

*Из кафедры патологической физиологии*

*И. о. зав. кафедрой доцент И. А. ЭДЕЛЬШТЕЙН*

## **О ПРИРОДЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ - АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, ОСВОБОЖДАЮЩИХСЯ ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ НЕРВНЫХ СТВОЛОВ**

И. А. ЭДЕЛЬШТЕЙН

### **СООБЩЕНИЕ II**

В предыдущих сообщениях (Эдельштейн 1939, 1949) мы показали, что раздражение изолированного отрезка нерва приводит к освобождению физиологически активных веществ. Последние оказывают положительное или отрицательное (в зависимости от характера нерва) ино—и хронотропное действие на сердце лягушки. Образование подобных веществ в нервных стволах в той или иной мере было показано и другими авторами (Росин, Бабский, Калабро и др.). На основании одной лишь реакции биологического индикатора большинство авторов отождествляло эти вещества с медиаторами нервного возбуждения. Разумеется, что одного факта отрицательного или положительного ино—и хронотропного эффекта со стороны сердца лягушки еще недостаточно для отождествления получаемых веществ из нервных стволов с медиаторами нервного возбуждения. Нужны дополнительные доказательства этого.

### **ДОКАЗАТЕЛЬСТВО АЦЕТИЛХОЛИНОВОЙ ПРИРОДЫ ВЕЩЕСТВА, ВЫДЕЛЯЮЩЕГОСЯ ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ ИЗОЛИРОВАННОГО ОТРЕЗКА БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА КРОЛИКА**

В свое время, против данных Леви об освобождении медиаторов окончаниями нервов в сердце, были возражения. Так, Эдачи (1927) объяснял вагальные свойства перфузата изолированного сердца увеличением содержания ионов калия в растворе Рингера при раздражении блуждающего нерва. Оказалось, что действие вагусного вещества не проявляется при атропинизации сердца, что это вагусное вещество быстро разрушается под влиянием фермента холинэстеразы. Действие же ионов калия атропинизацией не снимается, равно как не подвержены эти ионы влиянию холинэстеразы.

Возражения Ашера (1931) о том, что вагусное вещество освобождается во всяком гиподинамизированном сердце и не связано с возбуждением блуждающего нерва, также оказались несостоятельными. Эти возражения были опровергнуты тем, что установлено образование вагусного вещества при раздражении блуждающего нерва также и в атропинизированном сердце, которое не реагирует замедлением своих

сокращений при раздражении вагуса. Следовательно, гиподинамическое состояние сердца совсем не является обязательным условием для образования вагусного вещества: последнее связано с раздражением вагуса.

Значение гиподинамии для образования вагомиметического вещества в сердце при раздражении вагуса опровергается исследованиями В. Б. Болдырева (1932, 1936). Автор в условиях эксперимента создавал состояние гиподинамии сердца и при этом без раздражения вагуса не наблюдал образования специфических веществ.

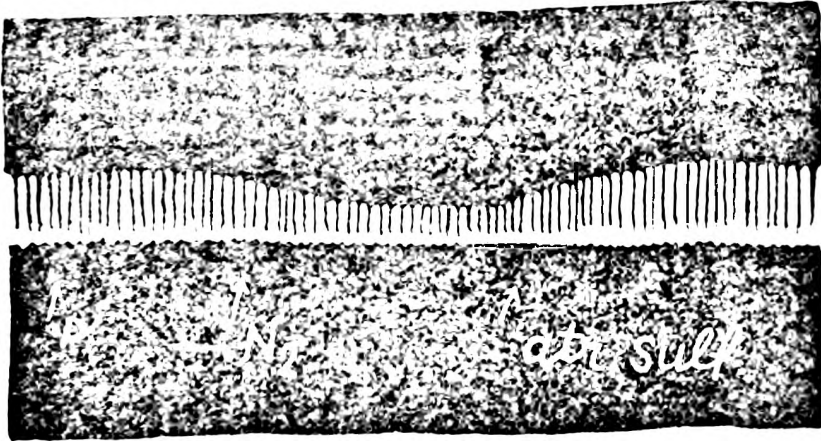
Исходя из вышеизложенного, мы решили провести исследования с целью выяснить природу веществ, выделяющихся в наших экспериментах при раздражении изолированного отрезка блуждающего нерва кролика. Опыты проводились по методике с обработкой поверхности разреза нерва эфиром.

1. Вполне естественно предположение, что выделяющееся из блуждающего нерва вещество представляет собой медиатор нервного возбуждения—ацетилхолин. Уже отрицательное ино—и хронотропное действие на сердце лягушки раствора Рингера, в котором раздражался этот нерв, являлось поводом для такого предположения. Получив вагусную реакцию со стороны сердца, мы применяли атропинизацию последнего раствором атропинi sulfurici в концентрации 1:15.000. Оказалось, что добавление атропина снимает вагусный эффект и работа сердца восстанавливается (рис. 1). Это устраняющее вагусный эффект действие атропина указывает на ацетилхолиновый характер вещества, вызвавшего отрицательную ино—и хронотропную реакцию сердца лягушки. Таких опытов проведено 12. В четырех опытах мы наносили жидкость Рингера с вагусным веществом на предварительно атропинизованное сердце и при этом вагусная реакция не проявлялась (рис. 2). Отсутствие вагусного эффекта в этих опытах также подтверждает ацетилхолиновую природу изучавшихся веществ.

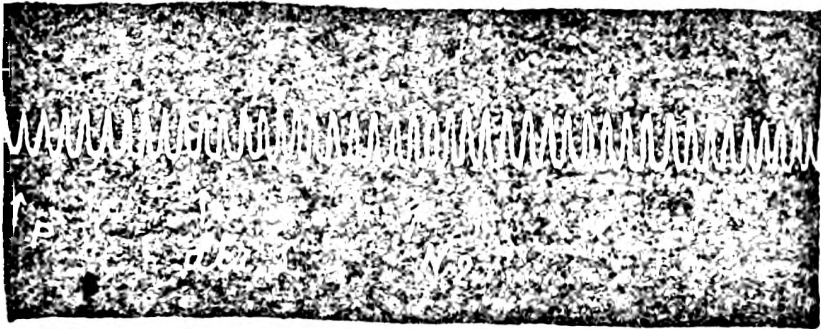
2. Еще работами Леви (1926) установлено, что вагусное вещество, как и ацетилхолин, легко разрушается холинэстеразой и что эзерин предотвращает этот гидролиз. В настоящее время накопилась большая литература о содержании холинэстеразы в различных тканях у разных видов животных (Шамарина, 1940; Зубков, 1942; Ченькаева и Шамарина, 1943; Лейбсон, 1943; Михельсон, 1948; Дриго 1944) приводит данные ряда авторов о преимущественной локализации холинэстеразы в оболочке нервного волокна.

Есть основание допустить, что в наших экспериментах в раствор Рингера при раздражении нерва происходит одновременное поступление медиаторов и холинэстеразы. Если отрицательный ино—и хронотропный эффект при раздражении блуждающего нерва обязан выделяющемуся холинергическому медиатору, то в присутствии холинэстеразы без эзерина должно произойти разрушение его. Чтобы проверить это предположение, мы в отдельной группе опытов (8 опытов) к Рингеровскому раствору эзерин не добавляли. После раздражения блуждающего нерва раствор Рингера делился на две равные порции. К одной из них добавлялся эзерин, а другая оставалась без такового. Обе порции раствора Рингера выдерживались при комнатной температуре в разных опытах разное время (15—30 минут). Оказалось, что чем дольше хранилась порция раствора Рингера без эзерина, тем меньший вагусный эффект она вызывала: спустя 30 минут вагусные свойства совершенно исчезали. Рисунки 3, 4, 5 наглядно иллюстрируют это положение. Что касается той порции, куда был добавлен эзерин, то она продолжала вызывать вагусный эффект и спустя указанное время.

**ВЛИЯНИЕ АТРОПИНИЗАЦИИ НА ВАГУСНЫЙ ЭФФЕКТ**



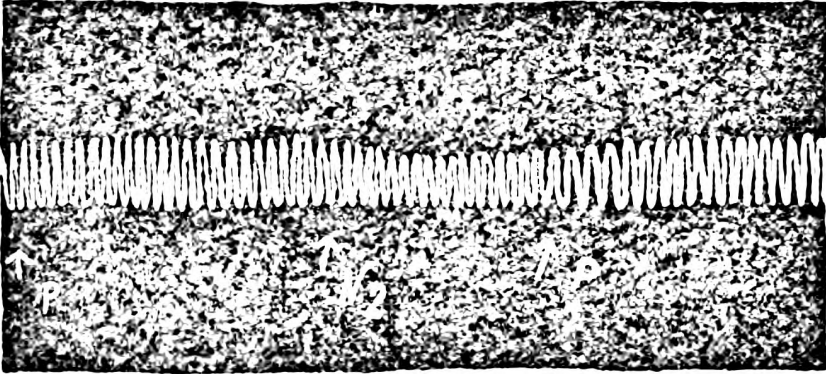
*Рис. 1.* Устранение вагусного эффекта добавлением 3 капель раствора атропина 1 : 15000



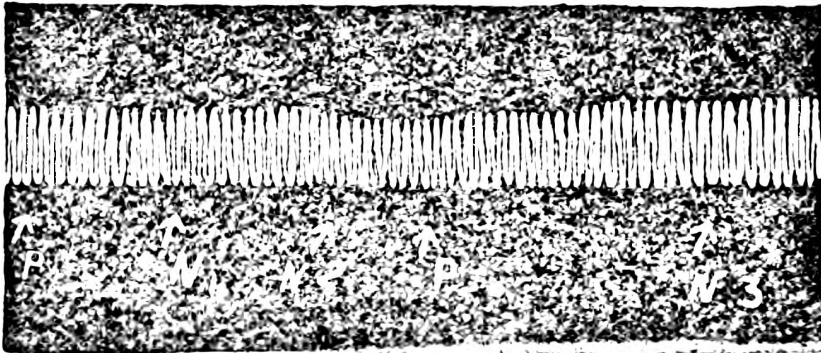
*Рис. 2.* Отсутствие вагусного эффекта при предварительной атропинизации сердца

ПРИМЕЧАНИЕ: Р—обычный раствор Рингера.  
N<sub>2</sub>—раствор Рингера после раздражения в нем отрезка блуждающего нерва кролика,  
atr. sulf.—добавление раствора в концентрации 1 : 15 т.

**РАЗРУШЕНИЕ ВАГУСНОГО ВЕЩЕСТВА ПРИ КОМНАТНОЙ  
ТЕМПЕРАТУРЕ БЕЗ ЭЗЕРИНА**



*Рис. 3.* Вагусный эффект от раствора Рингера после раздражения в нем отрезка блуждающего нерва кролика



*Рис. 4.* Вагусный эффект через 15 минут

Свойством быстро разрушаться в присутствии фермента-холинэстеразы без эзерина обладает холинергический медиатор—ацетилхолин.

3. Известно, что интенсивность ферментативных процессов расщепления зависит от температуры среды. Если при раздражении блуждающего нерва происходит выделение вагусного медиатора—ацетилхолина и при отсутствии эзерина он разрушается холинэстеразой, то скорость гидролиза ацетилхолина должна быть разной при разной температуре.

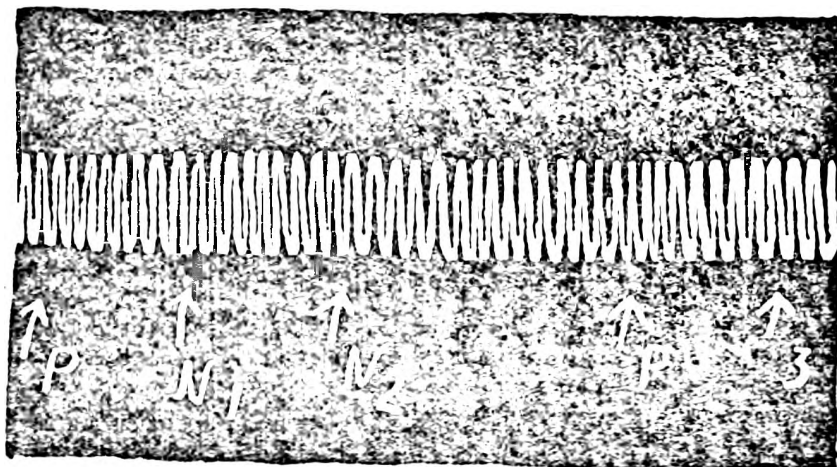


Рис. 5. Вагусный эффект через 30 минут

ПРИМЕЧАНИЕ: P—обычный раствор Рингера,  
 N<sub>1</sub>—раствор Рингера из часового стекла № 1,  
 N<sub>2</sub>—раствор Рингера из часового стекла № 2,  
 N<sub>3</sub>—раствор Рингера из часового стекла № 3.

Руководствуясь этими рассуждениями, мы в отдельной группе опытов (9 опытов) раздражали отрезок блуждающего нерва в растворе Рингера без добавления эзерина. Затем раствор Рингера делили на две равные порции. Одну из них оставляли при 0° в течение 10 — 15 минут, а вторую порцию помещали на водяную баню при температуре 38°С на такое же время. Спустя указанный срок, температура обеих порций раствора Рингера выравнивалась до комнатной и после этого изучалось действие его на изолированное сердце лягушки. Наше предположение о влиянии температурного фактора целиком подтвердилось: та порция раствора Рингера, которая выдерживалась при 0°, вызывала на сердце лягушки прежний вагусный эффект; химические медиаторы в ней сохранились, ферментативный процесс разрушения ацетилхолина холинэстеразой затормозился; вторая же порция раствора Рингера, которая находилась на водяной бане при температуре 38°С, при нанесении на сердце лягушки никакого вагусного эффекта не вызывала. Активизированный этой температурой ферментативный процесс полностью разрушил вагусные медиаторы в течение 10—15 минут. В двух, из описанных 9 опытах, результаты отличались тем, что порция раствора Рингера, выдерживавшаяся при 0°, переставала вызывать вагусный эффект. Надо думать, что в этих случаях активность холинэ-

стеразы была более высокой, что привело к быстрому разрушению вагусных веществ.

Таким образом, при раздражении индукционным током изолированного *in vitro* отрезка блуждающего нерва кролика, обработанного эфиром, в раствор Рингера поступает вещество, которое обладает следующими свойствами:

а) на изолированном сердце лягушки вызывает отрицательный ино- и хронотропный эффект (вагусная реакция);

б) вагусная реакция снимается атропинизацией сердца: на атропинизированном сердце вагусная реакция не проявляется;

в) при отсутствии эзерина вагусные свойства жидкости ослабляются с течением времени: через 20—30 минут при комнатной температуре эти свойства совершенно исчезают;

г) выдерживание при 0° в течение 10—15 минут сохраняет вагусные свойства жидкости при отсутствии эзерина: при 38°С в течение 10—15 минут активные вещества в ней разрушаются.

На основании перечисленных свойств можно утверждать, что выделившееся при раздражении из нервного ствола физиологически активное вещество представляет собой химический медиатор нервного возбуждения—ацетилхолин.

**ДОКАЗАТЕЛЬСТВО СИМПАТИНОВОЙ ПРИРОДЫ ВЕЩЕСТВА,  
ВЫДЕЛЯЮЩЕГОСЯ ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ ИЗОЛИРОВАННОГО ОТРЕЗКА  
ШЕЙНОГО СИМПАТИЧЕСКОГО НЕРВА КРОЛИКА**

Предварительными опытами нами установлено, что при раздражении изолированного отрезка шейного симпатического нерва кролика, обработанного эфиром, выделяется вещество, которое оказывает на сердце лягушки положительное ино- и хронотропное действие (Эдельштейн, 1949 г.).

Естественно допустить, что это вещество является химическим медиатором нервного возбуждения—симпатином.

Нами предприняты исследования для дополнительного доказательства симпатиновой природы получаемого вещества. Опыты проводились на шейном симпатическом нерве кролика по методике с обработкой поверхности разреза нерва эфиром.

1. Известно, что артериальные сосуды имеют двоякую иннервацию—сосудосуживающую и сосудорасширяющую, посредством которой изменяется просвет артериального русла, что сосудосуживающие нервы принадлежат к симпатической нервной системе. Сосудосуживающий эффект вызывает также гормон мозгового вещества надпочечника—адреналин.

Г. А. Ковалева и П. А. Некрасов (1937) в лаборатории акад. К. М. Быкова установили, что при раздражении симпатического нерва в перифузат задних конечностей лягушки поступают вещества, которые могут вызывать сужение сосудов при воздействии на другой препарат.

На основании этих литературных данных, мы решили проверить влияние раствора Рингера, в котором производилось раздражение отрезка симпатического нерва кролика, на просвет сосудов в препарате Левен—Тренделенбурга, иначе говоря—мы решили использовать этот препарат как биологический индикатор для доказательства симпатиновой природы вещества, поступившего в Рингеровский раствор.

Препарат Левен—Тренделенбурга готовился следующим образом: у лягушки после разрушения спинного мозга и удаления всех внутрен-

ностей при перевязке соответствующих сосудов, в аорту и брюшную вену вставлялись канюли. Перфузия препарата производилась из мариоттовского сосуда обыкновенным рингеровским раствором для холоднокровных при давлении 20—25 см водяного столба. Устанавливалось количество вытекающих капель перфузата за одну минуту. Затем мы вводили в сосудистую систему раствор Рингера после раздражения в нем отрезка шейного симпатического нерва кролика, продолжая вести подсчет выделяющихся капель перфузата. Оказалось, что через 1—2 минуты количество капель резко уменьшалось—больше чем на 50 проц. (см. рис. 6). Эта сосудистая реакция от исследуемого раствора Рингера подобна эффекту, который получали Тренделенбург и Ковалёва с Некрасовым при перфузии раствора адреналина и „симпатической“ жидкости. Следовательно, мы имеем основание считать, что уменьшение количества вытекающих капель—сосудистая реакция в наших опытах обязана присутствию в исследуемом рингеровском растворе симпатина.

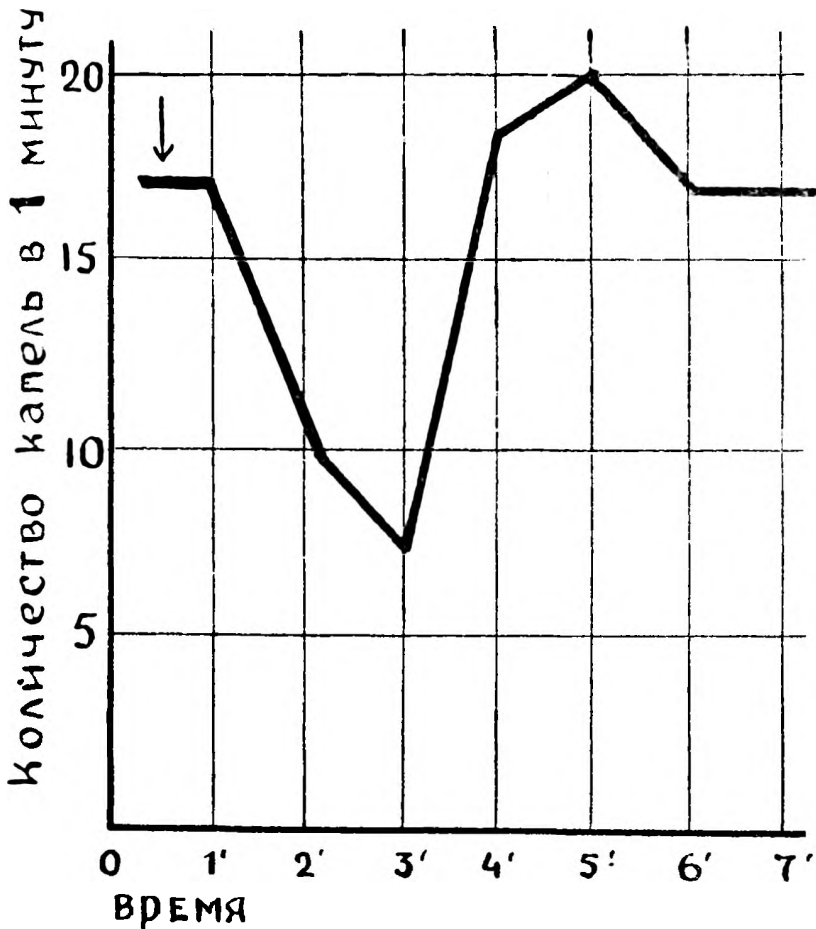


Рис. 6. Кривая сосудистой реакции при введении (↓) в сосудистое русло препарата Левен—Тренделенбурга 3 мл раствора Рингера после раздражения в нем отрезка шейного симпатического нерва кролика.

При перфузии раствора Рингера из часового стекла № 1 и № 3, где нерв не подвергался раздражению электрическим током, количество оттекающего перфузата в единицу времени не менялось.

2. Известно, что симпатическое вещество не разрушается при нагревании до 56°C. Нами в десяти опытах было проверено влияние температурного фактора на симпатомиметические свойства рингеровского раствора после раздражения в нем симпатического нерва. Оказалось, что выдерживание при этой температуре в продолжение 10—15 минут раствора Рингера не приводило к разрушению симпатического вещества.

Таким образом, при раздражении симпатического нерва в рингеровскую жидкость поступает вещество, которое обладает следующими свойствами:

а) вызывает положительный ино-и хронотропный эффект на изолированном сердце лягушки;

б) действует сосудосуживающе при перфузии через препарат Левен—Тренделенбурга;

в) устойчиво к нагреванию до 56°C в течение 10—15 минут.

Есть основание считать, что вещество освобождающееся при раздражении симпатического нерва и обладающее перечисленными свойствами, представляет собой химический медиатор нервного возбуждения—симпатин.

#### ВЫВОДЫ

1. При раздражении электрическим током изолированного отрезка блуждающего нерва кролика происходит образование холинэргического медиатора—ацетилхолина.

2. При раздражении электрическим током изолированного отрезка шейного симпатического нерва кролика происходит образование адренэргического медиатора—симпатина.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Б. Бабский—Об образовании физиологически—активных веществ в нервных стволах. Физиол. журнал СССР, XXIV, 3 536, 1938.
2. В. Б. Болдырев—О гуморальной передаче действия сердечных нервов. Уч. Зап. Каз. Гос. Ун-та, 1—2, 157, 1932.
3. В. Б. Болдырев—О соотношении между гуморальным и парабютическим торможением. Арх. биол. наук, 44,2 61 1936.
4. Е. Дриго—Ферменты нервной ткани. Усп. совр. биол. XVII, 1,114, 1944.
5. А. А. Зубков—Материалы к физиологии и патологии холинэстеразы. Тр. Молотовского Мед. ин-та, 21, 91, 1942.
6. Г. А. Ковалева и П. А. Некрасов—К вопросу о гуморальном средстве симпатического влияния на скелетную мышцу. Опыт исследования нервно-гуморальных связей. Сб. работ под ред. К. М. Быкова, III, 75, 1937.
7. Р. Лейбсон—Содержание холинэстеразы в мышце, подвергающейся атрофии. Изв. АН СССР, серия биол. 25, 1943.
8. М. Я. Михельсон—Действие наркотиков на холинэстеразу, Ленинград, 1948.
9. Я. А. Росин—Образование биологически активных веществ изолированными нервами. Бюлл. Эксп. биол. и мед. II, 2, 136, 1936.
10. Е. Ю. Ченъкаева и Н. М. Шамарина—Холинэстераза в мышцах моллюсков и иглокожих. Изв. АН СССР, серия биол. 7, 1943.
11. Н. М. Шамарина—Содержание холинэстеразы в предсердиях эмарiona. Физиол. Журн. СССР, XXVIII, 6, 650, 1940.
12. И. А. Эдельштейн—Сравнительная оценка разных методов получения нейрогуморов с поверхности разреза нерва. Тр. Витебского Мед. ин-та, II, 69, 1939.
13. И. А. Эдельштейн—Об образовании медиаторов в нервных стволах: Кандидатская диссертация, Витебск—Минск, 1948.
14. И. А. Эдельштейн—К вопросу об образовании медиаторов в нервных стволах. Сообщение I. Ученые Записки Витебского Ветеринарного института, 1949.



15. А ш е р—Методическая ненадежность экспериментального обоснования влияния вагусного вещества на сердце. Берлинский физиол. журн. 61, 337, 1931 (немецк).
16. К а л а б р о—К вопросу о нейрогуморальной передаче. Тезисы к XV Международн. физиол. конгрессу, 183, 1935.
17. Л е в и—Химическая передача влияния сердечных нервов. Флюгер Архив, 214,5—6,678, 1926 (немецк).
18. Т р е н д е л е н б у р г—Определение содержания адрепалина в нормальной крови при интравенозном введении его физиологическим методом. Арх. эксп. патол. и фармакол. XXIII, 161, 1910 (немецк).
19. Э д а ч и—Учение о гуморальной передаче. Биолог. Журнал, 2, 1, 9, 1927 (англ.).