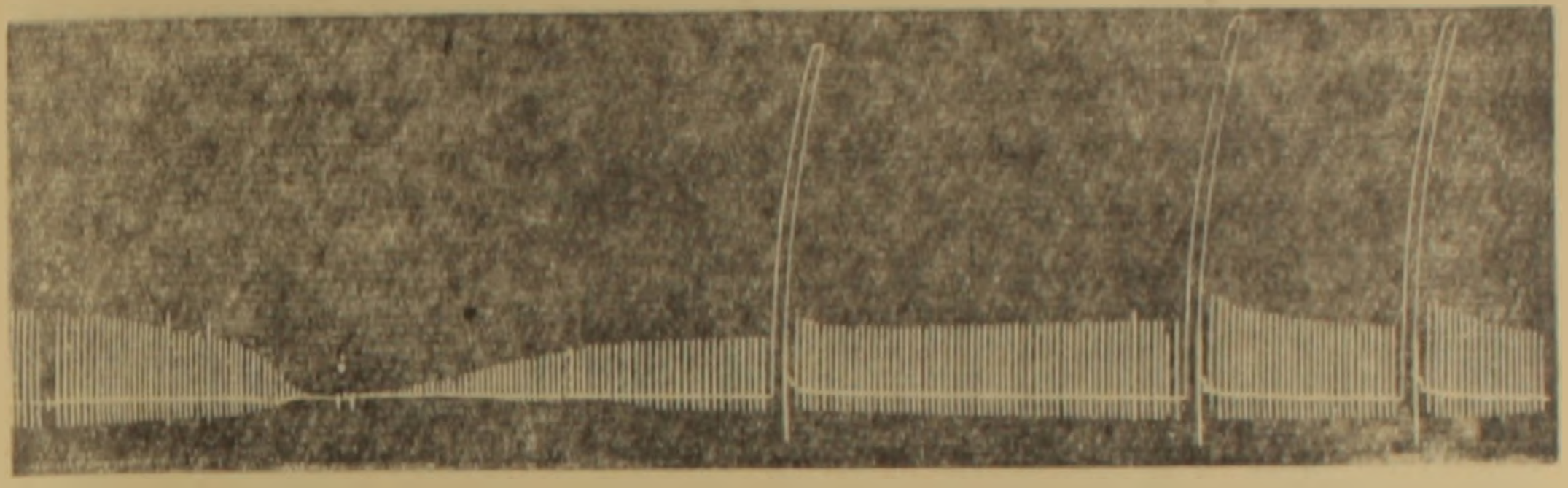


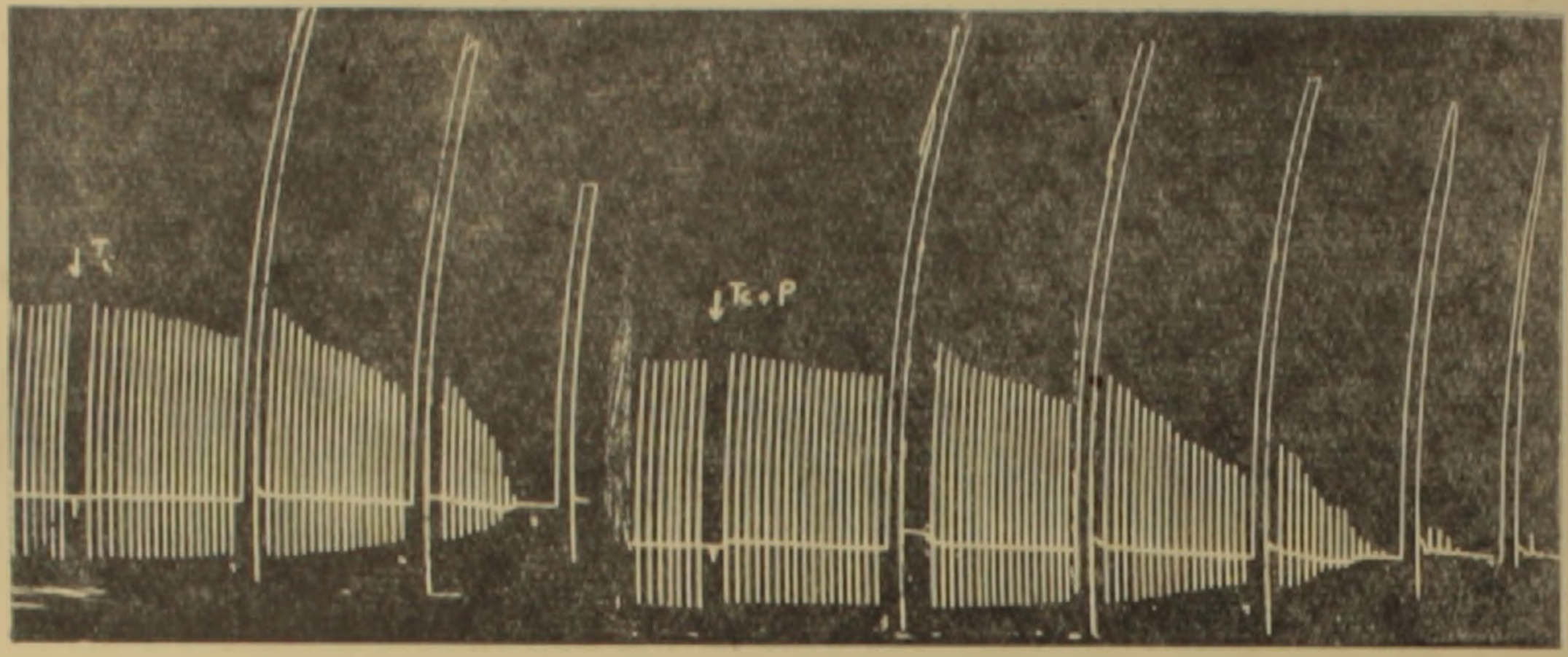
Рис. 3. Действие тетанизации на восстановление непрямой возбудимости после отмирания мышцы. Тубокурарин—1:50000. (↓ R)—Рингер. T—50. Продолжительность раздр.—3″.

тетанизации не является результатом декураризации, а есть обычное посттетаническое усиление сокращения еще нетронутых курализующим агентом моторных единиц.

Из того факта, что после тетанизации не имеет место декураризация можно было бы сделать вывод, что не существует „физиологического" антагонизма с курареподобными веществами. При наличии „фармакологического" антагонизма, отсутствие "физиологического" является как бы серьезным возражением теории химической передачи нервного возбуждения, принимающей участие в этом процессе системы ацетилхолин-холинэстераза. Но в связи с этим необходимо указать на одно очень важное обстоятельство.

Как было уже сказано, Ходес и Стэйнман [5] показали, что декураризация получается лишь при довольно продолжительном раздражении и при высокой частоте раздражения. Отсюда они пришли к выводу, что для декураризирующего эффекта необходимо довольно большое количество выделенного ацетилхолина. Они предполагают, что при низких частотах раздражения весь ацетилхолин успевает разрушиться холинэстеразой, тогда как при высокой частоте раздражения часть ацетилхолина не успевает разрушиться и, аккумулируясь, достигает величины, которая способна конкурировать с кураре и, вытеснять его, т. е. способна вызвать декураризацию. Следовательно, всякий фактор, способствующий стабилизации ацетилхолина должен способствовать и декураризации. Таким стабилизирующим фактором, как известно, является антихолин-эстеразное вещество. Розенблют [7] и сотр. показали антагонизм между прозерином, эзерином и кураре. Само собой разумеется, что этот антагонизм может осуществляться непосредственно между прозерином и кураре, как веществами сходными в некотором отношении по строению и физиологическим особенностям. Но не исключена возможность, что антагонизм между кураре и антихолинэстеразными вещества-

ми осуществляется благодаря именно антихолинэстеразным свойствам этих веществ, т. е. через стабилизацию „физиологического" ацетилхолина. Если одну мышцу поместить в раство тубокурарина, а другую -



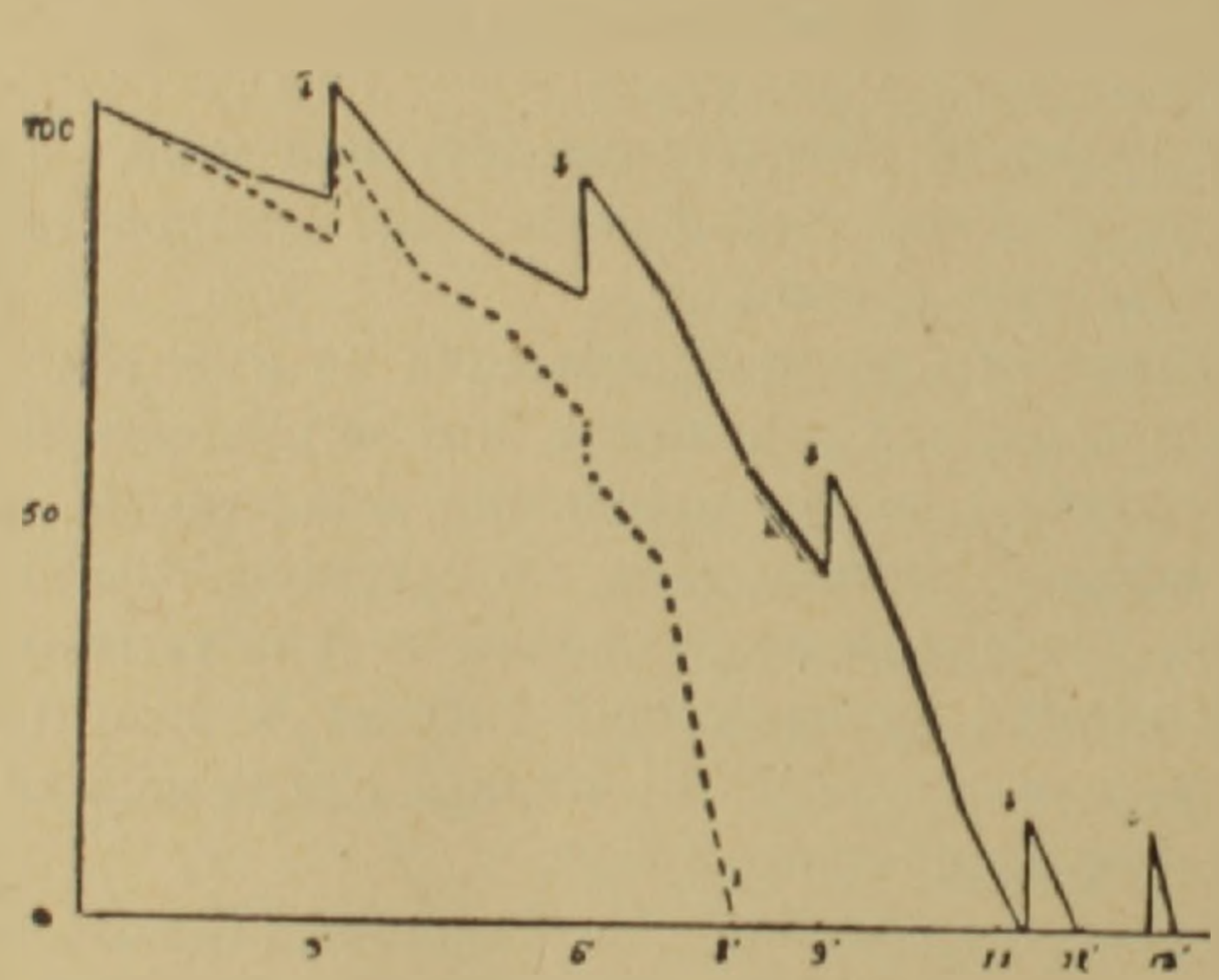


Рис. 4. Действие тетанизации на степень кураризации и „декураризации" прозеринизированной портняжной мышцы. Тс—тубокурарами (1:50000) Тс+Р—смесь растворов тубокурарина и прозерин. Т—50. Продолжительность тетанизации--3".

в смесь растворов тубокурарина и прозерина, то можно ясно видеть антагонизм между прозерином и тубокурарином, проявляющийся в более замедленном наступлении нервно-мышечного блока.

Для того, чтобы показать, что наряду с „фармакологическим" антагонизмом существует также „физиологический", мы провели опыт по выявлению действия короткой тетанизации на степень кураризации, а также на характер посттетанического усиления сокращения мышцы, помещаемой в смесь раствора прозерина с тубокурарином.

На рис. 4 ясно видно, что 1) замедляется наступление нервно-мышечного блока, 2) посттетаническое усиление не уменьшается с углублением кураризации, 3) при полной кураризации имеет место посттетаническое усиление, т. е. все эти результаты указывают на то,

что в данном случае мы имеем дело уже не только с посттетаническим усилением, но и с истинной декураризацией, являющейся результатом „физиологического" антагонизма.

При этом необходимо остановиться еще на одном немаловажном факте. При воздействии на мышцу одновременно тубокурарином и прозерином имеет место декураризация. Если же на мышцу подействовать прозерином предварительно (10—15'), то декураризация не имеет места, отсутствует также посттетаническое усиление (рис. 3). Отсюда может возникнуть вопрос: почему же и в том и другом случае при действии прозерина получается разный эффект? Как будто бы должно получиться наоборот: чем больше тормозится холинэстереза, тем стабильнее ацетилхолин, тем лучше должна проявиться антагонизирующая сила физиологического ацетилхолина. По-видимому, не только стабилизация ацетилхолина имеет значение для проявления антагонизма. В этом случае нам необходимо говорить о нормальном ацетихолиновом обмене, как важном факте для проявления той или иной реакции в нервно-мышечном синапсе.

На существование „физиологического" антагонизма указывает также тетаническая декураризация. Уже давно известно, что при кураризации мышца перестает отвечать сперва на одиночное раздражение, а затем только постепенно наступает блок и для тетанического раздражения. В то время как наступает полный блок на одиночные импульсы, тетаническое раздражение вызывает довольно значительное тетаническое сокращение, причем тетаническое сокращение только уменьшается, но не меняет своего характера (в отличие от пессимальной реакции, наблюдаемой при действии прозерина). Следовательно, тетанизация каким-то образом включает синапсы в работу, однако по всему видно, что включаются не все синапсы. Исходя из известных литературных данных, этот факт можно объяснить следующим образом. Как известно, при отравлении мышцы курареподобными препаратами потенциал действия концевой пластинки уменьшается и при достижении $^1/_3$ нормальной величины он уже неспособен дать начало потенциалу действия мышцы и, таким образом, наступает блок проведения. Во время тетанического раздражения, вследствие того, что после каждого раздражения остается последействие, ослабленные потенциалы действия концевой пластинки накладываются друг на друга, и в итоге мы получаем пороговый потенциал, способный возбуждать мышечное волокно. Такое объяснение, по-видимому, не лишено основания, однако мы этим не можем довольствоваться, так как под уменьшением или увеличением потенциала концевой пластинки кроются определенные биохимические и физико-химические процессы, расшифровка которых имеет большое значение для понимания природы нервно-мышечной передачи.

Приведем еще пример, показывающий некоторые особенности тетанической декураризации. Если подействовать на одну пару мышц тубокурарином в концентрации 1:10000, а на другую в концентрации

1:50000 и при этом произвести непрямую тетанизацию в момент наступления полного блока на обеих мышцах, когда все синапсы выключены, то можно наблюдать следующее. На тетаническое раздражение первая мышца, помещенная в раствор тубокурарина в концентрации 1:10000 (полный блок наступает через 5′), отвечает тетаническим сокращением, которое равно 45% нормального тетанического сокращения при той же частоте раздражения и продолжительности тетанизации (50 герц, 2″), тогда как вторая мышца, помещенная в раствор тубокурарина в концентрации 1:50000 (полный блок на одиночное раздражение наступает через 8′), отвечает тетаническим сокращениям равным не 45%, а 73%. Этот факт указывает на то, что концентрация тубокурарина действует не только на скорость наступления блока, но и на способность нервно-мышечного прибора *воспрепятствовать* отравлению. По-видимому, мы вправе предположить, что „физиологический" ацетилхолин, выделяемый при одиночном раздражении, не в состоянии конкурировать с тубокурарином (данной концентрации), но ацетилхолин, который выделяется при тетаническом раздражении, либо вследствие увеличения количества ацетилхолина, либо вследствие более сложного взаимодействия часто образующихся квантов ацетилхолина с рецептивным аппаратом мышцы, приводит к декураризирующему эффекту. Сейчас мы пока не можем говорить о механизме такого рода декураризации, но одно бесспорно, что она существует и исследование этого явления может дать много интересного как для понимания природы нервно-мышечной передачи вообще, так и для понимания роли системы ацетилхолино-холинэстеразы в мионевральном синапсе в частности.

Кафедра физиологии МГУ

Поступило 21 IX 1956 г.

Գ. Հ. ՓԱՆՈՍՅԱՆ

ԱՅՍՊԵՍ ԿՈՉՎԱԾ «ՊՈՍՏՏԵՏԱՆԻԿ ԴԵԿՈՒՐԱՐԱՑՄԱՆ» ՀԱՐՑԻ ՇՈՒՐՋԸ

Ամփոփում

Հոդվածում հետազոտված է գորտի կուրարացված գերձակային մկանի մենակծկման պոստտետանիկ ուժեղացման բնույթը։

Պարզված է, որ կուրարացված մկանի, այսպես կոչված, «պոստտետանիկ դեկուրարացումը» (իբրև կուրարացնող ագենտ կիրառվել է տուբոկուրարին-քլորիդը) կարճ տետանիզացման պայմանների դեպքում հանդիսանում է մենակծկման սովորական պոստտետանիկ ուժեղացում, որը դիտվում է չթունավորված մկանի վրա։ Այդ են հաստատում՝ ա) նյարդամկանային բլոկի զարգացված վրահասության բացակայությունը, բ) պոստտետանիկ ուժեղացման բացարձակ մեծության աստիճանական նվազումը, գ) «դեկուրարացման» բացակայությունը լրիվ բլոկի վրահասությունից հետո (մե-

նագրգռի նկատմամբ), դ) նյարդա-մկանային հաղորդականության բարե-լավված վերականգնման բացակայությունը ռինգերով լվանալու դեպքում, ե) պոստտետանիկ ուժեղացման բացակայությունը պրոզերինի նախնական ազդեցության դեպքում։

Ցույց է տրված, որ «ֆարմակոլոգիական» դեկուրարացման հետ մեկ-տեղ գոյություն ունի նաև «ֆիզիոլոգիական» դեկուրարացում, որը դրսե-վորվում է ացետիլխոլինի ստաբիլացման պայմաններում, որ ձեռք է բեր-վում վերջինի հիդրոլիզի արգելակմամբ (պրոզերինի ազդեցությունը)։

ЛИТЕРАТУРА

1. Валидов И. Г. Исследование феномена посттетанического усиления сокращения мышцы. В кн. Уч. зап. Казанск. гос. ун-та, т. 108, кн. 4, Физиология, в. 7, 1948.
2. Boyd T. E. Am. j. Physiol., **100**, 569—575, 1932.
3. Briscoe G. j. Physiol., **87**, 4, 425—428, 1936.
4. Brown G. L. and van Euler H. S. j. Physiol., **93**. 33—60, 1938.
5. Hodcs R. and Steinman S. Am. j. Physiol., **127**. 470—472. 1939.
6. Ricker W. F. Pharm. Revs, 5, 1, 1—86, 1953.
7. Rosenblueth A., Lindsley, D. B. and Morison R. S. Am. j. Physiol., **115**, 53—68.