

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

С. А. МИРЗОЯН, С. В. ДОВЛАТЯН

ВЛИЯНИЕ ТИОЛОВЫХ ГРУПП НА ПЕРЕДАЧУ
ВОЗБУЖДЕНИЯ В МЕЖНЕЙРОННЫХ СИНАПСАХ
ВЕГЕТАТИВНЫХ ГАНГЛИЕВ

Одной из актуальных задач, стоящих перед современной фармакологией, является изучение метаболической природы действия лекарственных веществ в различных звеньях рефлекторной дуги, а также в эффекторных органах.

В настоящее время достигнут успех в познании способов взаимодействия между лекарственными средствами и обменными процессами в исполнительных органах, обнаружена роль определенных звеньев обмена в механизме фармакологических эффектов, вскрыты некоторые первичные химические реакции фармакологических агентов с рецепторами рабочих органов.

Первые работы в направлении изучения роли отдельных звеньев обмена веществ ткани в изменении чувствительности к холинэргическим веществам и импульсам блуждающего нерва были выполнены Х. С. Коштоянцем [1] и его сотрудниками. Х. С. Коштоянц и С. С. Могорас [2] показали, что метиленовая синь—вещество, специфически взаимодействующее с окислительно-восстановительной системой клетки, понижает реакцию миокарда к ацетилхолину и вагусному торможению.

Х. С. Коштоянц и Т. М. Турпаев [3] впервые установили, что блокирование сульфгидрильных групп миокарда у лягушки при помощи ионов тяжелых металлов предотвращает отрицательное инотропное действие ацетилхолина и эффекты раздражения блуждающего нерва. Это действие восстанавливается после снятия блокады сульфгидрильных групп веществами, содержащими свободные тиоловые группы, например цистеином. Г. Д. Смирнов, А. Л. Бызов и Ю. И. Рампан [4] показали влияние некоторых тиоловых ядов на передачу возбуждения в межнейронных синапсах симпатических ганглиев.

С. А. Мирзоян [5], С. А. Мирзоян и С. В. Довлатян [6] обнаружили зависимость чувствительности рецепторных образований сосудов уха кролика к ацетилхолину от целостности тканевых сульфгидрильных групп.

Б. Н. Манухин [7] показал зависимость действия симпато-адреналовой системы от тиоловых групп. Ш. А. Галоян [8] установил возможность обратимого изменения условнорефлекторной деятельности у крыс при блокировании и восстановлении сульфгидрильных групп.

Д. Нахманзоном (Nachmanson) и Е. Ледерер (Lederer) [25] обнаружено, что фермент, разрушающий ацетилхолин-холинэстеразу, может быть заторможен различными тиоловыми ядами и реактивирован соединениями, содержащими в своей молекуле свободные SH-группы. Важную роль сульфгидрильные группы играют в синтезе ацетилхолина, так как катализирующий его фермент—холинацетилаза также является сульфгидрильным (Д. Нахманзон и Мэchedо—Machado [26]).

В серии дальнейших углубленных исследований Т. М. Турпаева [9, 10, 11], Т. М. Турпаева и С. Н. Нистратовой [12], С. Н. Нистратовой [13] были вскрыты тонкие механизмы взаимодействия ацетилхолина с холинорецепторами; сделаны существенные попытки исследовать локализацию и количество тканевых сульфгидрильных групп, принимающих участие в осуществлении действия ацетилхолина, а также исследовать некоторые стороны взаимодействия медиатора с рецепторами в интактном сердце и особенно тканевом гомогенате.

Влияние аденозинтрифосфорной кислоты на передачу возбуждения в шейном ганглии в условиях действия ганглиолитиков и способность ганглиоблокаторов изменять содержание фосфорных фракций в верхнем ганглии обнаружены в лаборатории В. В. Закусова, Н. Б. Высоцкой [14, 15].

С. А. Мирзояном, С. В. Довлатяном и Т. Г. Мовсесян [16] обнаружены данные об участии тканевых сульфгидрильных групп в передаче возбуждения в межнейронных синапсах и об антагонизме между сульфгидрильными группами и ганглиоблокирующими веществами.

В опытах с амперометрическим титрованием тканевых сульфгидрильных групп в гомогенатах шейного симпатического ганглия и кишечного отрезка у кошек С. А. Мирзояном и С. В. Довлатяном [17, 18, 19] обнаружено, что ганглиоблокирующие вещества заметно уменьшают количество тканевых тиоловых групп. Причем, с наступлением блока проведения в ганглионарных синапсах под влиянием гексония, ганглерона, никотина параллельно отмечается уменьшение содержания реактивных групп. Под влиянием фармакологических агентов, облегчающих передачу возбуждения в межнейронных синапсах (никотин в малых дозах) обнаруживается обратный эффект—увеличение содержания SH-групп в тканях.

Аналогичные результаты получили Н. Б. Высоцкая, Е. Н. Ильина и Д. А. Харкевич [20] в опытах с изучением тканевых сульфгидрильных групп в шейном ганглии под влиянием ганглиоблокирующих веществ методом полярографии и гистохимической методики.

Таким образом, наши данные получили экспериментальное подтверждение и в опытах с использованием полярографии и гистохимии.

В наших дальнейших исследованиях представилась возможность продолжить первоначальные работы, с целью получения новых материалов о значении тиоловых групп в передаче возбуждения, в межнейронных синапсах, и изучить взаимоотношения между свободными сульф-

гидрильными группами и ганглиоблокирующими веществами в их действии на симпатические и парасимпатические ганглии.

Методика исследования. Объектом для изучения влияния тиоловых групп на симпатические ганглии в опытах служил верхний шейный ганглий кошки в условиях ее перфузии по методике К. М. Быкова и А. М. Павловой [21], видоизмененной А. В. Кибяковым [22], а для изучения влияния на парасимпатические ганглии—ганглии кишечных волокон блуждающего нерва. Для этой цели использовалась методика перфузии кишечной петли с перерезанными периферическими концами нервов, разработанная С. А. Мирзояном и С. В. Довлатяном [23]. Регистрирующими органами в первом случае служило третье веко, во втором—кишечная петля. Изучению подвергнуты дифацил, пентамин и ганглерон. Из веществ, содержащих сульфгидрильные группы, использовались свободный цистеин и унитиол.

Испытуемые вещества в растворе Рингер-Локка вводились шприцем в количестве 1—5 мл через резиновую трубку, присоединенную к артериальной канюле.

Собственные исследования. В опытах с перфузией верхнего шейного симпатического ганглия цистеином и унитиолом в концентрациях 1:500—1:1000 в растворе Рингер-Локка обнаружено первоначальное торможение передачи нервного возбуждения, вслед за которым наступает облегчение синаптической передачи от нейрона к нейрону. Это находит выражение в начальном уменьшении сокращения третьего века, а в дальнейшем—в заметном усилении сократительной способности мигательной перепонки в ответ на раздражение индукционным током преганглионарных волокон симпатического нерва на шее.

Цистеин в концентрациях 1:1500—1:2000 в большинстве случаев повышает реакцию третьего века на раздражение электрическим током преганглионарного ствола.

На рис. 1 представлен случай, когда введение цистеина в ток перфузионной жидкости оказывает двухфазное действие: начальную фазу угнетения и фазу возбуждения передачи импульсов в межнейронных синапсах.

В опытах по влиянию унитиола и цистеина в концентрациях 1:1500—1:2000 на изменение чувствительности ганглиозных клеток к ацетилхолину удалось обнаружить, что под влиянием тиоловых веществ реакция на ацетилхолин носит характер постепенного и заметного повышения чувствительности.

В некоторых опытах в картине действия тиоловых групп в концентрации 1 : 500 к ацетилхолину 1 : 1000 000 ясно обнаруживаются две выраженные фазы, следующие друг за другом в определенной последовательности: вслед за кратковременной фазой возбуждения наступает более резко и длительно выраженная фаза угнетения с резкой потерей чувствительности ганглионарных синапсов к ацетилхолину.

Введение в ток перфузионной жидкости тиоловых групп и вслед за этим перфузия дифацила, пентамина показали, что цистеин, унитиол в

целом ослабляют действие ганглиолитиков. В некоторых опытах применение цистеина перед дифацилом приводило к тому, что почти полностью прекращалась возможность проявления блокирующего действия дифацила в верхнем шейном симпатическом ганглии.

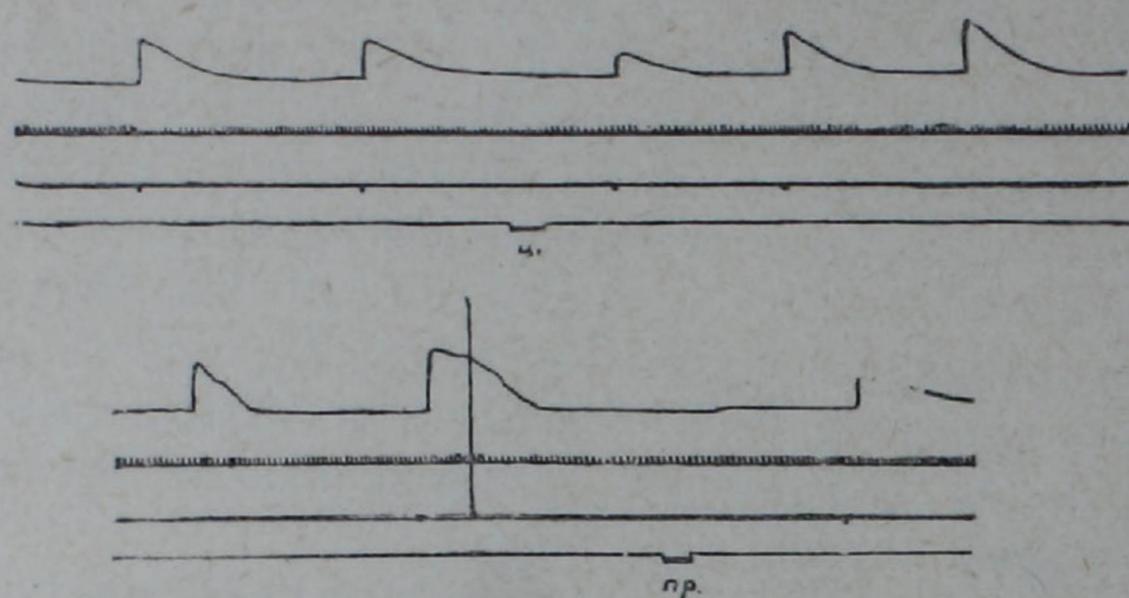


Рис. 1. Влияние цистеина на передачу импульсов в межнейронных синапсах симпатического ганглия у кошки. Введение цистеина в концентрации 1:1000 в ток перфузии ганглия. Сверху вниз: запись сокращения третьего века, отметка времени (3 сек.), отметка электрического раздражения преганглионарного симпатического нерва на шее, отметка введения цистеина и промывание питательной жидкости.

На рис. 2 представлены результаты опытов, в которых предварительное введение тиоловых веществ в ток перфузии верхнего шейного ганглия замедляет и заметно нарушает наступление блока проведения под влиянием Н-холинолитических средств.

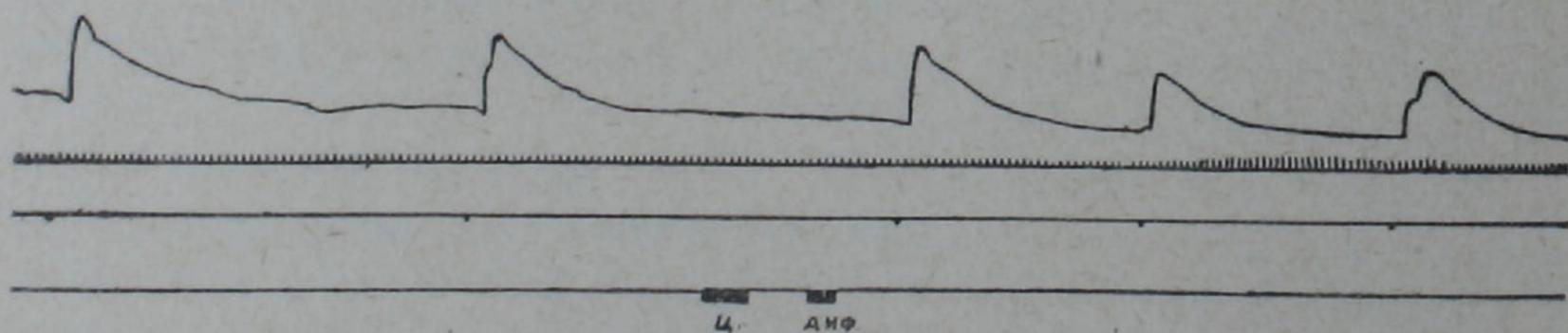


Рис. 2. Влияние предварительного введения цистеина на ганглиолитический эффект дифацила. Сверху вниз: запись сокращения третьего века, отметка времени (3 сек.), отметка электрического раздражения преганглионарного симпатического нерва на шее, отметка введения в ток перфузии ганглия химических раздражителей.

Цистеин и унитиол, введенные в ток перфузии ганглия после развившегося действия дифацила и пентамина (1:20000—1:70000), в большинстве случаев оказывают антагонистическое влияние. Это находит выражение в восстановлении проведения возбуждения в ганглиях.

В ответ на раздражение индукционным током преганглионарного ствола симпатического нерва на шее обнаруживается сокращение мышцы третьего века. Степень восстановления передачи тиоловыми веществами не во всех опытах одинакова: в некоторых из них реакция на раз-

дражение преганглионарного ствола была выше исходной, в отдельных же экспериментах восстановленная реакция не достигала исходного уровня.

На рис. 3 приведены кимограммы, на которых показано восстановление проведения импульсов цистеином на фоне ганглионарной блокады, вызванной дифацилом.

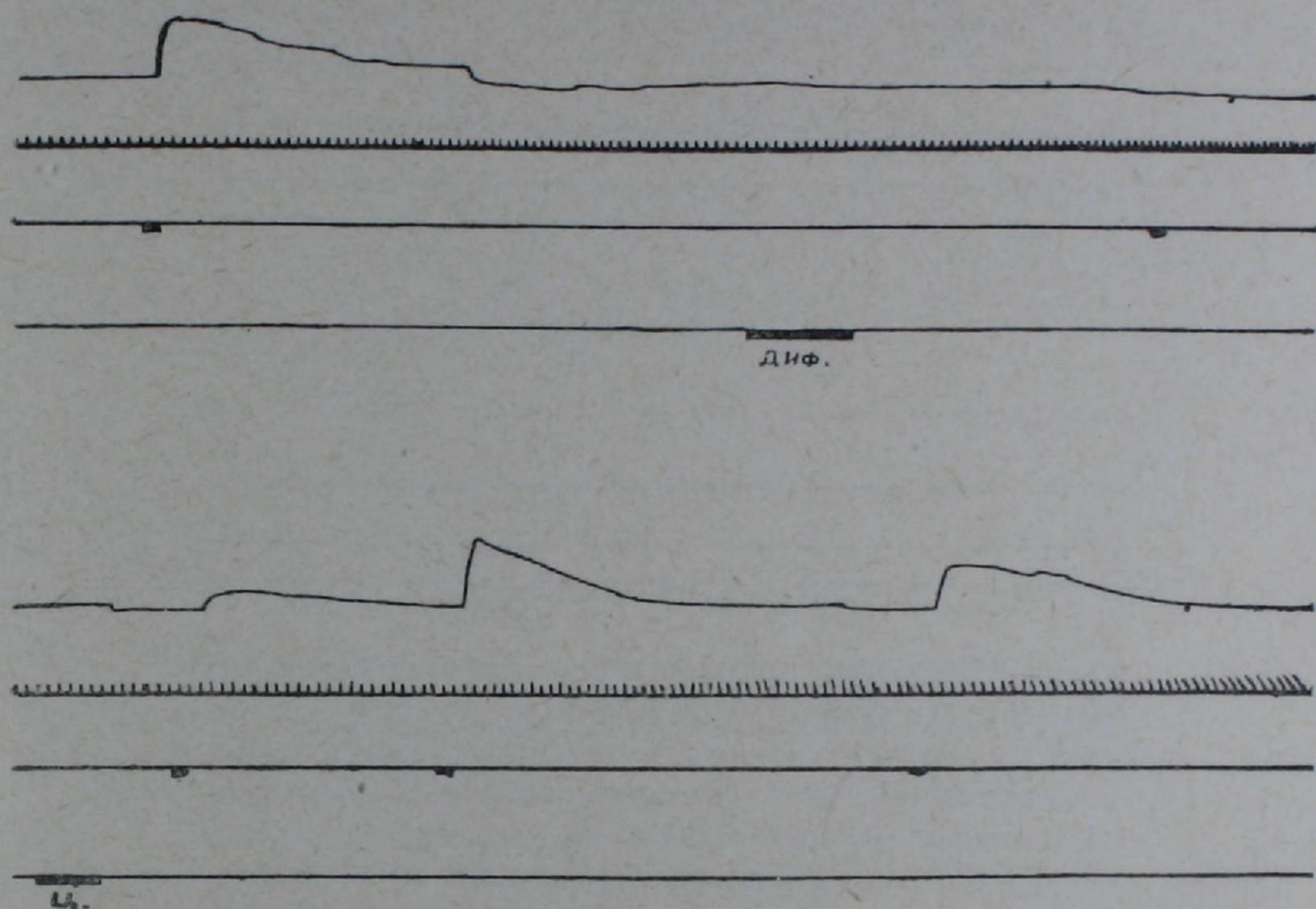


Рис. 3. Восстановление проведения импульсов цистеином в условиях ганглионарной блокады дифацилом. Сверху вниз: запись сокращения третьего века, отметка времени (3 сек.), отметка электрического раздражения преганглионарного симпатического нерва на шее, отметка введения в ток перфузии ганглия химических раздражителей.

Однако надо отметить, что в отдельных экспериментах восстановление проведения возбуждения, вызванное введением в ток перфузионной жидкости цистеина или унитиола, не стойкое, проходящее, так как через некоторое время (3—5 мин.) вновь наступает затруднение в передаче волны возбуждения в межнейронных синапсах.

Опыты на фоне блокады синаптической передачи импульсов ганглиолитиками показали, что тиоловые вещества восстанавливают утраченную чувствительность ганглиозных клеток и к ацетилхолину.

На рис. 4 представлен случай, когда после введения в ток перфузии цистеина 1 : 5000 на фоне блока проведения дифацилом 1 : 40000 восстанавливается реакция ганглионарных синапсов к ацетилхолину.

Электрическое раздражение преганглионарного ствола симпатического нерва после введения в ток ганглия и наступления цитизинного эффекта не вызывает моторной реакции третьего века. На фоне ганглионарной блокады, вызванной цитизином, тиоловые вещества восстанавливают проведение волны возбуждения в симпатическом ганглии.

На рис. 5 видно, что раздражение преганглионарного симпатического нерва после цитизинного (1:10000) сокращения третьего века не вызывает никакой реакции в последнем, и перфузия унитиола (1 : 1000—2 мл) сравнительно быстро восстанавливает передачу импульсов в ганглионарных синапсах.

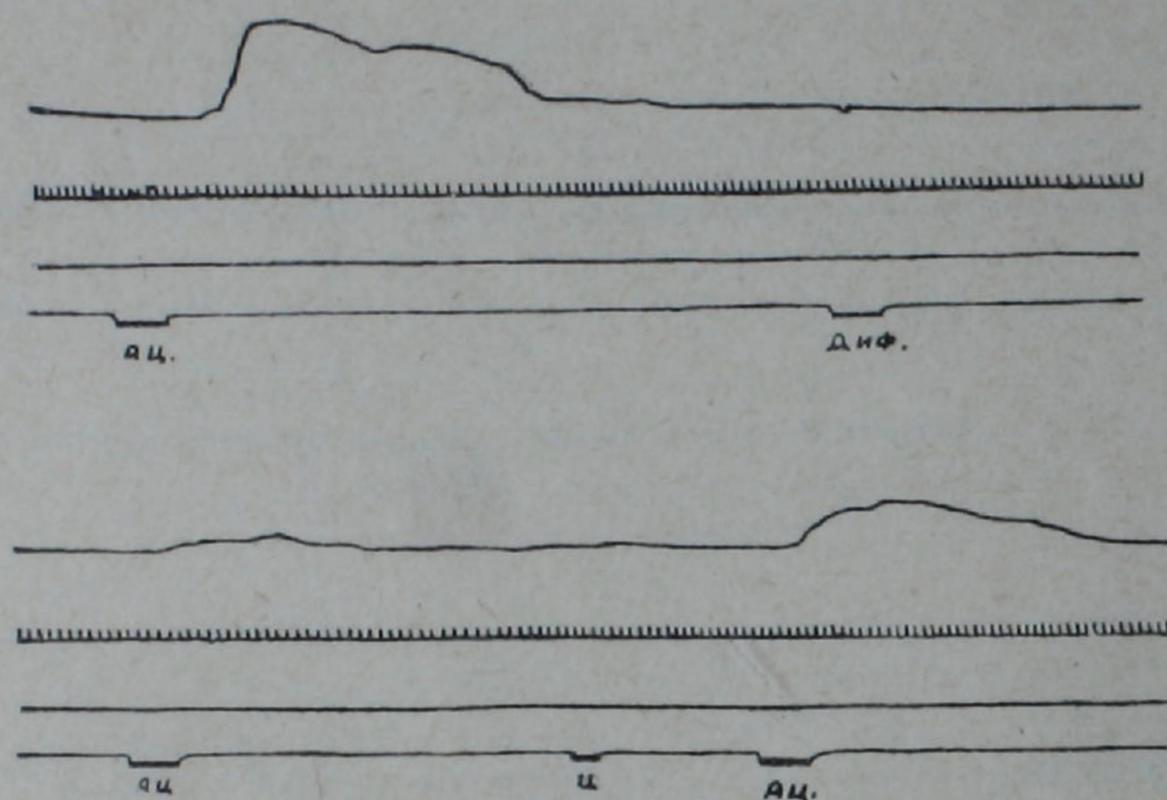


Рис. 4. Сокращение третьего века в ответ на введение в ток перфузии ганглия ацетилхолина до и после воздействия дифацила и цистеина. Сверху вниз: запись сокращения третьего века, отметка времени (3 сек.), нулевая линия, отметка введения в ток перфузии ганглия химических раздражителей.

В опытах с перфузией тиоловых веществ через кровеносные сосуды кишечной петли в эффектах электрического раздражения кишечных волокон блуждающего нерва и ацетилхолина наблюдаются следующие изменения.

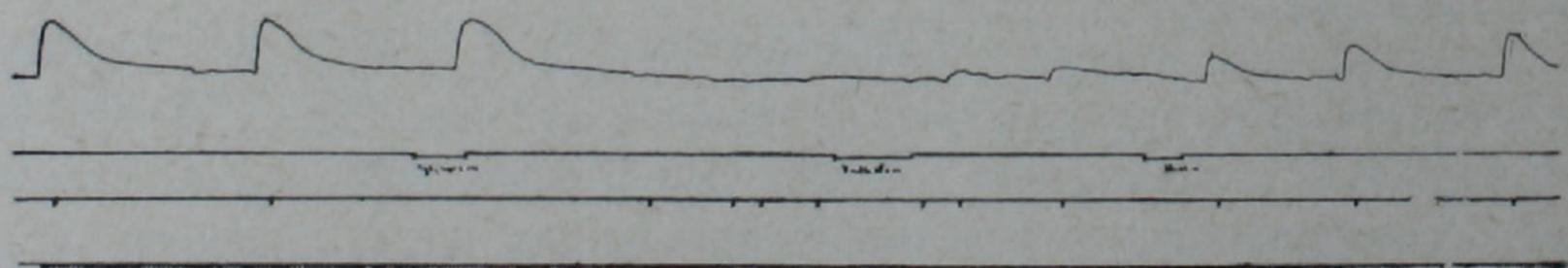


Рис. 5. Влияние унитиола на ингибирующий эффект цитизина в шейном симпатическом ганглии. Сверху вниз: запись сокращения третьего века, отметка введения химических раздражителей в ток перфузии ганглия, отметка электрического раздражения преганглионарного симпатического нерва на шее.

В большинстве случаев после введения цистеина, в ответ на раздражение электрическим током периферических концов блуждающего нерва, обнаруживается более сильное повышение тонуса и появление перистальтических сокращений кишечника, чем при фарадизации волокон блуждающего нерва той же силы, только до воздействия цистеина.

На рис. 6 представлен случай, когда обработка цистеином заметно

повышает реакцию кишечника к электрическим раздражениям волокон блуждающего нерва.

Применение цистеина в концентрации 1:1000—1:2000 перед введением в ток перфузионной жидкости ацетилхолина вызывало повышение реакции кишечника к ацетилхолину.

На рис. 7 приведены кимограммы, на которых показаны эффекты ацетилхолина до и после введения цистеина в перфузируемую кишечную петлю.

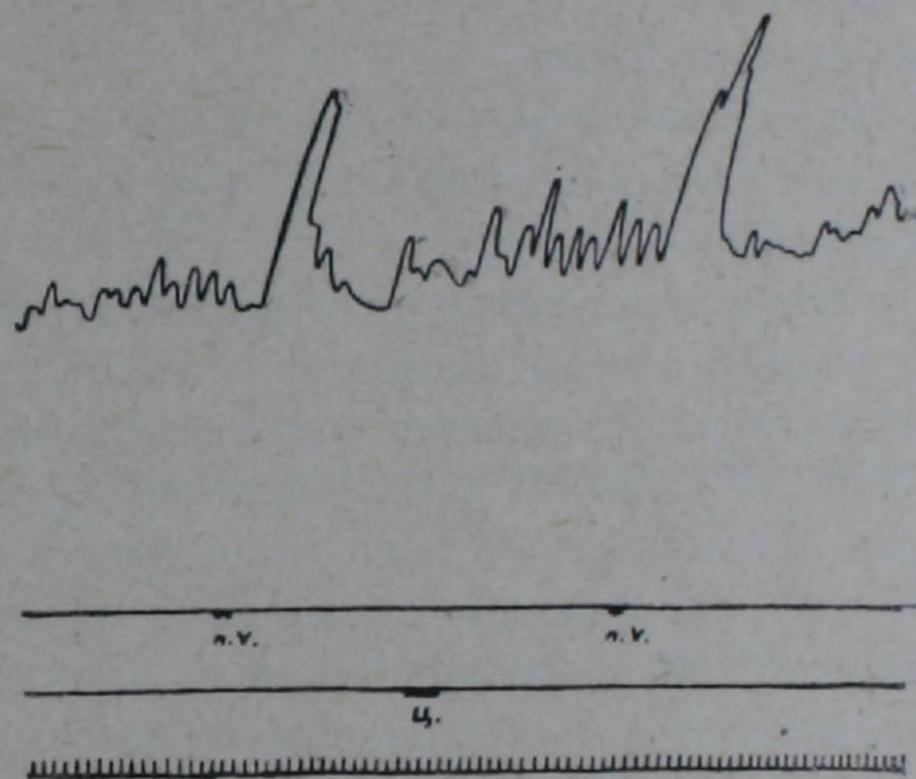


Рис. 6. Сокращение кишечной петли при раздражении волокон блуждающего нерва до и после введения в ток перфузионной жидкости цистеина. Сверху вниз: запись сокращения кишечного отрезка, отметка электрического раздражения волокна вагуса, отметка введения цистеина.

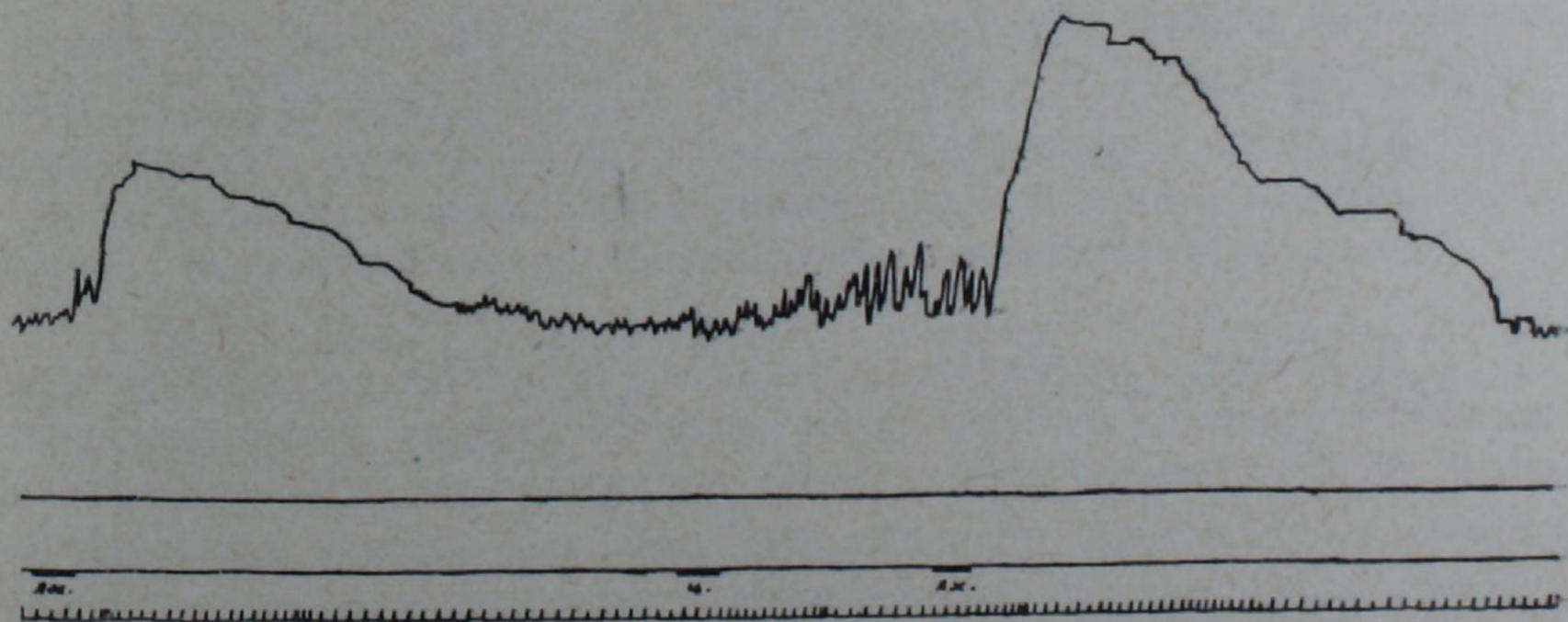


Рис. 7. Сокращение кишечной петли при введении в ток перфузионной жидкости ацетилхолина до и после обработки петли цистеином. Сверху вниз: запись сокращения кишечного отрезка, нулевая линия, отметка введения химических раздражителей.

В опытах с введением в ток перфузии дифацила 1 : 10000—1 : 20000 чаще всего наступает кратковременное расслабление мускулатуры кишечника, угнетение и прекращение перистальтических и ритмических сокращений и заметное падение их тонуса. Однако в последующем то-

нус быстро достигает исходного уровня, появляются ритмические, однако полностью отсутствуют колебательные сокращения.

В ответ на электрическое раздражение волокон блуждающего нерва никакого изменения в двигательной деятельности кишечного отрезка не наблюдается. Обнаруживается блокирование проведения нервных импульсов по вагусу.

Таким образом, дифацил в концентрациях 1:10000—1:20000, не оказывая заметного действия на ритмические сокращения кишечника, раньше всего обнаруживает способность прерывать проведение возбуждения по блуждающему нерву.

Результаты опытов полностью подтверждают ранее полученные факты с внутривенным введением дифацила в лаборатории С. В. Аничкова-Томилиной Т. Н. [24].

Под влиянием более высоких концентраций дифацила (1:5000—1:8000) наступает полная потеря активности нервно-двигательного аппарата отрезка кишечника, понижается тонус и прекращаются его ритмические сокращения. В условиях блока передачи и полного расслабления мускулатуры, подведение через сосудистое русло свободного цистеина, вслед за кратковременным латентным периодом, раньше и сильнее всего восстанавливает сократительную способность и тонус кишечного отрезка, несколько позже наступает восстановление передачи возбуждения по блуждающему нерву и, уже в ответ на электрическое раздражение волокон *n. vagus*, обнаруживается заметное тоническое сокращение кишечного отрезка.

Таким образом, эти опыты свидетельствуют о хорошо выраженном антагонизме между цистеином и ганглиолитиками в их действии на кишечные ганглии блуждающего нерва.

На рис. 8 приведены кимограммы, на которых показано влияние дифацила на двигательную активность кишечного отрезка и восстановление моторики и проведение импульсов по волокнам блуждающего нерва цистеином на фоне ганглионарной блокады.

Резюмируя результаты проведенной серии опытов, можно заключить:

1. В опытах с введением цистеина и унитиола в ток перфузионной жидкости верхнего шейного симпатического ганглия сравнительно высоких концентраций (1:500—1:1000) обнаруживается первоначальное торможение передачи нервного возбуждения, которое в дальнейшем сменяется облегчением синаптической передачи от нейрона к нейрону.

2. Тиоловые вещества в слабых концентрациях в большинстве случаев повышают реакцию третьего века на раздражение электрическим током преганглионарного ствола и на введение ацетилхолина в ток ганглия.

3. Цистеин и унитиол, введенные в ток перфузионной жидкости ганглия после развившегося действия дифацила и пентамина, в большинстве случаев оказывают антагонистическое действие.

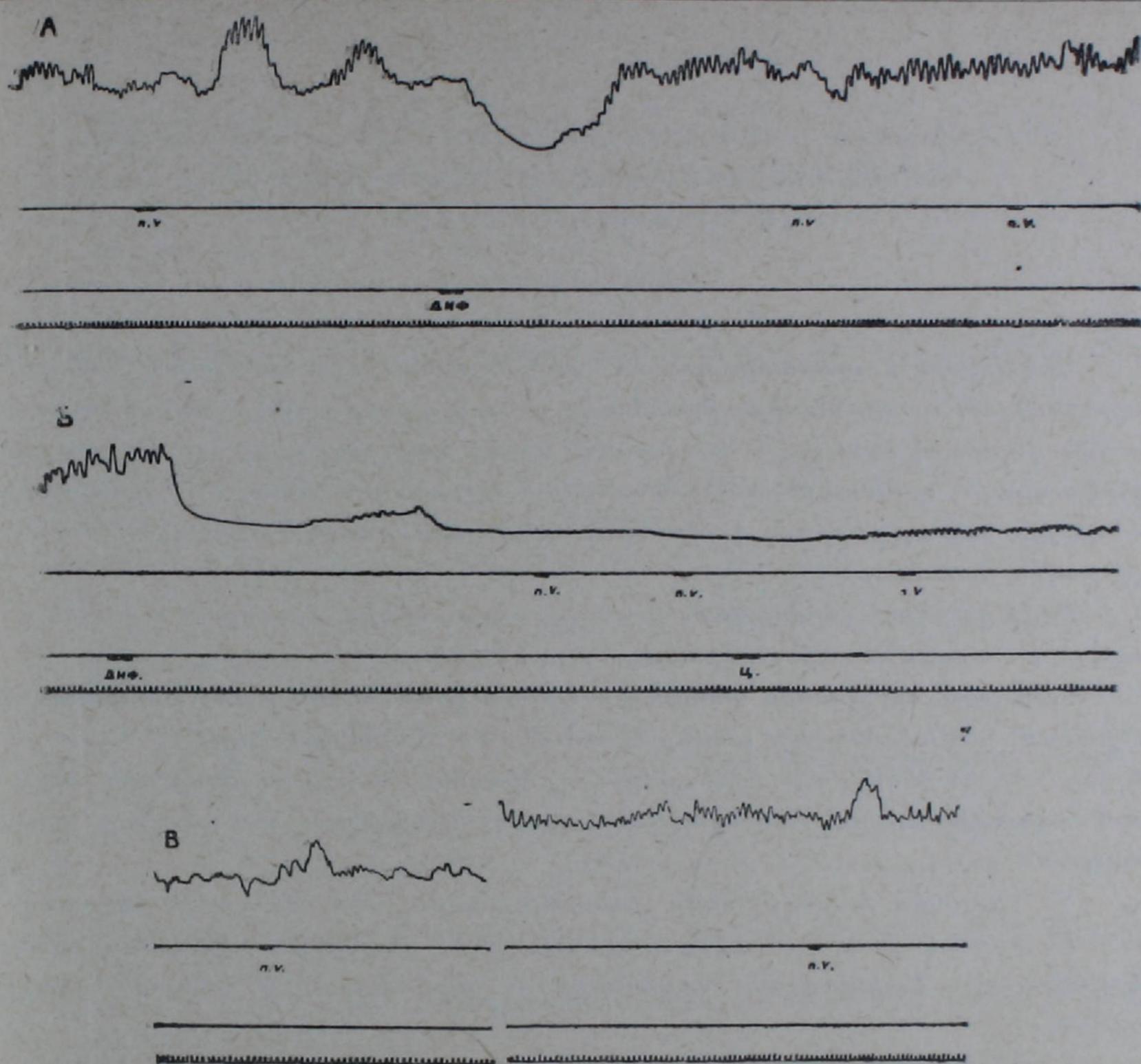


Рис. 8. А. Сокращение кишечной петли при раздражении волокон блуждающего нерва до и после введения в ток перфузионной жидкости дифацила. Б. Восстановление ритмических сокращений кишечной петли под влиянием цистеина. В. Восстановление проведения импульсов по волокнам блуждающего нерва. Сверху вниз: запись сокращения кишечного отрезка, отметка раздражения кишечных волокон блуждающего нерва, отметка введения в ток перфузионной жидкости химических раздражителей, отметка времени (3 сек.).

4. В условиях блока проведения импульсов в верхнем шейном ганглии цитизином унитиол восстанавливает передачу импульсов в ганглионарных синапсах.

5. При блоке передачи и полного расслабления мускулатуры кишечника через сосудистое русло свободного цистеина раньше и сильнее всего восстанавливается сократительная способность и тонус кишечного отрезка, несколько позже наступает восстановление передачи возбуждения по блуждающему нерву.

6. В результате проведенных исследований становится очевидным, что тиоловые группы в условиях перфузии снимают действие ганглиолитиков в ганглионарных синапсах и обнаруживают важную роль в сократительном акте гладкой мускулатуры.

Ս. Հ. ՄԻՐԶՈՅԱՆ, Ս. Վ. ԴՈՎԼԱԹՅԱՆ

ԹԻՈՒԱՅԻՆ ԽՄԲԵՐԻ ԱԶԳԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ՎԵԳԵՏԱՏԻՎ ՀԱՆԳՈՒՅՑՆԵՐԻ
ՄԻՋՆԵՅՐՈՆԱՅԻՆ ՍԻՆԱՊՍՆԵՐԻ ԳՐԳՌԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ
ՀԱՋՈՐԳԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ու մ

Սիմպատիկ և պարասիմպատիկ հանգույցների վրա թիոլային խմբերի ազդեցութեան ուսումնասիրութիւնների համար որպէս օրջեկտ հանդիսացել է կատվի վերին սիմպատիկ և թափառող ներվի աղիքային ճյուղի հանգույցը՝ պերֆուզիայի պայմաններում: Գրանցվող օրգաններն եղել են սիմպատիկ հանգույցի համար երրորդ կոպը, իսկ պարասիմպատիկ հանգույցի համար՝ աղիքային հատվածը:

Ի մի բերելով կատարված փորձերի սերիաներից ստացված տվյալները, կարելի է հանգել հետևյալ եզրակացութիւններին:

1. Վերին սիմպատիկ հանգույցի պերֆուզիոն հեղուկի մեջ ցիտեինի և ունիտիոլի համեմատաբար բարձր խտութեամբ ներարկումներն ի հայտ են բերում մեկ նեյրոնից մյուս նեյրոնին գրգիռների հաղորդականութեան սկզբում արգելակող, իսկ հետագայում հաղորդականութեան ուժեղացնող հատկութիւն:

2. Թիոլային խմբերի նոսր խտութիւնները մեծ մասամբ բարձրացնում են երրորդ կոպի և աղիքի պատասխան ռեակցիան պրեգանզիոնար ներվաթելերի էլեկտրական գրգիռների և ացետիլխոլինի ներարկումների հանդեպ:

3. Պերֆուզիոն հեղուկի մեջ ներմուծված ցիտեինի և ունիտիոլի լուծուցիւթները դիֆազիլի, պենտամինի հասունացող ազդեցութեան ֆոնի վրա մեծ մասամբ ի հայտ են բերում անտագոնիստական ազդեցութիւն:

4. Յիտիզինով պարանոցային վերին սիմպատիկ հանգույցում իմպուլսների հաղորդականութեան բլոկադայի պայմաններում ունիտիոլը վերականգնում է իմպուլսների հաղորդականութիւնը գանգլիոնար սինապսներում:

5. Հաղորդականութեան բլոկադայի և աղիքի մկանների լրիվ թուլացման պայմաններում անոթային սիստեմով ազատ ցիտեինի անցկացումը ամենից առաջ և ուժեղ վերականգնում է աղիքի կծկողականութեան ունակութիւնն ու տոնուսը, իսկ ավելի ուշ սկսվում է թափառող ներվի գրգիռների հաղորդականութեան վերականգնումը:

6. Կատարված ուսումնասիրութիւններից որոշակի երևում է, որ թիոլային խմբերը պերֆուզիայի պայմաններում գանգլիոլիտիկ դեղանյութերից առաջացած գրգիռների հաղորդականութեան բլոկադան գանգլիոնար սինապսներում վերացնում են և կարևոր դեր են խաղում հարթ մկանների կծկման գործում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Коштоянц Х. С. Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция. 1951.
2. Коштоянц Х. С. и Могорас. Доклады АН СССР, 1946, 54, 5, 461.
3. Коштоянц Х. С. и Турпаев Т. М. Доклады АН СССР, 1946, 54, 181.

4. Смирнов Г. Д., Бызов А. Л. и Рампан Ю. И. Физиологический журнал СССР, 1954, 40, 4, 424.
5. Мирзоян С. А. Фармакология и токсикология, 1953, 16, 1, 60.
6. Мирзоян С. А. и Довлатян С. В. Печатается в трудах института морфологии животных им. А. Н. Сеченова АН СССР.
7. Манухин Б. Н. Автореферат диссертации, 1954.
8. Галоян Ш. А. Доклады АН АрмССР, 1956, 22, 3, 141.
9. Турпаев Т. М. Труды Института морфологии животных им. А. Н. Северцева, 1952, 6, 19.
10. Турпаев Т. М. Биохимия, 1955, 20, 4, 456.
11. Турпаев Т. М. Биохимия, 1958, 23, 7, 71.
12. Турпаев Т. М. и Нистратова С. Н. Биохимия, 1959, 24, 7, 171.
13. Нистратова С. Н. Автореферат диссертации, 1959.
14. Высоцкая Н. Б. Фармакология и токсикология, 1957, 20, 3.
15. Высоцкая Н. Б. Фармакология и токсикология, 1957, 20, 12.
16. Мирзоян С. А., Довлатян С. В., Мовсесян Т. Г. Материалы VII Всесоюзной конференции фармакологов. 1958.
17. Мирзоян С. А. и Довлатян С. В. IX съезд Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов. 1959, 2, 104.
18. Мирзоян С. А. и Довлатян С. В. Материалы Всесоюзной конференции фармакологов. 1960.
19. Мирзоян С. А. и Довлатян С. В. Доклады АН АрмССР, 1960, 31, 5, 289.
20. Высоцкая Н. Б., Ильина Е. И. и Харкевич Д. А. Физиологический журнал, 1960, 46, 9, 1076.
21. Быков К. М. и Павлова А. М. Сборник, посвященный 75-летию И. П. Павлова. 1925, 413.
22. Кибяков А. В. О природе регуляторного влияния симпатической нервной системы. Казань, 1950, 72.
23. Мирзоян С. А. и Довлатян С. В. Сборник трудов Института курортологии и физических методов лечения, 1958, 5, 79.
24. Томилина Т. Н. В книге «Вопросы фармакологии вегетативной нервной системы». 1952, 20.
25. Nachmanson D. et Lederer E. Bull. Soc. Chem. Biol. 1939, 21, 797.
26. Nachmanson D. a. Machado J. Neurophysiology. 1943, 6, 397.