

В. М. АВАКЯН, А. А. КАЛТРИКЯН

К ВОПРОСУ ОПУСТОШЕНИЯ ЗАПАСОВ КАТЕХОЛАМИНОВ В ПОСТГАНГЛИОНАРНЫХ СИМПАТИЧЕСКИХ НЕРВНЫХ ОКОНЧАНИЯХ

Судьба циркулирующих в крови адреналина и норадреналина давно привлекала внимание исследователей. Ранее было выяснено, что часть этих катехоламинов вступает в связь (комплексируется) с клеточными белками [1—3].

В 1958 г. Берн и Ранд впервые показали, что симпатические постганглионарные нервные окончания обладают удивительной способностью накапливать циркулирующие в крови катехоламины и использовать их для осуществления передачи возбуждения из нервных окончаний на эффекторы [4,5]. Позднее этот вопрос более подробно изучался Аксельродом и его сотрудниками, которые применяли меченный (C^{14} или H^3) адреналин и норадреналин [6—10].

Накопленный литературный материал дает право предположить, что усвоение катехоламинов может иметь место также при осуществлении нормальных физиологических реакций, включающих возбуждение симпато-адреналовой системы.

Факт усвоения катехоламинов нервными окончаниями представляет большой интерес не только с точки зрения экономичного использования ресурса медиаторов и более быстрого освобождения рецепторов и восстановления их реакциспособности. Процесс усвоения катехоламинов нервными окончаниями представляет интерес также потому, что он является четким примером превращения гормонов адреналина и норадреналина в медиаторы, концентрируя, таким образом, сферу их действия и непосредственную подчиненность нервной системе.

Естественно, что усвоение катехоламинов бывает более наглядным на фоне частичного или полного опустошения их запасов в постганглионарных симпатических нервных окончаниях. С этой целью в физиологических и фармакологических экспериментах широко применяются резерпин и гуанетидин. Схема опытов такова: путем предварительного лечения животного резерпином или гуанетидином добиваются опустошения запасов катехоламинов, затем в условиях острого опыта с помощью инфузии адреналина или норадреналина получают восстановление или усиление реакции отдельных органов на раздражение симпатического нерва. Таким образом, в этих опытах применяются по крайней мере два фармакологических агента: опустошающее запасы соединение и катехоламин. Использование такой модели с целью изучения влияния препаратов на процесс усвоения катехоламинов означает применение треть-

его химического агента, что значительно затрудняет понимание полученных результатов. Целью настоящего сообщения было изучение возможности опустошения запасов катехоламинов путем раздражения постганглионарных нервных волокон, иннервирующих мигательную перепонку кошки, прямоугольными электрическими импульсами различной интенсивности.

Методика опытов. Опыты ставились на 35 наркотизированных гексеналом (100 мг/кг внутривенно) кошках. Фронтально-пищущим рычагом (1:10) регистрировались сокращения мигательной перепонки, вызванные адреналином (внутривенно в дозе 5—7 μ г на животное) электрическим раздражением постганглионарного шейного симпатического нерва. Нерв раздражался прямоугольными электрическими импульсами, с частотой 2,5 и 25 имп/сек, длительностью импульсов 1 мсек, напряжением 20 вольт в течение 5 сек. В каждой серии опытов было использовано 5 животных. Полученные результаты подвергались статистической обработке.

Использованные препараты. Тирамин синтезирован в ИТОХ А. Д. Аромяном, резерпин (рауседил) и гепарин производства химического завода Гедеон Рихтер (Венгрия), L-адреналин и L-норадреналин битартараты Харьковского химико-фармацевтического завода, гексенал—коммерческого.

Результаты. В первой серии опытов установлено, что реакция мигательной перепонки кошки на раздражение постганглионарного симпатического нерва значительно стойкая: при нанесении электрических импульсов вышеуказанной характеристики с интервалами 10—15 мин., она в течение шести и более часов существенно не уменьшается.

Во второй серии опытов после получения контрольных сокращений перепонки производилось двустороннее удаление надпочечников. У этих животных по ходу опыта наступало уменьшение реакции мигательной перепонки на раздражение симпатического нерва, которое, однако, было статистически недостоверным (рис. 1).

Сокращение мигательной перепонки существенно не уменьшается также у животных, у которых за 1—2 дня до острого опыта в асептических условиях производилось двустороннее удаление надпочечников или перерезка шейного симпатического нерва регистрируемой стороны (децентрализация). Становилось очевидным, что даже в условиях нарушения центральной импульсации и доставки катехоламинов из надпочечников, симпатические постганглионарные нервные окончания обладают достаточно прочными запасами катехоламинов, обеспечивающими передачу возбуждения от нервных окончаний на эффекторы. Вполне возможно, что этому способствовал интервал времени между наносимыми электрическими импульсами, в течение которого могло произойти некоторое пополнение запасов. Для исключения этого в четвертой серии опытов после регистрации контрольных реакций века производилось длительное (в течение 1—2 час.) непрерывное раздражение симпатического нерва прямоугольными электрическими импульсами с частотой

2,5 имп/сек, длительностью 1 м/сек, напряжением 20 вольт. За период раздражения веко находилось в сокращенном состоянии. После выключения тока происходило быстрое восстановление его исходного тонуса. На этом фоне реакция века на кратковременные (в течение 5 сек.)

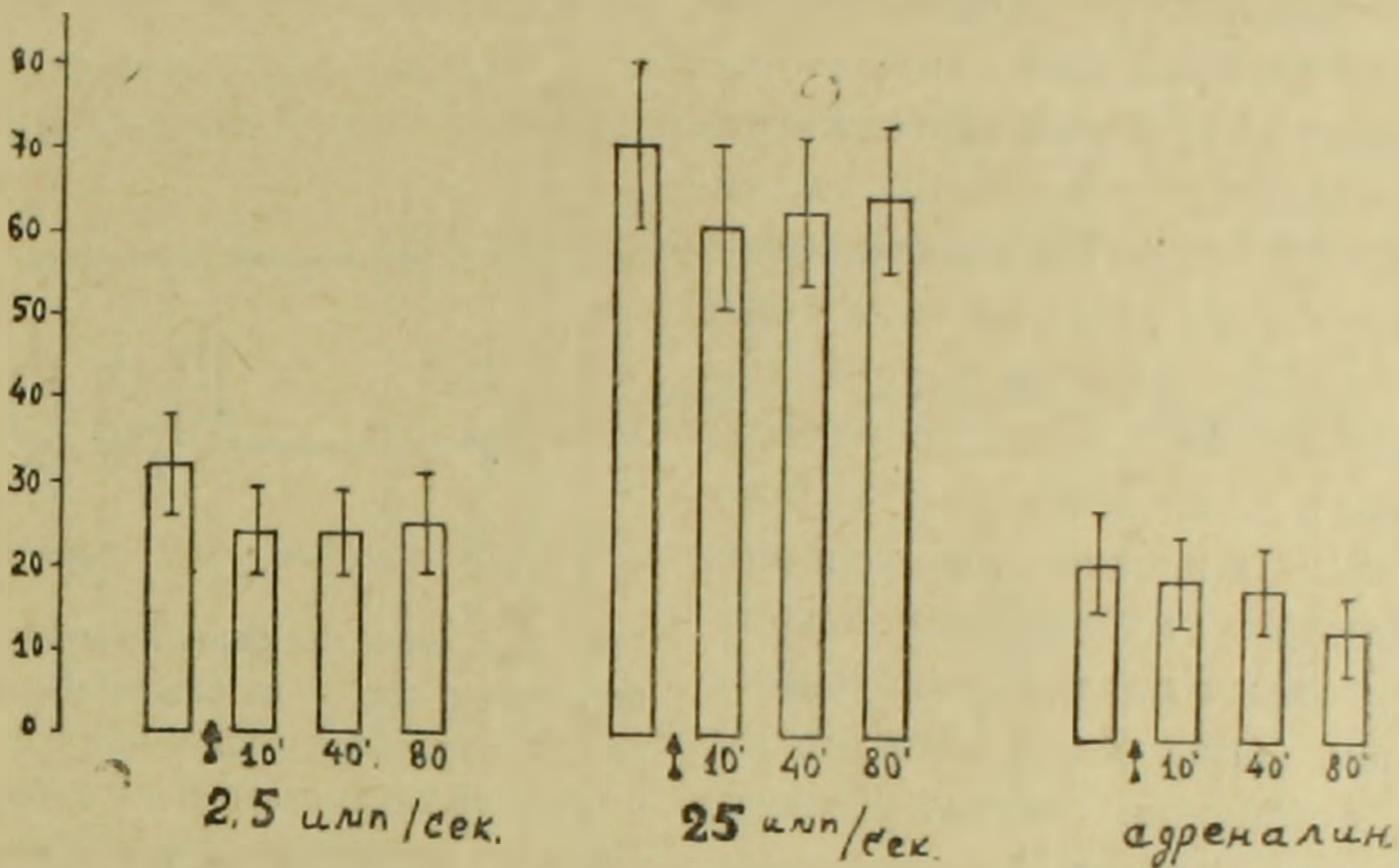


Рис. 1. Изменение реакции мигательной перепонки кошки на электрическое раздражение постганглионарного нерва (с частотой 2,5 и 25 имп/сек) и на адреналин (внутривенно в дозе 5 μ г на животное), вызванное двусторонним удалением надпочечников. По оси абсцисс — высота сокращений мигательной перепонки в мм, по оси ординат — запись сокращений в контроле и через 10, 40 и 80 мин. после удаления надпочечников (↑). Опыты проведены на 5 животных, доверительные границы высчитаны при $P = 0,05$.

электрические раздражения, в особенности за первые 15—20 мин. после выключения непрерывного раздражения, значительно уменьшалось (рис. 2, 3). В последующем высота сокращения века постепенно увеличивалась и через 1,5—2 часа доходила до исходного уровня. Следует подчеркнуть, что длительное электрическое раздражение симпатического нерва не приводит к статистически достоверному уменьшению реакции века на адреналин (рис. 2).

В двух дополнительных сериях опытов мы изучали опустошающее влияние тирамина и резерпина. Тирамин вводился внутривенно в дозе 50 мг на животное непосредственно после получения контрольных сокращений, а резерпин вводился внутрибрюшинно в дозе 0,5 мг/кг за 24 часа до начала опыта. Установлено, что тирамин даже в такой большой дозе не оказывает статистически достоверного уменьшения реакции мигательной перепонки на электрическое раздражение симпатического нерва. Это подтверждает наблюдение Коуан и сотр. [11], согласно которому тирамин, вызывая значительное высвобождение катехоламинов, не затрагивает запасы, ответственные за передачу возбуждения от постганглионарных симпатических нервных окончаний на эффекторы. У животных, предварительно леченных резерпином, реакция мигательной пе-

репонки на введение адреналина и на раздражение симпатического нерва электрическими импульсами различной частоты была сильно угнетена. Инфузия адреналина и норадреналина (с помощью шприца-автомата 0,5 мг вещества вводилось внутривенно в течение 15 мин. с последующей остановкой в течение 15—30 мин. для прохождения симпатомиметического эффекта катехоламина) приводит к заметному восстановлению нормальной реакции века. Восстановление реакции было более четким после инфузии адреналина.

Обсуждение. Как справедливо указывает А. В. Кибяков [12] у позвоночных животных в условиях естественного кровообращения путем повторных раздражений симпатического нерва весьма трудно вызвать истощение периферических эффектов. Поэтому для получения опустошения запасов катехоламинов экспериментаторы вынуждены были или прибегнуть к помощи фармакологических средств (резерпина и гуанетидина) или произвести предварительное (за 5—10 дней до острого опыта) удаление надпочечников [13—15].

Приведенные в настоящей работе данные указывают на то, что в условиях острого опыта, без предварительного лечения резерпином или удаления надпочечников, можно добиться значительного уменьшения реакции мигательной перепонки на раздражение постганглионарного симпатического нерва. Для этого требуется его длительное непрерывное раздражение прямоугольными электрическими импульсами определенной характеристики. Правда, в этих опытах уменьшение реакции в отличие от опытов, проведенных на резерпинизированных животных, было кратковременным. Тем не менее, то обстоятельство, что реакция века на адреналин существенно не изменилась, дает право утверждать, что уменьшение сокращения века, вызванное кратковременным раздражением постганглионарного симпатического нерва, связано не с угнетением чувствительности адренореактивных биохимических систем века, а с нарушением проведения возбуждения от постганглионарных нервных окончаний на эффекторы.

Это может обуславливаться как опустошением запасов катехоламинов, так и другими причинами. В наших предварительных опытах инфузия адреналина и норадреналина в большинстве случаев приводит к более быстрому восстановлению реакции века на кратковременное раздра-



Рис. 2. Изменение реакции мигательной перепонки кошки на раздражение постганглионарного симпатического нерва с частотой 2,5 имп/сек и на адреналин в дозе 5 мкг, вызванное длительным (60 минут) раздражением постганглионарного симпатического нерва (↑). По оси абсцисс—высота сокращений мигательной перепонки в мм, по оси ординат—запись в контроле (1), непосредственно (2) и через 15 минут (3) после длительного раздражения симпатического нерва.

ление симпатического нерва чем это происходит в контрольных опытах (рис. 3). Это дает основание думать, что вследствие длительного раздражения наступает значительное опустошение запасов катехоламинов постганглионарных симпатических нервных окончаниях. Более глубокое изучение процессов усвоения катехоламинов после длительного электрического раздражения симпатического постганглионарного нерва будет предметом наших дальнейших исследований.

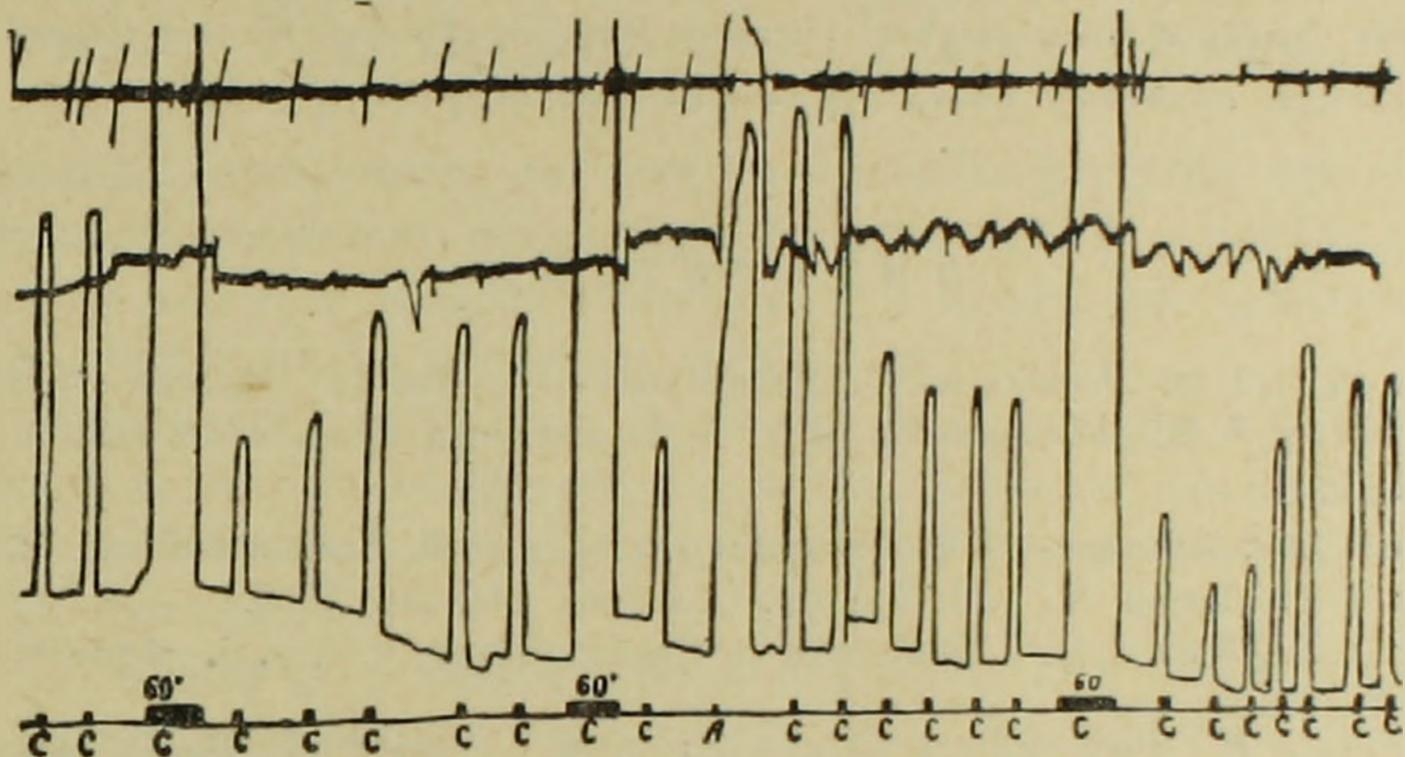


Рис. 3. Опыт на наркотизированной кошке. Сверху вниз: запись дыхания, кровяного давления, сокращение мигательной перепонки, вызванное раздражением постганглионарного симпатического нерва (С) и внутривенным введением адреналина (А) в дозе 10 мкг. Длительное раздражение симпатического нерва обозначено как С 60.

В ы в о д ы

1. В опытах на наркотизированных кошках длительное раздражение постганглионарного симпатического нерва прямоугольными электрическими импульсами приводит к резкому уменьшению реакции мигательной перепонки на последующие кратковременные электрические раздражения, существенно не уменьшая возбуждающий эффект адреналина.
2. Путем длительного раздражения постганглионарного симпатического нерва прямоугольными электрическими импульсами определенной характеристики, очевидно, можно добиться опустошения запасов катехоламинов в нервных окончаниях.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 16.IV 1965 г.

Վ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ, Հ. Հ. ԿԱԼՏՐԻԿՅԱՆ

ԵՏՀԱՆԳՈՒՅԱՅԻՆ ՍԻՄՊՈՍԻԿ ՆԵՐՎԵՐԻ ՎԵՐՋԱՎՈՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐՈՒՄ
ԿԱՏԵԽՆՈՂԱՄԻՆՆԵՐԻ ՊԱՀՈՒՍՏԻ ՀՅՈՒԾՄԱՆ ՀԱՐՑԻ ՇՈՒՐՋԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Գրականության ամսագրի համաձայն, սիմպոսիկ ներվերի վերջավորությունները յուրացնում են արյան մեջ շրջանառող կատեխոլամինները և դրան օգտագործում ներվային գրգիռների հաղորդման գործում:

Մինչև այժմ յուրացման հարցերն ուսումնասիրելու նպատակով դեղագետները կատեխոլամինների պահուստի մասնակի հյուծում էին առաջացնում քիմիական նյութերի (ռեզերպին, գուանետիդին) օգտագործման կամ մակերիկամների նախնական հեռացման միջոցով:

Ներկա աշխատության մեջ ցույց է տրված, որ անզգայնացված կատունների մոտ պարանոցային սիմպատիկ ետհանգուցային ներվաթելերի երկարատև էլեկտրական գրգռման միջոցով ևս կարելի է կատեխոլամինների պահուստի կարճատև հյուծում առաջացնել առանց թարթիչ թաղանթի ադրենոռեակտիվ բիոքիմիական սիստեմի զգայնության էական փոփոխության:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Барц М. П. В кн.: Адреналин и норадреналин, Изд. «Наука», Москва, стр. 123, 1964.
2. Матлина Э. Ш., Меньшиков В. В., Успехи совр. биол., т. 58, вып. 5 (6), стр. 321, 1964.
3. Green J. P. Advances in Pharmacology. v. 1, p. 349, Academic Press, N. Y., 1962.
4. Burn J. H., Rand M. J. J. Physiol. (London), 144, 314, 1958.
5. Burn J. H., Rand M. J. Advances in Pharmacology, v. 1, p. 1, Academic Press N. Y., 1962.
6. Hertting G., Axelrod J., Kopin I. J., Whitby L. G. Nature, 189, 66, 1961.
7. Hertting G., Axelrod J. Nature, 192, 172, 1961.
8. Hertting G., Potter L. T., Axelrod J. J. Pharmacol. Exptl. Therap., 136, 289, 1962.
9. Wolfe D. E., Potter L. T., Richardson K. C., Axelrod J. Science, 138, 440, 1962.
10. Axelrod J. Clinical Chemistry of monoamines, p. 5, Amsterdam, 1963.
11. Cowan F. F., Cannon C., Корпани Т., Маенгwyn-Davies G. D. Science, 134, 1069, 1961.
12. Кибяков А. В., В кн.: Адреналин и норадреналин, Изд. «Наука», Москва, стр. 18, 1964.
13. Mirkin B. L., Euler von U. S. J. Physiol. (London), 168, 804, 1963.
14. Кибяков А. В. Успехи совр. биол., т. 27, вып. 1, стр. 87, 1949.
15. Secker J. J. Physiol (London), 94, 259, 1938.