

Академик С. Е. СЕВЕРИН, А. А. БОЛДЫРЕВ, В. Б. ПЕТУХОВ

О ПРЕСИНАПТИЧЕСКОМ ЭФФЕКТЕ ИМИДАЗОЛА И КАРНОЗИНА

Полученные нами ранее данные об устранении природными производными имидазола блокирования нервно-мышечной передачи возбуждения, вызванного утомлением или синаптическими ядами (¹⁻⁴), позволило высказать следующее предположение. Имидазол и его производные (карнозин, анзерин, гистидин) могут увеличивать сродство ацетилхолина к

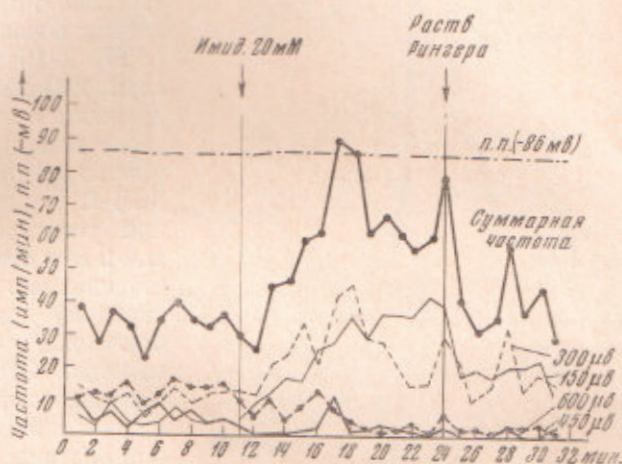


Рис. 1. Влияние имидазола на распределение м.п.к.п. по градациям амплитуд. По оси абсцисс — время от начала регистрации

холинорецептору на постсинаптической мембране (⁵). При этом прямые данные об их пресинаптическом действии не были получены. В то же время известно, что стимулирующий эффект карнозина на потенциалы концевой пластинки (п.к.п.) выражается в улучшении суммационного процесса в синапсе, который может формироваться на пресинаптической мембране (⁶). Математический анализ квантового состава п.к.п. показал, что имидазол также может оказывать пресинаптическое действие (⁷).

В настоящем сообщении излагаются прямые экспериментальные данные о пресинаптическом действии имидазола и карнозина, полученные при регистрации миниатюрных потенциалов концевой пластинки (м.п.к.п.) и п.к.п. нервно-мышечного препарата лягушки.

В качестве объекта был выбран нервно-мышечный препарат *M. cutaneus pectoris* лягушек *Rana temporaria*. Эта мышца состоит всего из нескольких слоев мышечных волокон, что позволяет без особого труда под микроскопом отыскать концевую пластинку и безошибочно ввести в нее микроэлектрод (⁸). Препарат помещали в ванночку размером 13 × 7 × 4 мм, изготовленную из органического стекла, через которую пропускали раствор Рингера с постоянной скоростью (1,8 мл/мин) при температуре 18—20°. Исследуемые вещества добавляли к раствору Рингера (рН 7,9 ± ± 0,1). Изотоничность растворов достигали уменьшением концентрации NaCl. Внутриклеточное отведение м.п.к.п. и п.к.п. производили при помо-

щи стеклянных микроэлементов, заполненных 2,5 М раствором КСl. Сопротивление электродов составляло 10—20 мом. Регистрацию м.п.к.п. проводили на киноплёнку или на четырехканальный счетчик импульсов, с разработанным нами амплитудным селектором; каждый канал представлял собой пересчетный прибор ПС-100. Это позволяло получить распределение м.п.к.п. во времени по четырем градациям амплитуд (см. рис. 1—4). Мы исследовали влияние имидазола

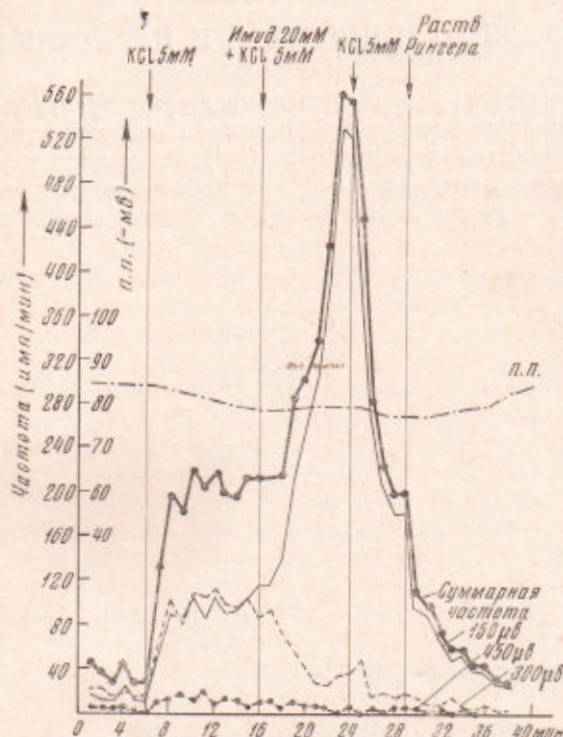


Рис. 2. Влияние имидазола на распределение м.п.к.п. на фоне КСl. Обозначения те же, что на рис. 1

м.п.к.п. перво-мышечного препарата в 1,5—2 раза. Рост частоты происходит главным образом за счет увеличения числа маленьких импульсов (рис. 1). Это приводит к уменьшению средней амплитуды м.п.к.п. По средним значениям опытов этой серии уменьшение составляло 15—30%. При этом в процессе отмывания препарата раствором Рингера частота возвращается к исходному уровню быстрее, чем восстанавливается средняя амплитуда. Наиболее ярко увеличение частоты м.п.к.п. от введения имидазола проявляется на фоне калиевой деполаризации (рис. 2). При этом речь может идти не о суммировании двух эффектов, а об увеличении эффективности действия имидазола. Карнозин в концентрации 20 мМ вызывал увеличение частоты м.п.к.п. примерно в 3 раза, практически не снижая среднюю амплитуду (рис. 3). Его действие на частоту м.п.к.п. оставалось выраженным и при меньшей концентрации (10 мМ).

Уменьшение амплитуды м.п.к.п. в этих опытах согласуется с полученным нами ранее фактом, что имидазол способен снижать чувствительность портяжной мышцы лягушки к приливаемому извне ацетилхолину⁽⁹⁾.

По современным представлениям, п.к.п. состоит из большого числа палоччатых друг на друга м.п.к.п. Как известно, d ТК относится к холинотикам. Его действие на перво-мышечную передачу состоит в том, что, не изменяя квантового состава п.к.п., он уменьшает среднюю ампли-

туду (20 мМ) и карнозина (10 и 20 мМ) на частоту и амплитуду м.п.к.п. в норме (17 опытов) или в присутствии КСl (5 опытов) и d-тубокурарина (d ТК, 12 опытов). При отведении п.к.п. микроэлектрод вводили в концевую пластинку после кураризации (d ТК $2 \cdot 10^{-6}$ М). Отпрепарированный нерв раздражали с частотой 1 гц через изолирующий трансформатор от стимулятора ЭСЛ-1. В ряде опытов, как при регистрации м.п.к.п., так и при отведении п.к.п., параллельно (тем же электродом) регистрировали потенциал покоя (п.п.) мышцы. Это достигалось кратковременным переключением всей электродной системы со входа усилителя переменного тока на вход усилителя постоянного тока.

Введение в окружающий раствор имидазола увеличивает частоту

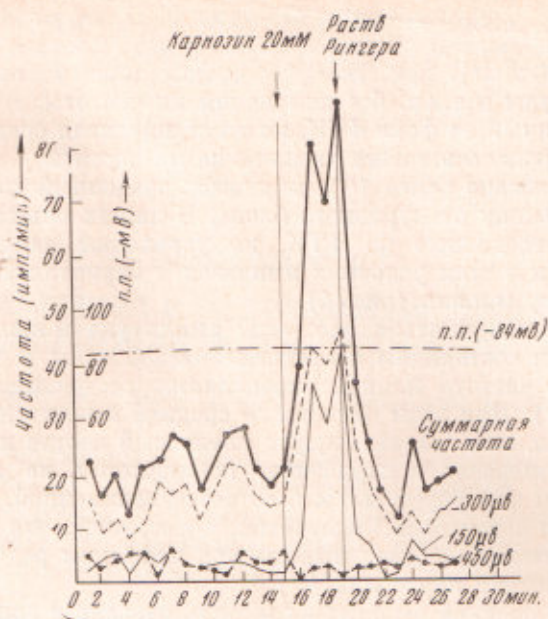


Рис. 3. Влияние карнозина на распределение м.п.к.п. Обозначения те же, что на рис. 1

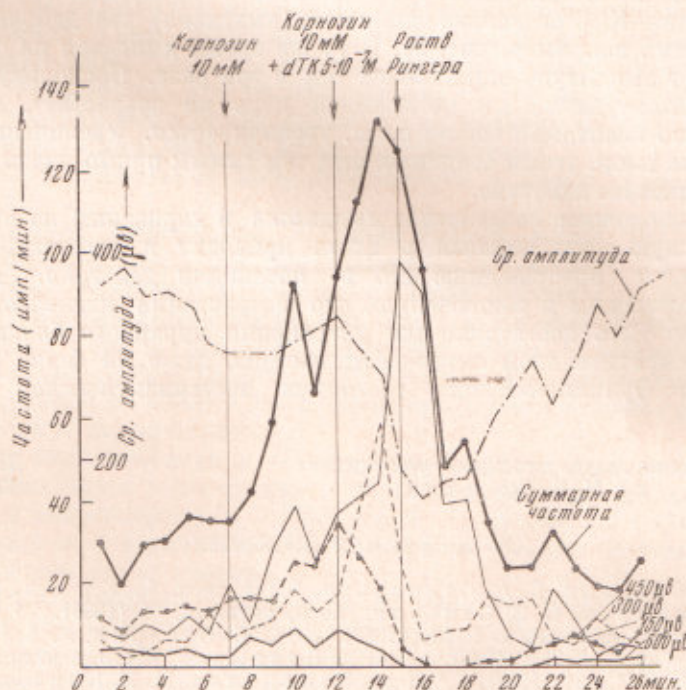


Рис. 4. Влияние dTK на распределение м.п.к.п. на фоне действия карнозина. Обозначения те же, что на рис. 1. Значения амплитуды м.п.к.п. получены из распределения м.п.к.п. по градациям амплитуд

туду м.п.к.п. ⁽¹⁰⁾. Таким образом, действие d ТК локализовано на постсинаптической мембране. В опытах с d ТК мы использовали такую его концентрацию ($5 \cdot 10^{-7}$ М), при которой происходило частичное снижение средней амплитуды м.п.к.п. без изменения их частоты. В этих условиях имидазол, введенный на фоне d ТК, не восстанавливал средней амплитуды м.п.к.п., но наблюдалось также увеличение их частоты.

Как было показано ранее ⁽¹¹⁾, имидазол, введенный до d ТК, способен предохранять мышцу от курарного блока. В наших опытах ни имидазол, ни карнозин, введенные до d ТК, не устраняют падения амплитуды м.п.к.п. Однако и в этих условиях имидазол и карнозин значительно увеличивают частоту м.п.к.п. (рис. 4).

Считается общепринятым, что, если амплитуда м.п.к.п. определяется функциональным состоянием постсинаптической зоны и активностью холинэстеразы, то частота м.п.к.п. определяется состоянием пресинаптической зоны ⁽¹²⁻¹⁵⁾. При этом отношение средней амплитуды п.к.п. к средней амплитуде м.п.к.п. характеризует квантовый состав п.к.п. ⁽¹⁶⁾.

Действие имидазола и карнозина, по-видимому, не затрагивает холинэстеразы, так как форма м.п.к.п. остается неизменной. Это обстоятельство согласуется с данными Соловьевой, показавшей, что влияние имидазола на сократительный ответ мышцы при непрямом раздражении не зависит от присутствия прозерина ⁽¹⁷⁾.

Уменьшение средней амплитуды м.п.к.п. связано с влиянием имидазола и карнозина на постсинаптическую область, однако эта сторона эффекта остается пока неясной. Во всяком случае эти соединения практически не изменяют п. п. концевой пластинки, а в присутствии повышенной концентрации КСl несколько снижают (имидазол) его деполяризующее действие (см., например, рис. 2). В то же время имидазол на фоне d ТК увеличивает амплитуду п.к.п. более чем в три раза. Поскольку при этом средняя амплитуда м.п.к.п. по крайней мере не возрастает, можно заключить, что квантовый состав п.к.п. увеличивается. Увеличение квантового состава п.к.п. этими соединениями тем самым прямо указывает на их пресинаптическое действие.

Противоположное воздействие имидазола и карнозина на пре- и постсинаптическую зоны синапса в итоге приводит к увеличению амплитуды п.к.п. и превращению его в потенциал действия. Вследствие этого мы приходим к заключению, что возрастания квантового состава п.к.п. может быть достаточно для устранения курарного блока или увеличения сократительной активности мышцы, даже на фоне некоторого ухудшения функционального состояния постсинаптической мембраны синапса.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова

Поступило
27 V 1970

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ С. Е. Северин, Г. А. Соловьева, Бюлл. эксп. биол. и мед., 5, 54 (1965).
- ² А. А. Болдырев, С. Е. Северин, Биол. науки, 4, 54 (1966). ³ С. Е. Северин, Усп. совр. биол., 64, в. 5, 181 (1967). ⁴ С. Е. Северин, А. А. Болдырев и др., ДАН, 179, № 1, 221 (1968). ⁵ А. А. Болдырев, Журн. эволюцион. биохим. и физиол., 4, № 6, 494 (1968). ⁶ М. А. Каменская, М. В. Кирзон, Биол. науки, 9, 43 (1965). ⁷ Г. И. Полетаев, Физиол. журн. СССР, 56, № 1, 64 (1970).
- ⁸ И. М. Глаголева, Е. А. Либерман, Биофизика, 6, № 4, 459 (1961). ⁹ А. А. Болдырев, Журн. эволюцион. биохим. и физиол., 1, № 5, 398 (1965). ¹⁰ Р. Беранек, Ф. Выхочил, Синаптические процессы, Киев, 1968. ¹¹ А. А. Болдырев, Бюлл. эксп. биол. и мед., 9, 51 (1968). ¹² A. W. Liley, J. Physiol. (Lond.), 134, 427 (1956). ¹³ A. Takeuchi, N. Takeuchi, J. Physiol. (Lond.), 155, 46 (1961). ¹⁴ B. Katz, Proc. Roy. Soc. B, 155, 455 (1962). ¹⁵ B. Katz, R. Miledi, Proc. Roy. Soc. B, 161, 496 (1965). ¹⁶ I. A. Boyd, A. R. Martin, J. Physiol. (Lond.), 132, 74 (1956). ¹⁷ Г. А. Соловьева, Бюлл. эксп. биол. и мед., 10, 60 (1965).