

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

СЕНТЯБРЬ
ОКТАБРЬ
2001

5

ТОМ
LXXXII

ИЗДАНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАТАРСТАНА,
СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ ТАТАРСТАНА И
КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

УДК 612.81/.818612.748.5

ГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ И НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ СКЕЛЕТНОГО МЫШЕЧНОГО ВОЛОКНА*



Механизм передачи с нерва на мышцу, как и трофическое влияние нервной системы на эффекторные органы, всегда были в центре внимания ученых казанской физиологической школы. Достаточно вспомнить известного физиолога А.Ф. Самойлова, который в 1924 г. впервые установил химическую природу нервно-мышечной передачи. Однако прошло еще почти 10 лет, когда А.В. Кибяков в экспериментах с перфузией верхнего шейного ганглия кошки оконча-

тельно показал химическую природу передачи возбуждения с одного нейрона на другой. Многие этапы этого процесса были изучены отечественными и зарубежными учеными, но лишь с введением микроэлектродной техники стали возможными количественные анализы на клеточном уровне, которые значительно расширили наши знания о нервно-мышечной передаче. Мионевральный синапс представляет собой не жесткую систему со строго детерминированными параметрами, а мобильную структуру, способную изменяться в процессе деятельности. Эта регуляция, в частности, может осуществляться при участии гуморальных агентов (медиаторы, гормоны, метаболиты и др.). Нам казалось целесообразным исследовать влияние на функцию нервно-мышечных соединений ряда физиологически активных веществ.

Другое направление работ казанской физиологической школы — это изучение трофического влияния нервной системы. Впервые в наиболее отчетливой форме подобное трофическое влияние на сердце было обнаружено И.П. Павловым (1922). Затем большой вклад в учение о нервной трофике внес Л.А. Орбели (1923), сформулировавший теорию об адаптационно-трофической функции симпатической нервной системы. Пока-

*Актовая речь, прочитанная 14 мая 2001 г. на заседании ученого совета Казанского государственного медицинского университета.

зав роль химических посредников в реализации этого влияния, А.В. Кибяков развил данное учение. А.Д. Сперанский считал, что все без исключения нервы могут выполнять трофическую функцию.

Благодаря исследованиям, проведенным за последние десятилетия, учение о нервной трофике оформилось в принципиально новое представление о нейротрофическом контроле, который определяет набор качественных свойств мышечного волокна, характерных только для иннервированной мышцы. Перерезка двигательного нерва, нарушающая нейротрофический контроль, приводит к дегенерации дистальной культы нерва, нарушению нервно-мышечной передачи и соответственно к выключению мышцы из двигательной активности.

Мы изучали только изменения свойств клеточной плазматической мембраны. В исследованиях были использованы лягушки и крысы. В разработке этой проблемы принимали участие многие мои коллеги — Е.Е. Никольский, А.Л. Зефилов, Е.М. Волков, Р.А. Гиниатуллин, Р.Б. Сагдеев, А.Х. Уразаев, А.В. Чикин, Д.А. Ахтямова, В.Н. Фросин, И.С. Валитов, Ф.Г. Ситдилов, М.Е. Валиуллина, Р.А. Дзамуков. Некоторые из них стали руководителями коллективов (А.Л. Зефилов, Е.Е. Никольский, Р.Б. Сагдеев). Всем им — огромная благодарность за увлекательную совместную работу, особенно Е.М. Волкову, А.Л. Зефилову, Е.Е. Никольскому. Внедрение новых экспериментальных подходов на кафедре физиологии вряд ли было бы возможно и без постоянной поддержки и понимания актуальности задачи со стороны проф. И.Н. Волковой и проф. Х.С. Хамитова.

Физиологически активные соединения (норадреналин, адреналин, катехол, серотонин, имидазол, гистидин), облегчающие нервно-мышечную передачу, используют единый механизм регуляции функционального состояния мионеврального синапса, воздействуя на пресинаптические окончания и увеличивая квантовый состав потенциала концевой пластинки (ПКП). В основе увеличения квантового состава и амплитуды ПКП при действии модуляторов лежат возрастание вероятности освобождения каждого кванта медиатора нервным импульсом, увеличение мобилизации квантов ацетилхолина (АХ) в процессе ритми-

ческой активности и, очевидно, запаса доступного медиатора в состоянии покоя. Увеличение вероятности освобождения каждого кванта нервным импульсом можно рассматривать как механизм срочного возрастания квантового состава и амплитуды ПКП, тогда как усиление мобилизации медиатора обеспечивает условия для поддержания постоянства квантового состава ПКП в процессе ритмической активности. Все эти механизмы способствуют поддержанию гарантийного фактора нервно-мышечной передачи возбуждения на достаточно высоком уровне и увеличению таким образом надежности передачи возбуждения с нерва на скелетную мышцу. Возрастание вероятности освобождения каждого кванта медиатора нервным импульсом при действии модуляторов обеспечивается или активированием механизма освобождения медиатора, или увеличением числа активных мест для связывания ионов кальция на пресинаптической мембране.

Важной задачей представляется синтез и последующее использование в клинике веществ, способных регулировать механизм нервно-мышечной передачи на пресинаптическом уровне посредством увеличения мобилизации медиатора и активирования механизма освобождения квантов АХ. Холин и АХ осуществляют саморегуляцию функции нервно-мышечного соединения по типу отрицательной обратной связи, уменьшая мобилизацию медиатора и квантовый состав ПКП.

Анализ наших экспериментов, а также литературных данных позволяет утверждать, что физиологически активные соединения, угнетающие нервно-мышечную передачу, используют два пути регуляции мионеврального синапса: пресинаптический механизм в виде уменьшения квантового состава ПКП (действие АХ, холина, продуктов распада АТФ в мышечных волокнах) и постсинаптический — в форме уменьшения чувствительности хемочувствительной мембраны к АХ (действие гистамина, гидрокортизона) или снижения возбудимости электрогенной мембраны мышечного волокна.

В настоящее время практическую реализацию получил только постсинаптический механизм угнетения нервно-

мышечной передачи (использование холинэстеразов), между тем применение веществ, способных избирательно уменьшать освобождение медиатора нервным импульсом, очевидно, может быть весьма эффективным способом модуляции нервно-мышечного синапса для целей практической медицины.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что многоконтурная система химической саморегуляции мионеврального синапса наряду с гуморальной экстрарегуляцией обеспечивает высокую надежность функционирования нервно-мышечного аппарата позвоночных.

Роль симпатической нервной системы в нейротрофическом контроле мембраны мышечных волокон. Нерв, иннервирующий мышцу, анатомически неоднороден. В его состав входят двигательные нервные волокна, а также симпатические и чувствительные нервные проводники, не имеющие непосредственного контакта с экстрафузальными мышечными волокнами. Установлено, что симпатическая нервная система оказывает адаптационно-трофическое влияние на скелетную мускулатуру, но характер этого влияния отличается от трофического воздействия на мышцу соматической иннервации.

Полученные нами данные показывают, что симпатическая нервная система не играет заметной роли в нейротрофической регуляции величины мембранного потенциала покоя (МПП) и пассивных электрических свойств электрогенной мембраны, но наряду с двигательной иннервацией, которой принадлежит решающее значение, принимает участие в нейротрофическом контроле хемочувствительной мембраны мышечных волокон у лягушки. Вероятнее всего, симпатическая нервная система влияет не непосредственно на мышечные волокна, а реализует свое действие через модуляцию способности соматической иннервации обеспечивать нейротрофический контроль мышечной мембраны.

Влияние обездвиживания мышцы на свойства мембраны мышечных волокон. Нами установлено, что нарушение проведения нервной импульсации, пре- или постсинаптическая блокада передачи возбуждения в мионевральном синапсе,

депривация собственно двигательной активности мышцы не являются эквивалентом ее денервации. Следовательно, эти факторы не имеют решающего значения в механизме нейротрофического влияния на функциональные свойства поверхностной мембраны мышечных волокон у амфибий.

Нейротрофический контроль мембраны мышечных волокон у крысы. В мышечных волокнах крысы аппликация колхицина на нерв, как и перерезка двигательного нерва, снижает МПП, увеличивает входное сопротивление электрогенной мембраны и устраняет различия по этим признакам между субсинаптической и внесинаптической мембранами, приводит к появлению экстрасинаптической чувствительности к АХ устойчивых к тетродотоксину потенциалов действия (ПД) и анодразмыкательных ПД. Обработка двигательного нерва колхицином, в отличие от его перерезки, не нарушает иннервацию мышечных волокон, квантовый и неквантовый выходы АХ из двигательных нервных окончаний (последний оценивали по амплитуде Н-эффекта), а также не выключает мышцу из двигательной активности. Таким образом, в механизме нейротрофического контроля функциональных свойств мембраны мышечных волокон у млекопитающих принимают участие вещества, переносимые к мышце внутриаксональным транспортом. В то же время необходимо отметить, что блокада аксонного транспорта колхицином не приводит к такому изменению МПП мышечных волокон, которое в количественном отношении идентично постденервационному. Вероятно, наряду с аксонным транспортом, в нейротрофической регуляции величины МПП мышечных волокон у млекопитающих определенную роль может играть нервная импульсация, а также синаптический АХ.

Подводя итог экспериментам по фармакологической блокаде аксонного транспорта, мы можем сделать следующее заключение. Нарушение аксонного транспорта веществ в двигательном нерве вызывает появление качественных денервационных изменений функциональных свойств мембраны мышечных волокон у амфибий и млекопитающих. Все эти изменения возникают в условиях сохраненной иннервации мышеч-

ных волокон, проведения возбуждения по двигательному нерву, двигательной активности мышцы, квантовой и неквантовой секреции АХ в мионевральном синапсе. Следовательно, есть все основания считать, что в механизме нейротрофического контроля функциональных свойств мышечной мембраны принимают участие вещества, переносимые к мышце аксонным транспортом.

Роль активного хлорного транспорта в поддержании мембранного потенциала и объема мышечных волокон. Выявлено наиболее раннее из известных на сегодняшний день постденервационных изменений свойств мышечной мембраны. Таким изменением является активация фуросемидчувствительного направленного внутрь волокна Na^+ , K^+ , Cl^- хлорного транспорта, приводящая к увеличению внутриклеточной концентрации Cl^- , что служит причиной деполяризации мышечной мембраны.

В результате МПП устанавливается на средних значениях между потенциалом равновесия калия и хлора. Все это обеспечивает участие ионов хлора и их активный перенос в создании заряда на внутренней стороне мышечной мембраны МПП. Другой функцией хлорного транспорта является участие в водно-солевом гомеостазе саркоплазмы. Осмотическое сжатие волокон в гипертонической среде вызывает активацию хлорного переноса, что увеличивает количество осмотически активного материала в саркоплазме, и в нее начинает поступать вода, полностью восстанавливая объем мышцы. Активность хлорного транспорта регулируется нервной системой. В угнетающем действии мотонейрона на хлорный перенос сарколеммы способны принимать участие выделяемые из нервных окончаний неквантовый АХ и L-глутамат, вызывающие Ca^{2+} -зависимую активацию NO-синтазы скелетных мышц, которая синтезирует молекулы NO из L-аргинина. В качестве естественных ограничителей диапазона активации NO-синтазы, препятствующих избыточной продукции NO в волокнах, могут служить мышечные имидазолсодержащие пептиды — карнозин и его аналоги. Образующийся при действии на мышечную мембрану АХ и L-глутамата NO активирует гуанилатциклазу, находящуюся за пределами мышечного

волокна, по всей вероятности, в цитоплазме нервной терминали.

Итак, денервация скелетной мышцы, лишаящая ее нейротрофического контроля, изменяет свойства хемочувствительной и электрогенной мембран скелетных волокон амфибий и млекопитающих. Всю гамму постденервационных изменений функциональных свойств поверхностной мембраны мышечных волокон можно свести к нескольким ключевым изменениям, которые в конечном итоге определяют совокупность новых свойств денервационной мышечной мембраны. Уменьшается активность Na^+ , K^+ -ионного “насоса”, снижается хлорная проводимость мембраны, при этом калиевая проводимость мембраны становится преобладающей, изменяется локализация, фармакологические и функциональные свойства ацетилхолинчувствительных и потенциалчувствительных натриевых ионных каналов. Отсюда можно заключить, что нейротрофический контроль предназначен для регуляции именно указанных свойств мышечной мембраны.

Двигательный нерв, иннервирующий мышцу, является смешанным нервом. Он включает в себя двигательные, симпатические и чувствительные нервные проводники и, следовательно, перерезка нерва не только исключает влияние мотонейронов на мышцу, но и приводит к ее десимпатизации и деафферентации.

Фазные (экстрафузальные) мышечные волокна, служащие предметом изучения, не имеют непосредственного контакта с чувствительными и симпатическими нервными волокнами, но чувствительная нервная система через γ -афферентный путь может влиять на импульсную активность мотонейронов. Поэтому вклад чувствительной иннервации в механизм нейротрофического контроля свойств мышечной мембраны может практически сводиться к роли в этом процессе нервной импульсации, что и явилось предметом специальной экспериментальной проверки. Симпатическая нервная система, как показали наши эксперименты, не оказывает заметного влияния на нейротрофический контроль свойств мышечной мембраны. Вместе с тем они показано, что продукты дегенерации нерва, появляющиеся

после его перерезки, также не могут быть причиной возникновения денервационноподобных изменений в мышечной мембране.

Аппликация колхицина на двигательный нерв вызывает появление денервационноподобных изменений именно тех функциональных свойств мембраны мышечных волокон, которые находятся под нейротрофическим контролем. Все эти изменения возникают в условиях сохраненной иннервации мышечных волокон, проведения возбуждения по двигательному нерву, двигательной активности мышцы, квантовой и не-квантовой секреции АХ в мионевральном синапсе. При этом изменения функциональных свойств мембраны мышечных волокон после аппликации колхицина на нерв вызваны именно блокадой аксонового транспорта, а не прямым действием алкалоида на мышцу.

Блокада аксонового транспорта не полностью идентична перерезке нерва по своему влиянию на функциональные свойства мышечной мембраны. Существуют некоторые количественные отличия, которые касаются прежде всего электрогенной мембраны мышечных волокон. Поэтому можно думать, что нервная импульсация и синаптический АХ также вносят свой вклад в механизм нейротрофического контроля свойств мышечной мембраны. По-видимому, наличие нервной импульсации и секреции синаптического АХ, что присуще нормально функционирующему нервно-мышечному синапсу, можно рассматривать как важные сопутствующие факторы, необходимые для полноценной реализации нейротрофического контроля. Это связано с тем, что они являются обязательным условием для выделения из двигательных нервных окончаний специфических нейротрофических веществ. Отсюда не следует разделять и противопоставлять обе функции мотонейронов — управление двигательной активностью мышечных волокон (импульсный механизм) и контроль за уровнем специализации свойств мышечной мембраны (неимпульсный механизм). Оба процесса осуществляются одновременно и оказывают друг на друга взаимное влияние как на уровне преси-

наптического звена (аппарат по нейросекреции), так и на постсинаптическом уровне (универсальные вторичные внутриклеточные посредники).

Нейротрофический контроль хемочувствительной мембраны мышечных волокон осуществляется через регуляцию экспрессии генома мышечного волокна на стадии транскрипции синтеза белка. При этом влияние на геном носит кальцийзависимый характер и в заметной степени связано с системой циклических нуклеотидов, прежде всего цГМФ. Источником необходимого Ca^{+} может являться саркоплазматический ретикулум при прохождении ПД.

Нейротрофический контроль электрогенной мембраны имеет некоторые особенности по сравнению с регуляцией хемочувствительной мембраны. Прежде всего наряду с большей кальцийзависимостью этого процесса отсутствует прямая зависимость его от регуляции работы белоксинтезирующего аппарата клетки на стадиях транскрипции и трансляции. В то же время существенную роль, по-видимому, играет регуляция посттрансляционной модификации белков через кальмодулинзависимый механизм. Изложенное мнение справедливо как для мышц млекопитающих, так и для амфибий. Необходимо только отметить большую кальцийзависимость нервной регуляции свойств мембраны мышечных волокон у млекопитающих по сравнению с амфибиями.

На основании результатов исследований, выполненных на холоднокровных и теплокровных животных, сформулирована концепция, согласно которой приоритет в поддержании дифференцированного состояния, свойственного для мембраны иннервированной мышцы, принадлежит двигательной иннервации. В механизме нейротрофического контроля ведущее звено составляют трофические химические факторы, отличные от медиаторов возбуждения, переносимые к мышце током аксоплазмы. При этом регуляция свойств электрогенной и хеморецептивной мембран мышечных волокон происходит при участии различных внутриклеточных механизмов.

Проф. Г.И. Полетаев (Казань)