

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

МАРТ
АПРЕЛЬ
1983
2
ТОМ
LXIV

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
ОРГАН МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАССР
И СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ

УДК 612.018



МЕДИАТОРЫ И РЕГУЛЯЦИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ¹

*Заслуженный деятель науки ТАССР
проф. И. Н. Волкова*

Физиологическая роль медиаторов — это исторически сложившаяся проблема, ставшая предметом многочисленных исследований казанских физиологов.

Еще задолго до официального утверждения химической (медиаторной) теории передачи возбуждения в синаптических структурах первые факты, свидетельствующие в пользу участия химических посредников в передаче нервного влияния на иннервируемую ткань, были получены в исследованиях казанских физиологов (В. В. Чирковский, 1904; Н. А. Миславский, С. А. Щербаков, 1925). Особое значение имеют в этом отношении исследования А. Ф. Самойлова. Если в 1921 г. О. Леви на изолированных сердцах лягушек установил возможность гуморального переноса эффектов, вызванных раздражением экстракардиальных нервов, то в 1924 г. была опубликована ставшая теперь классической работа А. Ф. Самойлова «О переходе возбуждения с двигательного нерва на мышцу», в которой доказывалось, что не только вегетативные, но и соматические нервные волокна воздействуют на исполнительные органы с помощью каких-то химических веществ. А. Ф. Самойлов писал: «... везде, где нет слияния между пограничными клетками, где процесс возбуждения должен перейти с одной клетки на другую... мы пойдем все особенности передачи возбуждения... если примем, что из двух соприкасающихся клеток одна выработала в себе способность выделять раздражающее вещество, а другая — способность реагировать на это вещество».

Правильность научного предвидения А. Ф. Самойлова была подтверждена результатами исследований всех последующих лет. В 1933 г. в исследованиях А. В. Кибякова, навеянных идеями А. Ф. Самойлова, было впервые доказано участие медиатора в межнейрональной передаче возбуждения на примере симпатического ганглия.

В настоящее время электронная микроскопия позволила во всех деталях изучить ультраструктуру синапсов, микроэлектрофизиологические исследования — раскрыть механизм передачи возбуждения в периферических и центральных синап-

¹ Актовая речь, посвященная 164-летию образования медицинского факультета.



тических аппаратах. Широкое признание получила квантовая теория передачи возбуждения, согласно которой выброс медиатора в синаптическую щель из везикул пресинаптических нервных окончаний происходит порциями — квантами. Взаимодействие квантов медиатора с хеморецептивной постсинаптической мембраной приводит к изменению ее ионной проницаемости и возникновению постсинаптического потенциала, генерирующего далее потенциал действия (импульс возбуждения) в электрогенной внесинаптической мембране возбудимой структуры.

Однако медиаторы выполняют не только функцию передатчиков возбуждения в синапсах, но и роль трофических агентов, регулирующих функциональное состояние иннервируемой ткани. Такое представление было выдвинуто чл.-корр. АМН СССР проф. А. В. Кибяковым еще в период, когда он заведовал кафедрой физиологии Казанского мединститута (1936—1956).

Проблема медиаторов и в настоящее время является основной научной тематикой кафедры физиологии Казанского мединститута. Проводимые исследования во многом исходят из теоретической концепции, сформулированной А. В. Кибяковым. В последние годы внедрены новые методические приемы, изучаются другие объекты, однако разработка данной проблемы продолжает сохранять историко-логическую связь с первыми работами, выполненными в этом направлении на кафедре физиологии КГМИ еще под руководством проф. А. В. Кибякова.

В настоящее время наметился новый аспект изучения роли медиаторов — выявилась их способность включаться в метаболические процессы клеток на молекулярном уровне через систему циклических нуклеотидов.

Согласно современным представлениям, многим физиологически активным веществам (гормонам, медиаторам) для проявления своей активности необязательно проникать внутрь клетки. Они могут воздействовать лишь на ее поверхность, поскольку клеточная мембрана обладает системой рецепторов, способных улавливать изменения в окружающей среде и вызывать ответные процессы в клетках за счет выработки в клетке второго посредника. Роль последнего играют циклические нуклеотиды (ц АМФ и ц ГМФ). Они служат внутриклеточными передатчиками и внутриклеточными регуляторами клеточных процессов.

Сфера их действия включает активность ферментов, проницаемость мембран, активность систем транспортировки, рост и структуру клеток, синтез ДНК, дифференцировку клеток, воспалительные и иммунологические процессы.

В настоящее время установлено, что такой медиатор, как норадреналин, взаимодействуя с β -адренорецептором, изменяет активность аденилциклазы. Активация этого фермента приводит к увеличению образования из внутриклеточного АТФ второго посредника — циклического аденозин-3,5-монофосфата (ц АМФ). Увеличение концентрации ц АМФ вызывает различные физиологические эффекты, зависящие от характера ткани и типа клеток, участвующих в реакции. Заканчивается физиологический эффект гидролизом ц АМФ при участии фермента фосфодиэстеразы. Накопление ц АМФ в клетке стимулируется действием на аденилциклазу не только норадреналина, но и серотонина, а также некоторых других биологически активных веществ.

Основной реакцией, в которой участвует ц АМФ, является регуляция активности ферментов — протеинкиназ. Протеинкиназы в свою очередь обладают способностью усиливать процессы фосфорилирования и изменять активность других ферментов. Активация β -адренорецепторов способна вызвать метаболические сдвиги в клетке (усиление гликолиза и литолиза), а также изменения проницаемости клеточных мембран, возможно, за счет фосфорилирования белков мембраны, что ведет к изменению ее поляризации.

Норадреналин действует и на α -адренорецепторы. При активации этих рецепторов меняется проницаемость постсинаптической мембраны, возникает возбуждающий или тормозной постсинаптический потенциал (без участия ц АМФ, но, вероятно, с участием ц ГМФ — гуанозин-3,5-монофосфата). Образование ц АМФ и ц ГМФ обеспечивает разнонаправленные эффекты нервного воздействия при стимуляции α - и β -адренорецепторов.

Кроме ц АМФ большой интерес представляет ц ГМФ, синтез которого связан с ферментом гуанилциклазой. Активность этого фермента стимулируется рядом гормонов и нейромедиаторов, в частности ацетилхолином. Некоторые гормоны и медиаторы, в том числе ацетилхолин, индуцируя синтез второго посредника, одновременно вызывают и изменение проницаемости клетки-мишени.

Под влиянием ацетилхолина через гуанилциклазу, связанную с М-холинорецептором, изменяется содержание в клетке ц ГМФ, что существенно влияет на клеточ-

ный метаболизм. При участии ц ГМФ активизируется ц ГМФ-зависимая протеинкиназа, происходит фосфорилирование некоторых мембранных белков. О характере влияния ацетилхолина на М-холинорецептор еще не все известно, но ясно, что ацетилхолин может обеспечить глубокое вмешательство в метаболизм клетки. Через М-холинорецептор ацетилхолин изменяет ионную проницаемость и поляризацию мембраны эффекторной клетки. В процессе изучения роли циклических нуклеотидов можно не только понять интимные механизмы действия биологически активных веществ, в том числе медиаторов, но и управлять различными физиологическими процессами, воздействуя на уровень медиаторов или систему циклических нуклеотидов.

Все это свидетельствует о важной роли медиаторов не только как химических посредников в синаптических аппаратах, но и как регуляторов трофики иннервируемых органов и тканей, влияющих на их функциональное состояние, как агентов, способных воздействовать на метаболические процессы клеток на молекулярном уровне через систему циклических нуклеотидов. Следовательно, изучение циклических нуклеотидов дает возможность найти путь реализации трофического действия медиаторов.

Наши исследования по выяснению роли медиаторов в регуляции физиологических функций касались широкого круга вопросов и прежде всего сердечно-сосудистой системы. Регуляция циркуляторного аппарата очень сложна и многообразна по своим проявлениям. Нами исследована лишь часть этой проблемы — роль медиаторов (норадреналина и ацетилхолина) в регуляции сосудистого тонуса и проницаемости сосудистых стенок и клеточных мембран. Для этой цели мы использовали методы, позволяющие нарушить синтез медиаторов, а также получить избыток этих агентов в организме.

Так, избыток ацетилхолина в организме создавался его введением подопытным животным, а дефицит холинергического медиатора достигался методом частичной депанкреатизации, разработанным А. В. Кибяковым и А. А. Узбековым (1950), О. Д. Курмаевым (1952), Х. С. Хамитовым (1965) и др. Установлено, что экстирпация большей части поджелудочной железы, не нарушая существенно углеводного обмена (Д. И. Малкина, Х. С. Хамитов, 1960), ведет к недостатку гормона липокаина (И. Н. Волкова, 1964, 1967 и др.), к нарушению фосфолипидного обмена. Последнее и является причиной расстройства синтеза ацетилхолина (Е. М. Крепс, 1955; Х. С. Хамитов, 1962 и др.).

Для вмешательства в метаболизм катехоламинов и создания дефицита адренергического медиатора использовалось выжигание мозгового слоя надпочечников (И. Н. Волкова, А. В. Кибяков, 1946 и др.) или введение подопытным животным резерпина. Применялись также α - и β -адреноблокаторы (дроперидол, обзидан). Избыток катехоламинов в организме достигался введением адреналина и норадреналина.

Нарушение синтеза адренергического медиатора вызывает у теплокровных животных (кошек, собак) изменение характера сосудосуживающих эффектов — снижение сосудистого тонуса и расстройство регуляции его со стороны симпатической иннервации (И. Н. Волкова, 1946; Д. С. Валишина, 1969). Удлиняется латентный период, затягивается период последствия в сосудосуживающем эффекте, нарушается зависимость между выраженностью сосудодвигательной реакции и интенсивностью раздражения, нередко возникает извращенная реакция (расширение сосудов) и резкое уменьшение нейрогенного компонента сосудистого тонуса (по данным резистогрфии). Изменяется и миогенный, базальный тонус сосудов. В связи с нарушением метаболических процессов затрудняется не только сокращение, но и расслабление гладкой мускулатуры. Большинство исследователей считают, что стимулирующее действие катехоламинов на гладкомышечные клетки в стенках кровеносных сосудов осуществляется за счет деполяризации клеточных мембран (Р. С. Орлов, 1968; М. И. Гуревич, С. А. Берштейн, 1972 и др.). Поскольку изменения поляризации клеточных мембран связаны с изменением ионной проницаемости и перераспределением ионов, нам представлялось интересным сопоставить отмеченные нами нарушения в регуляции сосудистого тонуса с характером электролитного баланса в гладкой мускулатуре сосудистых стенок на фоне дефицита катехоламинов. Оказалось, что в этих условиях у подопытных животных (собак) значительно изменяется ионный баланс в гладкой мускулатуре сосудов (В. Д. Алексеева, И. Н. Волкова, 1970; И. Н. Волкова, 1975). Так, в гладкомышечной ткани аорты и бедренной артерии, где симпатическая нервная система оказывает стимулирующее действие, происходит увеличение внутриклеточной концентрации ионов калия и одновременное уменьшение содержания в клетках ионов натрия. Количество внутриклеточной воды остается без изменений. Выявленное изменение ионного баланса, ведущее к гиперполяризации

мембраны, затрудняет процесс деполяризации клеточных мембран и реализацию стимулирующего действия симпатической нервной системы на сократительную функцию гладкой мускулатуры. Описанные сдвиги в распределении ионов между клеткой и средой обусловлены нарушением метаболических процессов в клетках и расстройством деятельности ионных насосов в связи с недостатком катехоламинов.

При нарушении синтеза адренергического медиатора изменяется и сосудистая проницаемость, а также регуляция ее со стороны нервной системы. При дефиците катехоламинов в организме возрастает фоновая проницаемость капилляров, что вызвано, по-видимому, изменением основного вещества и возрастанием межклеточной проницаемости. При стимуляции симпатических вазоконстрикторов проницаемость капилляров сначала увеличивается в связи с изменением гемодинамики, а затем уменьшается. При дефиците адренергического медиатора фаза уменьшения сосудистой проницаемости, отражающая результат нервного влияния, резко ослабляется (В. Г. Афанасьев, И. Н. Волкова, 1969) или полностью исчезает. Анализ этого явления показал, что при нарушении метаболизма катехоламинов угнетается активный (энергетически) транспорт веществ через клеточные мембраны и увеличивается пассивное (по градиенту концентрации) проникновение веществ в клетку, нарушается способность симпатических нервов влиять на активный клеточный транспорт (В. Г. Афанасьев, 1973). Описанные сдвиги можно связать с расстройством метаболических процессов в клетке при дефиците катехоламинов.

Многочисленные данные получены коллективом кафедры физиологии и в отношении влияния на сосудистую проницаемость, резорбционную способность капилляров, проницаемость клеточных мембран другого медиатора — ацетилхолина. При дефиците ацетилхолина, чем бы он ни достигался, также увеличивается пассивная сосудистая проницаемость, но замедляется активный транспорт через эндотелиальные клетки. Резорбционная способность капилляров изменяется неоднозначно — в капиллярах таких образований, как плевра, брюшина, подкожная клетчатка, резорбционная способность капилляров увеличивается, а в капиллярах мышечной ткани, наоборот, ослабляется. Повышение резорбционной способности капилляров связано, видимо, с возрастанием фильтрующей способности базальных мембран. Это подтверждают опыты с применением метода внутрикожной пробы. Степень распространения красителя, введенного в кожу, значительно увеличивается в условиях депанкреатизации. Проницаемость же кожи у собак, по данным ряда авторов, отражает в первую очередь фильтрующую способность базальных мембран. Однако в ряде случаев резорбционная способность капилляров снижалась, что можно объяснить уменьшением объема межклеточных пространств, доступных для диффузии. Этот момент может стать преобладающим. Действительно, в условиях депанкреатизации было установлено уменьшение объема интерстициальных пространств.

На основании изучения сосудистой проницаемости и роли медиаторов в ее регуляции было высказано положение, что в сосудисто-тканевом транспорте веществ следует различать: 1) транкапиллярный переход веществ, зависящий от гемодинамики и барьерных свойств сосудистой стенки; 2) интерстициальный переход, определяемый объемом интерстициальных пространств, фильтрующей способностью компонентов интерстиция; 3) клеточный транспорт (в тканях), зависящий от активной и пассивной проницаемости клеточных мембран, от особенностей клеточного метаболизма и перераспределения веществ в клетке. Регулирующее влияние ацетилхолина, а также катехоламинов на сосудисто-тканевый транспорт осуществляется через изменение указанных этапов. Медиаторы выступают главным образом как регуляторы метаболизма, воздействуя на активные механизмы транспорта веществ (И. Н. Волкова, В. Г. Афанасьев, 1971; В. Г. Афанасьев, 1973, и др.).

Нарушение холинергических процессов было выявлено и при клинической патологии поджелудочной железы — острым панкреатите. На экспериментальной модели острого панкреатита у собак было установлено (О. С. Кочнев, 1971) усиление холинергической реакции крови в первые сутки заболевания, с 3-х суток болезни наблюдалось резкое падение уровня ацетилхолина в крови и его приближение к норме лишь к 10-м суткам (если животное не погибло). На этом фоне были отмечены фазовые колебания возбудимости парасимпатической иннервации сердца, резкое ослабление тормозящего действия блуждающего нерва на сердечную деятельность, особенно на силу сокращения сердца, что приводило к истощению сердечной мышцы. Одновременно на определенных сроках развития экспериментального панкреатита возрастала проницаемость кровеносных и лимфатических капилляров, особенно в самой пораженной поджелудочной железе. Это явилось основанием для рекомендации использовать в клинических условиях средства, нормализующие проницаемость, и ме-

тод дренирования лимфатического протока с целью отведения лимфы, богатой панкреатическими ферментами (О. С. Кочнев, Ф. Ш. Шарафисламов, 1971).

Второй объект наших исследований — дыхательная система. Исследование значения медиаторных систем в регуляции дыхания в норме и патологии (экстремальные состояния) показало, что искусственно созданный избыток холинергического медиатора усиливает деятельность аппарата дыхания, тогда как дефицит этого медиатора в организме значительно нарушает его (Г. Я. Базаревич, 1972 и др.). Об этом свидетельствуют снижение электрической возбудимости дыхательного центра, электрической активности респираторной мускулатуры, урежение и уменьшение амплитуды дыхательных движений, ведущие к снижению объемов минутной легочной вентиляции. Последнее обуславливает сдвиг pH и газового состава артериальной крови в кислую сторону, то есть респираторный ацидоз. Одновременно нарушается и регуляция дыхания со стороны блуждающего нерва.

Изучение холинергической реакции крови и функции внешнего дыхания в клинике после комбинированных оперативных вмешательств, связанных с резекцией поджелудочной железы, также выявляет взаимозависимость этих процессов — угнетение холинергической реакции крови сопровождается расстройством дыхания. Положительный эффект оказывает коррекция развивающихся нарушений с помощью холиномиметических препаратов, безусловно, наряду с проведением основной медикаментозной терапии послеоперационного периода (Г. Я. Базаревич, Ю. В. Уханова, 1975).

Связь между метаболизмом ацетилхолина и дыханием становится понятной, если исходить из современных представлений о структурной и функциональной организации дыхательного центра. В осуществлении межнейронной передачи возбуждения в дыхательном центре и обеспечении его связи с другими отделами мозга участвуют холинреактивные системы. Ведущее же значение в передаче афферентных импульсов на дыхательный центр принадлежит адренореактивным системам (Р. Ш. Габдрахманов, 1975). Наши исследования также показывают, что дефицит катехоламинов, вызванный экспериментальным (демодуляция) или фармакологическим (резерпин) путем, угнетает деятельность дыхательного аппарата, прежде всего снижается рефлекторная возбудимость дыхательного центра. Избыток катехоламинов в организме, наоборот, стимулирует дыхание. Изменения в деятельности дыхательного аппарата при демодуляции не были связаны с сопутствующим дефицитом кортикостероидов, а при резерпинизации — с недостатком серотонина, так как дефицит этих агентов компенсировался введением подопытным животным соответствующих доз гидрокортизона или серотонина.

Ритмическую деятельность дыхательного центра поддерживают и серотонинергические системы (М. В. Сергиевский, 1975). Для изучения роли серотонина в регуляции дыхания мы также создавали дефицит агента в организме путем частичной депанкреатизации (В. И. Киселев, З. В. Уразаева, Х. С. Хамитов, 1967) или резерпинизации (Е. А. Громова, 1966 и др.) при компенсации сдвигов в холинергической или катехоламинергической системах. При нарушении метаболизма серотонина развиваются аналогичные изменения в деятельности аппарата дыхания, прежде всего падает возбудимость дыхательного центра.

Следовательно, медиаторы играют несомненную роль в поддержании определенного уровня активности дыхательного центра и таким образом способствуют стабилизации газового состава крови. Эти теоретические данные могут представлять определенный интерес и для клиники, помогая выяснению механизма респираторных расстройств при ряде патологических состояний. В первую очередь наше внимание привлекли травматический шок и кровопотери (Г. Я. Базаревич, 1973). При экспериментальном травматическом шоке и остром смертельном кровотечении изменяются и адренергические, и холинергические процессы, причем в последнем случае изменения протекают по двум вариантам: при первом — возрастает концентрация ацетилхолина в крови, повышается активность холинэстеразы, затем холинергическая реакция крови ослабляется с незначительным усилением в период агонии. При втором варианте наблюдается прогрессирующее угнетение холинергической реакции крови с несущественным усилением ее во время терминальной фазы. В период клинической смерти показатели холинергической реакции крови крайне низки.

Различные варианты изменения холинергических процессов при экстремальных ситуациях детерминированы, по-видимому, исходным функциональным состоянием системы ацетилхолин — холинэстераза, поскольку при дефиците ацетилхолина, вызванном в организме экспериментальным путем, сдвиги в холинергической системе при травматическом шоке и острой кровопотере протекают по второму варианту.

Аналогичные изменения происходят в отношении уровня серотонина в крови и активности моноаминоксидазы, что обусловлено, вероятно, взаимозависимостью этих медиаторных систем. На фоне усиления или угнетения холинергических и серотонинергических процессов у подопытных животных при травматическом шоке и массивной кровопотере развиваются два типа нарушений дыхания: его учащение и углубление — тахигиперпноэ; учащение дыхания с уменьшением его глубины — тахигипопноэ. При высокой активности холин- и серотонинергической систем возникает алкалоз, а при понижении активности этих медиаторных систем — ацидоз. Эти данные указывают на пути патогенетической терапии респираторных расстройств при указанных патологических процессах с учетом состояния медиаторных систем. При первом варианте нарушения дыхания в стрессовых ситуациях целесообразно применение средств, снижающих уровень ацетилхолина и серотонина, например экзогенной холинэстеразы, при втором — средств, стимулирующих метаболизм ацетилхолина и серотонина, например холиномиметиков. Положительный эффект и в этом случае оказывает экзогенная холинэстераза. В условиях избытка ацетилхолина холинэстераза проявляет свойства фермента, гидролизующего ацетилхолин, а при дефиците последнего холинэстераза, воздействуя на нервную систему, способствует его усиленному выбросу (В. К. Кулагин, 1969). Эти средства были с успехом использованы в экспериментах, а также в процессе клинических наблюдений (Г. Я. Базаревич, 1971, 1973).

Нами изучено состояние медиаторных систем при остром панкреатите и разлитом перитоните (Г. Я. Базаревич, А. К. Колесников, 1976, С. Г. Григоренко, 1977 и др.). При экспериментальном остром панкреатите у собак через несколько часов после введения специфического раздражителя в главный панкреатический проток и в ткань железы уровень ацетилхолина резко повышался, а активность холинэстеразы падала. К концу первых суток наступала нормализация холинергической реакции крови, к концу 5-х суток она резко снижалась. Если животное выживало, наблюдалась лишь постепенная нормализация холинергической реакции крови. Фазовые изменения претерпевала и серотонинергическая реакция крови. Соответственно этим сдвигам в состоянии медиаторных систем изменялась и легочная вентиляция. В гипертонической фазе заболевания наступало резко выраженное гиперпноэ с развитием газового алкалоза, а в гипотонической — гипопноэ с развитием респираторного ацидоза. В первой фазе болезни усиленная работа аппарата дыхания приводила к значительным энергетическим затратам, что в условиях экстремальных состояний невыгодно для организма, а во второй — нарушения дыхательной функции вызвали развитие гипоксии. Поэтому патогенетически оправданным является применение в первой фазе болезни средств, снижающих уровень ацетилхолина и серотонина в организме (холинэстераза, резерпин), а во второй фазе — применение холиномиметиков и фармакологического серотонина (рис. 1). Выбор средств для коррекции нарушений дыхания при остром панкреатите следует осуществлять исходя из фазы патологического процесса и активности медиаторных систем.

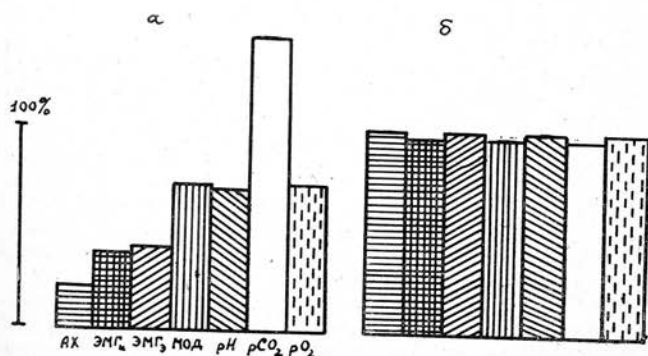


Рис. 1. Показатели холинергической реакции крови, 17-ОКС, электрической активности дыхательных мышц, легочной вентиляции, рН и газов артериальной крови при остром панкреатите у собак на 6-е сутки заболевания до (а) и после введения (б) карбохолина (в процентах к исходным данным, принятым за 100).

Изучение дыхательной функции при экспериментальном перитоните показало, что изменение параметров внешнего дыхания при этой патологии связано, по-видимому, с резким угнетением холинергических процессов и некоторой дезорганизацией во взаимодействии холин- и адренореактивных систем (О. С. Кочнев, 1967; Г. Я. Базаревич, 1969). Для лечения респираторных расстройств при перитоните в эксперименте были с успехом использованы холиномиметические препараты (А. К. Колесников, 1976). Безусловно, лечение шоковых состоя-

ний и патологии брюшной полости должно быть комплексным, но целенаправленное устранение дыхательных расстройств в немалой степени может способствовать успеху лечения в целом.

С точки зрения развития теоретических аспектов физиологической науки значительный интерес представляют наши исследования, направленные на выяснение механизмов саморегуляции в синаптических структурах. В зарубежной и отечественной литературе недостаточно полно освещен вопрос о механизмах модулирующего (регулирующего) влияния на функцию нервно-мышечного синапса различных биологически активных веществ, хотя высказывания о саморегуляции в синаптических аппаратах уже имеются. В своих исследованиях (Г. И. Полетаев, 1974 и др.), выполненных на холоднокровных и теплокровных животных с применением микроэлектродной техники, мы установили, что такие физиологически активные соединения, как норадреналин, адреналин, серотонин, имидазол, гистидин, способные облегчать нервно-мышечную передачу, реализуют единый механизм регуляции функционального состояния мионеврального синапса. Они воздействуют на пресинаптические окончания и увеличивают квантовый состав потенциалов концевой пластинки (ПКП). В основе увеличения квантового состава и амплитуды ПКП при действии этих модуляторов лежит увеличение мобилизации каждого кванта ацетилхолина в процессе ритмической активности и, очевидно, запаса медиатора, доступного к освобождению нервным импульсом. Увеличение вероятности освобождения каждого кванта медиатора под влиянием нервного импульса можно рассматривать как механизм срочного возрастания квантового состава и амплитуды ПКП, что облегчает передачу возбуждения. Усиление мобилизации медиатора способствует надежности передачи за счет стабилизации квантового состава ПКП в процессе ритмической активности синапса. Все эти механизмы способствуют поддержанию гарантийного фактора нервно-мышечной передачи на высоком уровне. Установлено, что возрастание вероятности освобождения квантов ацетилхолина при действии биологически активных веществ возникает, по-видимому, в результате активирования механизма освобождения медиатора.

Исследования позволили также выявить, что физиологически активные вещества, угнетающие нервно-мышечную передачу, воздействуют на синапс через следующие механизмы: 1) пресинаптический — в виде уменьшения квантового состава ПКП, 2) постсинаптический — в форме снижения чувствительности хеморецепторной мембраны к ацетилхолину или в виде снижения возбудимости электрогенной внесинаптической мембраны мышечного волокна. На пресинаптическом уровне реализуется угнетающее действие на синаптическую передачу в мионевральном синапсе ацетилхолина, холина и продуктов распада АТФ, а на постсинаптическом — осуществляется действие холиномиметиков. Наши экспериментальные данные позволяют утверждать, что для улучшения нервно-мышечной передачи возбуждения, в том числе и в клинической практике, нужно использовать вещества, действующие по примеру естественных модуляторов, то есть посредством активирования механизма освобождения медиатора и усиления мобилизации квантов ацетилхолина (пресинаптический механизм). Для угнетения нервно-мышечной передачи применяются только те вещества, которые воздействуют на постсинаптические механизмы (холинолитики), однако более эффективны средства, способные избирательно уменьшать освобождение медиатора нервным импульсом (пресинаптический механизм). В клинической практике подобные вещества могут стать действенной мерой воздействия при искусственном вмешательстве в процесс передачи возбуждения с двигательного нерва на скелетную мышцу. Отсюда представляется важной задача синтеза и последующего использования в клинике средств, способных регулировать механизм нервно-мышечной передачи на пре- и постсинаптическом уровне.

Наши исследования (Е. Е. Никольский, 1974) показали также, что в основе развития мионеврального блока, возникающего при непрямом низкочастотном раздражении скелетной мышцы, лежит снижение амплитуды ПКП, обусловленное уменьшением вероятности освобождения каждого кванта ацетилхолина. Ацетилхолин и холин, накапливающиеся в околосоинаптическом пространстве при ритмической стимуляции, способствуют развитию нервно-мышечного блока, снижая вероятность освобождения каждого кванта медиатора. Это предохраняет двигательные нервные окончания от чрезмерного расхода медиатора, а мышечные волокна — от истощения. Следовательно, развитие феномена утомления в нервно-мышечном аппарате является следствием отрицательных влияний с мышцы на двигательные нервные окончания. В осуществлении этих влияний участвуют химические агенты, образующиеся в мышце в процессе деятельности. В ходе исследований также было выявлено (А. Л. Зе-

филов, 1976 и др.), что в портняжной мышце лягушки, являющейся распространенным объектом физиологических исследований, имеются синапсы трех типов, отличающиеся по квантовому составу ПКП (рис. 2). Первый тип характеризуется высоким составом (более 200 квантов), второй — более низким (100—200 квантов) и третий — очень малой амплитудой и низким квантовым составом ПКП (менее 100 квантов). Функциональная неоднородность синаптических образований в составе «быстрой» скелетной мышцы лягушки связана, по нашим данным, с особенностями нейросекреции медиатора и обусловлена разной вероятностью освобождения каждого кванта ацетилхолина в этих синапсах, которые по-разному реагируют на действие биологически активных агентов. Вещества, облегчающие нервно-мышечную передачу, сильнее влияют на синапсы третьего типа и, наоборот, средства, угнетающие передачу возбуждения в мионевральном синапсе, более

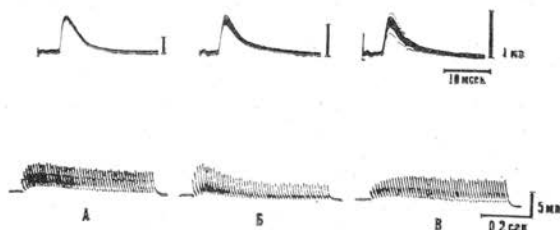


Рис. 2. Нервно-мышечные синапсы трех типов (А, Б, В) в портняжной мышце лягушки, характеризующиеся особенностями секреции квантов ацетилхолина.

Вверху — одиночное раздражение, внизу — ритмическая стимуляция.

эффективны по отношению к синапсам первого типа.

Следовательно, при оценке действия на двигательный аппарат различных фармакологических препаратов, применяемых в клинической практике, необходимо учитывать различия, выявленные между мионевральными синапсами по их функциональному состоянию, и неодинаковое действие биологически активных веществ на синапсы, отличающиеся по величине квантового состава ПКП и динамике амплитуды ПКП при высокочастотной стимуляции.

Таковы основные итоги многолетнего труда коллектива кафедры физиологии Казанского медицинского института по изучению роли медиаторов в регуляции различных физиологических функций. Эти исследования выполнялись в тесном сотрудничестве с представителями клинической медицины. Подобный творческий контакт позволил использовать данные теоретической науки — физиологии для понимания патогенеза некоторых заболеваний и наметить пути коррекции нарушенных физиологических функций с помощью нейрогуморальных средств.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.38:616—08—035

ПОКАЗАНИЯ К ГЕМОСОРБЦИИ

И. Г. Салихов, Ш. А. Мухаметзянов, В. С. Гирфанов,
Д. А. Валимухаметова, В. Г. Чуприн, В. Н. Гапоненко,
Р. И. Туишев, М. С. Ганеев, В. В. Ярбайкин, Ф. Я. Халитов

Кафедра госпитальной терапии № 3 (зав.— проф. Д. А. Валимухаметова) Казанского ордена Трудового Красного знамени медицинского института им. С. В. Курашова, кафедра урологии (зав.— доц. В. С. Гирфанов) Казанского ГИДУВа им. В. И. Ленина, 6-я городская больница (главрач — В. И. Зайцев), 15-я городская больница (главрач — Р. И. Туишев)

В последние годы накоплен определенный опыт детоксикации организма с помощью гемосорбции. Она оказалась эффективной при целом ряде заболеваний и патологических состояний: острых отравлениях, печеночной и почечной недостаточности различной этиологии, механической желтухе, панкреатитах, неориазе, делириозных состояниях, некоторых заболеваниях легких, болезнях соединительной ткани, в гематологической практике.

Однако показания к гемосорбции и методике ее проведения у больных разных групп еще окончательно не уточнены. Это позволяет нам поделиться опытом лечения