

Н. К. ГАЗА

**КОРТИКО-ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У СОБАК  
ПРИ ВВЕДЕНИИ АЦЕТИЛХОЛИНА В ЛИМБИЧЕСКУЮ КОРУ  
ГОЛОВНОГО МОЗГА**

(Представлено академиком В. Н. Черниговским 27 VII 1970)

При изучении физиологических механизмов взаимосвязи высших отделов головного мозга с внутренними органами в норме и особенно при патологии представляет интерес выяснение роли медиаторных веществ мозга, осуществляющих эту взаимосвязь.

Из известных медиаторов наибольшее значение в протекании нервных процессов мозга придается ацетилхолину. Между уровнем обмена ацетилхолина в мозге и его функциональным состоянием имеется тесная корреляция. Ацетилхолин активно синтезируется в коре больших полушарий головного мозга ((<sup>1-3</sup>) и др.). Предполагается, что холинергические сигналы существуют во всех участках коры больших полушарий, но, по-видимому, не все поля ее в одинаковой степени холинергичны. В ряде работ показана холинергическая природа лимбических образований головного мозга (<sup>4-6</sup>) и отношение их, и лимбической коры в частности (поясная извилина — *gug. cingulate*), к регуляции вегетативных функций и эмоциональным состояниям ((<sup>7-10</sup>) и др.).

Ранее в хронических опытах нам удалось наблюдать, что частичная экстирпация переднего или заднего отделов поясной извилины у собак вызывает продолжительные расстройства секреции желчи и сосудистого тонуса, что говорит об отношении этой структуры мозга к регуляции желчеобразования и кровяного давления (<sup>11, 12</sup>). Цель настоящей работы состояла в изучении влияния ацетилхолина, введенного непосредственно в задний отдел поясной извилины головного мозга, на высшую нервную деятельность, желчеобразование и уровень кровяного давления.

Хронические опыты проводились на пяти собаках с фистулами желчного пузыря, причем три собаки (Джек, Бабай и Белка) были прооперированы по Шиффу и две (Дымок и Каштан) — по Шванну. Исследовалась «спонтанная» секреция желчи за два часа опыта у Джека, Бабая и Белки и «пищевая», на 100 г мяса, за три часа опыта у Дымка, Каштана, Джека и Бабая. В получаемой желчи определялась концентрация билирубина методом Жендрасика и желчные кислоты по Траубе.

У Джека и Бабая параллельно изучалось условнорефлекторное слюноотделение на стереотип раздражителей (экстероцептивные: звонки, положительный и тормозный, свет и интероцептивные — раздувание резинового баллона в полости желчного пузыря) при пищевом подкреплении. Кровяное давление измерялось на бедре животных артериальным осциллографом. Дни опытов по исследованию «спонтанной» секреции желчи и условнорефлекторного слюноотделения чередовались с днями изучения «пищевой» секреции. Три другие собаки ставились на опыт ежедневно.

После установления фона изучаемых функций производилась внутримозговая инъекция ацетилхолина через предварительно сделанное окно в черепе. Вещество вводилось в количестве 20, 200 или 2000 мкг в объеме 0,2 мл в задний отдел поясной извилины (L, по Адрианову и Меринг) левого полушария мозга. В качестве контроля в тот же отдел коры мозга в том же

объеме вводился физиологический раствор, норадреналин (200  $\mu\text{g}$ ) и серотонин (100, 200 или 1000  $\mu\text{g}$ ), а также ацетилхолин в затылочно-теменную область коры. После внутримозговой инъекции опыты ставились в обычном порядке. Результаты опытов обработаны статистически.

Опыты показали, что одномоментное введение большой дозы ацетилхолина 200 или 2000  $\mu\text{g}$  непосредственно в задний отдел поясной извилины головного мозга вызывает продолжительные нарушения пищевых услов-

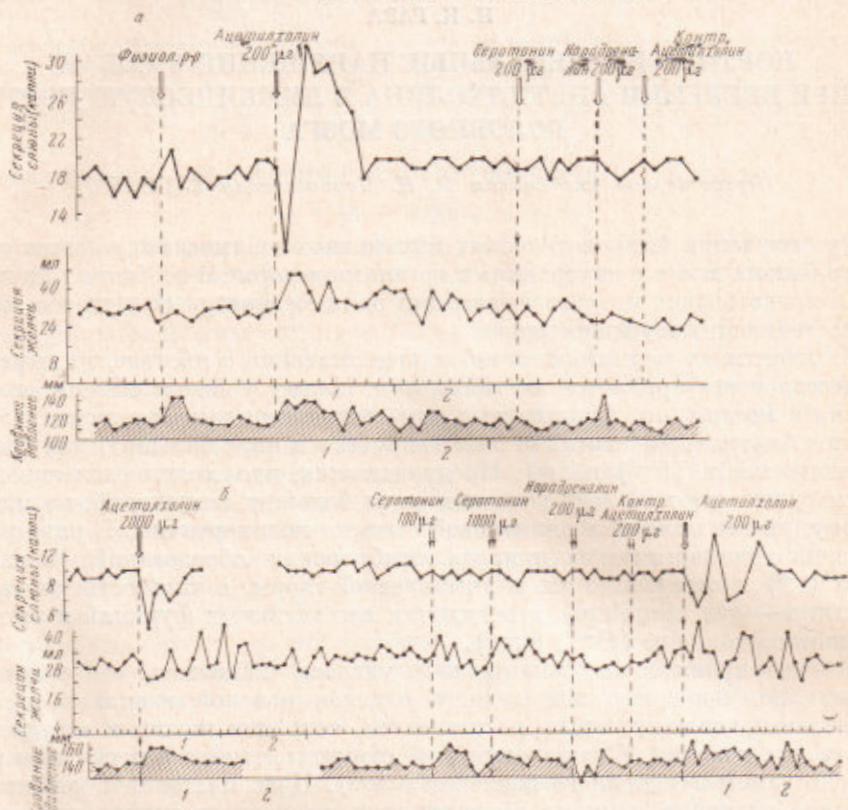


Рис. 1. Условнорефлекторное слюноотделение, секреция желчи и кровяное давление у Джека (а) и у Бабая (б) после внутримозговой инъекции ацетилхолина, серотонина и норадреналина в задний отдел поясной извилины и ацетилхолина в затылочно-теменную область коры (контрольный ацетилхолин). Стрелки — дни введения веществ. По оси абсциссе — время в днях (точки) и месяцах (цифры)

ных рефлексов. У собаки сильного неуравновешенного типа нервной системы (рис. 1а) сумма положительных условных рефлексов была отчетливо повышена на протяжении трех недель в среднем на 54,6% от исходного уровня ( $18,5 \pm 0,33$ ;  $28,6 \pm 1,22$ ). У собаки слабого типа нервной системы (рис. 1 б) условные рефлексы, наоборот, были понижены на протяжении двух недель на 35,5% по сравнению с исходным уровнем ( $9,3 \pm 0,34$ ;  $6,0 \pm 1,0$ ). У обеих собак в большинстве опытов нарушались силовые отношения между условными рефлексами и в отдельных опытах растормаживалась дифференцировка.

У всех пяти собак после введения ацетилхолина в лимбическую кору наблюдалось расстройство секреции желчи. У Джека и Белки секреция усилилась. У Джека повышение «спонтанной» секреции на протяжении полутора месяцев составляло в среднем 46,4% ( $12,5 \pm 0,8$ ;  $18,3 \pm 0,4$ ), а «пищевой» — на 27,4% ( $30,6 \pm 0,7$ ;  $39,0 \pm 1,4$ ) по сравнению с нормой (рис. 1а). Несколько повысилось содержание желчных кислот в желчи. Изменение концентрации билирубина оказалось статистически недостовер-

ным. У Белки «спонтанная» секреция в течение полутора месяцев была повышена в среднем на 65%, при этом билирубин желчи снизился на 33%. У Бабая (рис. 16) и Дымка расстройство желчеобразования выразилось в резкой волнообразности величин «пищевой» секреции. «Спонтанная» секреция у Бабая после введения 2000 мкг ацетилхолина вначале несколько повысилась, а затем в течение полутора месяцев была угнетена в среднем на 27% ( $10,7 \pm 0,4$ ;  $7,8 \pm 0,5$ ), а после 200 мкг понижение секреции в среднем на 27% ( $11,9 \pm 0,6$ ;  $8,7 \pm 0,8$ ) наблюдалось на протяжении месяца. В отдельных опытах отчетливо снижалась концентрация билирубина и желчных кислот. У Дымка желчеобразование было нарушено в течение двух месяцев, причем к концу первого месяца стала отделяться

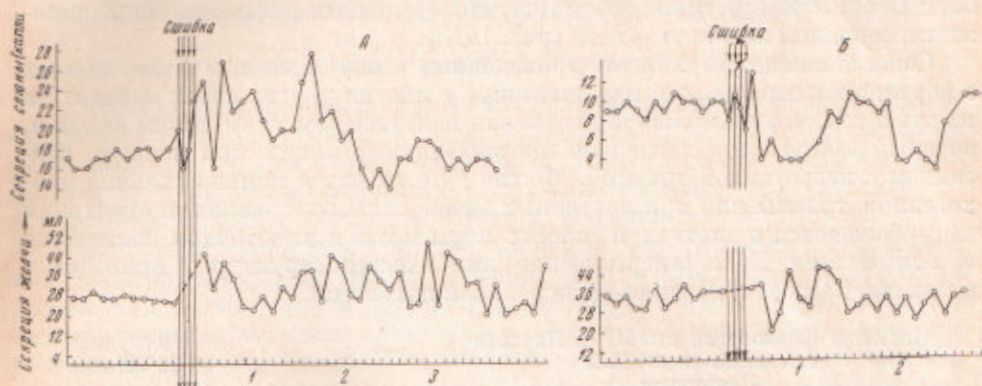


Рис. 2. Условнорефлекторное слюноотделение и секреция желчи у Джека (А) и Бабая (Б) при экспериментальном неврозе. Стрелки — «сшибка» положительного и тормозного условных рефлексов. По оси абсцисс: точки — опытные дни, цифры — месяцы после сшибки

«белая желчь», что указывает на истощение печеночных клеток. У Каштана «пищевая» секреция была угнетена в течение двух недель в среднем на 18%, концентрация билирубина желчи понижена на 11%, желчные кислоты не изменялись. Уровень артериального кровяного давления после инъекции ацетилхолина в лимбическую кору у всех собак статистически достоверно повышался, причем степень повышения и продолжительность были различными. Максимум повышения составлял 30 мм рт. ст., продолжительность — от двух недель до полутора месяцев (рис. 1).

Введение в лимбическую извилину мозга физиологического раствора, норадреналина и серотонина, а также ацетилхолина в затылочно-теменную область коры не вызывало нарушений условнорефлекторной деятельности. Величины условных рефлексов и силовые отношения между ними сохранялись, дифференцировка не растормаживалась. Секреция желчи и уровень кровяного давления изменялись только в отдельных опытах (рис. 1).

Таким образом, оказалось, что из трех основных медиаторов при введении их в поясную извилину головного мозга только ацетилхолин вызывает продолжительные расстройства высшей нервной деятельности, желчеобразовательной функции печени и сосудистого тонуса. Естественно возникает вопрос — каким путем ацетилхолин, который очень быстро разрушается холинэстеразой, «запускает» столь длительную патологическую реакцию. Не имея собственных данных для анализа полученных фактов, можно предположить, что ацетилхолин, взаимодействуя с холинэргическими структурами коры мозга, способствует выделению других медиаторов, которые осуществляют дальнейшую реакцию. Данные о том, что у всех наших подопытных собак после инъекции ацетилхолина повышалось кровяное давление, т. е. усиливалось выделение адреналина или вазопрессина,

согласуются с концепциями (<sup>13-15</sup>) о влиянии ацетилхолина на высвобождающиеся другие медиаторы и гормонов. Необходимо учитывать и то обстоятельство, что избыточное количество свободного ацетилхолина в коре мозга может подавлять метаболизм мозговой ткани посредством изменения активности ферментов и концентрации нуклеиновых кислот (<sup>16, 17</sup>).

Особое внимание обращает на себя сходство характера и направленности изменений пищевых условных рефлексов и секреции желчи, вызванных введением ацетилхолина в лимбическую кору мозга, с наблюдавшимися ранее у этих же собак (Джек и Бабай) изменениями указанных функций, вызванных павловской спибкой нервных процессов. У собаки Джек сильного типа нервной системы в обоих случаях наблюдалось повышение условных рефлексов и усиление секреции желчи (рис. 1а, 2) у собаки Бабай слабого типа в обоих случаях условные рефлекс были понижены, секреция желчи угнетена (рис. 1б, 2).

Сопоставление результатов приведенных выше опытов, а также данных с кортико-висцеральными нарушениями у многих других собак наводит на мысль о том, что возможно ацетилхолин является тем химическим агентом, который «запускает» длительно протекающую реакцию при неврозе, связанном с неврогенной травмой. Можно думать, что в момент сильной психогенной травмы или при повторных менее сильных травмах ацетилхолин высвобождается в клетках и тканях коры мозга в избыточном количестве и, воздействуя на холинергические лимбические структуры, приводит к развитию невроза и кортико-висцеральной патологии.

Институт физиологии им. И. П. Павлова  
Академии наук СССР  
Ленинград

Поступило  
22 VII 1970

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> F. C. MacIntosh, P. E. Oborin, XIX Intern. Physiol. Congress Abstr., 1953, p. 580. <sup>2</sup> J. F. Mitchell, J. Physiol. (London), 155, 1, 22 (1961). <sup>3</sup> J. W. Phillis, Brain Res., 7, 3, 378 (1968). <sup>4</sup> Р. Ю. Ильющенко, Г. Н. Банников, Булл. эксл. биол. и мед., 66, 12, 55 (1968). <sup>5</sup> I. M. R. Delgado, Arch. int. Pharmacodyn., 161, 2, 442 (1966). <sup>6</sup> P. R. Lewis, C. C. D. Shute, Brain, 90, 3, 521 (1967). <sup>7</sup> B. R. Kaada, Handbook of Physiol., p. 1, Neurophys., 2, 1960, p. 1395. <sup>8</sup> B. Lofving, Acta physiol. scand., 53, 84, 1 (1961). <sup>9</sup> Н. Н. Беллер, Матер. научн. конфер. по пробл. «Функц. взаимоотнош. между разл. системами организма в норме и патологии», Иваново, 1962, стр. 335. <sup>10</sup> Л. Н. Гуляева, Матер. научн. конфер. по пробл. «Функц. взаимоотнош. между разл. системами организма в норме и патологии», Иваново, 1962, стр. 392. <sup>11</sup> Н. К. Газа, X съезд Всесоюзн. физиол. общества им. И. П. Павлова, Ереван, 2, 1964, стр. 1, 184. <sup>12</sup> Н. К. Газа, Физиология и патология желчеобразования и желчевыделения. Матер. к симпозиуму, Львов, 1965, стр. 14. <sup>13</sup> J. Burn, M. J. Rand, Ann. Rev. Pharmacol., 5, 163 (1965). <sup>14</sup> G. B. Koelle, J. Pharm. and Pharmacol., 14, № 1, 65 (1962). <sup>15</sup> D. J. Triggle, Chemical Aspect of the Autonom. Nerv. System, London, 1965. <sup>16</sup> Х. С. Коштоянц, Проблемы биохимии процессов возбуждения и торможения и эволюции функций нервной системы. М., 1963. <sup>17</sup> Н. Н. Демин, В сборн. Проблемы нейрохимии, М.—Л., 1966, стр. 197.