

THE RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY

РУССКИЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА



РЕДАКЦИЯ:

Веселкин, Н. В., Кекчеев, К. Х., Лихачев, А. А., Орбели, Л. А.,
Савич, В. В., Салазкин, С. С., Шатерников, М. Н.

Почетный редактор Иван Петрович ПАВЛОВ

Ответственный редактор А. А. ЛИХАЧЕВ

Секретарь С. И. ЛЕБЕДИНСКАЯ

ТОМ XIV, ВЫПУСК 4 — 6



СЕКТОР НАУКИ НАРКОМПРОСА Р. С. Ф. С. Р.
ГОСУДАРСТВЕННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
ЛЕНИНГРАД 1931 МОСКВА

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
С. В. Цыганов. О взаимодействии ионов магния и ионов натрия, калия и аммония. Сообщ. 4	121
С. В. Цыганов. К вопросу о действии магниезальных солей. Сообщ. 5. О взаимодействии ионов магния и ионов кальция, стронция и бария	129
А. К. Сангайло. К вопросу о механизме действия иприта. Сообщ. 1. Действие иприта на изолированное сердце	137
Д. И. Занчевский. Изолированная грудная клетка. Модификация сердечно-легочного препарата Е. Старлина.	147
Д. И. Занчевский, О. Д. Гаске, Ю. Т. Малеванная. Предварительные наблюдения над модификацией сердечно-легочного препарата Старлинга. Опыт с закрытой грудной клеткой	154
Г. Д. Образцов, Е. Т. Минкер-Богданова, М. Н. Каллиникова. Материалы к физиологии межлужного обмена при сахарном уколе Клод-Бернара	158
Н. С. Харченко. К вопросу о фармакологии <i>Xeranthemum apium</i>	163
Н. П. Говоров. К вопросу о влиянии Cardiazol'я на периферическую сосудистую систему крупного рогатого скота	169
Н. П. Говоров, В. К. Мурзаев. К вопросу о бактерицидных свойствах риваноля. Б. С. Сентюрин. О влиянии ионов синильной кислоты на секрецию и возбудимость изолированного надпочечника	175
Б. С. Сентюрин. О разрушении адреналина изолированными органами	183
С. И. Винокуров, С. Ф. Эпштейн. Влияние препаратов щитовидной железы на некоторые биохимические изменения в мышцах и печени у аксолотлей.	189
С. И. Винокуров, С. Ф. Эпштейн. Влияние адреналина на некоторые фосфорные соединения в мышцах	195
М. И. Граменицкий. О взаимодействии нервных и химических влияний на изолированное сердце лягушки	200
Г. Д. Образцов, Е. Т. Минкер-Богданова, М. Н. Каллиникова. Материалы к физиологии межлужного обмена при сахарном уколе Клод-Бернара. Сообщ. II. Сахар и амилаза крови	204
Г. Д. Образцов, Е. Т. Минкер-Богданова, М. Н. Каллиникова. Материалы к физиологии межлужного обмена при сахарном уколе Клод-Бернара. Сообщ. III. Липонды крови	219
П. Н. Веселкин. О выходе краски trypanblau из сосудов при экспериментальной цинге и недоодеании	231
Ю. П. Федотов. О сосудодвигателях легких лягушки	241
А. Ф. Корякина, А. Н. Крестовников. О количественных соотношениях молочной кислоты в поте и белка в моче при мышечной работе	248
В. М. Веселкина. Влияет ли адреналин на вхождение и на выход из мышцы ионов молочной кислоты	257
А. А. Гинзбург. Влияние инсулина на вазомоторные свойства крови	263
А. И. Мохначева. Влияние трикрезола и хлорэтана на сосудостягивающие свойства адреналина	268
В. С. Ильин, В. В. Тихальская. О влиянии углекислоты и задушения на выход ионов фосфорной кислоты из мышц	276
В. С. Ильин, В. В. Тихальская. О выходе ионов фосфорной кислоты из покоящейся и работающей мышцы	284
М. Л. Меерович. Образование условных рефлексов у человека под действием фармакологических веществ	289
О. Манойлова, Н. Уточникова, А. Гордон. Углеводофосфорный обмен и влияние на него некоторых гормонов	296
О. Ф. Чистович. Изменение содержания калия и кальция в сыворотке крови лягушки при различной температуре и возбуждающих центральную нервную систему ядах.	309
	320

П-1



К ВОПРОСУ О ДЕЙСТВИИ МАГНЕЗИАЛЬНЫХ СОЛЕЙ

Сообщение 4. О взаимодействии ионов магния и ионов натрия, калия и аммония

С. В. Цыганов

Из фармакологической лаборатории Одесского государственного мединститута

В то время как вопросу о взаимоотношении ионов магния и других одновалентных катионов на отдельных объектах и изолированных органах посвящено достаточное число работ, вопрос о взаимодействии этих катионов на целых животных является почти еще не изученным. По этому поводу в доступной нам литературе оказалась только одна статья, появившаяся, кстати сказать, тогда, когда наша работа была уже закончена. Гиршфельдер, Артур, Енебоэ и Парзус [Hirschfelder, Arthur, Eneboe, Parsus (1)]. А между тем изучение взаимодействия отдельных катионов на целом животном может представить известный как теоретический, так и практический интерес в виду того, что в живом организме отдельные системы обычно реагируют строго координированно, давая известную общую реакцию на тот или иной вводимый чуждый агент.

Таким образом изучение соотношения отдельных ионов на целом животном может способствовать выяснению действия этих координированных защитных реакций организма и до известной степени помочь изучению точек приложения отдельных ионов, дополняя таким образом наши данные, полученные на отдельных живых объектах и изолированных органах. В практическом отношении это имеет интерес при изучении вопроса о патогенезе и лечении некоторых дискразий солевого обмена, в частности это, например, касается ионов магния и аммония.

Опыты наши ставились на белых крысах собственной выводки, от родителей полученных из-за границы, свежих, не бывших под опытами. Первоначально обычно ставилось несколько опытов с солью какого-нибудь катиона, так как данных о действии их на белых крыс в литературе мы не нашли, да и все равно полагаться на данные других авторов не приходилось, принимая во внимание индивидуальные особенности породы крыс, их питание и проч. Затем установив действие испытуемого вещества, мы вводили его крысе под кожу одного бедра и одновременно магнезию в виде сернокислой соли (в расчете на безводную) под кожу другого бедра. При этом каждый раз ставились параллельно и контрольные опыты с одной магнезией, которые в работе не приводятся из-за экономии места. Таких опытов с магнезией для этой и других наших работ было поставлено на белых крысах около 80, с разными дозами и концентрациями. Результаты опытов о действии сернокислой магнезии на белых крыс приведены нами в первом нашем сообщении [Цыганов (12)].

Магнезия вводилась в зависимости от дозы в виде 5—10% раствора. Препараты солей были фирмы Kahlbaum, химически чистые.

1. Сернокислая магнезия и хлористый натрий

В отношении отдельных объектов из литературы известно, что ионы Mg могут иногда обезвреживать токсическое действие ионов натрия. Так, на коллоидах Фен [Fenn (2)], на клеточных мембранах Котте [Kotte (3)], на некоторых растительных объектах О. Лев [O. Loew (4)], на яйцах рыб Леб [Loeb (5)], на отрезках кишечника Мэк Кэлюм [Mac Callum (6)] на поперечно-полосатых мышцах Майнес [Mines (7)] — ионы магния действуют как антагонисты ионам натрия. По Гиршфельдер, Артур, Енебоэ и Парзус ионы натрия только в незначительной степени и не вполне ослабляют Mg-наркоз.

В наших опытах приходилось учитывать и то обстоятельство, что NaCl вводился в гипертоническом растворе; следовательно, нужно было считаться и с осмотическим влиянием раствора NaCl, а потому и были поставлены предварительно опыты с введением одного раствора NaCl. Введение NaCl под кожу в 5% растворе в дозе 1,0 на 1 кг вызывало незначительное учащение дыхания и диурез, а при дозе 2,0 на 1 кг, кроме того, было еще некоторое общее возбуждение животного, что зависело, вероятно, от солевого действия 5% NaCl.

Опыт № 3. 15/V. Белая крыса, самец. Вес 60,0, дыхание 92. 10 час. 53 мин.—Под кожу бедра введено 0,12 NaCl (2,0 на 1 кг) в 5% растворе. Во время впрыскивания пищит (болезненно) 11 час. 5 мин.—Дыхание 120, слегка возбуждена, беспокойно бегают. 11 час. 10 мин.—Успокоилась, дыхание 120, обильно мочится. 11 час. 25 мин.—St. idem. мочится. 11 час. 50 мин.—Дыхание 120, мочится. 2 часа.—Дыхание 88, в остальном нормальна.

ТАБЛИЦА 1

Белые крысы. *Natrium chloratum*

№ опыта	Время	Вес	Пол	NaCl на 1 кг	Дыхание до опыта	Макс. измен. дыхания	Симптомы	Результат	Примечания
1	6/V	85,0	♀	1,0	85	100	Учащение дыхания, усиленное отделение мочи	Выжила	NaCl в 5% растворе под кожу бедра
2	14/V	95,0	♂	1,0	90	108	То же самое	„	
3	15/V	60,0	♂	2,0	92	120	То же самое, слегка возбуждена	„	

При введении одновременно в разные места $MgSO_4$ и NaCl наблюдалась как в качественном, так и в количественном отношении обычная для этих доз картина магниального наркоза. Получалось впечатление, что ионы Na, вводимые одновременно с ионами Mg, совершенно не влияли друг на друга. Солевое возбуждающее действие 5% раствора NaCl также не влияло на течение магниального наркоза, совершенно маскируясь последним.

Опыт № 6. 14/V. Б. крыса, самка. Вес 80,0, дыхание 96. 10 час. 46 мин.—Под кожу бедра NaCl 0,08 (1,0 на 1 кг) в 5% растворе. При впрыскивании пищит. 10 час. 46,5 мин.—Под кожу другого бедра $MgSO_4$ 0,08 (1,0 на 1 кг) в 10% растворе. Впрыскивание переносит спокойно. 10 час. 50 мин.—Прилегла к тарелке головой, мышны

вялы. 10 час. 55 мин.—Дыхание 44, лежит, мышцы расслаблены. 11 час. 10 мин.—Рефлексы очень слабы, обильно мочится. 11 час. 25 мин.—Встает. 11 час. 50 мин.—Дыхание 64, рефлексы лучше, мочится. 12 час. 25 мин.—Села. 12 час. 30 мин.—Дыхание 68, общая вялость, голова опущена, похолодание тела. 1 час 15 мин.—Дыхание 80, легкая вялость мышц. 1 час. 45 мин.—Дыхание 94, в остальном нормальна.

ТАБЛИЦА 2

Белые крысы. *Natrium chloratum* и *MgSO₄*

№ опыта	Время	Вес	Пол	NaCl на 1 кг	MgSO ₄ на 1 кг	Дыхание до опыта	Максим. изменен. дыхания	Симптомы	Результат	Примечания
4	6/V	75,0	♂	0,5	1,0	72	40	Лежит 1 час. 10 мин., рефлексы ослаблены, усиленное отделение мочи.	Выжила	NaCl в 5% растворе, MgSO ₄ в 10% растворе подкожно в разные места тела одновременно.
5	6/V	73,0	♂	0,5	1,0	76	48	Лежит 40 минут, рефлексы ослаблены, усиленное отделение мочи.	Выжила	
6	14/V	80,0	♀	1,0	1,0	96	44	Лежит 1 час. 30 мин., рефлексы очень слабы, похолодание тела, усиленное отделение мочи.	Выжила	
7	15/V	95,0	♂	2,0	1,0	100	16	Лежит 1 час. 17 мин., отсутствие рефлексов, резкое ослабление дыхания.	Выжила	
8	15/V	110,0	♀	0,2	1,0	100	28	Лежит 35 мин., рефлексы ослаблены, усиленное отделение мочи.	Выжила	
9	15/V	75,0	♀	1,0	1,2	100	24	Лежит 1 час. 55 мин., резкое ослабление рефлексов, обильное отделение мочи.	Выжила	
10	14/V	80,0	♀	1,0	0,8	92	62	Лежит 58 мин., ослабление рефлексов.	Выжила	
11	14/V	80,0	♀	1,0	0,6	80	44	Общая вялость, не лежала, усиленное отделение мочи.	Выжила	

II. Серноокислая магнезия и хлористый калий

Взаимоотношения между ионами Mg и K изучены сравнительно очень мало. В литературе имеются указания на то, что в некоторых случаях Mg может обезвредить ядовитое действие ионов калия. Так, Гебёр [Höber (8)] нашел это на некоторых растительных объектах на мышцах и на сердце. Чемберс [Chambers (9)] обнаружил на яйцах морских ежей, что *MgCl₂* и *KCl* влияют антагонистически как на поверхностный слой протоплазмы, так и на самую протоплазму.

плазму. По Гиршфельдер, Артур, Енебоэ и Парзус (1) на кроликах наркоз, вызванный $MgSO_4$ (интравенозно), значительно ослабляется при последующем введении раствора KCl .

В наших опытах при введении крысам подкожно KCl в дозах от 0,25—2,0 на 1 кг веса наблюдалось легкое общее возбуждение и учащение дыхания, что зависело, с одной стороны, от солевого действия раствора KCl , а с другой — вызывалось рефлекторно ионами K , которые влияют раздражающе на окончания чувствительных нервов. При впрыскивании раствора KCl под кожу крыса всегда пищала от боли. Возможно, что при введении большой дозы KCl были и некоторые изменения со стороны деятельности сердца, но обнаружить таковые у крысы технически было трудно.

Опыт № 13. 1/VII. Б. крыса, самка. Вес 130,0, дыхание 96. 11 час. 59 мин. — Под кожу бедра 0,065 KCl (0,5 на 1 кг веса) в 10% растворе. Во время впрыскивания пищит. 12 час. 10 мин. — Дыхание 98, в остальном норма. 12 час. 40 мин. — Дыхание 120, в остальном норма. 1 час. — Дыхание 120. 1 час. 30 мин. — Дыхание 104, в остальном норма. Выжила.

ТАБЛИЦА 3

Белые крысы. *Kalium chloratum*

№ опыта	Время	Вес	Пол	KCl на 1 кг.	Дыхание до опыта	Максим. изменение дыхания	Симптомы	Результат	Примечание
12	12/VII	240,0	♀	0,25	76	100	Кроме учащения дыхания никаких особых симптомов не было	Выжила	КCl под кожу в 10% растворе
13	1/VII	130,0	♀	0,5	96	120	Легкое общее возбуждение	Выжила	
14	2/VII	145,0	♂	1,0	120	100	То же, что и у предыдущей	Выжила	
15	3/VII	125,0	♀	2,0	124	120	То же	Выжила	

При введении одновременно под кожу в разные места тела $MgSO_4$, и KCl в 10% растворах оказалось, что угнетающее действие магнезии в большинстве случаев понижалось как качественно в смысле глубины наркоза, так и количественно в смысле продолжительности. Правда, это наблюдалось не всегда и не в одинаковой степени, что возможно, объясняется неодинаковой чувствительностью крыс или условиями всасывания. Это ослабление было при соотношении $MgSO_4$ и KCl —1:0,5—1. При меньших дозах KCl (0,25 на 1 кг) такого ослабления не было, при больших (2,0 на 1 кг) в двух случаях из четырех животные погибли. Причиной смерти была остановка сердца в диастоле. Возможно, что диастолическое действие ионов калия и магния суммировалось, что тогда противоречило бы упомянутым раньше опытам Гебера. Во всяком случае взаимоотношение ионов K и Mg на сердце требует дальнейших экспериментальных исследований. Полученные данные согласуются с результатами опытов Гиршфельдера и др., полученными на кроликах,

Опыт № 20. 18/VII. Б. крыса, самец. Вес 340,0, дыхание 88. 12 час. 57 мин. — Под кожу бедра введено 0,17 KCl (0,5 на 1 кг) в 10% растворе. 12 час. 57,5 мин. — Под кожу другого бедра 0,34 $MgSO_4$ (1,0 на 1 кг) в 10% растворе. 1 час. 10 мин. — Общая вялость, головой прилегла к тарелке. 1 час. 20 мин. — Лежит на боку, рефлексы ослаблены, дыхание 80. 1 час. 30 мин. — Перевернулась, дыхание 80. 2 часа. — Дыхание 84. Легкая вялость. 2 часа 45 мин. — Дыхание 88, в остальном нормальна. Выжила.

ТАБЛИЦА 4

Белые крысы. *Magnesium sulfuricum* и *Kalium chloratum*

№ опыта	Время	Вес	Пол	MgSO ₄ на 1 кг	KCl на 1 кг	Дыхание до опыта	Максим. изменение дыхания	Симптомы	Результат	Примечание
16	12/VII	220,0	♀	0,8	0,25	100	200	Лежала 48 минут, рефлексы abs, оправилась	Выжила	MgSO ₄ и KCl в 10% растворах под кожу бедер в разные места одновременно
17	18/VII	275,0	♀	1,0	0,25	88	32	Лежала 1 час 5 минут, рефлексы abs, оправилась.	Выжила	
18	12/VII	290,0	♂	1,0	0,25	80	24	Лежала 1 час 50 минут, рефлексы abs, оправилась	Выжила	
19	1/VII	140,0	♂	0,5	0,5	124	80	Небольшая вялость мышц, не лежала	Выжила	
20	18/VII	340,0	♂	1,0	0,5	88	80	Лежала 10 минут, рефлексы понижены	Выжила	
21	2/VII	145,0	♂	0,8	1,0	120	24	Лежала 1 час 15 минут, рефлексы понижены	Выжила	
22	5/VII	140,0	♂	0,8	1,0	120	32	Лежала 22 минуты, рефлексы понижены, обильно мочится	Выжила	
23	16/VII	210,0	♂	1,0	1,0	80	72—104	Не лежала, кроме учащения дыхания в конце опыта ничего особенного не наблюдалось	Выжила	
24	16/VII	225,0	♂	1,0	1,0	80	78—84	То же, что и у предыдущей	Выжила	
25	19/VII	130,0	♀	1,0	1,0	120	80	Лежала 18 минут, ослабление рефлексов, обильное мочеотделение	Выжила	
26	19/VII	130,0	♀	1,0	1,0	92	18	Лежала 1 час. 15 мин., ослабление рефлексов, обильное мочеотделение	Выжила	
27	3/VII	125,0	♂	0,5	2,0	128	72	Небольшая вялость мышц, не лежала	Выжила	
28	6/VII	120,0	♂	0,8	2,0	100	124—44	Лежала 25 минут, оправилась, затем через 3 часа 25 мин. смерть от остановки сердца (в диастоле)	Mors	
29	16/VII	135,0	♀	1,0	2,0	72	9	Лежала 1 час 55 минут, оправилась. На другой день смерть	Mors	
20	16/VII	160,0	♀	1,0	2,0	120	20	Лежала 1 час 10 мин., рефлексы ослаблены, обильно мочится, оправилась	Выжила	

III. Сернокислая магnezия и хлористый аммоний

Изучение взаимоотношения между ионами магния и аммония интересно по многим соображениям. Выделение магнезии из организма происходит в виде фосфорнокислой аммонийно-магнезимальной соли. Следовательно, соли аммония могут быть в организме некоторым образом реактивом на магний. Так Гюртле [Hürtle (10)], действуя на мышцу аммиаком, нашел в ней после прекращения фибриллярных сокращений кристаллическое вещество, оказавшееся по Аренсу $MgNH_4PO_4 + 6H_2O$. Физиологическая динамика магнезимальных солей и аммония противоположна. Можно поэтому ожидать, что между ними существует известный антагонизм действия, интересный и с те-

рапевтической точки зрения. Основываясь на опытах Гюртле и своих наблюдениях, Правдич-Неминский полагает, что эти соображения могут быть положены в основу лечения азотемической уремии (аммиачной формы). Именно возвращая организму магний, можно купировать или уменьшить силу уремических явлений, а также и оказать помощь организму в случаях накопления аммиака в крови в избыточном количестве, превышающем защитные способности организма, напр. при сахарном мочеизнурении, некоторых болезнях печени и проч. [Правдич-Неминский (11)]. По Гиршфельдеру, Артуру, Енебоэ, Парзус (1), в опытах на кроликах, NH_4Cl не оказывал никакого улучшения при магниальном наркозе, животные умирали в судорогах.

При подкожном введении крысам хлористого аммония наблюдалось общее возбуждение животного, характеризующееся беспокойством, напряжение мышц, тонические судороги и припадки тетануса рефлекторного характера. Кроме того, было усиление секреции слезистых, учащение дыхания, одышка. Период возбуждения, нервной системы сменялся периодом угнетения, и при больших дозах наступала смерть с остановки дыхания. Дозы 0,8 на 1 кг веса в половине случаев были смертельны. При вскрытии можно было всегда наблюдать сильную гиперемию легких и печени.

Опыт № 37 28/XII. Б. крыса, самка. Вес 125,0, дыхание 100. 11 час. 29 мин.—Под кожу бедра введено 0,1 NH_4Cl в 4% растворе (0,8 на 1 кг веса). 11 час. 37 мин.—Судороги, дыхание 120, мышцы напряжены. 11 час. 39 мин.—При дотрагивании сильный тетанус 15 секунд, после чего судорожное дыхание, глаза побледили, прострация, лежит неподвижно на боку. 11 час. 45 мин.—При прикосновении тетанус средней сте-

ТАБЛИЦА 5

Белые крысы. *Ammonium chloratum*

№ опыты	Время	Вес	Пол	NH_4Cl на 1 кг	Дыхание до опыта	Максим. изменение дыхания	Симптомы	Результат	Примечание
31	21/XII	80,0	♂	0,2	112	120—88	Общее возбуждение, напряжение мышц, экзофталм	Выжила	NH ₄ Cl в 4% растворе под кожу бедра
32	24/XII	165,0	♂	0,4	120	140	То же, что и у предыдущей	Выжила	
33	29/XII	140,0	♂	0,6	88	100—60	Общее напряжение мышц, судороги, после которых лежит, роговичн. рефлексы abs, судорожное дыхание	Выжила	
34	27/XII	140,0	♂	0,8	100	44	То же, что в предыдущем опыте, рвотные движения, кровотечение из носа, судороги, тетанус—20 секунд, после чего смерть	Mors 44 мин.	
35	31/XII	130,0	♀	0,8	88	146—88	Общее напряжение мышц, судороги, оправилась	Выжила	
36	2/I	130,0	♂	0,8	104	108—60	То же, что и в предыдущем опыте	Выжила	
37	28/XII	125,0	♀	0,8	100	120—4	Общее напряжение мышц, тетанус, затем прострация, остановка дыхания, смерть	Mors 2 часа 16 мин.	

пени 10 секунд, дыхание 16 судорожное. 11 час. 55 мин. — Слабый тетанус 10 секунд. 12 час. 10 мин. — Дыхание 12, глаза бледны, полная прострация, рефлексы abs, усиленное отделение слез, 12 час. 30 мин. — Дыхание 4—5, сокращения сердца очень слабы. 1 час. 45 мин. — Смерть от остановки дыхания. Вскрытие: сердце в среднем положении, кровь темно-вишневого цвета, общее полнокровие внутренних органов, особенно легких и печени, которая несколько увеличена.

При введении NH_4Cl и MgSO_4 одновременно в разные места первый период действия NH_4Cl при достаточных дозах магнeзии исчезает. MgSO_4 может явиться по отношению солей аммония антагонистом, но только в известных пределах касательно дозировки (оп. 43). Меньшие дозы MgSO_4 не могут предупредить возбуждения (оп. 41, 42). Хлористый же аммоний не является антагонистом магниeзальных солей даже в первом периоде своего действия. Во втором же периоде (угнетения) он является синергистом угнетающего действия ионов магния (оп. 44, 45). При этом угнетающий эффект магния и аммония суммируются как в отношении спинного, так и продолговатого мозга (дыхание). Между солями магния и аммония имеется таким образом прямой антагонизм, но нет обратного. Все это вместе взятое дает мало утешительных перспектив касательно терапевтического применения магниeзальных солей при отравлении организма солями аммония.

Опыт № 44. 27/XII 1929. Б. крыса, самец. Вес 120,0*, дыхание 88. 12 час. 18 мин. — Под кожу бедра 0,096 NH_4Cl (0,8 на 1 кг) в 4% растворе. 12 час. 18,5 мин. — Под кожу другого бедра 0,84 MgSO_4 (0,7 на 1 кг) в 10% растворе. 12 час. 25 мин. — Дыхание 88, в остальном норма. 12 час. 30 мин. — Дыхание 72, сильное ослабление мышечного тонуса. 12 час. 35 мин. — Дыхание 28, глубокое, лежит на боку, не встает, рефлексы

ТАБЛИЦА 6

Белые крысы. *Magnesium sulfuricum* и *Ammonium chloratum*

№ опыта	Время	Вес	Пол	NH_4Cl на 1 кг	MgSO_4 на 1 кг	Дыхание до опыта	Максим. изменение дыхания	Симптомы	Результат	Примечание
38	21/XII	160,0	♂	0,2	0,5	108	44	Ослабление тонуса мышц, ослабление рефлексов, лежит 20 минут	Выжила	MgSO ₄ в 10% растворе, NH ₄ Cl в 4% растворе в разные места одновременно
39	24 XII	175,0	♂	0,4	0,7	108	24	Прострация, отсутствие рефлексов, лежит 2 часа 20 минут, оправилась	Выжила	
40	29/XII	130,0	♂	0,6	0,3	88	52	Очень легкое непродолжительное возбуждение	Выжила	
41	31/XII	170,0	♂	0,8	0,3	120	60	Общее угнетение, легкой степени, затем легкое напряжение мышц	Выжила	
42	2/1	155,0	♂	0,8	0,3	100	36	Возбуждение, судороги, тетанус 15 секунд, затем прострация, остановка дыхания, смерть	Mors 1 час 52 мин.	
43	28/XII	125,0	♀	0,8	0,5	80	104—60	Ослабление мышц, одышка, не ложилась, оправилась	Выжила	
44	27/XII	120,0	♂	0,8	0,7	88	4	Одышка, прострация, отсутствие рефлексов, остановка дыхания, смерть	Mors 3 часа 42 мин.	
45	28/XII	125,0	♀	0,8	0,8	96	8	То же, что и у предыдущей, смерть через 2 часа	Mors 2 часа	

слабы, сердцебиения 160, правильны, сильны. 12 час. 40 мин.—Дыхание 28, одышка, рефлексы abs, общая прострация. 1 час.—Дыхание 16, общее состояние то же. 2 часа.—Дыхание 6, puls 100, прострация. 3 часа.—Состояние то же, дыхание 4, поверхностное. 4 часа.—Смерть при остановке дыхания. Вскрытие. Желудочки сердца в систоле, кровь темная, легкие темно-красного цвета, увеличены печень велика, темно-красного цвета, переполнена кровью.

Выводы

1. Ионы натрия, вводимые подкожно белым крысам одновременно с ионами магния в разные места тела, не влияют существенно на течение магниального наркоза.

2. Ионы калия при тех же условиях несколько ослабляют магниальный наркоз, но вредное диастолическое действие ионов Mg и K на сердце суммируются, что дает иногда смерть животных.

3. Ионы магния в пределах известных доз являются прямыми антагонистами возбуждающему действию ионов аммония. Обратной зависимости не наблюдается. Противоположные результаты, полученные Гиршфельдером с сотрудниками, объясняются тем, что последние работали со слишком большими дозами NH_4Cl . Во втором периоде действия аммония (угнетающем) влияние ионов аммония и магния суммируются.

Поступило в редакцию
10 февраля 1931 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hirschfelder, H. D. Arthur, I. Eneboe and Parsus. Proc. Soc. exper. Biol. a. Medic. 26, 258. 1928.—2. Fenn. Цит. по Heffer's Handb. d. exp. Pharmacol. B. III. H. 1. S. 217. 1927.—3. Kotte. Ibid. S. 218.—4. Loew, O. Ibid. S. 229.—Loeb. Bioch. Zeitschr. B. 47. S. 127. 1912.—6. Mac Callum. Amer. journ. of physiol. 17. 15. 1906.—7. Mines. Цит. по Reichel u. Spiro в Bethe's Handb. d. norm. u. path. Physiol. Bd. I. S. 518.—8. Höber. R. Heffer's Handb. d. exp. Pharmacol. B. III. H. 1. S. 229 u. 265.—9. Chambers R. Amer. journ. of Physiol. 72, 210, 1925.—10. Hürtle. Цит. по Правдич-Неминскому см. № 11. Правдич-Неминский. Врач. Дело. № 8—9, стр. 382. 1924.—12. Цыганов, С. Русск. физиол. журнал т. XII, № 3. 1929.

ÜBER DIE WECHSELWIRKUNG ZWISCHEN MAGNESIUM-IONEN UND NATRIUM-KALIUM, SO WIE AMMONIUM-IONEN

von S. Ziganow

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium des Staatlichen Medizinischen Instituts in Odessa

An weissen Ratten angestellte Versuche haben gezeigt, dass Natrium-Ionen an verschiedenen Stellen gleichzeitig unter die Haut gespritzt, keinen wesentlichen Einfluss auf den Verlauf der Magnesiumnarkose ausüben.

Die Kalium-Ionen schwächen unter denselben Bedingungen die Magnesium-Narkose etwas ab, es summieren sich jedoch die schädlichen diastolischen Wirkungen der Magnesium- und der Kalium-Ionen auf das Herz, was bisweilen den Tod der Tiere herbeiführt.

Die Magnesium-Ionen erscheinen in den Grenzen gewisser Dosen als direkte Antagonisten der Reizwirkung der Ammonium-Ionen. Ein umgekehrtes Verhältnis wird nicht beobachtet. Dass Hirschfelder und Mitarbeiter entgegengesetzte Resultate erhielten, lässt sich dadurch erklären, dass sie mit zu grossen Chlorammoniumdosen arbeiteten. In der zweiten deprimierenden Periode der Ammoniumwirkung summiert sich der Einfluss der Magnesium und Ammonium-Ionen.

К ВОПРОСУ О ДЕЙСТВИИ МАГНЕЗИАЛЬНЫХ СОЛЕЙ

Сообщение 5. О взаимодействии ионов магния и ионов кальция, стронция и бария

С. В. Цыганов

Из фармакологической лаборатории Одесского государственного мединститута

В предыдущем сообщении мы разобрали вопрос о взаимодействии ионов магния и некоторых одновалентных катионов, в настоящем мы поставили своей задачей еще раз проверить на крысах классические опыты Мельцера о влиянии ионов кальция и стронция на течение магниезального наркоза, дополнив их также и опытами относительно бария, влияние ионов которого на течение магниезального наркоза пока еще никем не изучалось, по крайней мере судя по доступной нам литературе.

Методика опытов была такая же, как и в предыдущем сообщении. Препараты $MgSO_4$, $MgCl_2$, $CaCl_2$, $Sr(NO_3)_2$ и $BaCl_2$ были все химически чистые, фирмы Kahlbaum. Расчет делается всюду на чистые соли без кристаллизационной воды.

1. Сернокислая магнезия и хлористый кальций.

Уже давно известно, что ионы Са и Mg являются между собою физиологическими антагонистами, причем в основе этого повидимому лежит элементарное действие этих ионов на биокolloиды. Вихман и Фен [Wiechmann (1), Fenn (2)] показали антагонизм Са и Mg на коллоидах, Нейшлос [Neuschloss (3)] на золях лецитина, Чемберс [Chambers (4)] на набухание и сморщивание протоплазмы, О. Лев [O. Loew (5)] на некоторых растительных объектах, Гринев (6) относительно подвижности микробов, Леб и Гис [Loeb u. Gies (7)] на яйцах Fundulus, Котте [Kotte (8)] на клеточных мембранах, Гамбургер и Хаан [Hamburger u. Naan (9)] в отношении фагоцитарной деятельности лейкоцитов, Вихман [Wiechmann (10)] и Дрейер [Dreyer (11)] — сердца, Вихман — желудка и кишок, Тренделенбург [Trendelenburg (12)] — мускулатуры бронхов, Вихман, Руссецкий (13) и Мельцер [Meltzer (14)] — относительно мышц, Гамбургер и Бринкман [Brinkmann (15)] — диуретического действия, Турбина (16) — центра n. Vagi, Николаев (17) — секреции слюны. В некоторых однако случаях Са и Mg ведут себя как синергисты и могут повидимому частично заменять друг друга. Так, Са и Mg одинаково вызывают понижение температуры у животных [Шютц [Schütz (18)], одинаково влияют на секрецию адреналина надпочечниками [Кузнецов (19)], оба понижают возбудимость мышц от физостигмина, свертывают кровь после Са осаждающих солей [Жозеф (Joseph) (20), Леви (Loewi) (21) Штаркенштейн (Starkenstein) (22)].

Для нас особенно важны опыты Мельцера (Meltzer), показавшего, что магниезиальный наркоз, может быть быстро, со скоростью, свойственной ионным реакциям, прерван солями кальция.

Наши опыты, являющиеся повторением таковых Мельцера, хотя и над другими животными, были произведены главным образом для сравнения действия ионов кальция с действием других двухвалентных катионов при прочих равных условиях.

Поставленные опыты приведены в таблице 1 и 2. Отдельных протоколов опытов мы не приводим из-за экономии места, так как они в виду вышеупомянутого особого интереса представить не могут. Из опытов видно, что даже при очень больших дозах $MgSO_4$, кальций, вводимый одновременно под кожу в разные места, является полным физиологическим антагонистом магния, что вполне подтверждает

ТАБЛИЦА 1
Белые крысы. Calcium chloratum

№ опыта	Время	Вес	Пол	CaCl ₂ на 1 кг	Дыхание до опыта	Максим. измен. дыхания	Симптомы	Результат	Примечания
1	1/III	140,0	♂	1,0	84	80	Легкое возбуждение и напряжение мышц	Выжила	CaCl ₂ под кожу бедра в 10% растворе
2	2/III	120,0	♀	1,0	92	96	То же	"	
3	3/III	100,0	♂	0,5	102	90	Легкое возбуждение	"	

ТАБЛИЦА 2
Белые крысы. Calcium chloratum и MgSO₄

№ опыта	Время	Вес	Пол	CaCl ₂ на 1 кг	MgSO ₄ на 1 кг	Дыхан. до опыта	Максим. измен. дыхания	Симптомы	Результат	Примечания
4	3/III	100,0	♀	0,5	0,6	100	72	Легкая вялость, не лежала	Выжила	CaCl ₂ и MgSO ₄ одновременно под кожу в разные места в 10 % растворе
5	4/III	115,0	♀	0,6	0,7	112	88	Легкая вялость, почти нормальна	"	
6	5/III	115,0	♀	0,6	0,7	112	84	То же	"	
7	5/III	115,0	♀	0,8	0,8	100	96	То же	"	
8	7/III	220,0	♀	1,0	1,0	104	84	То же	"	
9	8/III	220,0	♀	1,0	1,0	104	60	То же	"	
10	8/III	180,0	♀	1,0	1,2	108	52	То же	"	
11	9/III	180,0	♀	1,0	1,2	108	80	То же	"	
12	9/III	205,0	♀	1,0	1,2	—	—	До введения кальция лежит 30 м. после — 20 минут	"	
										CaCl ₂ через 50 минут после MgSO ₄
13	11/III	220,0	♂	1,0	1,5	80	56	Лежит 8 минут		CaCl ₂ и MgSO ₄ одновременно

данные Мельцера. При подкожном введении хлористого кальция на месте впрыскивания всегда наблюдались последующие некрозы кожи, которые были и тогда когда помимо Са вводился и Mg. На это местное действие кальциевых солей магнезия влияния не оказывала.

II. Сернокислая магнезия и азотнокислый стронций

Вопрос о взаимоотношении ионов магния и стронция сравнительно мало изучен. Опыты на отдельных изолированных органах показали, что стронций является антагонистом кальция по отношению к мышечным элементам сердца, мускулатуры бронхов и поперечнополосатых мышц (Вихман, Тренделенбург). Мельцер нашел, что магниальный наркоз не может быть прерван солями стронция. Наши опыты в этом отношении являются повторением таковых Мельцера, но на крысах. Повторение их является желательным по тем соображениям, что опыты Мельцера являются единственными в этом роде и никем подтверждены не были.

При контрольных опытах с подкожным введением крысам соли стронция оказалось, что сами по себе соли стронция являются довольно индифферентными для организма по сравнению, например, с солями магния или бария. Доза в 1,2 на 1 кг веса действовала крайне слабо, вызывая незначительное общее возбуждение животного, учащение дыхания и усиление мочеотделения, что зависело, возможно, от солевого действия введенного раствора. Так же, как и кальций, стронций давал на месте впрыскивания последующие сухие некрозы кожи и подкожной клетчатки.

Опыт № 15. 9/V. Белая крыса, самец. Вес 325,0, дыхание 80.

12 час. 29 мин.—Под кожу бедра *Strontii nitrici* 0,38 (1,2 на 1 кг) в 10% растворе.
12 час. 35 мин.—Дыхание 80, в остальном норма. 12 час. 45 мин.—Слегка возбуждена, дыхание 120. 1 час 10 мин.—Возбуждение меньше, обильно мочится, дыхание 120.
1 час 30 мин.—Дыхание 100, в остальном норма. 3 часа.—Норма, выжила.

ТАБЛИЦА 3

Белые крысы. *Strontium nitricum*

№ опыта	Время	Вес	Пол	Sr (NO ₃) ₂ на 1 кг	Дыхание до опыта	Максим. измен. дыхания	Симптомы	Результат	Примечания
14	8/IV	100,0	♀	1,0	112	120	Небольшое учащение дыхания, усиленное мочеотделение.	Выжила	Sr(NO ₃) ₂ под кожу бедра в 50% растворе
15	9/IV	325,0	♂	1,2	80	120	Легкое общее возбуждение, учащение дыхания, усиленное мочеотделение.	„	В 10% растворе
16	10/IV	210,0	♀	0,5	84	92	То же, что и в оп. № 14	„	В 5% растворе
17	10/IV	100,0	♀	0,5	92	104	То же	„	„

При впрыскивании одновременно в разные места Mg и Sr совершенно не проявлялось возбуждающего действия стронция на центральную нервную систему, прямо наступало угнетение. Магниальный наркоз не только не ослаблялся, но усиливался как по глубине, так и по продолжительности. При самих по себе несмертельных

дозах Mg и Sr в 50% наступала смерть животных, причем она наступала иногда на второй или даже на третий день. Если смерть наступала быстро, то можно было видеть, что причиною ее был паралич дыхательного центра, сердце еще сокращалось некоторое время после остановки дыхания, отчего зависела смерть в более поздний период, после того как животное уже оправлялось от наркоза, сказать трудно. Стронций таким образом по отношению к магнию не только не влиял антагонистически, но действовал как синергист магния.

Опыт № 28. 25/IV. Белая крыса, самец. Вес 305,0, дыхание 78. 12 часов 27 минут.— Под кожу левого бедра введено 0,305 MgSO_4 (1,0 на 1 кг) в 10% растворе. 12 час

ТАБЛИЦА 4

Strontium nitricum и MgSO_4

№ опыта	Время	Вес	Пол	MgSO_4 на 1 кг	$\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ на 1 кг	Дыхан. до опыта	Максим. измен. дыхания	Симптомы	Результат	Примечания
18	11/IV	217,0	♂	1,0	0,5	88	20	Лежала 4 час. 35 м. рефлексы abs. На другой день вялость. На третий день смерть	Mors	MgSO_4 в 10% растворе $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ в 5% растворе под кожу в разные места одновременно
19	11/IV	230,0	♂	1,0	0,5	68	24	Угнетение, смерть через 27 мин. от остановки дыхания при еще сокращающемся сердце	Mors через 27 м.	"
20	12/IV	200,0	♂	1,0	0,5	96	20	Лежала 1 час 47 м., рефлексы abs, оправилась	Выжила	"
21	12/IV	230,0	♀	1,0	0,5	68	8—12	Лежала 1 час 45 м., рефлексы abs, оправилась	Выжила	MgSO_4 и $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ в 10% растворах
22	15/IV	317,0	♀	1,0	0,5	120	—	Прострация, смерть через 11 мин. от остановки дыхания	Mors через 11 м.	"
23	15/IV	207,0	♀	1,0	0,5	78	20	Лежала 2 часа 30 м., рефлексы abs, оправилась	Выжила	"
24	16/IV	250,0	♀	0,8	0,5	72	36	Лежала 1 час 20 м., рефлексы abs, оправилась	Выжила	"
25	18/IV	117,0	♀	1,0	1,0	100	—	Прострация, смерть через 16 мин. от остановки дыхания	Mors через 16 м.	MgSO_4 и 10% раств. $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ в 5% растворе
26	20/IV	225,0	♀	1,0	1,0	80	40	Лежала 1 час 25 м., рефлексы abs, обильно мочится. Оправилась.	Выжила	MgSO_4 и $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ в 10% растворах
27	25/IV	370,0	♂	0,8	1,2	96	40	Лежала 45 мин., рефлексы abs, оправилась	Выжила	MgSO_4 и $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ в 10% растворах
28	25/IV	305,0	♂	1,0	1,2	78	32	Лежала 1 час 10 м., рефлексы abs, обильно мочится. На другой день смерть	Mors	"
29	25/IV	335,0	♂	1,0	2,4	80	24	Лежала 1 час 33 м., рефлексы abs. На другой день смерть	Mors	"

27,5 мин.—Под кожу правого бедра 0,366 $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ (1,2 на 1 кг) в 10% растворе. 12 час. 38 мин.—Прилегла головой к тарелке, дыхание 64. 12 час. 45 мин.—Лежит на боку, рефлексы слабы, дыхание 44. 1 час 10 мин.—Лежит, рефлексы abs, обильно мочится, дыхание 32. 1 час 30 мин.—Состояние лучше, дыхание 48. 1 час 55 мин.—Оправилась, села. 3 часа 45 мин.—Нормальна, обильно мочится. На другой день вяла, не ест, к 4 часам дня смерть при явлениях нарастающей слабости.

III. Сернокислая магнезия и хлористый барий

По вопросу о взаимоотношении ионов магния и бария данных в литературе имеется сравнительно очень немного. По Вихману на поперечнополосатых мышцах и на сердце ионы магния и бария ведут себя как прямые антагонисты. То же самое наблюдал Тренделенбург на мускулатуре бронхов. Опытов, выясняющих влияние ионов бария на течение магниезального наркоза, в литературе мы не нашли.

В наших опытах мы применяли MgSO_4 и BaCl_2 . В виду того, что сам по себе сульфат мог влиять обезвреживающе на Ba, то нами контрольно были поставлены 2 опыта с MgCl_2 . Результат был такой же, как и с MgSO_4 , вследствие чего дальнейшие опыты мы ставили с MgSO_4 .

Отравление барием характеризуется, как это видно из опытов, первоначальным общим возбуждением животного, сопровождающимся беспокойством, учащением дыхания и напряжением мышц, особенно спинных с положением эмпростотонуса. Вслед за этим через 2—3 часа наступало общее угнетение центральной нервной системы и расслабление мышц. Смерть наступала одновременно от паралича дыхания и сердца в состоянии систолы.

Опыт № 32. 6/V. Белая крыса, самец. Вес 290,0, дыхание 88. 1 час. 8 мин.—Под кожу бедра 0,145 BaCl_2 (0,5 на 1 кг) в 10% растворе. 1 час. 12 мин.—Возбуждена, бегаёт, мышцам напряжены, дыхание 105. 1 час. 25 мин.—Возбуждение меньше, спина выгнута дугой так, что середина спины выгнута кверху, передняя и задняя части тела опущены вниз, лапка, где был введен BaCl_2 , как бы парализована, мышцы ее напряжены, дыхание 60. 1 час 40 мин.—Возбуждения нет, усиленно испражняется жидко со слюзью. 2 часа. — Лежит на боку, задние ноги вытянуты вдоль тела, дыхание 80. 2 часа 45 мин.—Рот широко открыт, дышит тяжело, сердцебиения слабы, неправильны,

ТАБЛИЦА 5

Белые крысы. *Barium chloratum*

№ опыта	Время	Вес	Пол	BaCl_2 на 1 кг	Дыхание до опыта	Максим. измен. дыхания	Симптомы	Результат	Примечания
30	3/V	95,0	♀	0,8	80	120	Возбуждение, напряжение мышц, затем прострация. Смерть через 38 минут	Mors через 38 минут	BaCl_2 в 5% растворе, под кожу бедра
31	3/V	482,0	♂	0,8	100	110	То же, что и у предыдущей. Смерть через 40 минут	Mors через 40 мин.	BaCl_2 в 10% растворе
32	6/V	290,0	♂	0,5	88	105	То же, что и у предыдущей. Смерть через 1 час 52 минуты	Mors через 1 ч. 52 м.	"
33	8/V	238	♀	0,1	80	92	То же, что и у предыдущей. Смерть через 5 ч. 35 минут	Mors через 5 ч. 35 м.	"

ТАБЛИЦА 6

Белые крысы. Barium chloratum и $MgSO$

№ опыта	Время	Вес	Пол	$MgSO_4$ на 1 кг	$BaCl_2$ на 1 кг	Дыхание до опыта	Максим. изм. дыхания	Симптомы	Результат	Примечания
34	8/V	70,0	♀	0,5	0,8	100	48	Возбуждения не было. Лежала 2 ч. 49 мин. На другой день напряжение мышц, не ест. На третий день норма.	Выжила	$MgSO_4$ в 10% растворе. $BaCl_2$ в 5% растворе.
35	8/V	170,0	♂	$MgCl_2$ 1,0	0,8	100	12	Возбуждения не было, прямо угнетение, протрация, смерть через 2 часа 15 минут.	Mors через 2 ч. 15 м.	$MgCl_2$ и $BaCl_2$ в 10% растворах.
36	12/V	90,0	♀	$MgCl_2$ 1,0	0,8	80	10	То же что и у предыдущей. Смерть через 1 час 12 минут.	Mors через 1 ч. 12 м.	$MgCl_2$ и $BaCl_2$ в 5% растворах.
37	14/V	285,0	♂	1,0	0,8	100	12—16	Возбуждения не было. Лежала 8 ч. 10 мин., оправилась, затем ухудшение состояния, протрация. Смерть через 5 ч. 7 минут.	Mors через 5 ч. 7 мин.	$MgSO_4$ и $BaCl_2$ в 10% растворах
38	16/V	305,0	♂	0,8	0,5	76	8—12	Возбуждения не было. Лежала 1 ч. 40 мин., оправилась, через 3 часа состояние ухудшилось, ночью смерть.	Mors через >10 ч.	„
39	16/V	225,0	♂	1,0	0,4	87	32	Лежала 3 часа, оправилась. На другой день напряжение мышц, на третий день норма. Выжила.	Выжила	„
40	18/V	105,0	♀	1,0	0,4	100	28	Возбуждения не было, угнетение, протрация, смерть через 1 ч. 12 минут.	Mors через 1 ч. 12 мин.	„
41	22/V	340,0	♂	0,8	0,2	100	40	Возбуждения не было, лежала 1 ч. 5 мин., оправилась. Через 2 ч. 23 мин. легла вновь, протрация, смерть через 2 часа 53 минуты.	Mors через 2 ч. 53 мин.	„
42	23/V	235,0	♀	1,0	0,1	88	32	Возбуждения не было, лежала 3 ч. 15 минут, оправилась. Выжила.	Выжила	„

испражняется. 3 часа. — Смерть при одновременной остановке дыхания и сердца. На вскрытии: желудочки сердца в полной систоле, предсердия растянуты, наполнены сгустками темной крови, легкие и кишечник гиперемированы.

При введении одновременно в разные места $MgSO_4$ и $BaCl_2$ возбуждающего действия бария не было совершенно, прямо наступал магниезальный наркоз, который под влиянием бария усиливался как по глубине, так и по продолжительности. Действие магнезии продолжалось 1—2 часа, бария — значительно дольше. При соответствующих дозах можно было наблюдать такую картину. Действие магнезии проходило, крыса оправлялась, вставала, а затем наступало через некоторое время угнетающее действие бария на центральную нервную систему. В других случаях этого не было и угнетающее действие магния прямо присоединялось к таковому же действию бария. Дозы магния брались не смертельные, бария — смертельные. И все-таки в 3 случаях из 9 крысы выжили. Вероятно причиной этого было с одной стороны то, что под влиянием Mg отсутствовало возбуждающее действие бария, которое само по себе вызывало истощение нервной системы, а с другой антагонистическое влияние Mg и Ba на сердце. В тех случаях, где крысы выживали, в дальнейшем на месте впрыскивания бария наблюдались сухие некрозы, аналогичные тем, которые были и при введении кальция и стронция.

Опыт № 37. 14/V. Белая крыса, самец. Вес 285,0, дыхание 100. 1 час 3 мин. — Под кожу правого бедра введено 0,285 $MgSO_4$ (1,0 на 1 кг) в 10% растворе. 1 час 3,5 мин. — Под кожу левого бедра 0,228 $BaCl_2$ (0,9 на 1 кг) в 10% растворе. 1 час 10 мин. — Прилегла на бок, дыхание 60. 1 час 18 мин. — Рефлексы все отсутствуют, дыхание 12—16. 1 час 25 мин. — Дыхание 24, поверхностное. 1 час 40 мин. — Дыхание 40 глубже, лежит. 1 час 55 мин. — Состояние то же, дыхание 48. 2 часа 15 мин. — Мочится, испражняется, дыхание 64. 2 ч. 45 мин. — Состояние лучше, появились рефлексы, дыхание 80. 3 часа 20 мин. — Села нормально, бегаёт, дыхание 72. 3 часа 30 мин. — Задние ноги волочит, испражняется слезно. 4 часа. Состояние опять хуже, прилегла головой к тарелке. 4 часа 40 мин. — Лежит на боку, рефлексы почти отсутствуют, одышка. 6 час. 10 мин. — Морт.

Выводы

1. При подкожном введении белым крысам одновременно в разные места $MgSO_4$ и $CaCl_2$, кальций влиял как полный физиологический антагонист ионам магния.

2. При тех же условиях ионы стронция и бария влияли синергетически ионам магния, усиливая у животных как глубину, так и продолжительность магниезального наркоза.

3. Ионы магния с своей стороны действуют антагонистично возбуждающему действию ионов Ca , Sr и Ba , и в некоторых случаях с помощью $MgSO_4$ можно спасти от смерти животных, отравленных смертельными дозами Ba .

4. При подкожном введении 5—10% растворов $CaCl_2$, $Sr(NO_3)_2$ и $BaCl_2$ на месте впрыскивания наблюдаются последующие сухие некрозы подкожной клетчатки и кожи, чего не бывает никогда при введении $MgSO_4$ и $MgCl_2$.

Поступило в редакцию
10 февраля 1931 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wiechmann. Pflüg. Arch. B. 182. S. 74. 1920.—2. W. Fenn. Цит. по Höbe в Hefter's Handb. d. Pharmakol. B. III. H. 1. S. 217. 1927.—3. Neuschloss. Arch. f. d. g. Physiol. B. 181. S. 17. 1920.—4. R. Chambers. Amer. Journ. of Physiol. 72, 210, 1925.—5. O. Loew. Цит. по Höber см. № 2. S. 229.—6. Гринев. Врач. дело, стр. 624 и 1324 1924.—7. Loeb u. Gies. Arch. f. d. g. Physiol. B. 93. S. 246. 1902.—8. Kotte. Цит. по Höber, см. № 2. S. 218.—9. Hamburger u. Haan. Bioch. Zeitschr. B. 24. S. 470 1910.—10. Wiechmann. Pflüg. Arch. B. 182. S. 74. 1920.—11. M. Dreyer. Arch. f.

exper. Pathol. u. Pharmak. B. 105. S. 54. 1925.—12. P. Trendelenburg. Ibid. B. 69 S. 79. 1912.—13. Русецкий. Медико-биол. журн. III—IV. Стр. 84. 1928.—14. S. Meltzer. D. m. Woch. S. 1963. 1909.—15. Hamburger u. Brinkmann. Bioch. Zeitschr. B. 88. S. 97. 1918.—16. Е. Турбина. Врач. Дело. Стр. 254. 1924.—170. О. Николаев. Труды III Всесоюзн. С-да физиол., стр. 17. 1928.—18. I. Schutz. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. B. 79. S. 285. 1916.—19. A. Kusnetzow. Zeitsch. f. d. g. exp. Mediz. B. 48. S. 679. 1926.—20. Joseph. Цит. по Starkenstein см. № 22.—21. Loewi. Цит. по Starkenstein, см. № 22.—22. E. Starkenstein. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. B. 77 S. 45. 1914.

ÜBER DIE WECHSELWIRKUNG ZWISCHEN MAGNESIUM- UND CALCIUM-STRONTIUM-BARIUM-IONEN

Von S. W. Ziganow

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium des Staatlichen Medizinischen Instituts in Odessa

Bei gleichzeitiger subkutaner $MgSO_4$ und $CaCl_2$ Einverleibung an verschiedenen Stellen, an weissen Ratten wirkte Calcium als vollständiger Antagonist der Magnesium-Ionen.

Unter den gleichen Bedingungen übten die Strontium- und Barium-Ionen einen den Magnesium-Ionen synergetischen Einfluss aus, indem sie bei den Tieren sowohl die Tiefe, als auch die Dauer der Magnesiumnarkose steigerten. Die Magnesium-Ionen wirken ihrerseits antagonistisch gegenüber dem exzitierenden Einfluss der Calcium-, Strontium und Barium-Ionen. Bei manchen Fällen können mit letalen Bariumdosen vergiftete Tiere unter Verwendung von $MgSO_4$ vom Tode errettet werden. Bei subkutaner Einverleibung von 5—10%-igen $CaCl_2$, $Sr(NO_3)_2$ und $BaCl_2$ Lösungen wird konsekutive trockne Nekrose des Unterhautzellgewebes und der Haut beobachtet, was nie bei $MgSO_4$ und $MgCl_2$ -spritzungen vorkommt.



К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ ИПРИТА¹

Сообщ. I: Действие иприта на изолированное сердце

А. К. Сангайло

Из Института химической обороны Осоавиахима. Москва

Литература по вопросу механизма действия боевых ОВ крайне бедна. Это обстоятельство заставляет внимательно приглядываться и изучать имеющийся материал. Знакомясь в нашей лаборатории с крупным трудом Флури и Виланда [Flury и. Willand (1)], мы обратили внимание на странное несоответствие между данными, приводимыми по отношению действия иприта на сердце и его сосудистым действием. Действие иприта на изолированное сердце Флури и Виланд, основываясь на опытах Буша (Busch), трактуют как действие мускаринового типа. Сосуды по их данным в примененных концентрациях от 1:1000 до 1:100 000 дают вначале сужение, сменяющееся в дальнейшем паралитическим расширением их, т. е. действие, идущее за счет влияния на симпатические, вазоконстрикторные окончания.

Заинтересованные видимым несоответствием приведенных фактов, мы более детально познакомились с данными Флури по действию иприта на сердце. Они оказались довольно скудными. Пределом чувствительности сердца к иприту Флури считает 1:1 000 000; при этой концентрации и при концентрации 1:30 000 наступает некоторое усиление амплитуды сердца при замедлении ритма, затем сердце внезапно останавливается в диастоле. Восстановление происходит через 5—10 мин., начинаются сильные равномерные сокращения. Иногда повторяется остановка. При более слабых концентрациях она легко снимается раствором Рингера, при более сильных (не указано каких именно) атропин также легко снимает это действие. Вот в основном полученные нами из литературы данные.

В наших опытах мы поставили своей целью уточнить вопрос о механизме влияния иприта на изолированное сердце. В качестве объекта для исследования мы остановились на сердце лягушки, изолированном по методу Штрауба (Straub). Нами руководили следующие соображения: как известно, иприт обладает свойством гидролизироваться в водных растворах. Окисление переводит его в сульфоксиды, следовательно, пользоваться объектом, требующим теплого раствора Рингера, хорошо наислороженного, в достаточной мере неудобно. Сердце лягушки, не нуждающееся в этих моментах, вполне удовлетворяет условиям работы. Благодаря тем же свойствам иприта, желательна была возможность легче сменять как растворы иприта в отношении их свежести, так и легко маневрировать различного рода фармакологическими факторами.

¹ Доложено 25.V 1930 г. на IV Всесоюзном съезде физиологов.

Для работы мы пользовались химически чистым ипритом, уд. вес 1,27. Приготавливая его растворы, мы старались по мере возможности создавать одинаковые условия как в отношении времени между приготовлением раствора и впускаяем его в сердце, так и в отношении всех приемов приготовления раствора (равномерное встряхивание и т. д.) При всем этом мы считаем необходимым оговориться, что исследуемые нами концентрации практически были слабее, чем полагалось по нашему теоретическому расчету. Точно определить количество негидролизованного иприта благодаря его наличию в буферной системе, а не в чистой воде, не представилось возможным. Исходя из данных Флури, мы взяли за начальную концентрацию 1:1 000 000. Доза эта оказывается вполне активной. Мы наблюдали сначала ясно выраженное увеличение амплитуды, без всякого изменения ритма, затем амплитуда падает довольно значительно, ритм слегка замедляется. Отмывание легко восстанавливает работу сердца. Изменения, наступающие при введении иприта 1:1 000 000 при отмывании его рингеровским раствором, более детально видны из протокола опыта.

ТАБЛИЦА 1 (о п. 1)

Время	Характер воздействия	Ритм	Амплитуда в мм
	Норма ОВ	22	56
1 м.	1:1 000 000	22	65
2 м.	"	22	70
3 м.	"	22	38
9 м.	"	19	42
11 м.	Отм. рингером	24	53
12 м.	"	27	58
14 м.	"	23	55

В приведенной нами таблице 1 заметно, что нарастание идет в течение 2 минут, дальше идет довольно резкое падение. Отмывание раствором Рингера дает некоторый подъем амплитуды даже выше нормы и, что особенно важно, довольно значительное ускорение ритма.

Концентрация иприта 1:500 000, данная отмывому сердцу, вызвала следующие изменения в его работе (см. табл. 2).

ТАБЛИЦА 2 (о п. 1)

Время	Характер воздействия	Ритм	Амплитуда в мм
	Норма ОВ	23	55
1 м.	1:500 000	24	66
2 м.	"	25	69
5 м.	"	21	41
9 м.	"	21	40
10 м.	Отм. рингером	23	49
11 м.	"	25	55
13 м.	"	21	45
14 м.	"	21	42

Из табл. 2 мы видим здесь также на второй минуте максимальное нарастание амплитуды и некоторое учащение ритма, затем как ритм

(незначительно), так и амплитуда падают ниже нормы. Отмывание раствором Рингера не может восстановить амплитуды и ритма до нормы и дает только преходящее улучшение их.

Приведенные нами результаты получены, повидимому, на чувствительных объектах, так как в ряде случаев мы не имели резкого угнетающего действия и при более сильных концентрациях, напр. при концентрации 1:400 000 (табл. 3.)

ТАБЛИЦА 3 (о п. 2)

Время	Характер воздействия	Ритм	Амплитуда в мм
	Норма ОВ	19	41
1 м.	1:400 000	25	46
2 м.	"	23	48
5 м.	"	20	42
6 м.	"	22	39,5
9 м.	"	17	41,5
10 м.	Отм. рингером	23	41
11 м.	"	23	46
12 м.	"	22	48
15 м.	"	16	39

В этом опыте мы имеем лишь ничтожное угнетение амплитуды, с ясным возбуждением ее выше нормы при отмывании и некоторое замедление ритма, после периода возбуждения его. Характерно, что при отмывании иприта рингеровским раствором картина изменения сердечной деятельности повторяется тем же порядком.

Наблюдая повторное действие одной и той же концентрации 1:400 000 и отмывание ее рингеровским раствором, мы видим следующее (см. табл. 4):

ТАБЛИЦА 4 (о п. 3)

Время	Характер воздействия	Ритм	Амплитуда в мм
	Норма ОВ	34	51
1 м.	1:400 000	40	58
2 м.	"	37	58
3 м.	"	34	56
4 м.	Отм. рингером	35	51
5 м.	"	35	56
6 м.	"	32	52
7 м.	ОВ 1:400 000	35	50
8 м.	"	34	50
9 м.	"	32	48
10 м.	Отм. рингером	35	40—46
11 м.	"	31	52
12 м.	"	35	50
13 м.	"	32	39
14 м.	"	29	35
15 м.	"	30	32

Первое воздействие ипритом дает только возбуждение сердечной деятельности. Отмывание дает небольшое замедление ритма и падение амплитуды (не спуская последнюю ниже нормы). Вторичное впускание иприта не дает возбуждения амплитуды, сразу несколько уменьшает ее ритм — сначала выравнивается до нормы, затем снова опус-

кается до исходной величины. Отмывание рингеровским раствором, после незначительного улучшения амплитуды, в дальнейшем значительно снижает ее много ниже нормы; то же, но в менее резкой форме происходит и с ритмом.

(Нужно впрочем отметить, что приведенная нами картина действия отмывания сердца не во всех наших опытах была совершенно аналогична). Поставленные нами опыты с концентрациями в 1:100 000 и 1:50 000 иприта не дали нам принципиально отличных результатов. Из полученного фактического материала мы считаем однако не лишними интереса ряд приводимых ниже моментов: при одном из опытов с раствором 1:100 000 мы получили следующую картину (табл. 5):

ТАБЛИЦА 5

Время	Характер воздействия	Ритм	Амплитуда в мм
	Норма ОВ	23	13
1 м.	1:100 000	29	13
2 м.	"	31	13
3 м.	"	26	14
4 м.	"	26	14
5 м.	Отм. рингером	30	19
6 м.	"	29	20
7 м.	"	29	22
8 м.	"	25	24
9 м.	О. В. 1:100 000	28	24
10 м.	"	31	28
11 м.	"	26	30

В этом опыте необходимо отметить, что первое действие иприта на сердце (в этом случае, повидимому, довольно мало чувствительное) ограничилось лишь некоторым учащением ритма при почти неизменной амплитуде. Зато отмывание иприта рингеровским раствором, наряду с ясным ускорением ритма, дает еще более значительное возбуждение амплитуды. Повторное действие раствором иприта 1:100 000 дает картину, совершенно подобную картине отмывания рингером, но несколько более резкую, особенно в отношении амплитуды.

Вторым моментом, заслуживающим, по нашему мнению, внимания, является то обстоятельство, что после длительной обработки сердца раствором иприта 1:50 000 на 34 минуте опыта мы имели незначительную аритмию.

Более сильные концентрации, испытанные нами от 1:25 000 и до 1:5000, давая в отдельных случаях короткое, быстро исчезающее возбуждение амплитуды, в общем угнетают ее довольно значительно, особенно при повторных воздействиях (напр. табл. 6).

Ритм при этой концентрации страдает меньше чем амплитуда, замедляясь примерно на 30%, тогда как амплитуда теряет 75. В отдельных опытах появляется аритмия (оп. 9), легко устраняемая отмыванием рингеровским раствором. Все эти концентрации, включая сюда и концентрацию 1:5000 (рис. 5), не останавливают однако сердечной деятельности, несмотря даже на длительное отравление. Первой концентрацией, остановившей сердечную деятельность и притом очень быстро, у нас была концентрация 1:2500 (рис. 1).

Как видно на рис 1., сердце дает ряд быстро слабеющих сокращений и останавливается в диастоле. Начатое через одну минуту отмывание

ТАБЛИЦА 6 (о п. 7)

Время	Характер воздействия	Ритм	Амплитуда в мм
	Норма	31	36
1 м.	ОВ 1:10 000	36	51
2 м.	"	33	36
3 м.	"	30	28
6 м.	"	26	26
7 м.	Отм. рингером	31	35
8 м.	"	30	26
11 м.	"	28	29
12 м.	ОВ 1:10 000	20	20
13 м.	"	28	19
17 м.	"	20	9

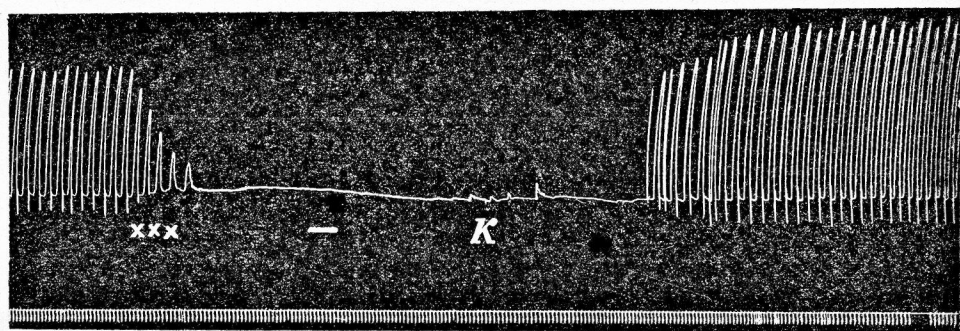


Рис. 1. XXX — иприт 1:2500 — отмывание рингером. К — кофеин 1:10000. Счетчик 1—2 сек. Читать слева направо.

рингеровским раствором не дало восстановления сердечной деятельности в течение ближайшей минуты. Рингеровский раствор был смещен раствором кофеина 1:10 000 и через 1—1½ минуты сердце вос-

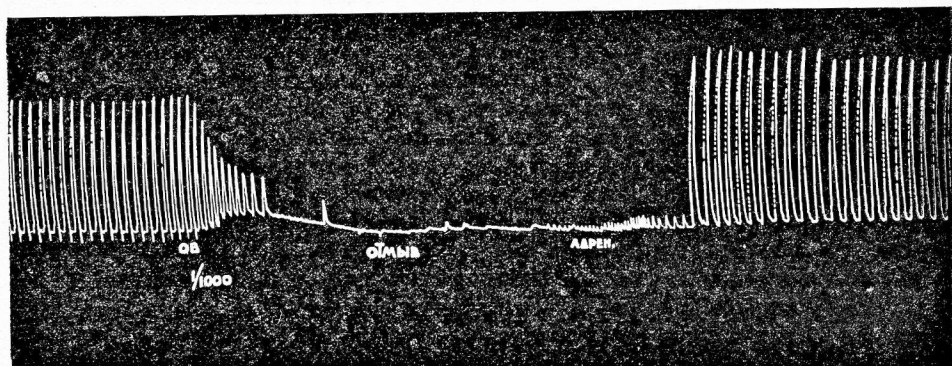


Рис. 2. ОВ — иприт 1:1000; отмыв отмывание рингеровским раствором, Адрен — Адреналин 1:100 000 Счетчик 1=1 сек. Читать слева направо.

становило свою работу с большей, чем до остановки, амплитудой и слегка замедленным ритмом. Концентрация в 1:1000 иприта, совершенно аналогично останавливает сердце; сразу после введения в оста-

новленное сердце адреналина появляются мелкие сокращения и затем полное восстановление сердечных сокращений (рис. 2).

Что касается атропина, то он не обладает действием, которое мы наблюдали у адреналина и кофеина (рис. 3).

Сердце, получившее в данном опыте иприт в концентрации 1:5000, работает, но с крайне резко ослабленной амплитудой. Введенный в сердце атропин почти абсолютно не влияет на его деятельность, если не считать ничтожного увеличения амплитуды, кофеин введенный сейчас же после атропина восстанавливает сердечную деятельность несколько лучше, но не доводит его работу даже отчасти до нормальной величины. Вторичное введение иприта 1:5000 резко снижает амплитуду, замедляет ритм и дает некоторый уклон в аритмию. Введение адреналина резко восстанавливает сердечную деятельность, доводя ее до нормальной амплитуды с несколько замедленным ритмом.

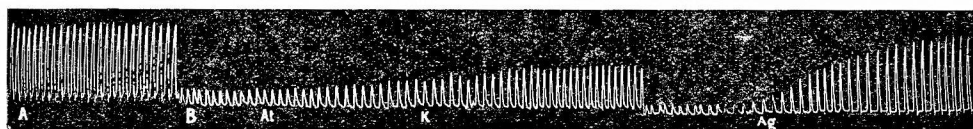


Рис. 3. АВ — норма. В — через 5' после действия иприта 1:5000, At — атропин 1:100 000, К — кофеин 1:10 000, Ag — адреналин 1:100 000. Читать слева направо.

При длительном отмывании возможно отмыть остановленное ипритом (даже в концентрации 1:1000) сердце и рингеровским раствором, но это представляется достаточно затруднительным. Работа сердца восстанавливается крайне медленно как в отношении ритма, так и амплитуды. В приводимом нами случае мы имеем резко выраженную аритмию, при очень замедленном пульсе и слабых сокращениях. Можно отметить, что в периодике, которую мы имеем, первое сокращение каждой группы слабее последующих.

При воздействии адреналина на сердце, остановленное ипритом в концентрации 1:1000, причем отравление было достаточно длительно, и не имелось бурного спонтанного восстановления работы сердца, неработающее сердце достаточно уже восстанавливает свою деятельность после механического раздражения. Это обстоятельство видно на рис. 4. с особенной четкостью. Достаточно однократного механического раздражения (выразившегося в легком прикосновении стеклянной палочкой к желудочку сердца), чтобы сердце, постепенно усиливая, почти полностью восстановило свою работу. Причем применявшееся за минуту до этого механическое раздражение ничего, кроме ничтожного однократного сокращения, не вызвало.

Утверждение Флури о мускариноподобном характере действия иприта на сердце требовало, по нашему мнению, дополнительно к нашему основному материалу предварительной обработки сердец соответствующими фармакологическими агентами.

Поставленные нами опыты с предварительной атропинизацией не дали, как впрочем и следовало ожидать на основании приведенного нами материала, какого-либо эффекта. 15-минутная обработка сердца раствором атропина 1:50 000 не изменяет действия даже слабых растворов иприта. Раствор иприта 1:100 000 вполне сохраняет свое действие, давая типичную картину проходящего возбуждения.

Совершенно иначе обстоит дело с сердцами, получившими предварительно адреналин и кофеин. Еще в процессе других опытов

мы обратили внимание, что адреналинизация сердца резко повышает сопротивляемость его по отношению к иприту. Специально поставленные опыты вполне подтверждают наше впечатление (рис. 5).

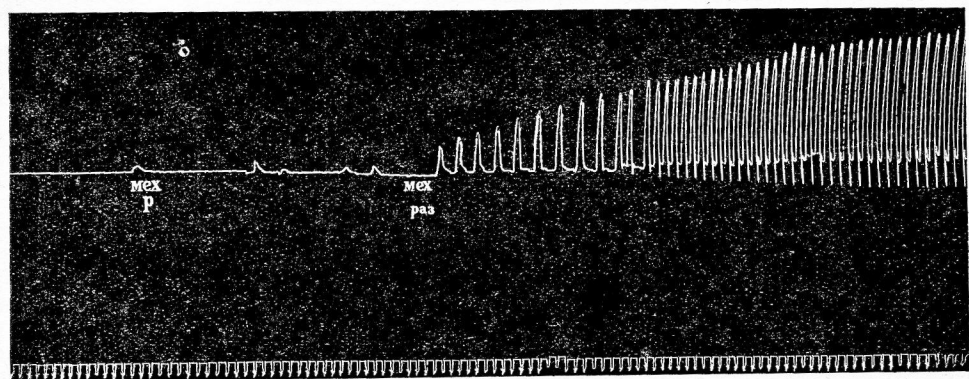


Рис. 4. Через 5' после обработки 1:1000 ипритом. Сердце отмыто рингером и введен адреналин 1:10 000. Мех. р. — механическое раздражение. Счетчик 1 отметка=2 сек. Читать слева направо.

Мы видим, что остановка обычного сердца происходит в течение $1\frac{1}{2}$ минуты. При отмывании сердца, через 10 минут после отравления

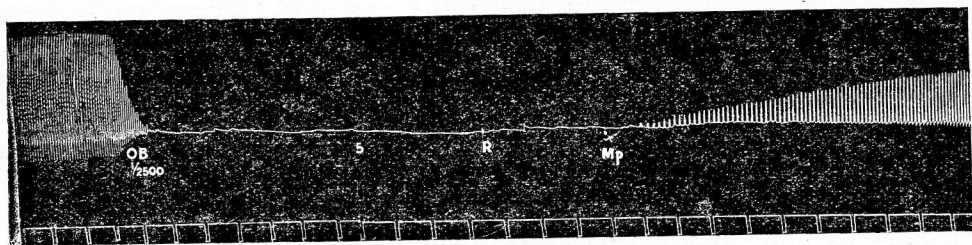


Рис. 5 А. ОВ — иприт 1:2500. 5' — пятиминутная остановка. R — отмывание рингеровским раствором. М. Р.—механическое раздражение.

ипритом в концентрации 1:2500, лишь через $2\frac{1}{2}$ минуты после механического раздражения начинается очень постепенное восстановление

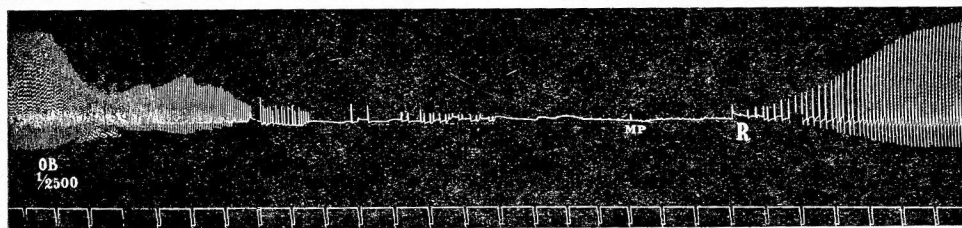


Рис. 5 В. То же сердце, получавшее 10' адреналин 1:10 000. О. В. — иприт 1:2500 М. Р.—механическое раздражение. R—отмывание рингеровским раствором. Счетчик 1=30 сек. Читать слева направо.

работы сердца, не доходящее в течение 5 минут до нормальной величины. То же самое сердце после десятиминутной предварительной обработки адреналином в концентрации 1:100 000 останавливается на

седьмой минуте, причем сохраняется, хотя и незначительная, деятельность предсердий. При смене раствора иприта на рингеровский раствор сейчас же начинает восстанавливаться сердечная деятельность. На третьей минуте амплитуда выше нормы, ритм несколько замедлен.

Что касается предварительной кофеинизации, то она оказывает тоже некоторое действие в отношении сопротивляемости сердца к иприту, но значительно слабее. Мы подвергли сердце предварительной десятиминутной кофеинизации раствором *coffeini puri* 1:5000 (рис. 6).

Из рисунка видно, что на третьей минуте после введения иприта 1:2500 сердечная деятельность прекращается. При отмывании рингеровским раствором сокращения сердца начинаются почти сразу, но они очень слабы и через 7 минут не достигают даже 25% нормальной

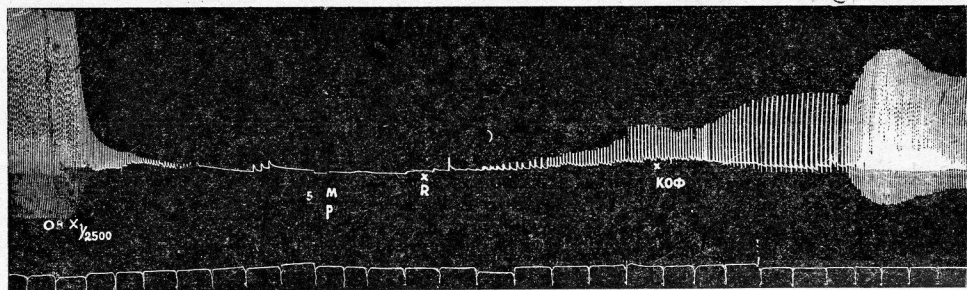


Рис. 6. Сердце получало кофеин 1:5000 10'. ОВ—иприт 1:2500. 5—остановка 5'. М. Р.—механическое раздражение, R—отмывание рингеровским раствором. Коф.—кофеин чистый 1:5000. ↑—адреналин 1:100 000. Счетчик 1=30 сек. Читать слева направо.

величины. Смена рингеровского раствора на кофеин в растворе 1:5000 несколько восстанавливает амплитуду, замедляя ритм. Через 7 минут работа сердца однако не достигает 50% нормальной; наконец, вводя адреналин 1:100 000, мы получаем резкие учащения ритма до нормальной скорости и значительное восстановление амплитуды, не достигающей однако и теперь нормальной величины.

Выводы

- 1) Иприт обладает ясно-выраженным действием на сердце, начиная с концентрации 1:1 000 000.
- 2) Первоначальное действие иприта проявляется в виде возбуждения сердечной деятельности, увеличением амплитуды и учащением ритма (положительное ино- и хронотропное действие), главным образом влияние сказывается на амплитуде.
- 3) Возбуждение сердечной деятельности сменяется угнетением преимущественно за счет угнетения амплитуды; угнетение по силе варьирует в зависимости от концентрации и чувствительности объекта (отрицательное ино- и хронотропное действие).
- 4) В отдельных случаях после длительной обработки наблюдается незначительная аритмия (отрицательное батмотропное действие).
- 5) Повторное действие иприта в той же концентрации резче, чем первичное.
- 6) Иприт обладает некоторым действием в стадии выхода, идущим в том же порядке, как и действие самого иприта.
- 7) Остановка сердечной деятельности получается только при концентрации 1:2500.

8) Возбудимость сердечной мышцы при отравлении ипритом в концентрации 1:2500—1:1000 исчезает. При отмывании постепенно восстанавливается (отрицательное дромотропное действие).

9) Механическое раздражение мышцы сердца, остановленного ипритом, служит толчком к восстановлению сердечной деятельности.

10) Остановленное ипритом сердце представляется возможным отмыть рингеровским раствором, но с значительным трудом.

11) Кофеин и особенно адреналин резко восстанавливают сердечную деятельность после отравления ипритом. Остановленные сердца начинают работать так же, как и до отравления.

12) Атропин почти никакого влияния на сердце, отравленное ипритом, не оказывает.

13) Предварительная атропинизация не оказывает никакого влияния на ход отравления. Предварительная адреналинизация резко повышает защитные свойства сердца по отношению к иприту, кофеинизация также, но в значительно меньшей степени.

З а к л ю ч е н и е

Из нашего материала ясно видно, что утверждение Флури о мускариноподобном действии иприта не соответствует действительности. Как наличие у иприта возбуждающего действия в слабых концентрациях, так и влияние всех фармакологических факторов доказывает это. Также нет характерного для мускарина полного однократного сокращения при механическом раздражении остановленного сердца. Отсутствие действия предварительной атропинизации и невозможность снять действие иприта атропином (в сильных растворах) говорит за то, что окончания блуждающего нерва в картине изменения сердечной деятельности не заинтересованы. Данные Флури по нашему мнению основаны на снимании атропином действия не очень сильных растворов иприта, т. е. случаи, когда возможно отмывание и просто рингером, а также и неспецифическое улучшение атропином сердечной деятельности.

Мы считаем возможным утверждать, что иприт действует на изолированное сердце, влияя на окончания п. п. *accelerantes* с возбуждением и последующим параличом их, а также за счет действия на сократительные свойства сердечной мышцы и на автоматические нервные центры. По терминологии Энгельмана мы можем это действие охарактеризовать как действие положительное ино- и хронотропное, переходящее в отрицательное; с отрицательным (в конце действия) батмотропным и дромотропным действием. Кроме того, мы имеем действие в стадии выхождения, повторяющее картину основного действия иприта. Чувствительность по отношению к иприту повышается у отравленных уже ипритом сердец. Адреналин и кофеин (последний в меньшей степени) увеличивают сопротивляемость сердца иприту.

Наше положение о действии иприта на симпатический аппарат сердца подтверждается параллелизмом его с контрольными опытами с эрготамином. Кроме того это целиком совпадает,—в смысле общности точек приложения, с данными самого же Флури о реакции сосудов, отравленных ипритом.

Поступило в редакцию
15 февраля 1931 г.

Л И Т Е Р А Т У Р А

Flury u. Wieland, Zts. f. d. ges. exper. Medic. 13, 1921.

ZUR FRAGE DES MECHANISMUS DER YPRIT-WIRKUNG

Mitt. I: Wirkung von Yprit auf das überlebende Herz

Von A. K. Sangailo

Aus unseren Ergebnissen geht deutlich hervor, dass die Angaben von Flury über die muskarin-ähnliche Wirkung des Yprits den Tatsachen durchaus nicht entsprechen. Dies wird sowohl durch die erregende Wirkung des Yprits in schwachen Konzentrationen, wie durch den Einfluss aller pharmakologischen Faktoren bewiesen. Es fehlt auch die für das Muskarin charakteristische vollständige einmalige Kontraktion bei mechanischer Reizung des stillstehenden Herzens. Das Fehlen eines Einflusses der vorangehenden Atropinisierung und die Unmöglichkeit, die Wirkung von Yprit (in starken Lösungen) durch Atropin aufzuheben spricht dafür, dass die Endungen des Vagus an der Änderung der Herzstätigkeit durch Yprit nicht beteiligt sind. Der Irrtum von Flury beruht unseres Erachtens, auf der Beseitigung der Wirkung von Yprit in nicht allzu starken Lösungen durch Atropin, d. h. in Fällen, wo auch Auswaschung durch blosse Ringerlösung, sowie eine unspezifische Besserung der Herzstätigkeit durch das Atropin möglich sind.

Wir glauben behaupten zu dürfen, dass Yprit am überlebenden Herzen auf die Endungen der Accelerantes einwirkt, die erst erregt und dann gelähmt werden; ferner wirkt Yprit auf die Kontraktilität des Herzmuskels und auf die automatischen Nervenzentren. Nach der Terminologie von Engelmann können, wir diese Wirkung bezeichnen als positiv ino- und chronotrope Wirkung, die in negative übergeht; die bathmotrope und dromotrope ist (gegen das Ende der Wirkung) negativ. Ausserdem besteht eine Wirkung im Austrittsstadium, die das Bild der anfänglichen Wirkung des Yprits wiederholt. Die Yprit-Empfindlichkeit ist gesteigert bei Herzen, die schon früher mit Yprit vergiftet gewesen sind.

Adrenalin und Coffein (letzteres in geringerem Masse) erhöhen die Resistenz des Herzens gegenüber Yprit.

Unsere Annahme, dass Yprit auf den sympathischen Apparat des Herzens wirkt, wird durch den Parallelismus der Wirkung von Ergotamin n Kontrollversuchen bestätigt.

Unser Gesichtspunkt stimmt ferner, in Bezug auf die Gleichartigkeit des Angriffes, vollständig überein mit den eigenen Befunden von Flury über die Reaktion der Blutgefässe bei der Yprit-Vergiftung.

ИЗОЛИРОВАННАЯ ГРУДНАЯ КЛЕТКА. МОДИФИКАЦИЯ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОГО ПРЕПАРАТА Е. СТАРЛИНГА (E. STARLING)

Д. И. Занчевский

Из лаборатории нормальной физиологии Одесского Государственного медицинского института. Заведывающий—проф. А. М. Мелик-Меграбов

Работая над газовым составом крови с сердечно-легочным препаратом Е. Старлинга (1), мы изучали те условия, в которых поставлены сердце и легкие при производстве операции и самого опыта.

Вскрытие грудной полости в значительной степени должно отразиться неблагоприятным образом как на работе сердца, так и на работе легких.

Отсутствие отрицательного давления в плевральных полостях не только меняет давление в различных отделах сердца и больших сосудов, но также нарушает нормальное соотношение в работе сердца и легких.

При вскрытой грудной клетке искусственное дыхание остается без всякого влияния на давление в окологочном пространстве, а поэтому отсутствуют дыхательные колебания на кривой кровяного давления.

Соприкосновение сердечно-легочного препарата с окружающей средой в течение нескольких часов опыта не только вредно отражается на состоянии тканей, но также представляет значительное затруднение для их равномерного обогривания, как показали наши опыты.

Отсутствие нормального сопротивления со стороны грудной клетки, в случае гипервентиляции легких, может повести к их растяжению.

Кроме этого, необходимо указать на неизбежную травматизацию легких и сердца во время операции и самого опыта.

Вышеуказанные отрицательные моменты для сердечно-легочного препарата заставили нас искать более оптимальных условий для работы сердца и легких.

Сначала мы пробовали поместить сердечно-легочной препарат в ящик с отрицательным давлением. Пробовали также восстановить целостность грудной клетки, зашивая рану с последующим выкачиванием воздуха из окологочного пространства. Однако в виду сложности таких методов, нам вскоре пришлось от них отказаться.

В настоящее время нам удалось видоизменить метод Старлинга, сохраняя за ним его основной принцип, т. е. исключение большого круга кровообращения.

Модификация заключается в возможности произвести опыт, не вскрывая грудную клетку, т. е. сохраняя отрицательное давление в плевральных полостях.

Это было достигнуто путем перевязки сосудов на шее, введением канюли в v. cava inferior, высокой тампонадой, специальными зондами,

аорты и *v. cava superior*, сдавливанием *v. azygos* со стороны пищевода.

Потребовалось около 120 опытов для разработки техники операции, и нам удалось доказать полное выключение большого круга кровообращения при условии сохранения целостности грудной клетки.

Методика

А. Инструментальная часть

Для возможно полного выключения аорты мы пользовались различными способами ее тампонады и, наконец, остановились на специально устроенном зонде с раздувающимся резиновым шариком.



Рис. 1.

1—аортальный зонд:

а—раздутая резиновая трубка,
б—места перевязок резиновой трубки.

2—венозный зонд:

а—наружная трубка,
б—внутренняя трубка для измерения венозного давления,
с—металлические пластинки,
д—винт для раздвигания металлических пластинок.

3—пластинка для прижатия *v. azygos*.

Последний представляет собой, ровную, сделанную из белого металла трубку, длиною не менее 30 см, диаметром просвета не более 4,0 мм, толщиной стенки 1,0 мм. С одной стороны, на протяжении 1 см до конца трубки диаметр ее просвета уменьшается на 1,0 мм, имея в данном месте неглубокую кольцевую нарезку. На этот конец натягивается трубка, сделанная из красной резины, длиною в 5,0 см, диаметром просвета 4,0 мм, толщиной стенки 1,0 мм. На месте нарезки, а также на своем свободном конце резиновая трубка перевязывается наглухо нитками. Предлагаемая резина, хорошо пригнанная к зонду, будучи раздуваема в аорте, не образует складок и выдерживает большое давление.

На другом своем конце зонд при помощи плотной резины присоединяется к насосу.

Надо указать на то, что обыкновенной резиновой грушей раздуть трубку в аорте не удастся. Поэтому необходимо пользоваться более сильными нагнетательными насосами. Мы пользуемся металлической помпой для раздувания шин.

Для тампонады *v. cava superior* мы пользуемся зондами другого устройства, сделанными по принципу Шаво и Маррея (Chauveau и Marey). В последних резина не раздувается, а растяги-

вается при помощи стальных пластинок, на которые она надета. Удобство сконструированного нами зонда заключается в возможности применения очень тонкой резины, легко проходящей через *y. jugularis ext.* и выдер-

живающей значительное давление со стороны стенки тампонируемого сосуда, благодаря наличию поддерживающих ее пластинок. Металлические пластинки прикрепляются с одной стороны к стержню, а с другой стороны к полой металлической трубке, подвижной, проходящей внутри последнего. Тонкая, желтая резина надевается с некоторым натяжением на металлические пластинки и завязывается на кольцевых нарезках тонкими нитками на наружной и внутренней трубке, выступающей из первой на 5,5 см. Расхождение металлических пластинок достигается при помощи винта, сделанного в нижней части зонда. Отсчитывая повороты винта, можно судить о степени растягивания резины. Благодаря тому, что внутренний стержень зонда полый, мы имеем возможность измерять венозное давление во время опыта, а также до некоторой степени контролировать местонахождение зонда. Длина стальных пластинок 4 см, ширина 2,0 мм. Длина наружной трубки 25 см, внутренней 35 см, диаметр просвета первой 3,0 мм, второй 1,5 мм. Трубки сделаны из белого металла.

Благодаря тому, что внутренний стержень зонда полый, мы имеем возможность измерять венозное давление в *сava superior*.

Для зажатия *v. azugos* со стороны пищевода мы пользовались металлической, негнувшейся пластинкой длиной в 40 см, шириной в 2,0 см, толщиной стенки в 3,0 мм. Для более удобной фиксации вены и металлической пластинки последняя должна образовывать посредине на протяжении 8 см выпячивание, отстоящее от основной линии на 3 см.

Венозные канюли, которыми мы пользуемся для введения в *v. cava inferior*, представляют собою стеклянные трубки, согнутые посредине под углом в 120—130°, длиной в 20 см, шириной просвета 12 мм. На переднем конце канюли имеется сужение, которое предназначено для завязывания на нем лигатур.

Кроме канюль описанной величины, необходимо иметь канюли большего и меньшего диаметра, так как данный размер подходит к собакам среднего веса. Перед введением канюли необходимо смазывать вазелином. Для артерий мы пользовались канюлями Франка (Frank).

Б. Оперативная часть

Пользование описанными приспособлениями производилось следующим образом:

Аорта тампонировалась из брюшной полости. Она предварительно перевязывалась несколько выше места ее разветвления на *aa. iliaes com.*, а ниже отхождения от нее почечных ветвей накладывался зажим. Боковые сосуды, отходящие от аорты между лигатурой и зажимом, не перевязывались. Отступая на 1 см выше перевязки, делался надрез, который раздвигался, и вводился аортальный зонд вплоть до зажима. Зажим снимался, и зонд вводился дальше до дуги аорты, что могло быть легко обнаружено давлением металлической части на стенку дуги аорты.

В таком положении зонд при раздувании резины посредством насоса тампонирует всю дугу, не давая возможности выходить крови из *aa. carot. com.*

Для устранения столь высокой тампонады зонд приходится отодвигать несколько назад и при раздувании резины следить за истечением крови из *art. carotis com.* Достаточная степень раздувания резины определяется отсутствием кровотечения из места введения зонда.

Тампонада *v. cava superior* производится нами при помощи венозного зонда, который, будучи смочен жидким парафином, вводится нами через *v. jugularis ext.* таким образом, чтобы нижняя часть резины приходилась в верхней части *v. cava superior*.

Это может быть проконтролировано пальцем при ощупывании верхнего отрезка *v. cava superior*.

В виду того, что стенка вены очень податлива и следует за объемом резинового шарика, достаточная степень его раздувания может быть приблизительно определена заранее.

Так как находящаяся в таком положении раздутая резина иногда может не дойти до впадения *v. vertebralis dext.*, эту последнюю мы всегда перевязываем на шее.

Для зажатия *v. azygos* мы надрезали брюшную часть пищевода и проводили в него металлическую пластинку с таким расчетом, чтобы выпуклая ее часть сдавливала вену. При введении пластинки ошибки в расстоянии быть не может, так как достаточно убедиться только в том, что выпуклая часть пластинки приходится в области расположения *v. azygos*, что легко проконтролировать пальцем через шейную часть пищевода.

Операции производились исключительно над собаками различного веса.

Наркоз—морфий и чистый эфир.

Операция может быть разделена на 3 части.

I. Разрез по средней линии шеи через кожу и мышцы от щитовидного хряща до рукоятки грудины. Препаровка на протяжении нескольких *см* правой и левой *art. carotis com.* с подведением под каждую двух лигатур. Раздвигание тканей вглубь по ходу трахей, придерживаясь верхней ее поверхности до верхнего отрезка *art. apopneusticae*, который может быть прощупан пальцем. Отодвигая палец несколько влево, находим *art. subclavia sin.*, под которую без предварительной ее препаровки подводим лигатуру. Последнюю нужно подвести до отхождения боковых ветвей. Место подведения лигатуры находится приблизительно на одном уровне с верхним отрезком *art. apopneusticae*.

Идя вниз по ходу *art. carotis com. dext.*, доводим до угла, образуемого ею и *art. subclavia dext.*; под последнюю в этом месте подводим лигатуру. Таким образом лигатура находится до отхождения боковых ветвей.

Препаровка правой *v. vertebralis* в области выхода ее из позвоночника и подведение под нее лигатуры.

Препаровка на расстоянии 2 и 3 *см* правой *v. jugularis ext.* с подведением под нее 2 лигатур. Перевязка периферических концов *art. carotis comm.* и вставление в одну из них канюлю.

II. Разрез по средней линии живота через кожу, мышцы и брюшину с последующим извлечением кишек на левую сторону. Препаровка аорты на протяжении нескольких *см* ниже отхождения почечных ветвей с подведением под нее лигатуры. Дополнительный разрез вдоль правого подреберья, выворачивание печени наружу, подведение плотной лигатуры под *v. cava inf.* между печенью и диафрагмой. Отслоение *v. cava inf.* на протяжении нескольких *см* ниже впадения почечных вен с подведением под нее 2 лигатур. Прижатие *v. azygos* со стороны пищевода.

III. Подведение лигатуры под трахею, трахеотомию, введение искусственного дыхания. Перевязка периферического конца *v. jugularis ext.* и проведение через нее венозного зонда, смазанного вазелином. Пере-

вязка сосудов на шее. Перевязка периферических отрезков аорты и *v. cava inferior* с наложением на их центральный конец зажимов. Открытие артериального зажима. Надрез между зажимом и лигатурой, проведение канюли, соединенной с венозной ветвью системы, за диафрагму и укрепление ее при помощи лигатуры. Открытие венозного сосуда. Раздувание резинового шарика, находящегося в *v. cava superior*. Тампонада аорты.

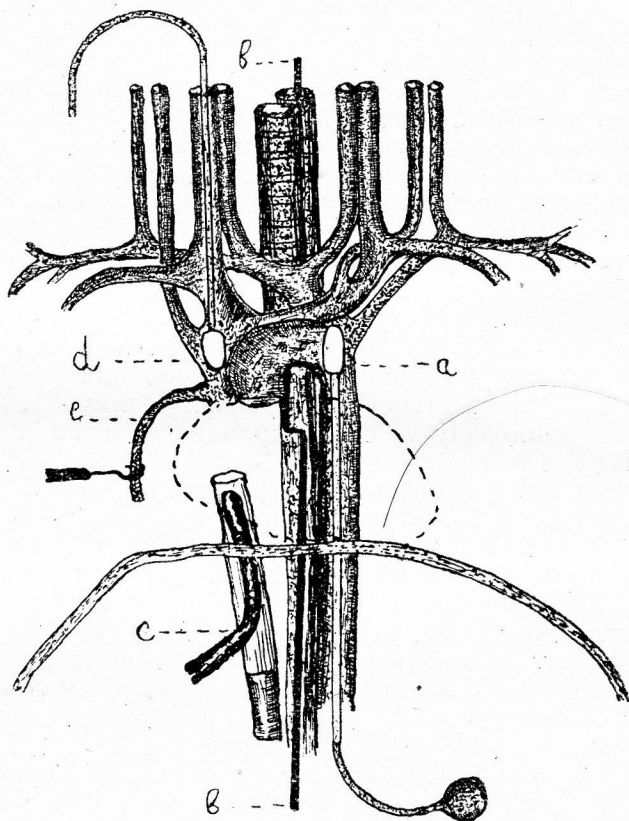


Рис. 2.

a—аортальный зонд,
b—пластинка для прижатия *v. azygos*,
c—венозная канюля в *v. cava inf.*,
d—венозный зонд в *v. cava sup.*,
e—*v. azygos*.

Положение зондов и венозной канюли в сосудах можно видеть из рис. 2.

Таким образом, при нашей модификации порядок выключения большого круга кровообращения и присоединение сердечно-легочного препарата к системе Старлинга следующий:

- 1) Проведение венозного зонда через *v. jugularis* и перевязка сосудов на шее.
- 2) Перевязка периферических отрезков аорты и *v. cava inf.* с одновременным открыванием артериального зажима.
- 3) Введение венозной канюли и подача крови из венозного резервуара
- 4) Тампонада *v. cava superior*.

5) Тампонада аорты.

6) Соединение артериальной канюли с системой.

7) Укрепление венозной канюли.

Третья часть операции должна производиться по возможности быстро.

В виду того, что *art. subclavia sin.* приходится перевязывать без предварительной ее препаровки, так как последняя может вызвать пнеймоторакс, иногда можно оставить свободной первую отходящую от нее ветвь *art. vertebralis sin.* Поэтому под последнюю в области вхождения ее в позвоночник желательнее также подводить лигатуру для последующей ее перевязки.

Необходимо также отметить, что в некоторых опытах мы вводили канюли в обе *aa. carot. comm.* и соединяли их затем при помощи U-образной трубки с артериальной ветвью системы.

Вставленную в *v. cava inf.* венозную канюлю мы часто не укрепляли лигатурами в виду того, что последняя довольно плотно прилегала к стенкам вены.

В начале нашей работы, при разработке техники операции и тампонады аорты, неоднократно замечалась сильная утечка крови из венозного резервуара. Впоследствии было доказано, что кровь уходила в сосуды, отходящие от верхней части грудной аорты (*tr. spinales*).

Поэтому при вышеуказанном явлении необходимо проверить как положение зонда, так и степень раздувания резины.

Иногда мы тампонаду *v. cava superior* заменяли перевязкой ее верхнего отрезка. Последнюю нужно производить с большой осторожностью, так как при отслаивании вены легко получить пнеймоторакс.

Указанные выше перевязки на шее, а также тампонада аорты лишают *v. azygos* подвоза крови. Остается только лишь предполагать о возможности ретроградного тока крови. Анатомическое положение *v. azygos*, т. е. поперечная ее фиксация на небольшом расстоянии, с одной стороны *v. cava superior*, а с другой стороны межреберными венами, позволяет применить метод ее зажатия со стороны пищевода.

При предлагаемой нами модификации является возможность поставить опыт с самостоятельным дыханием животного. Для этой цели необходимо питание мозга с учетом количества крови, поступающего в него. Специальной разработкой этого вопроса мы займемся в дальнейшем.

Для этого сообщения мы не задавались целью выяснить вопрос о сравнительной работе сердца и легких в условиях открытой и закрытой грудной полости. Однако уже полученные мною совместно с О. Д. Гаске и Ю. Т. Малеванной данные могут говорить о преимуществах сердечно-легочного препарата, находящегося в более нормальных условиях.

На основании законов физиологии мы можем предполагать, что предлагаемая нами модификация сердечно-легочного препарата Е. Старлинга будет способствовать более правильному изучению вопросов, связанных с нормальной и патологической деятельностью сердца. Однако необходимо отметить, что круг работ по изучению сердца и легких при закрытой грудной полости должен быть ограничен.

В заключение приншу глубокую благодарность проф. А. М. Мелик-Меграбову за руководство при выполнении работы, а также О. Д. Гаске и Ю. Т. Малеванной за помощь при выполнении всех поставленных мною экспериментов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

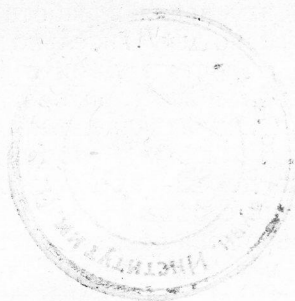
1. E. Starling. Handbuch der Biologischen Arbeitsmethoden hrsg. von E. Abderhalden. Abt. V. T. 4, S. 827. 1923. Das Herzlungenpräparat. (London).

EIN ISOLIERTER BRUSTKORB. MODIFIKATION DES HERZLUNGEN-
PRÄEPARATLS VON E. STARLING

von *D. I. Santschewsky*

Aus dem Laboratorium für normale Physiologie des Odessaer Medizinischen Instituts.
Vorstand—Prof. A. M. Melik-Megraboff

Die Modifikation des Starlingschen Herzlungenpräparates ermöglicht dank einer ausgearbeiteten Operationstechnik und einem speziellen Instrumentarium die vollkommene Ausschaltung des grossen Kreislaufes ohne Eröffnung des Brustkorbes, das heisst mit Erhaltung des negativen Druckes in den Pleurahöhlen. Die vorgeschlagene Modifikation bereitet dem Herzlungenpräparat eine der Norm mehr entsprechende Arbeitsmöglichkeit und kann deshalb dem genaueren Studium des Herzens und der Lunge förderlich sein.



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ НАД МОДИФИКАЦИЕЙ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОГО ПРЕПАРАТА СТАРЛИНГА (E. STAR- LING). ОПЫТ С ЗАКРЫТОЙ ГРУДНОЙ КЛЕТКОЙ

Д. И. Занчевский, О. Д. Гаске, Ю. Т. Малеванная

Из лаборатории нормальной физиологии Одесского государствен. медицинского института. Заведующий — проф. А. М. Мелик-Меграбов

В предварительных наших опытах с модифицированным сердечно-легочным препаратом Старлинга, при помощи специального инструментария и специально выработанной техники операции, нами было достигнуто без вскрытия грудной клетки полное выключение большого круга кровообращения.

Таким образом, создаваемые нами новые условия для работы сердечно-легочного препарата совершенно не нарушали принципа метода Старлинга.

В данном сообщении, не останавливаясь пока на сравнительных результатах опытов с закрытой и открытой грудной клеткой, мы приводим только наши наблюдения над нормальной работой сердца и легких, находящихся в закрытой грудной полости.

Ставя подобного рода эксперименты, мы изучали в отдельности влияние каждого нового условия нашей модификации, от которого могли зависеть изменения в работе сердца и легких.

Было установлено действительное наличие отрицательного давления в плевральных полостях. Была изучена работа сердца при условиях высоких цифр венозного притока, зависящего от развинчивания венозного крана и поднятия венозного резервуара.

Наблюдения велись и в обратном направлении. Венозный резервуар опускался до низких цифр и даже устанавливался ниже нуля, т. е. ниже уровня сердца.

Была подтверждена возможность получения отрицательного венозного давления в v. cava superior и изучены его колебания в зависимости от дыхательных экскурсий и работы правого предсердия.

После каждого опыта, вскрывая грудную клетку, проверяли состояние легких и сердца, отсутствие крови в грудной полости, правильное положение тампонирующих зондов и венозной канюли и правильность перевязки сосудов.

Нами было поставлено свыше 35 опытов. Все опыты были произведены над собаками различного веса. Наркоз: морфий плюс эфир. При всех опытах мы пользовались искусственным дыханием.

Как выше было упомянуто, первые наши исследования сводились к доказательству, что в невоскрываемой нами грудной полости действительно сохраняется отрицательное давление. Измерение межплеврального давления приходилось производить не только во время самой постановки опыта, но также и во время операции, так как

в момент подведения лигатур под глубокие шейные сосуды — в некоторых случаях можно было ожидать получения частичного пневмоторакса. Исследования производились при помощи обыкновенного водяного манометра, соединенного резиновой трубкой с длинной металлической иглой, которую мы вводили в межплевральное пространство.

Мы получали у собак весом от 8 до 14 кг в среднем — 6,0—8,0 см H_2O . Эти цифры не сильно расходятся с литературными данными.

Средние цифры по Розенталю (Rosenthal)—5,0 см, по Бюдингену (Büdingen)—9,4 см, по Гейнзиусу (Heynsius)—7,2 см, по Зауэрбруху (Sauerbruch)—10,4 см водяного столба; цитировано по М. О. Фридлянду (1).

В следующей серии наших опытов мы занимались изучением минутного объема сердца. Наличие отрицательного давления в межплевральных полостях и его положительное влияние на работу правого предсердия, т. е. увеличение его диастолического наполнения [Б. Ф. Вериге (2)] должно было в значительной степени отразиться на полученных нами результатах.

Для возможности получения высоких цифр минутного объема, мы пользовались с одной стороны увеличением венозного притока, с другой стороны поднятием резервуара. Для этой цели нам пришлось пользоваться более широким резиновыми и стеклянными трубками (15 мм), чем рекомендует Старлинг (3).

При этих условиях нам удалось доводить мин. volumen до 4000 см³.

Нижеприведенный опыт показывает колебания минутного объема в зависимости от увеличения венозного притока благодаря поднятию венозного резервуара.

ОПЫТ 20-й

Высота венозного резервуара в см	Количеств. сердечн. сокращен. в 1 мин.	Опорожнен. сердца в 1 минуту в см ³	Опорожнен. сердца при каждом сокращении в см ³
3	140	1500	10,7
5	150	2000	13,3
11	155	3000	19,3

На данном опыте может быть подтвержден взгляд Крога и Куно, показавших, что при достаточном венозном притоке опорожнение сердца можно удвоить учащением пульса [цитировано по Бейнбриджу (4)].

В некоторых опытах нам удалось доказать, путем опускания венозного резервуара ниже уровня сердца, наличие присасывающего действия правого предсердия.

ОПЫТ 25-й

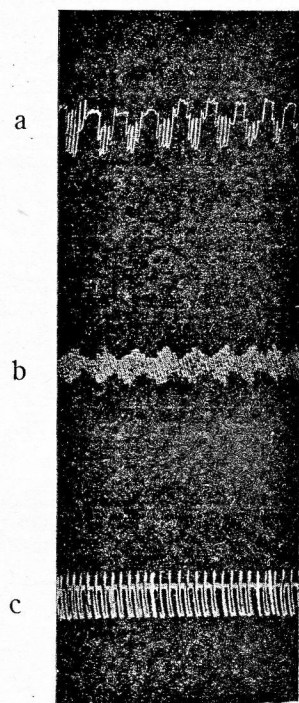
Высота венозного резервуара в см	Частота пульса в 1 минуту	Опорожнение сердца в 1 минуту в см ³	Опорожнение сердца при каждом сокращении в см ³
0	100	310	3,0
—2	90	180	2,0
—6	72	96	0,7

На протяжении нескольких опытов, нами измерялось венозное давление в периферическом отрезке v. cava superior.

Как показывает нижеприведенный опыт, получаемые нами цифры совпадают с литературными данными.

ОПЫТ 29-й

Высота венозного резервуара в см	Венозное давление в мм H ₂ O	Частота пульса в 1 минуту	Опорожнение сердца в 1 мин в см ³	Опорожнен, сердца при каждом сокращении в см ³
5	-40	100	800	8,0
11	-25	120	1100	9,1
16	0	150	2000	13,3
27	+30	150	2200	14,6



Кривая 1. а—средний толчок, б—артериальное давление с дыхательными колебаниями, с—отм. времени.

В больших венах грудной полости по Бернштейну [Bernstein (5)] во время покоя давление — 2, — 6 мм Hg, а при инспирации эти цифры могут становиться большими. По Данилевскому — 3,0 мм Hg. По Маневскому (6) в v. cava infer. вблизи диафрагмы он находил давление 0, — 1 мм Hg.

При измерении венозного давления мы отмечали не только дыхательные колебания, но также колебания, зависящие от работы правого предсердия.

Дыхательные колебания при средней вентиляции легких были в пределах от 0,5 см до 3,5 см водяного столба. Колебания предсердий доходили до 0,5 см.

При наших опытах мы занимались исследованием температуры внутри грудной полости. Для этой цели мы вводили термометр в пищевод из шейной или брюшной его части, завязывая его на месте введения. При этом мы находили, что температура в пищеводе следует за температурой крови, в некоторых случаях немного от нее отставая.

Во время каждого опыта мы регистрировали артериальное давление, на котором были всегда видны колебания, зависящие от дыхательных экскурсий. Приведенная кривая показывает эти колебания, полученные вместе с кривой сердечного толчка.

На основании предварительно поставленных нами экспериментов, можно отметить, что условия закрытой грудной полости с наличием в ней отрицательного давления отражаются благоприятным образом на работе сердечно-легочного препарата.

В заключение приносим благодарность проф. А. М. Мелик-Меграбову за руководство при выполнении поставленных нами экспериментов.

Поступило в редакцию
25 февраля 1931 года.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. О. Фридланд. Биомеханика пневмоторакса. Казань. Изд. Казанск. мед. журн. 1925 г., стр. 19 — 21. — 2. Б. Ф. Вериге. Основы физиологии. 1909 г. стр. 171 — 172. — 3. E. Starling. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden herg. von Prof. E. Abderhalden. Abt. V. T. 4. S. 827 — 1923. Das Herz-Lungen-Präparat (London). — 4. Ф. А. Бейнбриндж. Физиология мышечной деятельности. ГИЗ. Москва—Ленинград 1927, стр. 76. — 5. J. Bernstein. Lehrbuch der Physiologie. 1900, S. 79. — 6. А. Н. Маневский. К вопросу об измерении кровяного давления в крупных венах при перевязке соответствующих артерий. Дисс. Петерб. 1912. г.

VORLÄUFIGE BEOBACHTUNGEN AN EINER MODIFIKATION DES
HERZLUNGENPRÄPARATES VON E. STARLING. EXPERIMENT MIT
DEM GESCHLOSSENEN BRUSTKORB

von *D I. Santschewsky, O. Д. Gaske, J. T. Maljowanna.*

Aus dem Laboratorium für normale Physiologie des Odessaer Medizinischen Instituts.
Vorstand—Prof. A. M. Melik-Megraboff

Auf Grund vorläufig angestellter Experimente ist zu verzeichnen, dass die Bedingungen bei geschlossenem Brustkorb mit dem Bestehen des negativen Druckes günstig auf die Arbeit des Herzlungenpräparates von Starling einwirken.



МАТЕРИАЛЫ К ФИЗИОЛОГИИ МЕЖУТОЧНОГО ОБМЕНА ПРИ САХАРНОМ УКОЛЕ КЛОД-БЕРНАРА ¹

Г. Д. Образцов, Е. Т. Минкер-Богданова и М. Н. Калининкова

Сообщение 1. Введение. Методика сахарного укола и реакция на него животного

Из биохимической лаборатории Института охраны здоровья детей и подростков в Ленинграде. Заведующая лабораторией — А. М. Петрунькина,

В одной из наших работ, „К физиологии интермедиарного обмена при сахарной нагрузке“ (1), мы установили, что изменение одной составной части крови влечет за собой закономерную реакцию со стороны других химических компонентов крови.

Нам удалось показать, что дача *per os* сахарной нагрузки вызывает не только увеличение сахара крови, но также уменьшение нейтрального жира, холестерина, амилазы, реакцию, правда неоднобразную, со стороны липазы крови.

Данные Сокольниковой (2) и Иванова (3) говорят об изменении при сахарной нагрузке также общего и остаточного азота крови.

Если сюда присоединить еще известный факт, что при физиологических условиях изменение одного из электролитов крови, напр. Са, влечет за собой закономерную реакцию со стороны других электролитов, напр. К [Краус, Зондек (Kraus, Zondek)], то перед нами неизбежно встает вопрос о регуляции химического состава крови и о механизмах, осуществляющих ее.

Давно известно, что такими регуляторами являются эндокринные железы и нервная система, главным образом вегетативная нервная система.

Но изучение влияния на обмен и химический состав крови эндокринных желез и вегетативной нервной системы носило до сих пор, главным образом, изолированный характер, не учитывалось при этом то важное обстоятельство, что изменение в одной составной части крови может вызвать реакцию со стороны других ее частей.

В последние годы создано учение о существовании целого ряда отдельных вегетативных центров обмена, напр. сахарного, водного, солевого, белкового и т. д. [Дрезель (Dresel) (4)] — учение, имеющее в своей основе гениальное открытие Клод-Бернаром (Cl. Bernard) сахарного центра на дне 4-го желудочка. Локализация многих этих центров до сих пор является в достаточной мере туманной. Некоторые исследователи [напр., Богомолец (5)] вообще берут под сомнение возможность существования анатомически и физиологически обособленных центров обмена. Если принять во внимание то обстоятельство,

¹ Доложено в Русском физиологическом обществе 26/X-30 г.

что изменение одного химического компонента крови сопровождается в физиологических условиях закономерным изменением ряда других ее составных частей, то в указанной критике проф. Богомольца, повидимому, есть реальное основание.

Конечно, решить этот вопрос могут лишь дальнейшие экспериментальные исследования.

Но нам кажется, что самый принцип построения современного учения о центрах обмена является неправильным, поскольку при изучении этого вопроса внимание фиксировалось на изолированных изменениях того или другого компонента крови. Понятно, что с технической точки зрения приходится искусственно разбить работу на отдельные части.

Но этот анализ должен быть лишь предварительной стадией, за которой последует синтез полученных данных. Исходя из этого, мы решили заняться систематическим изучением роли нервной системы в регуляции химического состава крови и для начала мы остановились на обследовании межучного обмена при сахарном уколе Клод-Бернара, последствия которого считаются наиболее изученными.

Несколько слов о методике. Клод-Бернар (6) и последующие авторы пользовались, насколько нам известно, двумя способами. Укол в дно 4-го желудочка через затылочную кость и мозжечок и более чистый, но и более трудный способ, при котором разрезом затылочных мышц обнажается *membrana atlanto-occipitalis*; последняя вскрывается, после чего производится укол.

В руководствах (7—8) по физиологическим методам исследования и в позднейших работах первый из этих способов носит название способа Циона (Cyon), второй — Экхарда (Eckhardt).

Так как мы начали работу с известным скептицизмом к учению о точной локализации центров, то мы выработали свою методику. В основу ее положена техника субокципитальной пункции, но благодаря иному положению иглы и головы животного, мы проникаем через *foramen occipitale magnum* в ромбовидную ямку.

Кролик не привязывается, а заворачивается в простыню, передние его лапы кладутся на валик; один из помощников фиксирует кролика и оттягивает его назад за простыни, которыми обернут кролик, другой — за уши вперед и максимально вниз. Экспериментатор иглой, насаженной на шприц, приблизительно, с середины шеи по средней линии, протыкает кожу и мягкие ткани по направлению к части затылочной кости, расположенной под затылочным бугром, и затем, ощупывая иглой затылочную кость, проникает через *foramen occipitale magnum* в продолговатый мозг.

В виду того, что большинство соответствующих работ производилось без наркоза, и мы в большинстве наших опытов не прибегали к нему. Но, если воспользоваться наркозом, то эта техника укола становится чрезвычайно простой, так как отсутствует сокращение затылочных мышц, которое несколько мешает нащупывать иглой край *foramen occipitale magnum*. Клод-Бернар, описывая методы сахарного укола, упоминает о возможности укола ромбовидной ямки этим путем, но он отвергает этот доступ, так как, по его мнению, при нем получается слишком длинное ранение мозга. Мы не можем согласиться с этим утверждением, так как длинный укол получается при недостаточном сгибании головы и относительно горизонтальном положении иглы.

Выгоды способа: отсутствие ранения мозжечка и возможность обходиться без кровавого открытия *membrana atlanto-occipitalis*.

Переходим к описанию „клинической“ реакции на укол. В большинстве опытов применяли двусторонний укол. Первый укол сопровождается всегда ясным вздрагиванием животного, после второго укола вздрагивание значительно слабее. Сразу после укола в большинстве случаев кролик оседает, припадая на передние лапы; иногда он пассивно лежит на груди между раздвинувшимися лапами, иногда на том или другом боку. Обычно после укола в первое время наблюдается расслабление всей мускулатуры; иногда наблюдаются либо общие, либо системные судороги. При односторонних уколах часто судорожные сокращения мышц одной стороны или судорожные движения в одну сторону. Иногда саливация или тот или иной вид нистагма; иногда — экзофтальмус. Иногда после укола сразу или постепенно наступает коматозное состояние животного. В этих случаях на вскрытиях мы обычно наблюдали значительное кровоизлияние, сдавливающее мозг.

Но наиболее интересное явление, которое наблюдается после укола — это сразу наступающие сильная одышка и сердцебиение, типа эмбриокардии, сопровождающаяся, как правило, гиперемией ушей. Одышка, сердцебиение и гиперемия ушей постепенно начинают уменьшаться; обычно заметное уменьшение одышки наблюдается уже через 30 минут. К этому же времени расширение сосудов ушей начинается сменяться их спазмом, постепенно усиливающимся. Время появления спазма сосудов ушей и уменьшения одышки варьирует в отдельных опытах. В некоторых опытах с односторонним уколом мы наблюдали продолжающуюся гиперемию уха соответствующей стороны, в то время как другое ухо было уже в состоянии спазма.

Мы считаем, что изучение химизма крови после сахарного укола должно вестись систематически в виде кривых изменений отдельных составных частей, подобно тому, как изучается реакция со стороны крови на сахарную нагрузку или вегетативные яды.

Кролики голодали перед опытами 15—17 часов. Кровь бралась из уха, надрезом ушной вены. Норма устанавливалась как разовыми определениями, так и контрольными кривыми. Кроме того, всегда бралась кровь непосредственно перед уколом. После укола кровь бралась от 10 до 12 раз, в следующие промежутки времени: через 5', 15', 30', 45', 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 часов и иногда 8 часов; в другой серии опытов мы сократили срок исследования до 4 часов, но при этом установили после первого часа получасовые промежутки для взятия крови. В ряде случаев мы делали разовые определения и в последующие дни после укола.

В последующих сообщениях мы изложим результаты исследований следующих составных частей крови: сахара, амилазы, жира (петролейная и спиртовая его фракция), холестерина, щелочного резерва и гемоглобина; кроме того, мы получили ориентировочные данные об остаточном азоте крови, хлоридах, К, Са, фосфоре неорганическом и органическом; наши исследования в этой области продолжаются.

В большинстве случаев параллельно опытам с сахарным уколом мы ставили опыты с подкожным введением адреналина (0,2 г на кг веса кролика, раствора 1:1000), имея в виду господствующее в литературе представление, что в основе изменений при сахарном уколе лежит гиперадреналинемия. Для того чтобы иметь возможность переносить данные наших предыдущих работ о влиянии на химизм крови сахарной нагрузки с человека на кролика, мы поставили на последних несколько опытов с сахарной нагрузкой *per os* (3 г сахарозы на кг веса)

Для определения локализации укола и учета патологоанатомических изменений при нем, кролики через некоторое время после укола убивались (наркоз, воздушная эмболия) и производилось вскрытие. Мозг, грудная и брюшная полости обследовались макроскопически; микроскопического изучения не производилось.

Работа проведена на 20 кроликах, на которых было сделано 18 уколов. Кроме того было поставлено 6 опытов с подкожной инъекцией адреналина, три опыта с сахарной нагрузкой пера ос и целый ряд контрольных исследований.

Для иллюстрации приводим несколько протоколов.

Протокол № 1

Кролик, белая самка, *gravida*, вес 2800 г. Опыт с двусторонним уколом в дно 4 желудочка (11/X 1929 г.).

Реакция на укол: сильное вздрагивание животного после первого укола, полная прострация, лежит на боку, на который положен; сильнейшая одышка, резкая тахикардия, гиперемия ушей. Приблизительно через полчаса гиперемия ушей сменялась похолоданием (спазм сосудов уха); к этому же времени одышка и сердцебиение значительно уменьшились. Кролик пытается встать, но это ему не удается, бессильно валится на бок. Через час после укола кролик значительно оживился, поглядывает по сторонам; одышка почти исчезла. При попытке встать падает на передние лапы. Спазм сосудов уха более резкий. Приблизительно через 6 часов после укола кролик почти совершенно оправился. Довольно уверенно прыгает по полу. Спазм сосудов значительно уменьшился. Исследование крови показало значительную гипергликемию (265 мг/%) и ряд других изменений со стороны химизма крови, которые будут подробно описаны в последующих сообщениях.

Эпикриз. 14/X-1929 г. Выкидыш. В дальнейшем ничего патологического не наблюдалось; хорошо ест, оживлен. 2/XI 1929 г. убит воздушной эмболией.

Вскрытие: макроскопически органы грудной и брюшной полости без изменений. Двусторонний укол в дно ромбовидной ямки, входные отверстия уколов расположены в области писчего пера, левое ближе к средней линии, чем правое; выходные отверстия приблизительно на границах продолговатого мозга с мостом, значительно латеральнее входных.

Протокол № 2

Кролик, черная самка, вес 3100 г. Опыт с односторонним уколом, направленным в правую половину ромбовидной ямки (14/X 1929 г.).

Реакция на укол: немедленно после укола одышка, сердцебиение, общие судороги. Последние превратились минут через пять. Затем прострация, кролик лежит на правом боку, пассивно свесив голову. Наступившая непосредственно после укола гиперемия ушей постепенно сменяется их похолоданием, причем через 30' после укола правое ухо остается еще несколько гиперемизованным, в то время как сосуды левого уха уже в состоянии спазма.

Постепенно нарастающее коматозное состояние, кролик почти не реагирует на болевые раздражения, одышка и тахикардия постепенно исчезают. К концу опыта (через 8 часов после укола) глубокое коматозное состояние.

Исследование крови: гипергликемия, максимум 268 мг/%; сахар в моче. Эпикриз: в последующие дни после укола кролик продолжает находиться в коматозном состоянии. 18/X-1929 г. погиб.

Вскрытие: петехии на желудочно-кишечном тракте. Мускатная печень. Мочевой пузырь резко растянут и полон мочой. Кровоизлияние в области правой половины продолговатого мозга. Односторонний укол в правую половину писчего пера.

Протокол № 3

Кролик, белый самец, вес 3000 г. Опыт с двусторонним уколом в дно 4 желудочка (15/X 1929 г.).

Реакция на укол: сразу после укола кролик припадает на передние лапы, широко их раскинув, и пассивно лежит на груди. Как обычно, сильная одышка и тахикардия, гиперемия ушей. Животное очень вяло, резкой прострации не заметно; постепенно гиперемия ушей сменяется их похолоданием. Приблизительно через 30' одышка и тахикардия ослабевают. В дальнейшем кролик становится более оживленным и через час, пущенный на пол, ведет себя как нормальное животное.

Исследование крови: гипергликемия, максимум 268 мг/%.

Эпикриз: в последующие дни после опыта с внешней стороны ничем от нормального не отличается.

Убит 2/XI-1929 г. воздушной эмболией.

Вскрытие: макроскопически со стороны органов грудной и брюшной полости ничего патологического не наблюдается. Двусторонний укол в области писчего пера. Входное отверстие у латеральных краев ромбовидной ямки, несколько ниже *striae acusticae*.

Поступило в редакцию

8 марта 1931 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. G. D. Obraszow, M. N. Kal'linikowa, E. T. Minker-Bogdanowa. Ztsch. f. g. exp. Mediz. Bd. 72, H. 5/6, S. 710, 1930. — 2. О. Сокольников. Клиническая медицина № 14, 1928 г. — 3. Н. М. Иванов. Клиническая медицина № 8, 1929 г. — 4. К. Дрезель. Заболевания вегетативной нервной системы, перев. с нем. 1926. — 5. А. А. Богомолец. О вегетативных центрах обмена. Москва. 1928. — 6. Cl. Bernard. Leçon sur la Physiologie et la Pathologie du Système nerveux. T. I, p. 401, 1858. — 7. Abderhalden. Handbuch d. biologisch. Arbeitsmethod. Lief. 104. T. 5 B, H. 2, S. 343. — 8. R. Tigerstedt Handbuch d. physiol. Methodik, III Bd., 4 Abt. S. 66. 1910.

ZUR PHYSIOLOGIE DES INTERMEDIAREN STOFFWECHSELS BEIM ZUCKERSTICH

G. D. Obraszow, E. T. Minker-Bogdanowa u M. N. Kallinikowa.

Aus dem biochemischen Laboratorium des Instituts zum Schutze der Gesundheit der Kinder und Jugendlichen zu Leningrad. Vorstand — A. M. Petrunkina

Es wurden Versuche mit dem Cl. Bernad'schen Zuckerstich angestellt. Eine neue Methode des Stiches und das sich nach ihm entwickelnde klinische Bild werden angeführt.

К ВОПРОСУ О ФАРМАКОЛОГИИ XERANTHEMUM ANUUM

Н. С. Харченко .

Из фармакологической лаборатории Одесского медицинского института

В виду того, что действующее начало растения *Xeranthemum anuum* в настоящее время еще совершенно не изучено, нами по предложению зав. фармакологической лаборатории С. В. Цыганова было предпринято экспериментальное исследование его действия на изолированное сердце лягушки. В народной медицине лечебные свойства *Xeranthemum anuum* были известны уже давно. Само растение называется народом бессмертником, невянкой, иммортельком, сухим цветом, сухоцветом и скаженихой. Собирается летом вместе с цветами и кореньями и употребляется как чай путем обливания кипящей водой при различных сердечных заболеваниях (при нервных сердцебиениях, перебоях, болях сердца и сердечных припадках), у нас в Союзе *Xeranthemum anuum* произрастает в большом количестве на юге Украины, в Донецкой области, Крыму и на Кавказе. Цветет в мае и июне. Оно представляет собой однолетнее растение высотой в 20—50 см, принадлежащее к семейству сложноцветных. [Более подробное ботаническое описание см. в диссертации Протопопова.]

Действующее начало *Xeranthemum anuum* совершенно никем исследовано не было. Имеется только одна чисто клиническая работа Протопопова, проведенная им в конце прошлого столетия в Киеве в клинике проф. Яновского.

Исследования Протопопова показали, что при применении настоя *Xeranthemum anuum* у здоровых и больных такими сердечными заболеваниями, как недостаточность аорты, neurastenia, недостаточность двухстворки, стеноз трехстворки, и хронический миокардит—получаются следующие результаты.

1. Кровяное давление (измеряемое при помощи аппарата Биша, видоизмененного Гегершtedтом) во всех случаях повышалось в среднем на 25—30%.

2. Очевидно энергия сердечной мышцы увеличивалась, благодаря чему объем сердца уменьшался.

3. Нужно полагать, что повышение кровяного давления происходит за счет более энергичной работы сердца.

4. Частота пульса падает, причем перебои в нем уменьшаются.

5. Частота дыхания также падает.

6. Диурез повышается, но сравнительно слабо.

7. Способствует восстановлению сердечной компенсации в относительно чистых случаях.

8. Повидимому имеет кумулятивное действие.

В нашей работе мы изучали действие вытяжек растения на сердце лягушки *in situ* и на вырезанном, пользуясь:

1. Всем известной методикой Фюнера [Fühner (2)], где сердечные сокращения изолированного сердца, подвешенного на канюлю, регистрировались на ленте кимографа.

2. Менее известной методикой Юнкман (Junkman) (3)—Цыганова, где работа сердца, через которое при постоянном артериальном и венозном давлении пропускалась питающая жидкость, измерялась числом сокращений по количеству выбрасываемых кубических сантиметров рингеровской жидкости в одну минуту.

Наша работа была проведена на изолированных сердцах *Ranae esculentae*. Лягушки брались самцы и самки, зимовавшие в лаборатории, а отчасти и свежие, с средним весом от 60 до 80 г. Температура при опытах была в среднем 14—18°C.

Рингеровская жидкость бралась следующего состава: на 1 литр H_2O , $NaCl$ —6,0, KCl —0,42, $CaCl$ —0,48, $NaHCO_3$ —0,3. Определенная $pH=7,3$. Всего было поставлено 36 опытов, из них по методу Фюнера—29 и по методу Юнкман-Цыганова 7. В начале как в первом, так и во втором методе устанавливалась норма сердечных сокращений в течение 20—25 минут, а затем ставился сам опыт. В канюлю при опытах по Фюннеру вменялся 1 $см^3$ рингеровской жидкости, а в чашечке Юнкман-Цыганова 40 $см^3$.

ОПЫТ № 18.

11/II—1930 г. *R. esculentae*, самец, вес 65 г, температура 15°C. В 11 ч. 25 м. введено в спинной лимфатический мешок 1,5 Urethana 10%. В 11 ч. 39 м. прострация.

Время	Число сокращений в 1 мин.	Примечание
11 ч. 40 м.	29	Нормальное сокращение
11 " 45 "	28	" "
11 " 50 "	29	" "
11 " 55 "	28	" "
12 " — "	28	1 $см^3$ Inf. Xer. аниим
12 " 5 "	30	" "
12 " 10 "	30	" "
12 " 15 "	28	Усиление систол. сокр.
12 " 20 "	30	" "
12 " 25 "	30	" "
12 " 30 "	30	" "
12 " 40 "	30	Более усилен. сист. сокр.
12 " 45 "	30	" "
12 " 50 "	31	" "
12 " 55 "	30	" "
1 " — "	30	Еще более усилен. систолы
1 " 5 "	31	" "
1 " 10 "	31	" "
1 " 15 "	30	" "
1 " 20 "	30	" "
1 " 25 "	29	" "
1 " 30 "	29	Ослабление сист. сокр.
1 " 35 "	28	" "
1 " 40 "	27	Ослабев. сист. сокр.
1 " 45 "	27	" "
1 " 50 "	26	Заметное ослабление
1 " 55 "	25	" "
2 " — "	25	" "
2 " 5 "	24	Ослабление продолж.
2 " 10 "	23	" "

Опыты нами производились с инфузом и тинктурой *Xeranth. аниим*. Инфуз готовился 10%, на водяной бане, в течение 5 минут и затем после 40-минутного остывания медленно фильтровался. После приготовления инфуз имел вид желтоватой жидкости с приятным ароматическим запахом и вкусом дешевого чая. Для приготовления инфуза брались в одинаковых пропорциях мелко изрезанные цветы, листья и стебли растения.

Тинктура готовилась 10% на 70° спирту, по фармакопее и имела вид зеленоватой жидкости с пряным запахом.

Опыты нами ставились с различными концентрациями инфуза, начиная с разведения 1:1500 и доходя до 1:3.

Предварительно, для выяснения того, как влияет *Xeranth. аниим* на сердце *in situ*, нами было поставлено два опыта (таблица 3) путем введения 1 $см^3$ инфуза в бедренный лимфатический мешок лягушки. Перед этим мы вводили для обездвижи-

вания лягушки $1,5 \text{ см}^3$ 10% urethan'a, затем прорезали сердечное окошко, через которое и наблюдали работу сердца. В обоих случаях мы получали в начале незначительное учащение (на 2—3 удара) ритма, который сменялся усиленными систолическими сокращениями и затем последовательным медленным ослабеванием сердечной деятельности.

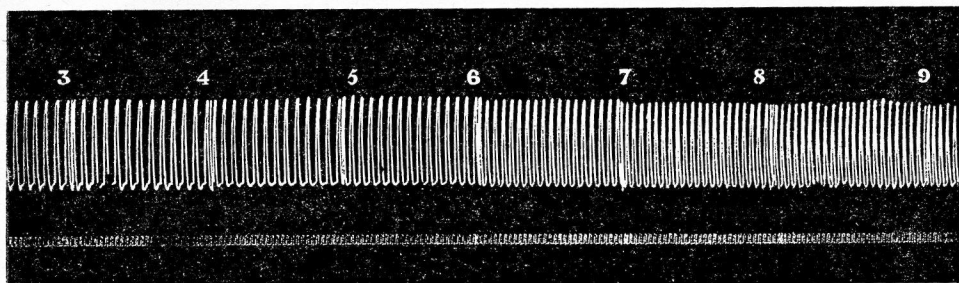


Рис. 1 Учащение сердечной деятельности под влиянием инфуза. 3—4 нормальное сокращение, 4—6 сокращение через 10 минут, 6—8 через 20 минут.

Для более наглядного представления привожу протокол одного из опытов:

При наших опытах по методике Фюнера мы могли установить следующее:

1. Инфуз в разведениях 1:1500, 1:500, 1:100 и 1:50 не давал никакого эффекта.

2. Инфуз разведения 1:30, 1:15 давал во всех почти опытах (что видно из таблицы 1) незначительное учащение ритма (на 2—3 удара в 1 минуту) и увеличение амплитуды.

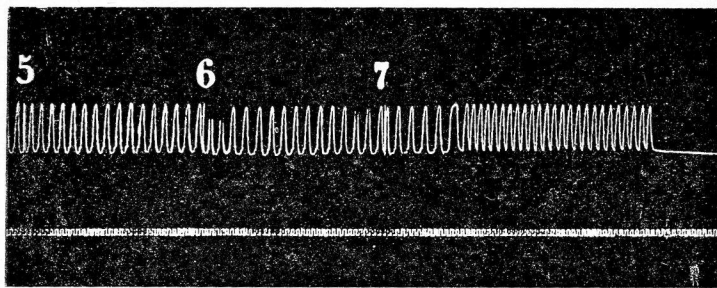


Рис. 2. Остановка сердца под влиянием I. Xer. animum, 5—6 нормальное сокращение, 6—7—сокращение через 5 минут пропускания инфуза, замедленные сокращения, уменьшение амплитуды и учащение, остановка в диастоле.

3. В разведении 1:8 и 1:5 более значительное учащение (на 3—4 удара) сердечной деятельности и увеличение амплитуды (рис. 1).

4. При разведении инфуза 1:3 получалось резкое учащение сердечных сокращений, в дальнейшем уменьшение амплитуд, аритмия и остановка сердца в диастоле (рис. 2).

Для более детального анализа нами были поставлены опыты с сердцем, отравленным мускарином и атропином. При впускании в канюлю *t-gae muscariae* в разведении 1:750 получалось замедление сердечных сокращений, уменьшение амплитуд и ослабление систол, при добавлении к жидкости после этого инфуза в разведении 1:8

или 1:15 получалось еще большее уменьшение амплитуд и аритмия. Сердце после этого не оправлялось, из чего мы заключаем, что угнетающего действия на *vagus* инфуз не оказывал.

При впускании *atropinum sulfuricum* в разведении 1:8000 и 1:15000 получалось учащение сердечной деятельности, при прибавлении после этого инфуза в разведении 1:8 и 1:15 наступало усиление систол и числа сокращений. Это показывает, что это действие инфуза не зависит от *vagus*'а. Опыт с мускарином и атропином показывают нам, что действующее начало растения *Xeranth. animum* вероятно влияет возбуждающе на *sympathicus*, а может быть и на самую мышцу сердца. Нами было поставлено также несколько опытов с tinkтурой *Xeranthemi animum*. Результаты получались приблизительно аналогичные действию инфуза, т. е. в разведении 1:15 и выше не получалось заметного изменения в ритме сердечной деятельности, при разведении 1:8 следовало учащение и при 1:5 аритмия и остановка сердца. Общие результаты опытов, полученные нами по методу Юнкман-Цыганова приведены в таблице 2. Здесь нами брались разведения инфуза от 1:600 до 1:40. Во всех случаях мы получали вначале увеличение числа сокращений и увеличение систол. Параллельно этому увеличивалось и количество выбрасываемой в 1 минуту жидкости, затем постепенно наступало уменьшение того и другого вплоть до полного прекращения капания жидкости. Для примера привожу один из опытов.

ОПЫТ № 33

30/III—30 г. *R. esculentae*. Вес 50 г, самка. Температура 16° C

Время	Веноз. давлен.	Артер. давлен.	Пульс в 1 мин.	Колич. жидк. в 1 мин.	Работа за 1 мин. в г/см.	Работа за 1 сокращ.	Примечание
10—30	3,5	16,5	22	1,5	24,7	1,1	Норм. сокращ.
10—35	3,5	16,5	22	1,6	26,4	1,2	" "
10—40	3,5	16,5	23	1,6	26,4	1,1	" "
10—45	3,5	16,5	23	1,5	24,7	1,07	" "
10—50	3,5	16,5	23	1,5	24,7	1,07	" "
10—55	3,5	16,5	32	1,9	31,3	0,9	1 см ³ Inf. Xer. animum
11—	3,5	16,5	36	2,0	33,0	0,9	Усил. сист. сокр.
11— 5	3,5	16,5	33	1,7	28,0	0,8	" "
11—10	3,5	16,5	32	1,8	29,7	0,9	" "
11—15	3,5	16,5	28	1,6	26,4	0,9	Ослаб. серд. д.
11—20	3,5	16,5	27	1,4	23,1	0,8	" "
11—25	3,5	16,5	27	1,1	18,1	0,6	" "
11—30	3,5	16,5	25	1,0	16,5	0,5	Замедл. чис. сокр.
11—35	3,5	16,5	25	0,9	14,8	0,5	" "

На основании наших опытов мы разрешаем себе сделать следующие выводы:

1. Растение *Xeranthemum animum* является средством, в известных пределах разведения, подымающим сердечную деятельность путем усиления систолических сокращений.

2. Инфуз *Xeranthem. animum* в малых разведениях 1:1500 1:500, 1:100 и 1:50 не оказывает влияния на сердечную деятельность, в средних разведениях 1:30 и 1:15 учащает сердечные сокращения и увеличивает амплитуду, в больших 1:8 и 1:5 вначале учащает ритм сердца и уменьшает амплитуду, а затем дает аритмию и остановку работы сердца в стадии диастолы.

3. Действующее начало растения *Xer. anium* повидимому влияет возбуждающе на *sympathicus*.

4. Указанными данными относительно сердца нельзя объяснить тех терапевтических результатов, которые были получены на больных д-ром Протопоповым.

ТАБЛИЦА 1
Ranae esculentae

№№ опытов	Время 1930 г.	Т°С	Пол	Пuls		Амплитуда посл. опыта		Аритмия	Остановка сердца	Концентрация инфуза
				до оп.	после опыта	увел.	уменьш.			
16	11—II	15°	♀	12	12—19	—	—	—	—	1:1500
15	6—II	16°	♀	12	10	—	—	—	—	1:500
14	1—II	16°	♀	24	24	—	—	—	—	1:100
4	4—I	15°	♀	12	12	—	—	—	—	1:50
8	24—I	14°	♀	20	20	—	—	—	—	1:40
9	26—I	14°	♀	12	12—13	—	—	Аритмия	—	1:40
19	15—II	17°	♀	21	23	увел.	—	—	—	1:30
20	16—II	17°	♀	11	12	увел.	—	—	—	1:30
1	2—I	17°	♀	12	15	—	—	—	—	1:15
3	3—I	15°	♀	12	15	—	—	—	—	1:15
5	10—I	16°	♀	18	22	увел.	—	Аритмия	—	1:15
6	12—I	16°	♀	12	16	увел.	—	—	—	1:8
7	20—I	15°	♀	16	18	увел.	—	—	—	1:5
10	26—I	14°	♀	12	17	увел.	—	—	—	1:5
2	2—I	14°	♀	12	12	—	—	—	—	1:5
11	27—I	16°	♀	14	23	—	уменьш.	—	—	1:3
13	30—I	17°	♀	13	20	—	уменьш.	Аритмия	в диастоле	1:3
12	28—I	16°	♀	12	20	—	уменьш.	—	в диастоле	1:3
21	16—II	17°	♀	6	3	Отравленное мускарином		Аритмия	в диастоле	1:3
22	16—II	17°	♀	9	7	—	уменьш.	Аритмия	—	1:8
25	27—II	16,5°	♀	33	24	—	уменьш.	Аритмия	в диастоле	1:8
26	1—III	18°	♀	13	4	—	уменьш.	Аритмия	—	1:8
27	2—III	18°	♀	16	12	—	—	Аритмия	—	1:8
23	21—II	18°	♀	24	28	Отравленное атропином		—	—	1:15
24	24—II	17°	♀	16	15	—	—	—	—	1:15
28	6—III	18°	♀	20	23	Опыты с тинктурой		Аритмия	в диастоле	1:15
29	8—III	18°	♀	19	22	—	уменьш.	Аритмия	в диастоле	1:15

ТАБЛИЦА 2
Ranae esculentae

№№ опытов	Темп. С.	Пuls		Колич. жидк. в 1 м.		Работа за 1 сокр.		Концентрация инфуза
		До опыта	После опыта	До опыта	После опыта	До опыта	После опыта	
31	18°	24	27	2,1	2,6	1,6	1,6	1:600
30	17,5°	26	27	3,0	4,5	2,6	2,91	1:300
32	18°	24	25	1,9	1,9	1,38	1,34	1:80
35	15°	23	24	1,3	1,3	0,9	0,9	1:80
34	16°	30	32	2,1	3,1	1,1	1,5	1:40
33	16°	23	36	1,5	2,1	1,0	0,9	1:40
36	15°	16	20	0,2	0,5	0,2	0,4	1:40

ТАБЛИЦА 3
Ranae esculentae

№№ Опытов	Время 1930 г.	Темпера- тура С.	Пол	Пульс до опыта	Пульс после опыта		
					Через 30 м.	Через 1 час	Через 1 ч. 30 м.
17	16/II	17°	Самец	40	41	36	31
18	11/II	16°	"	28	31	28	23

5. Нужны дальнейшие экспериментальные исследования на других органах (сосудах, почках и нервной системе), так как само по себе действие Xerant. апиум на сердце стоит даже в некотором противоречии с данными, полученными им на больных.

В конце выражаю благодарность С. В. Цыганову за предложенную тему работы и руководство ею.

Поступило в редакцию
11 марта 1931 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Протопопов А. Клинические наблюдения над действием растения Xerant. апиум на здоровых и сердечных больных. Диссертация. С.-Петербург. 1900 год.
2. Fühner H. Nachweis und Bestimmung von Giften auf pharmakologischem Wege.
3. Ziganov, S. Zeitschr f. d. ges. exp. Med. 1926. Bd. 56 S. 75.

ZUR PHARMAKOLOGIE DES XERANTHEMUM ANUUM

Von N. S. Chartschenko

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium des Odessaer Midizinischen Instituts

1. Die Pflanze Xeranthemum anuum erweist sich in bestimmten Grenzen der Konzentration als ein Mittel, welches die Herztätigkeit durch Verstärkung der systolischen Kontraktionen hebt.

2. Das Infusum Xeranthemi anui in kleinen Konzentrationen 1:1500, 1:500, 1:100 und 1:50 übt keinen Einfluss auf die Herztätigkeit aus, in mittleren Konzentrationen 1:30, 1:15 beschleunigt es die Herzkontraktionen und vergrößert die Amplitude; in grossen 1:8 und 1:5 beschleunigt es den Herzrhythmus und verkleinert die Amplitude, darauf führt es zu Arrhythmie und Herzstillstand in der Diastole.

3. Das wirksame Agens der Pflanze Xeranthemum anuum scheint erregend auf den Sympathicus zu wirken.

4. Durch die angegebenen Ergebnisse über das Herz kann man nicht jene therapeutischen Resultate erklären, die an Kranken von Dr. Protopopow erhalten sind.

5. Es sind weitere experimentelle Untersuchungen an anderen Organen (Gefässen, Nieren und Nervensystem) notwendig, da die Wirkung des Xeranthemum anuum an sich auf das Herz sogar in einem gewissen Widerspruch mit den Angaben steht, die an Kranken gewonnen sind.



К ВОПРОСУ ВЛИЯНИЯ CARDIAZOL'Я НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА¹

Н. П. Говоров

Из кафедры фармакологии Сиб. вет. института. Завед.—проф. Васильевский А. Д.

Специфический запах, „нерастворимость в воде“ и ряд других нежелательных особенностей и свойств камфоры заставили фармакологов стремиться к созданию препарата, подобного камфоре по фармакологическим действиям, но свободного от подобных нежелательных свойств и особенностей.

Новые препараты, как Hexeton, Camphogen и ряд других, давали меньше подобных особенностей, но все же заменить всецело камфору не могли, так как значительно уступали последней.

Препарат же Cardiazol, выпущенный фирмой „Knoll“, полученный фармакологами Шмидтом (Schmidt) и Гильдебрандтом (Hildebrandt), дал „вполне удачные сочетания фармакодинамических особенностей камфоры с физической способностью растворяться в воде“. [Магазинник (13)].

Cardiazol—пентаметилтетрацоль, подобно камфоре и Hexeton'у относится по химическому строению к бициклической системе. Некоторые германские фармакологи, Крее (Krehe), Бохем (Bochem) и другие, как клинически, так и экспериментально работавшие над Cardiazol'ем, приходят к заключению, что по своим резорптивным действиям и по действию на циркуляционный аппарат Cardiazol ничем не отличается от камфоры. Другие же, как то: Фрöлих (Fröhlich) (10) отмечает—„в противоположность камфоре, возбуждающее действие Cardiazol'я на сердце, которое может быть констатировано также при нормальном неповрежденном состоянии его“. „Средство это сильно возбуждает вегетативные центры в продолговатом мозгу“. Он же указывает, что при Cardiazol'е, вводимом подзатылочко в systema cerebro-medullaris, констатировалось „возбуждение всех центров в продолговатом мозгу“. „Наблюдались именно при этом глубокие дыхательные движения, приливной пот, брадикардия; периферические эффекты отсутствовали“.

Штресс (W. Stross) (15)—указывает, что „в терапевтических дозах тонизируются жизненный центр и сердце“. „Вводимый в кровь Cardiazol, выравнивая упавшее вследствие угнетения сосудодвигательного центра кровяное давление до нормы, в состоянии поднять это давление и сверх нормы, чего не наблюдается у обезглавленных кошек“. Гильдебрандт (14) и Штресс (15) отмечают, что „Cardiazol проявляет тенденцию восстанавливать нормальную функцию изолированного лягушечьего сердца, ослабленного продолжительной рабо-

¹ Доложено в научной конференции Сибветинститута 29/IV—29 г.

той, а также хлорал-гидратом, хлороформом и хинином". На сердце же лягушки, поврежденное мышьяковистой кислотой или совершенно остановленное хлороформом, почти не оказывает влияния. Фосс (I. Voss) (16) указывает на „антагонизм к морфию при пероральном

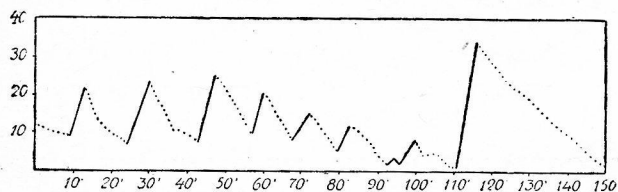


Рис. 1. Опыт № 6. 22. II. 1929 г.
Cardiazol обозначен жирной лин., R-L пунктиром. Концентрация Cardiazol'a „X“ 10%, „XX“ 5%, „XXX“ 1%. По ордин. и абс.—количество капель и время в минутах.

принимаемый подкожной клетчаткой и желудочно-кишечным трактом, Cardiazol взамен камфоры в случаях коллапса сердечно-сосудистого и дыхательного происхождения".

применении по действию на дыхательные центры и на прерывание уретанового и паральдегидового наркоза. Гильдебрандт (14) оттеняет, что на „гладкую мускулатуру Cardiazol не действует". Вершинин, Н. В. (1) рекомендует, „как совершенно растворимый в воде и легко всасы-

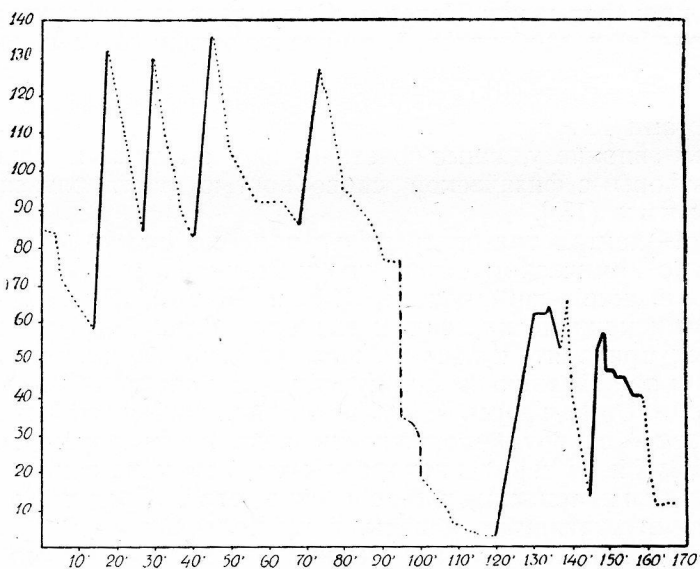


Рис. 2. Опыт № 10. 26. II. 29 г.
Обозначение: Cardiaz.—жирной чертой; R-L пунктиром; Adrenalin—пунктиром с черточками. Концентрация Cardiaz. 1:1000. Концентрация Adrenalina 1:100 т. По ордин. и абс.—количество капель и время в минутах.

Исходя из литературных данных, которые нам дают указания на то, что Cardiazol действует на циркуляционный аппарат (Крее, Бо-хем) и является рекомендуемым средством при коллапсе сердечно-сосудистого происхождения (Вершинин)—мы и решили заняться выявлением действий его на сосуды. За объект взяли уши крупного рогатого скота.

Выяснив топографию сосудистой системы ушной раковины крупного рогатого скота, мы приступили к исследованию фармакологи-

ческого действия Cardiazol'я на сердечно-сосудистую систему и, в первую очередь, на систему периферическую (17). Работая на изолированных ушах крупного рогатого скота, мы пользовались методикой Кравкова-Писемского.

Уши всегда доставали свежесрезанные и, в случаях необходимости хранить несколько дней, сохраняли при температуре 0° в лаборатории. Чтобы избежать промерзания во время доставки с бойни после изоляции, уши укутывались в теплое покрывало. Препарирование ушей заключалось в том, что отрезалась одна третья часть по линии, разделяющей ушную раковину на среднюю и нижнюю (считая от основания), с целью удаления частей мышц и жира, и в месте отреза, в ramus intermedius med. arter. auric. magna, вставлялась стеклянная канюля. Через канюлю пропускалась в артерию питающая жидкость Рингер-Локка, причем, пройдя всю кровеносную сеть, жидкость скапливалась на стеклянной пластинке и стекала по ней в особый сосуд, регистрируясь падением каждой капли через две мареевские капсулы на ленте кимографа, что давало возможность вести точный учет протекающей жидкости в минуту через сосудистую сеть и, следовательно, определять

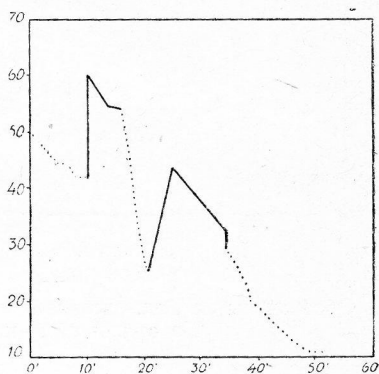


Рис. 3. Опыт № 21. 4. III. 29. Cardiaz. — жирной чертой; R-L — пунктиром. Концентрация Cardiaz. 1:1000. По орд. и абс. — количество капель и время в минутах.

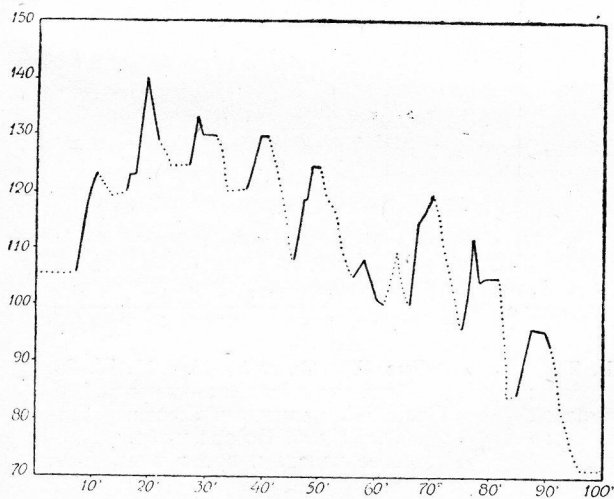


Рис. 4. Опыт № 30. 9. III. 29 г. Обозначены Cardiaz.—жирной чертой; R-L—пунктиром. Концентрац. Card. 1:1500. По орд. и абс.—количество капель и время в минутах.

diazol'я, до и после пропускания через сосудистую систему, причем разницы не получали. $pH=7,2$ (7). К сожалению, постоянного наблюдения, по независящим от нас причинам, нам провести не удалось.

реакцию сосудов. Питающей жидкостью служил раствор Рингер-Локка, Cardiazol же растворялся в Рингер-Локке и пропускался через определенные промежутки времени в течение 5 минут. Давление было постоянно одинаковое — 100 см H_2O . Температура всегда была $18^{\circ}-20^{\circ}$, чем до некоторой степени создавались относительно одинаковые условия. Для исключения ошибки на концентрацию водородных ионов, мы иногда проводили исследование pH по Михаэльсу как питающей жидкости, так и раствора Cardiazol'я.

Опытов всего, вместе с предварительными, мы поставили 60; из них к данной работе с Cardiazol'ем приводим с различными установленными концентрациями 23 с 63 реакциями.

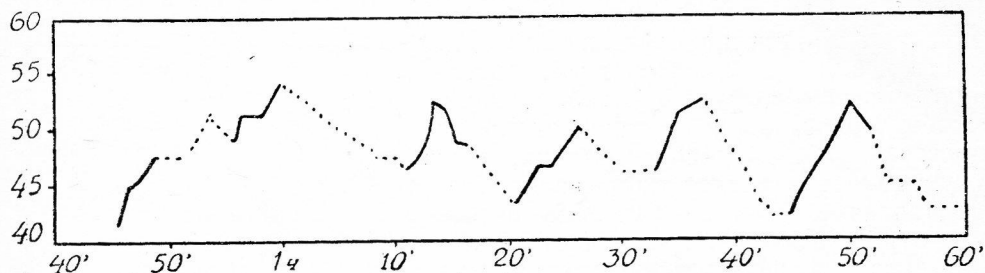


Рис. 5. Опыт № 35. 13. III. 29.

Обозначены Cardiaz.—жирной чертой; R-L пунктиром. Концентрац. Cardiaz. 1:2000. По орд. и абс.—количество капель и время в минутах.

Данная работа является лишь частью работы, намеченной нами по исследованию действия Cardiazol'я на сосуды вообще, поэтому мы сейчас и воздерживаемся от каких-либо выводов, лишь констатируя данные, полученные нами в приводимых протоколах, которые указывают на то, что Cardiazol расширяет сосуды уха крупного рогатого скота.

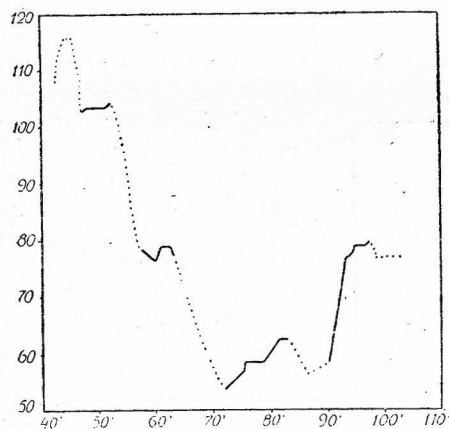


Рис. 6. Опыт № 37. 14. III. 29.

Обозначены Cardiaz.—жирной чертой; R-L пунктиром. Концентр. Cardiazol. 1:2000. По орд. и абс.—количество капель и время в минутах.

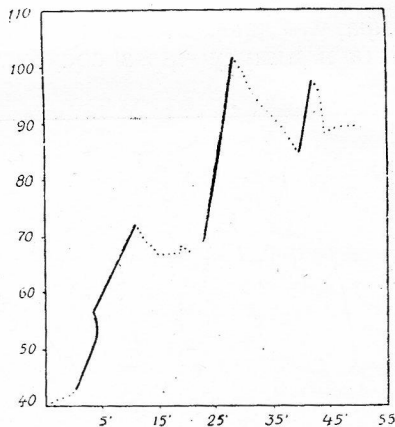


Рис. 7. Опыт № 45. 16. III. 29.

Обозначены Cardiaz.—жирной чертой; R-L пунктиром. Концентр. Cardiaz. 1:2000. По орд. и абс.—количество капель и время в минутах.

Причем различные концентрации дают разное расширение, до некоторой степени пропорциональное, зависящее от концентрации. Выяснение этой зависимости не входило в наши задачи. и мы лишь констатируем данные, полученные в процессе работы.

Так, по концентр.	1:10	мы имели расширение	от 77,7 %	до 191 %	средн. 150 %
1:100	—	—	16 %	60 %	45 %
1:400	—	—	29 %	84,6 %	48,25 %
1:1000	—	—	6,6 %	41,4 %	25,23 %
1:1500	—	—	4,4 %	32,9 %	13,6 %
1:2000	—	—	0,96 %	40,7 %	10,63 %

В тех случаях, когда пропускались предварительно слабые концентрации, а затем более сильные, мы имели расширение до 1600% (как в опыте № 6). То же значительное расширение мы наблюдали после предварительного сужения адреналином (на 885%). (Опыт № 10).

Считаем долгом отметить, что расширение было не всегда одинаковым при одинаковых концентрациях, но это, вероятно, можно отнести за счет самостоятельных ритмических колебаний сосудов и моментов, с которыми совпадало пропускание Cardiazol'я (по исходящей и восходящей волне).

Сводная таблица к протоколам

Концентрация Cardiazol'я в R—L	Порядковые номера опытов	Количество реакций и пропусков Cardiazol'я	Расширение сосудов в отдельных пропусканиях в проц.	Среднее в проц. расширения сосудов по опыту	Среднее в проц. расширения сосудов по концентрациям Cardiazol'я
1:10	6	3	77,7%; 183%; 191%	150,8	150,8
1:100	6	3	60%; 16,6%; 60%	48,8	45
—	9	2	49,9; 32,5	41,2	
1:400	10	4	84,6; 30,2; 48,4; 29,8	48,25	48,25
1:1000	21	2	24,5; 41,4	33	
—	27	6	6,6; 41,1; 33,8; 27,3; 13,9; 13,3	22,8	25,23
1:1500	30	8	12; 8,8; 4,4; 9,4; 13,5; 16,5; 11,9; 32,9	13,6	13,6
1:2000	21	3	2,5; 9,7; 17,1	9,8	
—	31	1	10,7	10,7	
—	35	6	15,5; 8,5; 8,2; 10,6; 8,2; 8,5	9,8	
—	37	4	0,96; 1,2; 7,8; 25	8,7	
—	38	1	4,6	4,6	
—	41	2	12,4; 6,4	9,4	10,63
—	42	4	2,6; 3,6; 4,7; 2,1	3,2	
—	44	4	20; 9,5; 8,6; 8	11,5	
—	45	3	40,7; 30; 14,2	28,3	
—	51	1	12,6	12,6	
—	27	1	5	5	
1:10 после предвар. проп. более слаб. разн. концентр. Cardiazol'я	6	1	1600		1600
1:400 после предварит. пропускания Adrenalin'a 1:100 000	10	2	151,1 885		518,5

Поступило в редакцию
16 марта 1931 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вершинин, Н. В. „Фармакология, как основа терапии“. Изд. 1928 г.—
2. Василевский, А. Д. „К методике исследования артерий и о некоторых физиологических свойствах их“. Труды Гос. инст. exper. вет. 1923 г.—
3. Далматов. „К вопросу о действии пилокарпина на сосуды уха кролика“. Труды Сиб. вет. инст. 1927 г.—
4. Сошественский. „К методике исследования физиологических свойств кровеносных сосудов и влияние на них химических веществ и ядов“. Труды Гос. инст. exper. ветер. 1922.—
5. Кравков. „О самостоятельных сокращениях сосудов“. Русск.

врач. 1916 г. № 24.—6. Писемский. „О влиянии температуры на периферические сосуды“. Русск. врач. 1913.—7. Альперн Д. „Зависимость реакции периферических сосудов от концентрации водородных ионов“. Врач. дело. 1925.—8. Соловейчик. „Материалы к вопросу о ритмических сокращениях сосудов“. Дисс. 1917.—9. Кузнецов А. И. и Правдина Л. И. „Действие ядов на сосуды изолированных органов при различном давлении“. Русск. физиол. журн. 1928, вып. 3.—10. Fröhlich. „Новое в деле рационализации фармакотерапии“. Научн. журнал для усоверш. врачей. Ленинград, 1927, вып. 9.—11. Закусов, В. А. „К вопросу о действии ядов на сосуды изолированных почек“. Дисс. 1904. СПб.—12. Ляговский, А. М. „О зависимости силы действия ядов от дозы“. Дисс. 1911. СПб.—13. Магази́нник. „О новом сердечном средстве“. Врач. газета. 1928, № 13—14.—14. Hildebrandt. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1926, Bd. 116, S. 100 „Pentamethylentetrazol (Cardiazol)“.—15. W. Stross. Ibidem. 1926, Bd. 114, S. 177. „Untersuchungen über die Wirkungsweise einiger Analeptika“. (Цитировано Вершининым, 1928).—16. J. Voss. Ibidem. 1926. Bd. 118. S. 259. „Pentamethylentetrazol (Cardiazol)“. Цитировано Вершининым. Изд. 1928 г.—17. Г о б о р о в, Н. Труды Сибветинститута. 1929, вып. 10. „К вопросу о топографии сосудистой системы уха крупного рогатого скота“.

ZUR WIRKUNG DES CARDIAZOLS AUF DAS PERIPHERISCHE GEFÄSS-SYSTEM DES RINDES

Von *N. P. Goworow*

Aus dem pharmakologischen Institut des Sibirischen Tierärztlichen Instituts. Vorstand: Prof. A. D. Wassiljewski.

Auf Grund von Schriftangaben über Cardiazol, welche es als eines der besten den Kampf ersetzenden Präparate empfehlen, unternahm Verf. die Prüfung seiner Wirkung auf das Gefäßsystem, umso mehr dass Cardiazol besonders bei Kollapsen mit Herzgefäßursprung empfohlen wird.

Nach der Methode von Krawkow-Pissemski unternahm Verf. die Untersuchung der pharmako-dynamischen Wirkung des Cardiazols auf das peripherische Gefäßsystem der Rinder. Als Objekt benutzte er die frisch isolierten Ohren der Rinder aus dem Schlachthaus. Die Kanäle wird in den Ramus intermedius medial. auricular. magn. eingestellt und durch dieselbe Ringer-Lockesche Lösung allein oder mit in derselben aufgelöstem Cardiazol geleitet. Die Lösung Cardiazols leitete man in bestimmten Zeitzwischenräumen im Laufe von 5 Minuten. Die Menge der aus den Gefäßen herausfließenden Flüssigkeit registrierte man, was die Gefäßreaktion zu beurteilen erlaubte. Die Bedingungen waren für alle Versuche die gleichen (Temperatur—18—20°, Flüssigkeitsdruck 100 mm H₂O, Ph—7,2). Unsere Schlussfolgerung ist: Cardiazol erweitert die Gefäße des Rindviehohrs.

К ВОПРОСУ О БАКТЕРИЦИДНЫХ СВОЙСТВАХ РИВАНОЛЯ

Н. П. Говоров и В. К. Мурзаев

Из кафедры фармакологии (завед.—проф. А. Д. Васильевский) и кафедры общей и частной микробиологии (завед.—проф. А. Н. Чеботарев) Сиб. вет. института

Благодаря трудам Моргенрота (Morgenroth) и его учеников в настоящее время завоевывает все больше и больше широкое признание так называемая „хемотерапевтическая антисептика“, стремящаяся на основах физиологии тканей найти такие химические соединения, которые бы, обладая максимальным бактерицидным действием, незначительно повреждали ткани организма.

Экспериментальные и клинические исследования показали, что этим требованиям как будто бы в настоящее время вполне отвечает один из акридиновых препаратов—риваноль (Rivanol), полученный синтетически Моргенротом в 1920 году (2 этокси—6, 9—диамидоакридин лактат). По свойствам риваноль порошок, легко растворяющийся в воде, растворы прозрачны, нейтральной реакции, свежие светло-желтые, при хранении на свету буреют, меняя окраску на зеленовато-буроватую, причем выпадает осадок. Между прочим стойкость раствора понижается от наличия в растворах поваренной соли в незначительных количествах (0,57%—0,6%). В отношении дозировки литературные данные нам не дают точных указаний, для различных целей употребляются различными авторами разнообразные концентрации от 1:150 до 1:2000.

При экспериментальных работах Бруннером и Петровым концентрации употреблялись 1:20 000.

Моргенрот предельной концентрацией считает разведение 1:100 000.

Действие риваноля усиливается с повышением щелочности среды. Что касается спороубивающей силы риваноля, Браун (Braun), Гольдшмидт (Goldschmidt) указывают, что растворы 1:1000 и даже, 1:250—не убивают спор даже при 4-часовом воздействии; споры же сибирской язвы (Anthrax'a) сохраняют жизнеспособность и после 24-часового воздействия риваноля в разведении 1:400. По действию на ткани риваноль задерживает развитие грануляций, на что указывает Артель (Aärtel), Кишалми (Kishalmy), Розенштейн (Rosenstein) и др. В крови при применении риваноля, по данным Зибрехта (Siebrecht), Виала (Vihelyi) Петрова и др., наблюдается лейкоцитоз.

По наблюдениям Лакёра (Laqueur) при экспериментальном воздействии риваноля на дефибрированную кровь получалась слабая лейкемия. Он же, между прочим, приписывает риванолу отрицательное „хемотерапевтическое“ действие.

Много внимания уделяется значению риваноля как анестезирующему, свойство это впервые было обнаружено Иозефом (Joseph) и подтвердилось Перльманом (Perlman).

В литературе не раз упоминается, что риваноль вызывает в первую очередь биологическую реакцию, а бактерицидные его свойства играют второстепенное значение, подчиненную роль, „выступая на передний план только при острогнойных и других бактериальных поражениях“ (Нейбергер).

В профилактическом отношении риваноль по Нейбергеру вполне удовлетворяет требованию: „повреждение ткани, вызванное антисептическим средством, должно быть в высшей степени минимально, дабы ткани были в состоянии легко оправиться и быстро могло наступить полное *restitutio ad integrum*“.

Блок (Block) же указывает, что повреждение ткани при риваноле сводится к преходящему парезу биологических функций клеток, тогда как анатомо-гистологические изменения минимальны, в чем, помимо более высокого по сравнению с другими антисептическими средствами бактерицидного действия, и заключается главное преимущество риваноля. „В хемотерапии дело имеют не с чисто химическими реакциями, протекающими при одинаковых условиях, а с гораздо более сложными и чрезвычайно многообразными биологическими, причем играет роль не бактерицидное свойство препарата, а его способность возбуждать деятельность тканевых элементов, требование же „полной индифферентности“ антисептического средства к тканям теряет всякое значение, ибо раздражение определенной силы несомненно благоприятствует борьбе с возбудителями инфекций“ (Нейбергер). Из приведенных литературных данных видно, что на риваноль, на его бактерицидную силу в различных условиях его применения существуют различные взгляды. Специфические условия участковой работы и отсутствие определенных данных о применении риваноля в подобной обстановке не позволяют с достаточной уверенностью рекомендовать риваноль с лечебной целью в условиях участка.

Вышеизложенное послужило нам достаточным основанием заняться выяснением некоторых вопросов, связанных с возможностью применения растворов риваноля в обычных условиях ветеринарной участковой работы. Нашей целью было путем эксперимента выявить: 1) как долго сохраняются при хранении бактерицидные свойства риваноля в растворе на дистиллированной воде, 2) можно ли заменить дистиллированную воду, часто отсутствующую в амбулатории вет. участка, водой простой кипяченой и 3) как изменяются бактерицидные свойства риваноля в растворе, приготовленном на физиологическом растворе. Имея это в виду, мы и поставили ряд опытов, пользуясь бактериологическим способом оценки бактерицидной силы дезинфицирующих веществ.

Имея много общего, отдельные вариации метода бактериологического контроля, являясь продуктом изобретательности экспериментатора, в общем не представляют собой принципиальных различий, хотя в некоторых случаях по отношению к одному и тому же виду бактерий дают различные результаты, последние разумеется в сильной степени зависят от условий опыта. Исходным бактериальным материалом для экспериментов нам служили суточные агаровые культуры *b. paratyphus B*, *b. pyocyaneus* и *staphylococ. alb*. Перед началом опытов вирулентность культур была повышена путем однократного пассажа через белых мышей. Выделенные чистые культуры сохранялись в дальнейшем (в течение одного месяца ¹) при ком-

¹ Время, в течение которого производились опыты.

натной температуре, и из них делались отливки перед началом каждой серии опытов, таким образом в качестве бактериального материала нами брались культуры второй генерации. Риваноль употреблялся фирмы Люциус Брюнинг (Lucius Brüning). Техника метода определения бактерицидной силы растворов риваноля, преподанная нам профессором А. Н. Чеботаревым, заключалась в следующем:

Из суточной агаровой культуры, помощью платиновой петли, комочек бактериальной массы переносился в пробирку с 2 см^3 раствора риваноля. Растиранием по стенке пробирки и встряхиванием на руках материал равномерно распределялся в растворе риваноля до получения возможно тонкой равномерной взвеси. Пробирки с приготовленной таким образом взвесью бактериальных тел ставились в термостат при $37^\circ\text{—}38^\circ\text{C}$, в дальнейшем через определенные промежутки времени пробирки извлекались из термостата, встряхивались и из взвеси производились посевы на питательные среды в пробирки. На М.-П. агар и бульон. Для того чтобы избежать при высеве попадания риваноля в больших концентрациях в питательный субстрат, 2 капли взвеси помощью пастеровской пипетки переносились в пробирку с 2 см^3 стерильной дистиллированной воды и затем уже 2 каплями вновь полученной взвеси микробных тел пастеровской пипеткой засеивались пробирки на агар и бульон; последние ставились в термостат при $37,5^\circ\text{—}38^\circ\text{C}$ и оставались под наблюдением в течение 6 суток. Отсутствие роста или появление его отмечалось своевременно, чистота выросших колоний проверялась под микроскопом (см. табл. ниже). Разумеется, что при высевах опытного материала нам не удавалось в полной мере избегать одновременного попадания риваноля в питательную среду, и естественно этот технический недостаток мог бы послужить достаточным основанием для сомнения в полученных результатах, чтобы быть уверенными в том, что риваноль в той концентрации, в которой он неизбежно попадает при высевах на агар и бульон, не оказывает задерживающего действия на рост микроорганизмов, мы поставили проверочные контрольные опыты, которые заключались в том, что в пробирки на агар и бульон предварительно вносился риваноль в том же количестве и концентрации, в которых он фатально попадал при опытных высевах, а затем эти пробирки засеивались бактериальной взвесью в количестве и разведении, соответствующих опытам; в таких контрольных пробирках мы всегда получали рост микробов, что исключало возможность задерживающего на рост действия риваноля. На ряду с опытными высевами производились и контрольные из пробирок с бактериальной взвесью на дистиллированной воде культур, не подвергнутых воздействию риваноля. Все растворы риваноля готовились в разведении 1:1000, по приготовлении нагревались в кипятыльнике Коха при 100°C в течение 30 минут и в дальнейшем сохранялись на свету. Мы сочли за лучшее производить опыты при температуре термостата; так как бактерицидный эффект риваноля как лечебного средства протекает в условиях температуры тела. Не претендуя на всестороннее освещение затронутого нами вопроса, мы все же считаем для себя возможным поделиться теми результатами и выводами, к которым мы пришли на основании своих личных наблюдений.

Вывод: а) *b. Paratyphus B* и *b. pyocyaneus* не способны к дальнейшему росту в течение последующих 6 суток после воздействия на них в продолжение 1 часа свежеприготовленного раствора риваноля

ТАБЛИЦА 1

Действие риваноля в растворе на дистиллированной воде 1:1000 на чистые разведения *bac. paratyphus B*, *bac. pyocyaneus* и *staphylococcus alb.*

Продолжительн. сохранения ра- створа риваноля	Продолжит. действия растворов риваноля	Опытный высев		Контрольн. высев		Культура
		агар	бульон	агар	бульон	
Свежеприготовлен	15 мин.	рост		рост		Bac. paratyph. B
	30 "	на 1-е сутки				
	60 "	роста нет				
	15 "	рост		рост		Bac. pyocyaneus
	30 "	на 1-е сутки				
	60 "	роста нет				
	15 "	рост		рост		Staphyloc. alb.
	30 "	на 1-е сутки				
	60 "	рост на 2-е сутки				

pro mille на дистиллированной воде; б) стафилококк при этих же условиях не теряет способности к росту, но происходит задержка в росте на 1 сутки.

ТАБЛИЦА 2

Действие риваноля в растворе на дистиллированной воде 1:1000 на чистую разводку *bac. paratyphus B*

Продолжительн. сохранения ра- створа риваноля	Продолжительн. действия раствора риваноля	Опытный высев		Контрольн. высев	
		агар	бульон	агар	бульон
Свежеприготов- ленный	1 час	роста нет	роста нет	рост	рост
	2 "				
сутки	1 "	"	"		
	1 "	"	"		
2 суток	2 "	"	"		
	1 "	"	рост на 2 с.		
4 суток	2 "	"	роста нет		
	1 "	"	"		
8 суток	2 "	"	"		
	1 "	"	"		
15 суток	2 "	"	"		
	1 "	"	"		

Вывод: бактерицидность риваноля в растворе на дистиллированной воде *pro mille* при хранении в течение 15 суток, по отношению к *b. paratyph. B*, не понижается.

Вывод: бактерицидность риваноля в растворе на дистиллированной воде *pro mille* при хранении в течение 15 суток по отношению к *b. pyocyaneus* не понижается.

ТАБЛИЦА 3

Действие риваноля в растворе на дистиллированной воде 1:1000
на чистую разводку *bas. ruosyaneus*

Продолжительн. сохранения ра- створа риваноля	Продолжительн. действия раствора риваноля	Опытный высев		Контрольн. высев	
		агар	бульон	агар	бульон
Свежеприготов- ленный сутки	1 час 2 "	роста нет		рост	рост
"	1 "				
"	2 "				
2 суток	1 "				
"	2 "				
4 суток	1 "				
"	2 "				
8 суток	1 "				
"	2 "				
15 суток	1 "				
"	2 "				

ТАБЛИЦА 4

Действие риваноля в растворе на дистиллированной воде 1:1000
на чистую разводку *staphylococcus albus*

Продолжительн. сохранен. раствора риваноля	Продолжительн. действия раствора риваноля	Опытный высеv		Контрольн. высеv	
		агар	бульон	агар	бульон
Свеже приготвл.	1 час	Рост на 2-е	Рост	рост	рост
"	2 "	сутки }	на		
"	3 "	роста нет	1-е сутки		
"	4 "	роста нет			
"	5 "	"	"		
"	6 "	"	"		
"	7 "	"	"		
"	8 "	"	"		
сутки	1 "	рост на		рост	рост
"	2 "	1-е сутки			
"	3 "	роста	рост		
"	4 "	нет }	на		
"	5 "	" }	1-е сутки		
"	6 "	роста нет			
"	7 "	"	"		
"	8 "	"	"		
2 суток	1 "	рост на 1-е сутки		рост	рост
"	2 "				
"	3 "	рост на			
"	4 "	2-е сутки			
"	5 "	роста	рост на		
"	6 "	нет }	1-е сутки		
"	7 "	роста нет			
"	8 "				
5 суток	1 "	рост на 1-е сутки	рост на 1-е сутки	рост	рост
"	2 "				
"	3 "				
"	4 "				
"	5 "				
"	6 "				
"	7 "				
"	8 "				

Вывод: а) стафилококк теряет способность к дальнейшему росту в течение последующих 6 суток после воздействия в продолжение 5 часов свежеприготовленного раствора риваноля *pro mille* на дистиллированной воде.

б) Бактерицидность этого же раствора риваноля по отношению к стафилококку заметно уменьшается при хранении на вторые сутки.

в) По истечении 5 суток хранения раствора риваноля, последний не бактерициден к стафилококку при воздействии на него в продолжение 8 часов.

ТАБЛИЦА 5

Действие риваноля в растворе на простой воде ¹ (1:1000) на чистую разводку *bas. paratyphus B*

Продолжительн. сохранен. раствора риваноля	Продолжительн. действия раствора риваноля	Опытный высеv		Контрольн. высеv	
		агар	бульон	агар	бульон
Свежеприготовл. сутки	1 час	роста нет		рост	рост
	2 "	рост на 1-е сутки			
	1 "	роста нет			
6 суток	2 "	роста нет			
	1 "	рост на 1-е сутки			
"	2 "	роста нет			

Вывод: а) *b. paratyphus B* теряет способность к дальнейшему росту в течение последующих 6 суток после воздействия в течение 1—2 час. свежеприготовленного раствора риваноля *pro mille* на простой воде.

б) Бактерицидность же этого раствора риваноля по отношению к *b. paratyphus B* понижается при хранении через сутки.

ТАБЛИЦА 6

Действие риваноля в растворе на простой воде (1:1000) на чистую разводку *bas. ruosuaueus*

Продолжительн. сохранен. раствора риваноля	Продолжительн. действия раствора риваноля	Опытный высев		Контрольн. высев	
		агар	бульон	агар	бульон
Свежеприготовл. сутки	1 час	роста нет	роста нет	рост	рост
	2 "				
	1 "				
6 суток	2 "				
	1 "				
"	2 "				

Вывод: а) *b. ruosuaueus* теряет способность к дальнейшему росту в течение последующих 6 суток после воздействия в продолжение 1—2 часов свежеприготовленного раствора риваноля *pro mille* на простой воде.

¹ Вода—водопроводная

б) Бактерицидность этого же раствора по отношению к *b. pyocyaneus* не понижается при хранении в течение 6 суток.

ТАБЛИЦА 7

Действие риваноля в растворе на простой воде (1:1000) на чистую разводку *staphylococcus alb.*

Продолжительн. сохранен. раствора риваноля	Продолжительн. действия раствора риваноля	Опытный высеv		Контрольн. высеv	
		агар	бульон	агар	бульон
Свежеприготовл.	1 час	рост на 2-е сутки		рост	рост
	2 "	роста нет			
сутки	1 "	рост на 1-е сутки			
"	2 "	" "			
6 суток	1 "	" "		рост	рост
"	2 "	" "			

Вывод: а) стафилококк теряет способность к дальнейшему росту в течение последующих 6 суток после воздействия в течение 2 часов свежеприготовленного раствора риваноля 1 pro mille на простой воде.

б) Бактерицидность этого же раствора риваноля по отношению к стафилококку понижается при хранении через сутки.

Раствор риваноля на простой воде при хранении буреет, при этом обычно на дне сосуда образуется аморфный осадок в небольшом количестве.

ТАБЛИЦА 8

Действие риваноля в растворе NaCl 0,9% (1:1000) на чистые разводки *b. paratyph. B*, *b. pyocyaneus* и *staphylococ. alb.*

Продолжительн. сохранен. раствора риваноля	Продолжит. действия раствора риваноля	Опытный высев		Контрольн. высев		Культура						
		агар	бульон	агар	бульон							
Свежеприготовл.	1 час	}	роста нет	рост	рост	Bac. paratyph. B						
сутки	2 "		рост на				1-е сутки					
	1 "											
"	2 "	}	рост на			рост	Bac. pyocyaneus					
Свежеприготовл.	2 "		1-е сутки									
	1 "											
сутки	2 "	}	рост на					рост	Staphylococ. alb.			
"	1 "		1-е сутки									
	2 "											
Свежеприготовл.	1 "	}	рост на							рост	Staphylococ. alb.	
сутки	2 "		1-е сутки									
	1 "											
"	2 "	}	рост на	рост	Staphylococ. alb.							
"	1 "		1-е сутки									
	2 "											

Вывод: бактерицидные свойства риваноля в растворе NaCl 0,9% pro mille по отношению к *b. paratyph. B*, *b. pyocyaneus* и *staphiloc. alb.* значительно ниже бактерицидности риваноля в растворе той же концентрации на дистиллированной воде. При хранении раствора риваноля NaCl 0,9% в течение первых 3—4 дней выпадает кристаллический осадок (в виде снежинок), при этом светло-желтая

окраска постепенно исчезает, раствор, сохраняя следы желтого цвета, приобретает слабый бледно-желтоватый оттенок.

Резюмируя все изложенное, мы позволяем сделать следующее заключение: риваноль в растворе 1:1000 на дистиллированной воде обладает значительными бактерицидными свойствами по отношению к *bas. paratyphus B*, *bas. pyocyaneus* и *staphylococcus alb*.

Растворы риваноля как с лечебной, равно и с профилактической целью должны употребляться свежеприготовленными.

Заканчивая свое сообщение, приносим глубокую благодарность профессору Васильевскому, Алексею Дмитриевичу и профессору Чеботареву, Александру Николаевичу за руководство и практические советы при выполнении данной работы.

Поступило в редакцию
16 марта 1931 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нейбергер. „Риваноль в хирургии“ отдельный оттиск.—2. В. К. Кедров. „Риваноль в ветеринарной хирургии“. Журн. „Ветеринарное дело“ 1928 г., № 1.—3. М. Н. Аитова. „Химиотерапия“ Златогоров „учение об инфекции и иммунитете“. 1928 г.—4. М. Ф. Вершинин. „Фармакология, как основа терапии“.—5. Левашев и Руднева-Сперанская. „О дезинфекции и методике исследования дезинфекционных средств“ Златогоров „Учение о микроорганизмах“ 1918 г. ч. III. 6. Борхов. „К вопросу о дезинфицирующих свойствах сулемы“. Диссерт. 1897.—7. А. И. Костенко. „Материалы к изучению бактерицидных свойств“. Труды Д. В. Института экспер. ветеринар. 1928 г.—8. Е. А. Шепиловский. „Формальдегид, как средство для дезинфекции“. Диссерт. 1895 г.—9. С. И. Златогоров. „Лизоформ, как дезинфицирующее средство“. Врач. газета. 1908 г., № 21.—10. Зауайлов и Теличенко. „О дезинфицирующих свойствах лизоформа“. Архив вет. наук 1908 г., кн. 12.

ZUR FRAGE DER BAKTERIZIDEN EIGENSCHAFTEN DES RIVANOLS

Von N. P. Goworow und W. K. Mursaew

Aus dem Institut für Pharmakologie (Vorstand: Prof. Dr. Wassiljewski, A. D.) und aus dem Institut für allgemeine und spezielle Mikrobiologie (Vorstand: Prof. Dr. A. N. Tschebotarew) aus des sibirischen Tierärztlichen Instituts

Da Verff. die Anwendung des Rivanols in den Bedingungen der Arbeit des Arztes in dem Provinzbezirk in einen breiteren Rahmen zu bringen bestrebt waren, stellten sie sich die Aufgabe experimentell festzustellen, erstens, wie lange beim Aufbewahren des Rivanols in einer Aqua-distillata-Lösung die bakteriziden Eigenschaften des Rivanols erhalten bleiben, 2) ob man destilliertes Wasser durch einfaches ersetzen kann und 3) ob sich und auf welche Weise die bakteriziden Rivanoleigenschaften bei der Auflösung desselben in physiologischer Lösung verändern. Zu diesem Zweck stellten sie eine Reihe von Versuchen an Hand der bakteriologischen Bewertungsmethode für die bakterizide Stärke von Desinfizienten an.

Ihre Schlussfolgerungen sind: es ist bequemer nur eine frisch bereitete Rivanollösung in destilliertem Wasser anzuwenden, denn wenn auch die Lösungen des Rivanols in einfachem Wasser den Lösungen in destilliertem Wasser fast nicht nachstehen, lässt sich immerhin eine Differenz der Wirkung auf verschiedene Mikroorganismen feststellen. Ebenso verhält es sich mit der Herstellung Die bakteriziden Eigenschaften des Rivanols hinsichtlich des *B. paratyphus B* und des *B. pyocyaneus* werden sogar bei der Aufbewahrung der Lösung im Laufe bis 15 Tagen nicht geringer, während hinsichtlich des *Staphylococcus albus* die Intensität der Lösungswirkung schon am zweiten Tag des Aufbewahrens geringer wird, und die Rivanollösung nach 5 Tagen der Aufbewahrung gänzlich unwirksam wird.

О ВЛИЯНИИ ИОНОВ СИНИЛЬНОЙ КИСЛОТЫ НА СЕКРЕЦИЮ И ВОЗБУДИМОСТЬ ИЗОЛИРОВАННОГО НАДПОЧЕЧНИКА

Из фармакологической лаборатории Военно-медицинской академии
Завед.—проф. Аничков С. В.

Б. С. Сентюрин

Настоящая работа является одним из звеньев в целом ряде исследований, вышедших из фармакологической лаборатории Военно-медицинской академии и посвященных изучению изолированного надпочечника. Среди различных направлений, по которым шло это изучение, останавливает на себе внимание детальная разработка вопроса о влиянии многих ядов, токсинов, инкретов других желез (Шкавера и Кузнецов, Кузнецов, Николаев, Аничков и др.) на секрецию изолированного надпочечника. Другие работы ставили перед собой иные задачи и среди них—выяснение механизма действия ядов надпочечника. И работы последних лет, в особенности с присоединением изолированного надпочечника к сердечно-легочному препарату Starleng'a, позволили подойти ближе к выяснению механизма действия некоторых ядов на эту железу (Аничков и Кузнецов).

Все эти исследования лишний раз подчеркивают ценность методики изолированных органов в применении ее к эндокринным железам и дают основание пользоваться ею для изучения различных условий, связанных с секрецией надпочечника. В этом отношении надо отметить исследования проф. С. В. Аничкова (1), который показал, что после воздействия на изолированный надпочечник наркотических жирного ряда у него исчезает возбудимость по отношению к таким резкодействующим на надпочечник ядам, как никотин. Опыты Кузнецова (2) говорят о том, что и понижение температуры пропускаемой жидкости также влечет надпочечник к тому же состоянию невозбудимости, как и наркотические в исследовании проф. С. В. Аничкова. Из этих работ можно заключить, что в условиях, в которых происходят нарушения обычных процессов жизнедеятельности, одновременно происходят и глубокие изменения в секреторной функции железы. Естественно напрашивается мысль о постановке надпочечника теми или иными ядами в условия, при которых основные жизненные свойства являются нарушенными при одновременном изучении характера происходящих при этом изменений в секреции. К таким условиям без сомнения можно причислить и лишение надпочечника обычного питания кислородом. Иными словами представить большую важность ближе подойти к выяснению вопроса—является ли секреция надпочечника связанной с потреблением кислорода, который в обычных условиях поглощается из крови, а в условиях изоляции черпается из кислорода, растворенного в питательной солевой жидкости.

Одной из возможностей установления этой зависимости является постановка надпочечника в условия резкого кислородного голодания. При применении методики изолированных органов отнятие кислорода от питательной солевой жидкости, в которой он находится в растворенном состоянии, вряд ли возможно признать удовлетворительным способом решения поставленных задач. Думается, что в лице синильной кислоты и ее солей имеется несравнимо лучший путь лишения ткани надпочечника возможности поглощения кислорода и постановка его в условия резкого кислородного голодания. При этом можно было предполагать, что отравление ионами CN, в случае тесной зависимости секреции надпочечника от снабжения кислородом, повлечет к понижению или уничтожению секреции. Вместе с изучением изменений в продукции адреналина изолированного надпочечника необходимо было подвергнуть испытанию и состояние возбудимости железы к тем агентам, которые в нормальных условиях вызывают усиленный выход адреналина. Как известно, к таким ядам относятся ганглионарные яды и в первую очередь никотин. Исследования Кузнецова и Аничкова показали, что этими ядами можно пользоваться, как показателями изменений возбудимости, в зависимости от тех или иных условий, в которых находится ткань железы.

По предложению проф. С. В. Аничкова мы в настоящей работе и подвергли изучению вопрос о влиянии на изолированный надпочечник солей синильной кислоты. Наша работа распалась на две части, в одной мы исследовали непосредственное влияние солей синильной кислоты на секрецию изолированного надпочечника, во второй нами изучалось влияние воздействия упомянутых солей на состояние возбудимости железы.

Опыты были произведены с изолированными надпочечниками, взятыми от рогатого скота, по методике, обычно применяемой для этой цели в фармакологической лаборатории Военно-медицинской академии. Небольшая разница состояла лишь в том, что питательная жидкость Ringer-Locke'a, содержащая в себе соли синильной кислоты, не насыщалась кислородом. Наоборот во избежание улетучивания синильной кислоты в окружающую атмосферу, мы вовсе исключили бюретку, обычно служащую для показания давления и насыщения пропускаемой жидкости кислородом. Таким образом сосуд Марриотта с раствором цианистых солей непосредственно соединялся резиновыми трубками со змеевиками, а оттуда трубками с канюлями, вставленными в артерии надпочечника.

Из солей синильной кислоты мы остановились на двух—на цианистом калии и цианистом натре, которые мы употребляли в различных разведениях. Понятно, что прибавление к Ringer-Locke'овской жидкости KCN и NaCN повлекло бы за собой обогащение питательной жидкости ионами K или Na, что уже одно могло отразиться на секреции надпочечника. Во избежание этого, раствор солей синильной кислоты приготавливался не обычным добавлением к питательной жидкости яда, а производилась замена известной части KCl или NaCl, содержащихся в жидкости, на эквимолекулярное количество KCN или NaCN. Кроме того при работе с солями синильной кислоты, как известно, всегда приходится учитывать их способность разлагаться под влиянием CO₂ воздуха с последующим переходом в углекислые соединения. По этой причине почти все продажные препараты солей синильной кислоты содержат в себе большую или меньшую примесь углекислых солей. И мы, пользуясь в наших опытах обычными солями, помимо солей синильной кислоты воздействовали на надпочеч-

ник не только цианистыми, но и углекислыми соединениями. Вместе с тем изменялось R_n жидкости. Эти недостатки нужно принимать во внимание при окончательных выводах в нашей работе. Но как говорилось выше, цель настоящей работы заключалась в том, чтобы выяснить, не повлечет ли за собою воздействие ионов CN на ткань надпочечника резкого ослабления секреции или даже полной его остановки. В последнем случае само собою понятно, что посторонние примеси (напр. карбонаты) не смогли бы оказать на железу никакого эффекта.

Пропускание растворов KCN и $NaCN$ производилось после 40—50-минутного промывания надпочечника чистой жидкостью Ringer-Locke'a, когда жидкость, вытекающая из вен, не содержала в себе видимых примесей крови. Само пропускание цианистых солей длилось в разных опытах различный промежуток времени (10—20—30 мин). О крепости надпочечниковой жидкости мы судили по реакции Folin'a, обычно применяющейся для этой цели в лаборатории.

Всего мы поставили опыты на 22 надпочечниках.

Влияние на состояние секреции надпочечника цианистого калия и цианистого натрия

Цианистый калий мы применяли в разведениях от 1:10 000 до 1:5000. Во всех концентрациях мы могли установить определенный сосудосуживающий эффект, что могло зависеть от содержания в пропускаемой жидкости карбонатов. Слабые концентрации, как 1:10 000, суживали сосуды на 10—15%, более крепкие (1:5000) вызывали сужение на 25—35%. Для суждения о влиянии цианистого калия на секрецию изолированного надпочечника это сужение сосудов и связанное с ним уменьшение протекания должно было затемнять истинную картину влияния KCN на секрецию, так как уменьшение протекания всегда уже само по себе влечет увеличение крепости надпочечниковой жидкости. Во избежание этого при пропускании KCN мы боролись с уменьшением протекания повышением давления в системе, питающей надпочечник раствором яда. Так при пропускании описанных растворов мы поднимали склянку на 7—18 и более сантиметров и в итоге получали равные количества надпочечниковой жидкости по сравнению с пропусканием чистой жидкости Ringer-Locke'a.

По характеру влияния на секрецию как более слабые, так и более крепкие разведения KCN оказали одинаковый эффект, а именно, никакого угнетения секреции нами при этом не наблюдалось, наоборот, имелось под влиянием раствора KCN постоянное увеличение секреции. Это усиление концентрации надпочечниковой жидкости в среднем для KCN в растворе 1:10 000 равнялось 15—30%, а в растворе 1:5000—25—50 и иногда даже более процентов.

Не получив от употребленной нами концентрации KCN угнетающего действия на секрецию надпочечника и желая все более и более усилить концентрацию ионов CN , предполагая, что быть может более крепкие концентрации цианистых солей повлекут за собою понижение секреции, мы дошли до полной замены KCl , содержащейся в Ringer-Locke'овской жидкости, на KCN и употребление больших концентраций было невозможно без изменения концентрации ионов калия. Вследствие этого мы перешли к опытам с цианистым натром, который мог быть употреблен в значительно больших концентрациях, ввиду большего содержания в питательной жидкости $NaCl$. В этом случае мы могли дойти до сильных концентраций $NaCN$, например

1:1000—1:500, т. е. таких концентраций, которые по опытам Vernon (3), на изолированных почках ведут к прекращению окислительных процессов.

Однако произведенные опыты с применением NaCN в разведении 1:1000—1:500 все-таки не дали нам понижения секреции изолированного надпочечника и по характеру влияния на железу NaCN оказали действие, подобное установленной при работе с KCN, именно NaCN 1:2000, увеличивая концентрацию на 75—100%, в концентрации 1:1000—100—150%. В опытах с разведением NaCN 1:500 наступало настолько сильное сосудосуживающее действие, что даже большое повышение давления столба жидкости далеко не во всех случаях давало нам нужное количество вытекающей из вен надпочечника жидкости. Тем не менее в итоге этих не вполне точных опытов мы могли во всех случаях установить резкое повышение концентрации надпочечниковой жидкости, собранной во время пропускания NaCN.

Таким образом из опытов с нашими препаратами KCN и NaCN следует, что характерными их свойствами в отношении влияния на сосуды следует считать сужение просвета, а в отношении воздействия на секрецию надпочечника усиливающее влияние, что однако, как указывалось выше, в большей или меньшей степени приходится ставить в связь не только с воздействием цианистых солей, но и углекислых соединений. Но наличие такого повышения свидетельствует, что ионы CN не способны прекратить секрецию надпочечника.

Полученные нами данные безусловно свидетельствуют, что угнетение секреторной функции, которую можно было а priori предполагать, под влиянием воздействия ионов CN не имеет места даже в тех концентрациях, которые считаются достаточными, чтобы прекратить окислительные процессы в изолированных органах.

Однако все же возможно было предполагать, что в силу глубоких нарушений питания надпочечника кислородом, он окажется под влиянием ионов CN неспособным отвечать обычным путем на воздействие избирательно действующих ядов, иными словами говоря, что возбудимость надпочечника к этим ядам могла быть нарушена или уничтожена вовсе.

Влияние солей синильной кислоты на возбудимость изолированного надпочечника

Показателем возбудимости изолированного надпочечника нам послужила реакция железы в ответ на детально изученный в лаборатории яд—никотин, оказывающий весьма постоянное действие. Никотин нами употреблен в растворе 1:1 миллион и 1:500 000, т. е. в концентрациях, которые обычно вызывают заметное повышение концентрации надпочечниковой жидкости. Более крепкие концентрации этого яда мы не употребляли, так как большие концентрации никотина могли своим воздействием сами изменить возбудимость надпочечника ко всем последующим пропусканиям.

Опыты мы ставили следующим образом. Опыт начинался, как обычно с пропускания через сосуды изолированного надпочечника чистой Ringer-Locke'овской жидкости, после чего производилось контрольное пропускание раствора никотина (обычно в течение 10 минут) и определяли степень повышения концентрации в надпочечниковой жидкости, вызываемой этим контрольным пропусканием яда. Этим мы устанавливали нормальную возбудимость надпочечника

к никотину. Затем, после соответствующего промывания надпочечника чистой питательной жидкостью, для отмытия следов действия никотина мы начинали пропускание раствора NaCN или KCN и снова испытывали крепость получаемой при этом надпочечниковой жидкости.

Наконец, после 10—20—30 минут, не прекращая пропускания раствора солей синильной кислоты, мы непосредственно переходили к пропусканию смеси этого раствора с никотином. Никотин нами применялся в той же концентрации, которая употреблялась при первом (контрольном) пропускании. Порции надпочечниковой жидкости, собранные во время воздействия смеси солей синильной кислоты и никотина, опять-таки испытывались на крепость. Опыт заканчивался обычно заменой смеси KCN или NaCN с никотином на раствор их без никотина, а потом на чистую Ringer-Locke'овскую жидкость.

Контрольное (первое) пропускание раствора никотина давало, как и следовало ожидать, повышение концентрации на 50—75% надпочечниковой жидкости, которое по смене на чистую питательную жидкость скоро возвращалось к исходной норме. Пропускание KCN или NaCN как всегда оказывало свой эффект—усиливая крепость надпочечниковой жидкости. Таким образом второе пропускание никотина, произведенное на фоне действия цианистых солей, происходило в условиях повышенной по сравнению с нормой концентрации вытекающей жидкости.

Результаты опытов нами получились постоянные, как с применением более слабых (1:10 000—1:5 000) так и более крепких (1:4 000—1:500) разведений солей синильной кислоты.

В качестве итогов приводится ниже протокол одного из опытов с применением раствора цианистого калия в разведении 1:5 000, т. е. в относительно слабой концентрации.

Из этого протокола нетрудно заключить, что никотин как в первом (контрольном), так и при втором пропускании (на фоне действия KCN) оказал приблизительно одинаковый эффект действия.

Аналогично приведенным данным получались нами результаты с применением более крепких растворов солей синильной кислоты, например NaCN 1:1 000.

Таким образом приходится признать, что действие как более слабых, так и более крепких концентраций KCN или NaCN не сказывается заметным образом на влиянии никотина на секрецию надпочечника, так как реакция железы на этот яд сохраняется и при условии действия никотина на фоне воздействия солей синильной кислоты. Подобная же картина действия никотина относится не только к тем опытам, когда никотин пропускался одновременно с солями синильной кислоты—аналогичные данные мы получали и в тех случаях, когда мы действовали никотином непосредственно вслед за заменой пропускания растворов KCN или NaCN на раствор никотина, приготовленный на чистой питательной жидкости.

Что же касается того — не уменьшается ли под влиянием пропускания солей синильной кислоты сила действия никотина в количественном отношении, то в процессе производства этой работы мы ни разу не уловили отчетливого понижения реакции надпочечника на этот яд, пропущенный совместно с растворами солей синильной кислоты или вслед за ними. В некоторых опытах быть может имелось незначительное уменьшение реакции надпочечника на никотин, но это явление во всяком случае выражено очень неотчетливо, тем более, что сравнение крепости отдельных порций надпочечниковой жидкости затруднительно вследствие того, что пропускание никотина на

фоне действия KCN или NaCN обычно происходило на повышенной концентрации надпочечниковой жидкости.

Таким образом, обобщая вышеизложенное, нужно признать, что ионы CN оказались в наших опытах не обладающими способностью угнетать возбудимость изолированного надпочечника, равно как и уничтожать секреторную функцию железы.

Если вернуться к затронутому нами в начале этой работы вопросу—насколько возбудимость надпочечника зависит от кислородного обмена, то можно на основании наших данных прийти к мнению, что усиленная выработка под влиянием никотина мало зависит от окислительных процессов.

ПРОТОКОЛ

опыта с влиянием KCN и смеси KCN 1:5000 с никотином 1:1 000 000 на секрецию изолированного надпочечника.

Промывание надпочечника теплой жидкостью в течение 50 минут.

Сбор надпочечниковой жидкости порциями за 10 минут.

Опыт с равенством истечения.

Время	Давление в сантиметрах водяного столба	Наименование пропускаемого раствора	Количество надпочечниковой жидкости, собранной за 10 минут в см ³	Приблизительная крепость полученной надпочечниковой жидкости на адреналин
13 час. 30 мин.	60	Норма	34,5	1:80 тыс.с.
13 " 40 "	60	Норма	34,5	1:80 "
13 " 50 "	74	Никотин 1:1 миллион	34,5	1:50 "
14 " "	65	Норма	34,5	1:75 "
14 " 10 "	60	Норма	34,5	1:80 "
14 " 20 "	67	KCN 1:5000	34,5	1:75 "
14 " 30 "	71	KCN 1:5000	34,0	1:70 "
14 " 40 "	74	KCN 1:5000	34,0	1:70 "
14 " 50 "	88	KCN 1:5000 + Никотин 1:1 миллион	33,5	1:50 "
15 " "	82	KCN 1:5000	33,5	1:65 "
15 " 10 "	82	KCN 1:5000	33,5	1:70 "
15 " 20 "	77	Норма	34,0	1:75 "
15 " 30 "	66	Норма	34,0	1:80 "
15 " 40 "	64	Норма	34,0	1:80 "

Поступило в редакцию

16 марта 1931 г.

ЛИТЕРАТУРА

Аничков. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 122, H. 5/6 1927.—Кузнецов. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 120. H. 3/4. 1927.—Vernow. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 35, 53 (1906).

ÜBER DEN EINFLUSS DER BLAUSÄUREIONEN AUF DIE SEKRETION UND ERREGBARKEIT DER ISOLIERTEN NEBENNIERE.

von B. S. Ssentjurin

Aus dem pharmakologischen Laboratorium der Militär-Medizinischen Akademie. Direktor: Prof. Dr. S. W. Anitschkow

In der vorliegenden Arbeit untersuchte man die Frage über den Einfluss der Cyansäuresalze auf die Sekretion und Erregbarkeit der isolierten Nebenniere. Anders gesagt, man wollte feststellen, ob die Sekretion der Nebennieren mit dem Sauerstoffverbrauch verbunden sei. Verfasser stellte fest, dass CN keine Fähigkeit besitzt, die Sekretion der isolierten Nebenniere sowie die Erregbarkeit zu hemmen, und wir dürfen glauben, dass die verstärkte Sekretion von Oxydationsprozessen wenig abhängt.

О РАЗРУШЕНИИ АДРЕНАЛИНА ИЗОЛИРОВАННЫМИ ОРГАНАМИ

Б. С. Сентюрин

Из Фармакологической лаборатории Военно-медицинской академии. Завед.—проф.
С. В. Аничков

Одной из характерных особенностей действия адреналина на животный организм является, как известно, кратковременность этого действия при внутривенной инъекции, так, например, повышение кровяного давления, вызываемое инъекцией адреналина, длится очень непродолжительное время и скоро возвращается к норме. Кратковременность действия заставляет предположить о быстром переводе в организме адреналина в другие соединения, уже не обладающие подобной физиологической активностью. Возможно допущение, что адреналин переводится в другие соединения благодаря воздействию на него самой крови. Но этот взгляд вряд ли соответствует действительности, так как опыты показали, что раствор адреналина в присутствии крови разрушается даже медленнее, чем раствор этого же яда, в рингер-локковской жидкости [Тренделенбург (Trendelenburg) (1) Эсскин (Esskin) (2) и мн. другие]. Наконец можно предположить, что кратковременность действия адреналина зависит не от разрушения его, а просто происходит утомление или привыкание сосудосуживателей [Вейс и Гаррис (Weis u. Harris) (3)]. Но опыты многих исследователей, например Свечникова (4), отнюдь не подтверждают этого взгляда.

Таким образом, остается признать, что разрушение адреналина возможно только в тканях тех или иных органов. В этом отношении литературные данные не вполне согласны между собою. Даже в отношении печени, органу, которому одни авторы приписывают исключительное по силе разрушение адреналина, нет установившегося взгляда, и Эмбден и Фурт (Embden u. Furth) (5) разрушение печенью адреналина почти не видели. Такие же неустановившиеся взгляды касаются не только печени, но и других органов.

Нам представляется, что изучение вопроса о разрушении адреналина возможно лишь при систематическом и параллельном исследовании различных органов и притом в условиях значительно менее сложных, чем это имеет место в целом организме. В этом отношении методика изолированных органов казалась нам обладающей несомненными и значительными преимуществами. При употреблении этой методики мы могли вполне исключить влияние центральной нервной системы, гормонов различных эндокринных желез и т. д. Наконец само количественное определение неразложившегося активного адреналина при работе с этой методикой является задачей несложной, так как определение этого яда, находящегося в растворе изотонической питательной жидкости несравненно проще и точнее, чем количественное определение адреналина в крови.

Нами произведены исследования на следующих изолированных органах: печени, легких, почках, ушах, семенниках. Опыты производились нами следующим образом: исследуемый орган вырезался и изолировался по методике, описанной соответственными авторами, печень изолировалась по способу, предложенному Ивановым (6), легкие—Березиным (7), почки—Закусовым (8), уши—Кравковым и Писемским (9), семенники—Шкаверой и Сентюриным (10). После тщательного вымывания остатков крови шприцем, орган ставился в обычный аппарат, употребляющийся в нашей лаборатории для работы с изолированными органами. Производилось длительное пропускание чистой питательной жидкости Рингер-Локка в течение 1—1½ часов до тех пор, пока жидкость, вытекающая из вен, не содержала в себе видимых примесей крови. Достигнув получения бесцветной промывной жидкости, мы начинали собирать ее отдельными порциями за определенный промежуток времени. Затем пропускание чистой жидкости Р.-Л. сменялось пропусканием той же жидкости с прибавлением адреналина.

Понятно, что при пропускании адреналина мы должны были для точности исследования препятствовать сужению сосудов, вызываемому этим ядом, что мы достигаем поднятием давления, под которым находилась поступающая в изолированный орган жидкость. Собираение вытекающей из вен жидкости во время пропускания адреналина мы начинали не с первой минуты замены протекания чистого солевого раствора на раствор адреналина, а позже (через 3—4 минуты и более), когда можно было быть уверенными, что вся чистая жидкость Р.-Л., находившаяся в сосудах, заменялась уже раствором яда. Для получения сравнимых в отношении различных органов данных мы рассчитывали вытекающую жидкость на 1 г веса органа в 1 минуту. Определение количества неразложившегося адреналина производилось биологическим путем, пользуясь весьма чувствительным объектом—влияние на сосудистую систему изолированного уха кролика. Колориметрические реакции на адреналин (например, реакция Фолина) в условиях наших опытов, в которых мы применяли адреналин в растворе не крепче 1:1 000 000, вследствие их недостаточной чувствительности были неприемлемы.

Пользуясь сосудистой реакцией изолированного уха, мы производили сравнение сосудосуживающих свойств жидкости, полученной нами из вен испытуемого органа (например, легкие, печень и т. д.) во время протекания через него адреналина, с раствором того же яда в той же концентрации, непропущенного через изолированный орган. Для тождества условий последний раствор нами приготавливался не на чистой жидкости Р.-Л., а на жидкости, полученной из вен испытуемого органа во время пропускания через него чистой питательной жидкости. Разница в сосудосуживающей силе между этими двумя порциями указывала нам на ту или иную утрату активного адреналина, происшедшую во время его пропускания через испытуемый орган. Затем мы старались установить количество утраченного адреналина, для чего опытным путем подбирались концентрации яда опять-таки в смеси с чистой промывной жидкостью, которая бы вызывала ту же или весьма близкую реакцию сосудов уха. Разница в концентрации жидкости, собранной во время пропускания через испытуемый орган раствора адреналина и упомянутой смеси указывала нам на количество утраченного адреналина. Контроля ради мы производили еще пропускание адреналина, приготовленного на чистой жидкости Р.-Л.

При оценке результатов опытов мы без сомнения должны были учитывать и разрушение адреналина, могущее происходить от чисто физических причин—длительное пребывание яда в змеевиках в соединительных трубках при высокой температуре (до 50°C) и действительно в опытах с медленным пропусканием, например 0,01—0,02 на 1 г веса органа в 1 мин. мы при работе со всеми без исключения органами наблюдали громадную утрату активного адреналина (в 80—90%). Об этой возможности свидетельствуют и опыты Свечникова, который специально изучал вопрос о разрушении адреналина при повышенной температуре и получал при условиях аналогичных с нашими, т. е. при длительном пребывании раствора адреналина при относительно высокой температуре значительное разрушение адреналина. Поэтому нами учитывались опыты, в которых раствор адреналина не задерживался в змеевиках и соединительных трубках аппарата и не подвергался большому нагреванию.

1. Опыты с изолированной печенью

Нами произведены опыты на 16 печенях, взятых от кошек и кроликов. Органы помещались в термостат, в котором температура поддерживалась равной температуре тела. Питательная жидкость, поступающая в печень, предварительно насыщалась кислородом и подогревалась до 38°C . Адреналин нами употреблялся в концентрации 1:1 000 000. Пропускание яда производилось в течение 15 минут. Нами исследовано разрушающее влияние печени при различных скоростях протекания раствора от 0,03 до 0,3 см^3 на 1 г в одну минуту. Уже первые опыты показали сильное разрушающее влияние печени на адреналин. Степень же разрушения оказалась зависящей от скорости протекания раствора яда через сосуды изолированной печени. При сравнительно быстром протекании указанного раствора (0,1—0,3 см^3 на 1 г веса в 1 мин.) мы могли установить утрату адреналина приблизительно в 60—70%. Если же обратиться к опытам с меньшей скоростью протекания раствора адреналина (0,05—0,1 см^3 на 1 г веса в 1 мин.), то количество разрушенного адреналина получалось еще большим и равнялось 80 и даже более процентов. Однако, ни в одном из опытов мы не могли констатировать полного разрушения адреналина.

Одновременно необходимо отметить, что наши опыты еще раз подтверждают наблюдение о том, что смесь адреналина с промывной жидкостью обладает большими сосудосуживающими свойствами, чем арифметическая сумма сосудосуживающего эффекта адреналина, растворенного на чистой питательной жидкости и промывной жидкости, полученной из вен органа при пропускании чистой жидкости.

Таким образом, из опытов с изолированной печенью следует, что в среднем печень разрушает адреналин на 70—80%. Полученные в этом отношении результаты находятся в полном согласии с исследованием Атанасиу и Ланглуа [Athanasiu u. Langlois (11)]. Ланглуа (12) заставляет признать громадное значение печени в разрушающем влиянии адреналина в целом организме.

2. Опыты с изолированными легкими

Опыты произведены на 11 легких. Орган, как и печень, помещался в термостате, и поступающая в сосуды жидкость была подогретой. Адреналин употреблялся нами в разведении 1:1 000 000. Скорость про-

текания раствора адреналина колебалась от 0,03 до 0,3 см^3 на 1 г веса в одну минуту. Сосудосуживающая реакция на адреналин, как и следовало ожидать, была незначительной, а в 3 опытах мы видели при его пропускании даже расширение сосудов. Как и в отношении печени, так и в опытах с легкими можно установить зависимость разрушения адреналина от скорости пропускания раствора. При быстром пропускании адреналина 0,1—0,3 см^3 на 1 г веса в одну минуту утрата адреналина выражалась в цифрах 10 и менее процентов. При меньшей скорости, около 0,05 см^3 на 1 г веса в одну минуту, количество разрушенного адреналина возрастает, хотя все-таки является несравненно меньшим, чем это имеет место в отношении печени (остаток активного адреналина 75—85%).

Поэтому мы должны признать, что разрушающее влияние на адреналин легких выражается не более 20—25%, и нам представляется, что разрушающая способность легких далеко не доходит до способности печени. В этом наше заключение сходится с данными, полученными Эмденом и Фуртом, Шлоссманом (Schlossmann) (13)

3. Опыты с изолированными почками

Опыты произведены на 7 почках кролика. Методика постановки опыта ничем не отличалась от таковой при опытах с уже описанными органами. Ввиду незначительного веса органа нам не удалось произвести исследование с относительно медленным протеканием Р.-Л. жидкости, так как в этом случае количество вытекающей из вен изолированной почки жидкости было бы слишком мало. Поэтому самое медленное пропускание, с которым нам приходилось работать, равнялось 0,07 см^3 на 1 г веса в одну минуту. Адреналин нами применялся в растворе 1:1 000 000 и 1:10 000 000. Адреналин в растворе 1:1 000 000 оказал резко выраженный сосудосуживающий эффект, для преодоления которого давление столба жидкости должно было быть поднято на весьма значительную высоту (40 и более см). Адреналин 1:10 000 000 оказал более слабое сосудосуживающее действие. В итоге опытов мы обнаружили, что адреналин как в первый, так и во второй концентрации почти не теряет своего сосудосуживающего действия. Лишь в одном случае эта потеря выражалась в цифре 17%. В остальных же случаях она равнялась 5—8%.

В среднем из всех опытов в промывной жидкости мы обнаруживали при скорости протекания от 0,07 до 0,03 см^3 на 1 г веса в одну минуту разрушение адреналина до 10%.

Эти опыты находятся в согласии с исследованием Кудрявцева (14), который пропускал адреналин через сосуды изолированных почек и также почти не видел после этого заметного ослабления сосудосуживающих свойств жидкости.

4. Опыты с изолированными ушами

В отличие от всех приведенных органов опыты производились с ушами, помещенными в термостат и с пропусканием жидкости комнатной температурой, и лишь в двух из восьми опытов температура поступающей жидкости равнялась 38°C. Адреналин мы пропускали в концентрациях 1:50 миллионов и 1:10 миллионов. Более крепкие концентрации вследствие громадного сосудосуживающего эффекта мы применить не могли. Как в концентрациях более крепких, так и слабых после прохождения через изолированное ухо адре-

налин не утратил заметным образом своего сосудосуживающего эффекта. Это обстоятельство касается равным образом опытов с пропусканьем жидкости как комнатной температуры, так и опытов с жидкостью температуры тела. Требуется замечание, что в отличие от всех вышеприведенных изолированных органов промывная жидкость в смеси с адреналином в большинстве опытов не обладала большими сосудосуживающими свойствами, чем адреналин той же концентрации, разведенный на чистой жидкости Р.-Л., что видимо зависело от малого количества белковых тел, сенсibiliзирующих действие адреналина.

Таким образом, в итоге опытов с изолированными ушами мы вправе заключить, что в условиях нашей методики заметного разрушения адреналина не наступило.

5. Опыты на изолированных семенниках

Опыты произведены на 11 бычьих семенниках, помещенных в термостат, где они питались подогретой жидкостью. Адреналин мы пропускали в разведении 1:1 000 000 и 1:10 000 000. Скорость пропускания растворов колебалась от 0,03 до 0,3 $см^3$ на 1 г веса органа в 1 минуту. Сосудосуживающий эффект в отношении семенников получился умеренный, по крайней мере по сравнению с сосудистой реакцией адреналина на почках, селезенке и т. д. Что же касается разрушения адреналина, пропущенного через сосуды testiculi, то при достаточной быстроте 0,05—0,07 $см^3$ на 1 г веса органа в 1 минуту, оно было незначительным и остаток неразложившегося адреналина равнялся 80—90% исходного количества. При еще большем увеличении протекания мы получили на первый взгляд парадоксальный факт, а именно — сосудосуживающие свойства адреналина, предварительно пропущенного через изолированные семенники, становятся большими, по сравнению с раствором адреналина той же концентрации, приготовленного на промывной тестикулярной жидкости, полученной пропусканьем чистой жидкости Р.-Л.

Это увеличение сосудосуживающего эффекта адреналина, пропущенного через семенники, выразилось в цифрах +9, +10 и даже +12 процентов. Нам думается, что причину этого явления можно усмотреть в свойстве адреналина повышать азотистый обмен изолированных органов [Сентюрин (15), Медникьянц (16)]. Белки же, как установили Сахновская (17) и Скородумов (18), оказывают на сосуды резкий эффект.

Таким образом, семенники, так же, как почки и уши, оказались в наших опытах обладающими способностью разрушать адреналин в очень незначительной степени.

Последний вопрос, который нас интересовал при производстве этих исследований, заключался в определении интенсивности разрушения адреналина органами в зависимости от времени пропускания его через сосуды. Для этого мы производили длительное пропускание раствора адреналина (в течение 45 минут и более); собирали вытекающую жидкость дробными порциями и определяли в них количество неразрушенного адреналина. Опыты привели нас к итогам, относящимся равным образом ко всем изучаемым нами изолированным органам, а именно количество разложившегося адреналина является для каждого опыта величиной довольно постоянной с колебанием не больше $\pm 10\%$. Так, если в порциях жидкости, собранной через 10 минут после начала пропускания адреналина, количество разло-

жившегося яда равнялось 20%, то через 20, 30 и более минут пропускания мы определяли приблизительно ту же цифру, т. е. 20% разрушенного адреналина. Что же касается количества яда, находящегося в промывной жидкости первые три минуты, то в этом случае оно является пониженным, что однако мы склонны приписать не усиленному разрушающему действию органов, а неполной замене чистой жидкости Р.-Л. раствором адреналина.

Все исследованные нами органы, за исключением печени, обладают сравнительно незначительной способностью разрушать адреналин. Из легких, почек, ушей и семенников первые, т. е. легкие, быть может, обладают этими свойствами в большей степени.

Изолированная же печень обладает резкими свойствами разрушения адреналина не только при медленном, но и при быстром протекании его раствора.

При длительном пропускании адреналина через все изучаемые нами органы количество разрушенного яда остается все время приблизительно на одном уровне.

Поступило в редакцию
16 марта 1931 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Trendelenburg. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 63. 161, 1910.—2. Эсскин. Дисс. Петрогр. 1914.—3. Weiss u. Harris—то же.—4. Свечников. Pflüg. Arch. f. d. ges. Physiol. 157, 1914. Дисс. Петрогр. 1914.—5. Embden u. Firth. Цит. по Бидлю-Русск. Изд. 1915.—6. Иванов. Дисс. 1905 СПб.—7. Березин. Arch. f. d. ges. Physiol. 158. Русск. врач № 9. 1914.—8. Закусов. Дисс. 1904. СПб.—9. Кравков. Писемский. Русск. врач № 8. 1912. Врачебное дело 1923.—10. Шкавера и Сентюрин. Сборник в честь проф. Данилевского. Харьков 1925.—11. Athanasiu u. Langlois. C. R. Soc. Biol. 49, 575, 1897.—12. Langlois. Arch. de Physiol. 10, 124. 1898.—13. Schlossmann. Arch. f. exp. Pathol. 121, 160. 1927.—14. Кудрявцев. Zeitschr. f. exp. Med. 36, H. 1/3 1926.—15. Сентюрин. Журн. эксп. биол. и медц. № 25, 1928.—16. Медикьянц. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 136, H. 5/6, 1928.—17. Сахновская. Дисс. 1917. СПб.—18. Скородумов. Zeitsch. f. exp. Med. Bd. 37, H. 3/6, 1923.

ÜBER DIE ZERSTÖRUNG DES ADRENALINS DURCH ISOLIERTE ORGANE

Von B. S. Ssentjurin

Aus dem pharmakologischen Laboratorium der Militär-Medizinischen Akademie zu Leningrad. Vorstand: Prof. Dr. S. W. Anitschkow

Die Frage über den kurzdauernden Effekt, den Adrenalin auslöst, ist bis zurzeit noch nicht genügend klar. In dieser Hinsicht schien die Methodik der isolierten Organe uns für die Lösung dieser Aufgabe am geeignetsten. Unsere Untersuchungen sind an den isolierten Leber, Lungen, Nieren, Ohren und Milzen angestellt: durch welche man Ringer-Lockesche Lösung, die in einer bestimmten Konzentration Adrenalin enthielt, leitete, in der aus den Organen abfließenden Flüssigkeit bestimmte man die Menge des Adrenalins mittels biologischer Proben.

Unsere Versuche zeigten, dass alle untersuchten Organe mit Ausnahme der Leber eine relativ unerhebliche Fähigkeit besitzen, Adrenalin zu zerstören, die isolierte Leber aber besitzt eine prägnante Eigenschaft Adrenalin zu vernichten.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МЫШЦАХ И ПЕЧЕНИ У АКСОЛОТЛЕЙ

С. И. Винокуров и С. Ф. Эпштейн

Из Всеукраинского института эндокринологии и органотерапии
Директор—академик В. Я. Данилевский

Взаимоотношения между щитовидной железой и мышцами изучались главным образом в направлении выяснения влияния щитовидной железы на работу мышц.

Так, у больных базедовой болезнью наблюдается неэкономная трата мышечной силы, причем количество затраченной энергии почти в два раза превышает затрату ее при той же работе у здорового человека. Удаление щитовидной железы восстанавливает этот процесс до нормы. Исследования, проведенные на крысах, получавших препарат щитовидной железы, показали, что увеличение газообмена при мышечной работе почти на 50% больше по отношению к нормальным крысам при той же работе (1). Результаты влияния щитовидной железы на работу мышц удалось показать Натану (Nathan) (2) на изолированных мышцах лягушек с определенной нагрузкой и пропусканьем через одну из лап раствора Рингера с прибавлением препарата щитовидной железы. Как показала его работа, под влиянием препарата щитовидной железы и тироксина наблюдается уменьшение работоспособности мышц и более быстрое наступление утомления последних.

Работы Рожера, Комба и Ро также показали, что введение экстракта щитовидной железы ведет к увеличению силы сокращения в первый период, а затем к наступлению быстрого утомления мышц. Вместе с тем остается мало выясненным влияние щитовидной железы на химизм мышечной ткани.

Целью нашей работы было выяснить влияние щитовидной железы на химизм мышц. В качестве физиологического объекта мы избрали аксолотлей в процессе метаморфоза под влиянием щитовидной железы, поскольку в данном процессе роль щитовидной железы особенно значительна.

Вместе с тем такая постановка вопроса позволит внести некоторые новые данные относительно химизма формогенеза аксолотлей, детально представленного в работах Гудернатча, Б. Завадовского (3) и его сотрудников и др.

Методика постановки наших опытов была следующая. Исследовался состав мышц нормальных аксолотлей и затем аксолотлей, получавших внутрибрюшинно инъекции препарата щитовидной железы.

Опыты были проведены весной и летом 1930 г. Аксолотлям вводился спирто-водный экстракт щитовидной железы, изготовленный

Украинским институтом эндокринологии, $1,5 \text{ см}^3$ которого равнялся $7,5 \text{ мг}$ сухого остатка. Уже через пять дней после инъекции появлялись признаки действия препарата: верхний слой кожи слущивался, появлялось пучеглазие, постепенная атрофия спинно-хвостового плавника. Жаберные дуги также постепенно атрофировались. Через 2—3 недели наступал переход аксолотля в амбистому.

Мы исследовали мышцы спины на содержание в них: 1) азотистых соединений, как то: общего азота по методу Фолина и Гулика, безбелкового азота в мышечном фильтрате после осаждения белков трихлоруксусной кислотой, по тому же способу; 2) фосфорных соединений: пирогосфорную кислоту по методу Ломана (4), кислото-растворимый фосфор и неорганическую фосфорную кислоту по методу Фиске и Субароу (5); 3) гликоген в печени и гликоген в мышцах по методу Пфлюгера. Все приведенные нами данные перечислены на сухое вещество, так как известно, что препараты щитовидной железы влияют на содержание в мышцах воды. Работы Парон, Манза и Каган (6) показали, что под влиянием препарата щитовидной железы количество воды увеличивается, что наиболее заметно выражено при работе мышц.

Как видно из табл. 1, (стр. 198), содержание общего азота в мышцах аксолотлей нормальных и превращенных не меняется, количество же остаточного азота заметно увеличивается. Что же касается отношения общего азота к остаточному, то в случае превращения аксолотлей, отношение это также увеличивается. Полученные нами данные в отношении фосфорных соединений представлены на табл. 2. Количество неорганической фосфорной кислоты под влиянием метаморфоза не меняется. Содержание же пирогосфорной кислоты, т. е. легко гидролизуемого в HCl при 100° в течение 7 минут фосфорного соединения, заметно уменьшается в случае метаморфоза. Количество же фосфора, растворимого в кислоте, не изменяется. Отношение кислоторастворимого фосфора к азоту не изменяется.

Рассматривая полученные нами данные о содержании гликогена в печени и мышцах, как показывает таблица 3, можно отметить, что содержание его в печени уменьшается, в то время как в мышцах увеличивается. Отношение же гликогена мышц к азоту мышц увеличивается, что также является показателем накопления в них гликогена.

Проблема обмена веществ в процессе индивидуального развития, в особенности, азотистому обмену, тесно связанному с изменением структурных особенностей организма, уделялось внимание исследователей. Ван-дер-Гейде (7) нашел у бесхвостых амфибий в процессе метаморфоза количество всего азота, а также азота мочевины без изменений. Автор высказывает предположение о том, что этот факт можно объяснить потреблением азотистых веществ резорбирующихся органов, так как во время метаморфоза подвоя извне азотистых соединений нет.

Полученные нами данные у аксолотлей всецело сходны с данными, приведенными автором в отношении общего азота. Что же касается увеличенного содержания в мышцах остаточного азота у превращающихся аксолотлей, то эти данные указывают на усиление аутолитических процессов в мышцах, причем в их результате, как-то показали Бляхер и Ефимов (8), наблюдается усиленное выделение амфибиями азота в окружающую жидкость.

Найденное увеличение безбелкового азота в мышцах при метаморфозе аксолотлей вполне соответствует представлению о роли щито-

видной железы в активировании протеолитических процессов. Достаточно указать на работы Шривер, Котман, указавших, что при кормлении животных щитовидной железой повышается аутолиз печени.

Вайль и Ландсберг (9), прибавляя к аутолизируемому веществу тироксин, наблюдали *in vitro* усиление аутолиза этих тканей. Аутолиз всех тканей у мышей и крыс с удаленной щитовидной железой протекает значительно слабее по сравнению с нормой. Кормление же крыс щитовидной железой повышает аутолиз тканей, как это было показано Степуном, Певзнером и Тимофеевой (10).

Что же касается фосфорных соединений, то нами обнаружено особенно резкое изменение в сторону уменьшения пиродифосфорной кислоты в мышцах.

Этот факт интересно сопоставить с отмеченными нами литературными данными о быстрой утомляемости при гипертиреозах, поскольку согласно работам Ломана в случаях истощения мышц работой можно обнаружить резкое уменьшение в них пиродифосфорной кислоты.

Сопоставляя полученные нами данные содержания гликогена в печени и мышцах, мы должны отметить следующее: в то время как в печени содержание гликогена уменьшается — в мышцах количество его в ряде опытов даже увеличивается.

Иначе говоря, регуляция углеводного обмена гормоном щитовидной железы различна в отношении разных тканей. Если в печени наблюдается усиление диссимиляторных процессов, то одновременно в мышцах можно отметить перевес в процессах ассимиляции углеводов с образованием гликогена, возможно за счет той глюкозы, которая образуется в печени при расщеплении гликогена.

Таким образом существующее мнение о том, что гиперфункция щитовидной железы ведет к усилению только диссимиляторных процессов, требует некоторого ограничения.

Два противоположных процесса — диссимиляция и ассимиляция — могут быть одновременно усилены. И если Кори и Кори (Cori and Cori) (11) наблюдали под влиянием адреналина у голодающих крыс уменьшение гликогена в мышцах и одновременное увеличение гликогена в печени, то наши данные являются примером обратного процесса. Быть может в известной стадии метаморфоза наблюдается усиление функции антагонистического адреналину аппарата — инсулинового.

Выводы

Полученные нами данные об изменении химического состава в мышцах у аксолотлей под влиянием препарата щитовидной железы следующие:

1. Содержание общего азота у аксолотлей при метаморфозе остается неизменным.
2. Содержание безбелкового азота увеличивается.
3. Количество неорганической фосфорной кислоты и кислотнорастворимого фосфора не меняется, количество же пиродифосфорной кислоты заметно уменьшается.
4. Содержание гликогена в печени уменьшается, в мышцах же наблюдается увеличение его.

ТАБЛИЦА 1

Общий и остаточный азот в мышцах аксолотлей в норме и после впрыскивания экстракта щитовидной железы в процентах сухого остатка

Номер опытно-животного		Общий азот		Остаточ. азот		% остат. азота по отн. к общему		Сухой остаток мышц.	
Норма	После введ. экстр. щитов. железы	Норма	После введ. экстр. щитов. железы	Норма	После введ. экстр. щитов. железы	Норма	После введ. экстр. щитов. железы	Норма	После введ. экстр. щитов. железы
18	3	13,0	13,3	1,1	1,2	8,8	8,8	18,3	16,6
11	17	16,0	13,3	1,1	1,2	7,0	8,8	17,7	18,7
7	9	13,2	15,2	1,2	1,4	9,3	10,8	17,4	18,8
15	5	14,7	14,0	1,3	1,5	9,0	10,4	16,8	17,9
19	8	—	14,3	1,5	1,8	—	11,8	16,5	18,2
6	4	15,6	14,0	1,6	1,9	10,1	13,5	16,5	17,5

ТАБЛИЦА 2

Фосфорные соединения в мышцах аксолотлей в норме и после впрыскивания экстракта щитовидной железы в мг/проц. сухого остатка.

Номер опытно-животного		Неорганич. фосфор		Фосфор пирогосфор. кислоты		Кислоторастворимый фосфор	
До введ. экстр. щитов. железы.	После введ. экстр. щитов. железы.	До введения экстр. щитов. железы.	После введ. экстр. щитов. железы.	До введения экстр. щитов. железы.	После введ. экстр. щитов. железы.	До введения экстр. щитов. железы.	После введ. экстр. щитов. железы.
18	4	475	542	137	63	912	839
7	2	466	437	161	91	765	839
12	5	551	492	180	101	899	805
15	3	—	530	—	18	982	897
11	8	548	505	198	110	843	894
6	17	505	454	201	133	859	818
	10		527		208		906

ТАБЛИЦА 3

Содержание гликогена в мышцах и печени аксолотлей в норме и после введения экстракта щитовидной железы

Номер опытного животного		Гликоген печени в проц. веса печени		Гликоген мышц в % сух. остатка мышц		Отношение гликогена мышц к общему азоту	
Норма	После введения экстр. щитов. железы	Норма	После введения экстр. щитов. железы	Норма	После введения экстр. щитов. железы	Норма	После введения экстр. щитов. железы
12	2	10,8	10,0	5,9	9,5	0,37	0,78
11	9	10,0	9,2	6,9	7,1	0,43	0,50
19	5	8,5	8,3	4,1	7,3	—	0,52
7	3	7,8	5,2	5,9	4,5	0,45	0,34
15	4	6,9	3,9	—	7,1	—	0,50
6		6,4		5,9		0,38	

ЛИТЕРАТУРА.

1. Цит. по Hirsch. Handbuch d. inner. Sekretion. Bd. II. Lief. I, S. 183. Обзор L. Ascher. — 2. Nathan. Am. Journ. of Physiology. 69, 1924. — 3. Б. Завадовский. Внутрен. секреция 1926 г. — 4. Lohmann. Bioch. Zeitschr. Bd. 202, 1928. — 5. Fiske, Subarow. Science. Vol. 65, 1927. — 6. Parhon, Manza et Kahane. C. R. Soc. Biol. 94, 1926. — 7. Van der Heyde. Цит. по 9. — 8. Бляхер и Ефимов. Медико-биолог. журн. Вып. VI, 1929. — 9. Weil und Landsberg. Bioch. Zeitschr. Bd. 207, 1929. — 10. Steppuhn, Pewsner und Timofejewa. Bioch. Zeitschr. Bd. 175, 1926. II. Cori and Cori. J. of Biologic. Chem. 79 1928.
-

ÜBER DIE WIRKUNG DER SCHILDDRÜSENPRÄPARATE AUF EINIGE
BIOCHEMISCHE VERÄNDERUNGEN IN DEN MUSKELN UND IN
DER LEBER DER AXOLOTLE

Von S. Winokuroff u. S. Epstein

1. Der Gehalt des gesamten Stickstoffs bleibt bei der Metamorphose unverändert.
2. Der Gehalt der Muskeln an eiweissfreien Stickstoffverbindungen wird vermehrt.
3. Die Menge der anorganischen Phosphorsäuren des säurelöslichen P. bleibt unverändert, die Menge der Pyrophosphorsäure nimmt merklich ab.

Der Gehalt des Glykogens wird in der Leber geringer und in den Muskeln grösser.



ВЛИЯНИЕ АДРЕНАЛИНА НА НЕКОТОРЫЕ ФОСФОРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В МЫШЦАХ ¹

С. И. Винокуров и С. Ф. Эпштейн

Из биохимического отделения Всеукр. инст. эндокринологии и органотерапии

Работа мышц обуславливается не только процессами, присущими самой мышечной ткани, но и в значительной мере регулируется рядом других факторов. Достаточно известна роль центральной и периферической нервной системы в тонических и тетанических сокращениях мышц.

Гормоны, как регулирующие факторы обмена веществ, нередко были в центре внимания при исследовании мышечной физиологии.

Так, касаясь в данном сообщении адреналина, следует отметить, что в ряде случаев наблюдалась зависимость между этим гормоном и мышечной деятельностью.

Введение адреналина в кровяное русло увеличивает сократительную силу утомленной мышцы, как это было показано Грубером (1), установившим, что прибавление адреналина к раствору Рингера улучшает сократительную силу утомленной мышцы, хотя ток крови через нее уменьшается.

Вместе с тем влияние гормонов сказывается и на химических процессах в мышечной ткани. Как пример, укажем работы Фердман и Файншмидт (2), Эпштейн (3), показавших влияние адреналина у голубей на содержание в мышцах креатино-фосфорной кислоты, инсулина на гексозомонофосфорную кислоту, т. е. лактацидоген.

Эти данные тем интересны, что отмечают влияние гормонов на фосфорные соединения, тесно связанные с функциональным состоянием мышц.

При изучении влияния гормонов на целом организме возникает ряд затруднений для объяснения механизма действия того или иного гормона в смысле выявления точки приложения его действия: непосредственно ли на ткань, или же посредством взаимодействия с нервной системой центральной или периферической. Кроме того трудно учесть возможность влияния реактивной секреции гормона-антагониста введенному.

Работы Цунца, Барена и Гусея (4) достаточно ясно отмечают эту возможность при введении инсулина и интересующего нас в данной работе адреналина.

Исходя из вышеизложенных соображений, мы остановились на изучении некоторых фосфорных соединений, подвергая влияние адреналина мышцы, изолированные от центральной нервной системы и

¹ Положено на IV Всесоюзном съезде физиологов в 1930 г.

влияния возможной реактивной секреции гормона-антагониста на лапах лягушечьего препарата по Тренделенбургу. Методика была такова: опыты были поставлены осенью 1929 г. на препарате задних конечностей лягушек *Rana temporaria*, изолированных по Тренделенбургу. Питательной жидкостью служил раствор Баркана, Бремзера и Гана в одних случаях с прибавлением, в других случаях без прибавления глюкозы. Канюли раздельно вставлялись в каждую из бедренных артерий, причем к питательной жидкости одной из конечностей прибавлялся адреналин в разведении 1:100 000. Продолжительность пропускания была около 45 минут, давление равнялось 17 см водного столба.

Количество жидкости, протекающей через конечность в 1 минуту, — около 1 см³; опыт продолжался 45 минут. За время опыта протекало около 40 см³ жидкости через каждую лапу.

После указанного срока мышцы (внутренние мышцы бедра) подвергались анализу. Сравнение анализа обеих лап, т. е. одной с пропусканием адреналина, а другой без него, позволяло судить об изменениях, вызываемых адреналином.

Определялись следующие фосфорные соединения: неорганическая кислота по методу Фиске и Субароу (5), пирогосфорная кислота по методу Ломанна (6), весь кислото-растворимый фосфор в фильтрате после осаждения белков трихлоруксусной кислотой, и сухой остаток мышц. Несмотря на то, что в наших опытах количество воды в мышцах под влиянием адреналина заметно не изменялось, мы все же приводим все данные, пересчитанные на сухое вещество мышц.

Постановка опыта по методу Тренделенбурга позволяет изучать влияние состава протекающей жидкости на проявление действия изучаемого нами адреналина. Мы испробовали влияние наличия или отсутствия в промывной жидкости глюкозы на действие адреналина. Предпосылкой этому послужили работы Энгельгардта и Паршина (7), показавшие, что в переживающей печеночной ткани в присутствии глюкозы процессы фосфорилирования превалируют над процессами расщепления неорганического фосфора из органических фосфорных соединений.

ТАБЛИЦА I

Изменение состава фосфорных соединений в мышцах под влиянием адреналина при наличии глюкозы в промывной жидкости мг в 100 г мышцы (сухого веш.).

№ №	Лапа, подверженная влиянию адреналина	Сухой остаток		Неорганический фосфор			Фосфор пирогосфорной к-ты			Кислото-раствор. фосфор		
		Контр.	Адреналин	Контр.	Адреналин	Проц. отклонения опытной	Контр.	Адреналин	Проц. отклонения опытной	Контр.	Адреналин	Проц. отклонения опытной
1	Правая	19,5	18,1	510	473	— 7,4	83	110	+ 32	897	918	— 2
2	"	18,5	18,6	433	368	— 15	62	181	+ 292	811	701	— 13
3	"	19,1	19,4	381	367	— 4	105	102	— 3	742	744	0
4	"	15,5	16,8	464	327	— 29	77	117	+ 52	806	960	— 12
5	Левая	18,7	17,8	462	375	— 19	39	79	+ 103	731	723	— 1
Среднее		18,3	18,1	450	382	— 15	73	118	+ 61	777	809	— 4

Данные, приведенные в таблице 1, показывают, что под влиянием адреналина при наличии глюкозы действительно происходит изменение фосфорных соединений в мышцах, причем эти изменения носят следующий характер. Во всех случаях в лапе, через которую был пропущен раствор Рингера и адреналин, наблюдалось уменьшение суммарного неорганич. фосфора и креатино-фосфорной кислоты в среднем на 15%. Что же касается пирогосфорной кислоты, т. е. легко гидролизуемого в течение 7 минут в присутствии HCl при 100° фосфорного соединения, то кроме одного опыта во всех случаях пропускания адреналина в мышцах наблюдается увеличение в среднем на—61% по отношению к контрольной лапе. Весь кислото-растворимый фосфор не претерпевает заметных изменений.

Таким образом под влиянием адреналина происходит перераспределение тех фосфорных соединений, которые переходят в фильтрат при осаждении белков трихлоруксусной кислотой.

Приведенные данные в таблице 2 показывают, что содержание в мышечной ткани как неорганического фосфора, так и пирогосфорной кислоты не претерпевают под влиянием адреналина заметных изменений, если в питательной жидкости отсутствует глюкоза.

ТАБЛИЦА 2

Изменение состава фосфорных соединений в мышцах под влиянием адреналина при отсутствии глюкозы в промывной жидкости mg в 100 г мышцы (сухого вещ.).

№ №	Лапа, подверженная влиянию адреналина	Сухой остаток		Неорганический фосфор			Фосфор пирогосфорной кислоты			Кислото-раствор. фосфор		
		Контр.	Адреналин	Контр.	Адреналин	Проц. отклонения опытной	Контр.	Адреналин	Проц. отклонения опытной	Контр.	Адреналин	Проц. отклонения опытной
6	Правая	18,9	18,5	396	382	— 3	111	108	— 2	714	727	— 2
7	Левая	20,1	18,1	400	408	— 2	95	121	+ 27	650	728	— 12
8	Правая	16,7	19,4	365	366	— 0	107	100	— 7	706	749	— 6
Среднее		18,6	18,6	387	385	0	104	110	+ 6	690	735	— 7

Работы ряда авторов: Абдергальдена и Вертгеймера (8), Абелина (9), Утевского (10) показали возможность влияния различного питания на проявление действия гормонов.

В опытах на изолированных органах, когда условия эксперимента позволяют лучше учитывать роль отдельных факторов на действие гормонов, прежде обращалось больше внимания на взаимодействие гормонов и электролитов. Наши опыты показали, что химизм мышц может измениться под влиянием адреналина, но при особых условиях питания мышц, а именно — при наличии в питательной жидкости глюкозы. Этот факт является примером сопряженности углеводного и фосфорного обмена в мышцах не только в нормальных условиях, но также под влиянием действия гормонов. При этом в опытах с изолированными органами глюкоза должна доставляться извне вместе с питательной жидкостью, как это было показано Энгельгардтом и Паршиным в опытах с переживающей печенью, и нами при изучении действия адреналина на изолированных мышцах.

Выводы

Под влиянием пропускания жидкости, содержащей адреналин и глюкозу, в мышцах лягушечьего препарата по Тренделенбургу уменьшается количество суммарного и неорганического фосфора, увеличивается фосфор пирофосфорной кислоты и не меняется общее количество кислото-растворимого фосфора.

Такое перераспределение фосфорных соединений не происходит при исключении из питательной жидкости глюкозы.

Поступило в редакцию 18 марта 1931 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цит. по Endocrinology IX, стр. 79.—2. Файншмидт и Фердман. Научн. Зап.-Укр. биох. инст. III, 1928.—3. Эпштейн — там же IV, 1929.—4. Цит. по Bayer. Hndb. d. Inneren Sekret. Bd. II, Lief. 3.—5. Fiske and Subbarow. J. of Biologic. Chem. 81, 629, 1929.—6. Lohmann. Bioh. Z. Bd. 202, 466, 1928.—7. Engelhardt und Parschin. Bioh. Z. Bd. 208, 1929.—8. Abderhalden und Wertheimer Pflüg. Archiv. Bd. 206, 559, 1924.—9. Abelin, Goldener und Kobori. Bioh. Z. 174, 1926.—Утевский. Научн. зап. Укр. биохимич. инст. I, 1925.

ÜBER DIE WIRKUNG VON ADRENALIN AUF EINIGE PHOSPHOR- - VERBINDUNGEN IN MUSKELN

Von S. I. Winokurow u. S. F. Epstein

Bei der Durchströmung des Muskelpreparates nach Trendelenburg mit Ringerlösung-Adrenalin erfolgt eine Verminderung des gesamten anorganischen Phosphors u. eine Vermehrung des Phosphors der Pyrophosphorsäure; die Menge des säurelöslichen Phosphors bleibt dabei unverändert.

Dieser Umbau der Phosphorverbindungen findet in Abwesenheit von Glucose nicht statt.

О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ НЕРВНЫХ И ХИМИЧЕСКИХ ВЛИЯНИЙ НА ИЗОЛИРОВАННОЕ СЕРДЦЕ ЛЯГУШКИ. К ВОПРОСУ О ТЕОРИИ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ¹

М. И. Граменицкий

Из фармакологической лаборатории II Ленинградского медицинского института

По вопросу, непосредственно касающемуся моей темы, в литературе мне удалось найти следующие немногочисленные указания.

Еще Шифф (Schiff) в 1877 г. отметил, что возбудимость *p. vagi* у лягушки в растворе чистого NaCl падает, при добавлении к последнему CaCl_2 —увеличивается.

Тен-Кате (1) и Тонких (2) изучали влияния симпатического нерва на работу сердца лягушки, питая его через канюлю, вставленную в *v. abdominalis*, и могли доказать, что в IV спинномозговом нерве содержатся симпатические волокна двух различных типов: усиливающие (динамические) и ускоряющие (ритмические).

Тен-Кате (3) в работах 1924—26 гг. отмечает уменьшение чувствительности *p. vagi* при увеличении концентрации калия в питающей жидкости вдвое; резкое уменьшение калия благоприятствует действию *p. vagi*.

Хоуэлл (Howell) (4) а также Иазутакэ (Yasutake) (5) при раздражении *p. vagi* доказали увеличенное содержание К, который диффундирует из сердца в сердечную полость; поэтому Хоуэлл объясняет действия *p. vagi* не прямым путем, а именно через увеличение ионов К. Однако, повышая концентрацию К в рингеровской жидкости, Хоуэлл обнаружил против ожидания скорее понижение, чем повышение чувствительности *p. vagi*; при дальнейшем повышении К наступали явления сердечного паралича.

Как известно, мысль о „непрямом“ действии *p. vagi* особенно широко развита Леви (Loewi) в многочисленных работах, начиная с 1920 г.

Мои опыты произведены с февраля до конца апреля 1930 г. Таким образом я имел дело отчасти с „сезонными“, „весенними“ лягушками, дающими, как известно, в эту пору года не вполне верный эффект в смысле остановки сердца при раздражении *in vivo p. vagi*—вернее говоря—*trunci vago-sympathici*. Здесь же отметим, что, согласно данным, приводимым у Киша (Kisch) (6), изолированные сердца весенних (и летних) лягушек имеют потребность в большем количестве Са, чем лягушек зимних, так что для достижения хорошей работы сердца вместо 0,015%—0,02% CaCl_2 приходится брать 0,03%.

Словом, очевидно, у сердец лягушек в эту пору года имеется так сказать более „симпатическая установка“.

¹ Доложено и демонстрировано в Об-ве российских физиологов 4 мая 1930 г.

Поэтому, приступая к опытам, я мог а priori ожидать, при раздражении nn. vago-sympathici, что вагусная фаза не всегда будет типично выражена, что и оказалось на самом деле.

Я выработал и применил следующий методический прием. У лягушки с разрушенной нервной системой и помещенной на пробковую пластинку брюшной поверхностью тела вверх, вставляется прямая сердечная канюля в vena cava inferior (sive-posterior) недалеко от впадения в sinus. Обе аорты перерезываются; через них происходит свободный отток питающей жидкости в течение опыта. Имеются 2 мариоттовских сосуда, У-образно соединенные с канюлей—один для нормального рингера (обычный состав его был: NaCl 0,6%; CaCl₂, KCl, NaHCO₃ aa 0,01—0,012%), другой—для исследуемого. В области шеи, начиная от угла нижней челюсти, осторожно отпрепаровываются оба сосудисто-нервные пучка, включающих, кроме стволов vago-sympathici—arter. carotis и vena jugularis, а также п. glossopharyngeus с окружающей клетчаткой. Когда это сделано на достаточном протяжении книзу, все, помимо этих 2 симметричных пучков, удаляется; оставляется лишь задняя часть черепа, через которую препарат булавкой прочно фиксируется на пробковой пластинке. Ход обоих nn. vago-sympathici до сердца остается по возможности незатронутым операцией. Оставляется также гортань с трахеей; легкие простригаются ножницами. Все другие части животного удаляются. Сердце подвешивается за верхушку для регистрации работы по Энгельману. Такой „нервно-сердечный“ препарат неподвижно фиксируется; также неподвижно фиксируются подведенные одновременно под оба сосудисто-нервные пучка электроды (обыкновенные).

Я включил умышленно для раздражения оба ствола nn. vago-sympathici, во-первых, для усиления общего нервного эффекта; во-вторых, для сглаживания неодинаковой чувствительности к раздражителям правого и левого нерва (на что в литературе можно встретить отдельные указания). Раздражителем служил индукционный ток санного аппарата Дюбуа-Реймона. Расстояние катушек я обычно обозначал в сантиметрах.

Нижеприводимые результаты, расположенные по группам, основываются на данных 30 опытов, включающих каждый несколько отдельных эпизодов опыта; опыты, связанные с выработкой и проверкой методики, в счет не идут.

А. Влияние раздражения nn. vago-sympathici на работу сердца. Зависимость от силы тока. Длительность эффекта. Последствие. Двухвершинность кривых.

Граница чувствительности nn. vago-sympathici для большинства препаратов лежала около 14—15 см расстояния катушек; как исключение, при особых экспериментальных условиях, она повышалась до 18 см.

В большинстве случаев наступившая вагусная фаза, несмотря на продолжающееся действие тока, сменялась более или менее быстро фазой симпатической, которая выражалась или в позитивно-инотропном или хронотропном действии или в том и другом одновременно.

Симпатическая фаза бывает иногда чрезвычайно резко выражена, особенно на фоне первоначальной небольшой амплитуды. Максимальная длительность симпатической фазы в смысле последействия доходила до 3—3½ минут.

Обратила на себя внимание во многих случаях выраженная двухвершинность получаемых кривых в период симпатической фазы. Феномен состоит в том, что если в период симпатической фазы, наступившей и продолжающейся под действием тока, этот последний выключить, то наступает новый подъем, новая „волна“ симпатической кривой. Повидимому, это объясняется наступающим с выключением тока внезапным выключением вагусного влияния, что позволяет симпатическому влиянию сказаться с полной незамаскированной силой.

Таким образом необходимо принять, что несмотря на смену вагусной фазы фазой симпатической и кажущееся полное отсутствие

действия вагуса, этот последний, пока идет ток, еще работает, но лишь функционально замаскирован симпатическим нервом.

Правильность приведенного толкования можно подтвердить тем, что если нервную передачу через *vagus* устранить никотином или атропином, то выключение раздражителя тока не ведет уже больше к подъему кривой, т. е. двухвершинность пропадает; в этом случае, для получения такой же двухвершинности приходится не выключать, а включать ток. Комбинация атропина (или никотина) + раздражение симпатического нерва (или + адреналин) способна дать максимальный нервный возбуждающий эффект на сердце, несомненно больший, чем только раздражение одного симпатического нерва без выключения вагуса: факт, который должен иметь определенное значение для клиники.

Ясный позитивный эффект от раздражения пп. *vago-sympathici* приходилось наблюдать иногда на почти или совершенно остановившемся сердце через сутки и после изолирования.

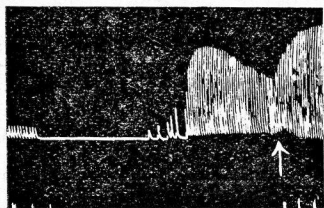


Рисунок 1. 23/III пп. *vago-sympathic*. на шее. Расст. катушек 10 см; отметка времени=8 секунд. Электроды—медная лигатура; рингер: NaCl 0,6%; KCl, CaCl₂, NaHCO₃ аа 0,02%, pH=7, 3. Двухвершинность кривой в момент (P↑) выключения тока. Резкий симпатич. эффект. Читать слева направо.

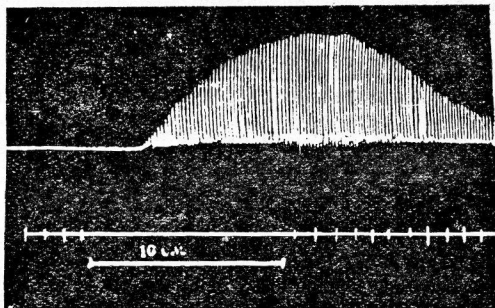


Рисунок 2. 23/III. Один из примеров резко возбуждающего действия индукционного тока при раздражении пп. *vago-sympathici* на слабо работающем сердце (почти остановившемся). Состав рингера—обычный: Время=8 секунд. Отметка—период раздражения при расстоянии катушек в 10 см.

На основании полученных кривых можно заключить, что очень часто, но не всегда, с усилением тока яснее выступает вагусный эффект; в других случаях с усилением тока вагусная фаза отходит на задний план, и выступает симпатическая фаза, наблюдавшаяся на том же сердце при токах слабых, начально действующих. Если оценивать эти результаты с точки зрения максимального инотропного действия, которое можно вызвать в сердце, одновременно с той же силой раздражая оба сердечных нерва, то мы должны принять, что существуют для каждого данного сердца в данный момент какие-то свои условия, при которых может быть получен оптимальный позитивный инотропный эффект. Другими словами, иногда лишь от силы нервного влияния, идущего по сердечным нервам, может зависеть то: ослабеет или усилится сердечная работа.

С этой точки зрения является заманчивым объяснить целый ряд „функциональных“, „нервных“ расстройств сердца при ненормальной установке тонуса центральной нервной системы и центров сердечных нервов; далее—целый ряд „нервных сердцебиений“, ощущаемых то в виде учащенных „биений“ сердца, то в виде сердечных „замираний“, „перебоев“ и т. д. Далее, позволительно думать, что различные эмо-

ции, как то: страх, радость, испуг, ожидание и т. д., могут весьма неодинаково отражаться на работе сердце в зависимости лишь от силы нервного возбуждения, от силы пробегающего по обоим сердечным нервам нервного тока. Само собою разумеется, что при этом играют роль и условия, лежащие в самом сердце, так как они определяют силу и высоту „периферического тонуса“ сердечных нервов. Не лишнее здесь же заметить, что, как показали недавние опыты, вагусная фаза при раздражении п. vago-sympathici еще до вставления канюли в сердце, до замены крови рингвером, бывает более резко выражена и более длительна, чем после замены крови солевой смесью.

В. О функции пп. vago-sympathici на фоне никотина, адреналина, ареколина и атропина

Насколько мне известно, анализ действия „классических“ так сказать „штандартных“ нервных ядов,—например только-что упомянутых,—на переживающем нервно-сердечном препарате до сих пор не описан.

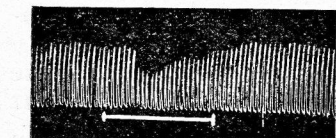


Рис. 3. Кривая 1. Раздражение пп. vago-sympathici (расстояние катушек 11 см) дает ясный, но не резкий вагусный эффект и нерезкий симпатический.

Я остановлюсь лишь вкратце на результатах сюда относящихся, так как они лишь раз подтверждают уже со времени Шмидеберга установленные научные данные.

1-я никотиновая фаза—возбуждение синапсов п. vagi в сердце—была выражена в общем кратковременно, измеряясь в среднем несколькими секундами или десятками

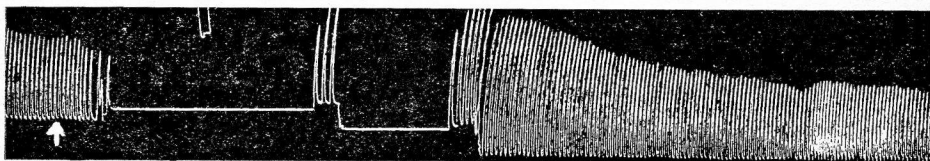


Рис. 3. Кривая 2. Накапывание никотина (1) дало негативную фазу (приблизит. 2 минуты), сменившуюся позитивной.

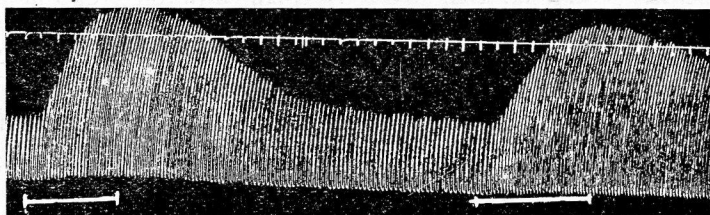


Рис. 3. Кривая 3. Применение тока на никотинизированное сердце дало чрезвычайно резкий симпатический эффект, без намека на вагусный. Отметка указывает на раздражение током.

Кривая 3. 15/III: 30.

секунд. Если никотин был применен в период вагусной фазы на фоне раздражения п. vagi, то иногда удастся увидеть, что вагусный эффект углубляется, но тоже лишь на короткое время, и сменяется второй, парализующей синапсы п. vagi, фазой.

Позитивно-ваготропный химический раздражитель (ареколин 1:1000) на фоне резко выраженного позитивного нервного симпатического раздражителя давал обычно почти моментальный „срыв“ симпатического эффекта и вагусную остановку сердца.

На основании этого позволительно заключить, что сам по себе *vagus* resp. его постганглионарный нейрон даже у весенних „симпатических“ лягушек функционально не подавлен и способен к бурным реакциям, и что „симпатическая установка“ сердца весенних лягушек объясняется функциональной слабостью, быстрой нервной истощаемостью вагусных синапсов.

На фоне ареколиновой—постганглионарной вагусной диастолической остановки сердца самые сильные (нервные) возбудители сердца (как, например, никотин во вторую фазу + индукционный ток, приложенный к пп. *vago-sympath.*; адреналин, даже очень сильный индукционный ток, приложенный к пп. *vago-sympath.*, обычно оказывались или совершенно недействительными или проявлялись лишь в виде слабых сердечных сокращений; словом, очевидно, что происходит борьба двух антагонистических влияний, причем химическое—ареколиновое влияние берет перевес.

Адреналин, как мы только что указали, при применении на фоне ареколиновой остановки, может совершенно не сказаться; но стоит парализовать ареколин введением атропина и пустить сердце в ход, как „аккумулированный“ сердцем, но функционально не действовавший адреналин проявит свое возбуждающее действие, таким, в данном случае запоздалым, образом. Аналогично можно полагать, что при раздражении пп. *vago-sympathici* в период вагусной фазы „аккумулируется“ функциональная энергия, которую способен проявить симпатический нерв; в период симпатической фазы, особенно если она очень долго затянулась, постепенно начинает проявлять себя и брать верх вагусный эффект. С этой точки зрения может быть нам станет более понятен общий механизм „последствия“ и „обратного действия“ того или другого нервного влияния.

Мне хотелось бы здесь указать на одно влияние, которое может, повидимому, и атропинизированное „симпатическое“ сердце сделать вновь способным к ваготропным влияниям; именно, удавалось показать, что если на такое сердце подействовать CO_2 , то удастся вызвать вагусный эффект вплоть до остановки сердца; таким образом повидимому создаваемый CO_2 острый ацидоз сердца является биохимическим условием, при котором сердце может стать вновь восприимчивым к вагусным влияниям.

С. Влияние P_n на функцию пп. *vago-sympathici*

Опытов, касающихся этого вопроса, произведено мною сравнительно немного.

Понижение P_n достигалось введением тока CO_2 в рингеровский раствор; повышение P_n введением в него лишней порции NaHCO_3 (или Na_2CO_3).

При понижении P_n с 7,2 до 6,8—6,5 наблюдалась в ряде случаев более резко выраженная и более длительная вагусная фаза, чем при обычном P_n , при раздражении пп. *vago-sympathici*; в других же случаях я этого отметить не мог. При оценке влияний подобного рода необходимо иметь ввиду, что само по себе понижение P_n более или менее переключает сердце на вагусный тип работы:

При повышении R_n до 8,0—8,1 по сравнению с исходным R_n 7,2, симпатический эффект, как правило, выступал с большей выпуклостью по сравнению с вагусным.

Это выражалось или в том, что абсолютная чувствительность сердца к нервным влияниям, передаваемым через nn. vago-sympathici повышалась, и сердце начинало реагировать на очень слабые токи (на расстояние катушек 15—16 и даже 18 и 19 см), давая при этом чисто симпатический эффект. Или же в том, что при одной и той же силе и продолжительности тока сердце при повышенном R_n давало менее резко выраженный и более короткий вагусный эффект, сменявшийся более резко выраженным, чем то было при норме, симпатическим эффектом. Или, наконец, в том, что типично вагусный ареколиновый эффект на сердце при повышении R_n сказывался не с такой силой и глубиной.

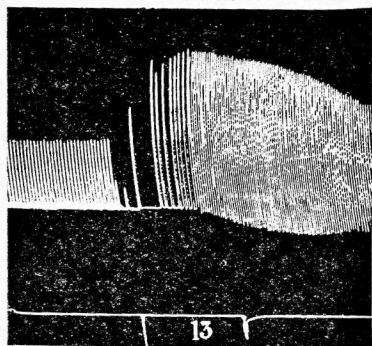
Таким образом, раздражение симпатического нерва, влияние адреналина и повышение ОН-ионов—влияния одного физиологического порядка. Если мы вспомним, что CO_2 и Н-ионы способны углубить вагусный эффект, то взаимодействие нервных и химических влияний на сердце начнет вырисовываться с большей ясностью.

Д. Влияние К и Са на силу и характер действия nn. vago-sympathici на сердце

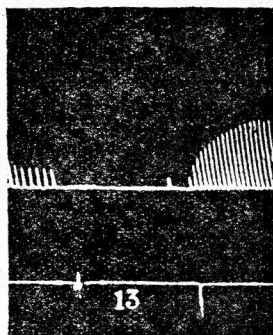
Сравнительно большое количество опытов было посвящено мною вопросу о роли ионов К и Са в функции сердечных нервов. Причем, для моих целей, мне казалось более важным и целесообразным создавать сравнительно умеренные изменения концентрации К и С в рингеровской жидкости, а не сразу и вполне исключать или К или Са, что конечно могло слишком резко нарушить функцию сердца. Кроме того, как известно, быстрая перемена, особенно быстрое повышение, катионного состава К и Са (особенно если их первоначальная концентрация была очень низка) питающей сердце жидкости часто ведет к развитию особого феномена „K-paradoxon“ [открытого Либбрехтом (Libbrecht) в 1920 г.] и „Са-paradoxon“ [здесь достаточно сослаться на работу Киша (Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1930. Bd 148) со своей стороны изучавшего условия возникновения как К, так и Са-paradoxon; там же литература]. Развитие же „paradoxon“, т. е. более или менее длительная остановка сердца, лишь для изучения особых специальных вопросов могла являться подходящим „экспериментальным фоном“, а чаще являлась моментом, нарушающим желательный ход опыта. Я тоже наблюдал, и иногда специально вызывал Са-paradoxon, быстро повышая концентрацию Са в рингеровской жидкости.

Опыты этой группы показали, что при питании сердца рингеровской жидкостью с повышенным содержанием К., например, при переходе от нормального рингера с 0,01—0,12% KCl на 0,02%, 0,04%, 0,06% KCl отмечается, как закономерное явление, что вагусная фаза при раздражении nn. vago-sympath. выступала с большей отчетливостью. Другими словами, повышением К—этого хорошо известного ваготропного катиона [за что говорят особенно работы Зондека (Zondek)]—удаётся до известной степени превратить „симпатическое“ сердце весенней лягушки в сердце более вагусное, resp. более нормально реагирующее на нервные влияния; точку приложения такого рода влияния К по всей вероятности надо локализовать главным образом в синапсах n. vagi, и лишь отчасти может быть в терми-

нальных окончаниях. Мы видели, при анализе действия ареколи-натропин-никотин, насколько хорошо работает даже у „симпатического“ сердца терминальный вагусный аппарат, и насколько быстро происходит функциональное утомление в области синапсов (сфера действия никотина); очевидно, избыток К способствует лучшей функциональной работе этих синапсов; легче всего принять, что К—облегчает, увеличивая тканевую проницаемость, передачу преганглионарных влияний на постганглионарные. На основании того, что сердца весенних лягушек нуждаются для оптимального функционирования в повышенном содержании Са в рингеровской жидкости, позво-лительно предположить, что Са содержится в большем количестве



а



в

Рис. 4. 15/IV. 30. Усиление ваготропного действия при раздражении nn. vagosympathic. с увеличением содержания калия. Цифры соответствуют расстоянию катушек в см; а) состав Рингера нормальной, б) в Рингере KCl 0,06%.

в тканях такого сердца; другими словами, большее содержание Са, этого симпатикотропного катиона, делает сердце более чувствительным к симпатическим влияниям и менее чувствительным—к вагусным.

Следовательно, на „нервное“ равновесие можно повлиять, восстанавливая ионное равновесие, т. е. повышая К. Допуская же это, по аналогии с сказанным выше можно думать, что Са, понижая проницаемость тканей, в противоположность К, затрудняет передачу возбуждений в области синапсов.

После сказанного получавшийся в моих опытах эффект—усиление симпатического влияния в ущерб вагусному—не требует особых разъяснений.

Здесь же следует добавить, что резко выраженное „симпатическое“ сердце зачастую было необычайно стойко в смысле выносливости к очень высоким концентрациям К вплоть до 0,08—0,09% KCl, при каковых обычно сердца лягушки парализуется; у „симпатического“ же сердце паралич не наступал, и оно продолжало работать— правда при весьма низкой амплитуде.

Необходимо особо упомянуть об опытах, где я имел дело с разившимся „Са-paradoxon“. Как известно, он может наступить при быстром переходе от низких концентраций Са к высоким и выражается в длительной остановке сердца, вероятно вызванной главным образом понижением возбудимости номотопных центров сердца. Если на такое остановившееся сердце, находящееся в стадии „Са-paradoxon“ я действовал, раздражая nn. vago-sympathici, то неизменно получал быстрый и очень резкий позитивный симпатический эффект. Этот феномен удастся повторить неоднократно, пока

длится состояние „Ca-paradoxon“. Наиболее вероятное объяснение этому своеобразному факту я вижу в том, что раздражение пп. vago-sympathici дает для сердца как раз то, что ему в данном случае недостает для номотопной возбудимости, а именно мобилизует через вагусный путь К и тем восстанавливает нормальные условия для клеточной проницаемости, которая очевидно резко понижена внезапным наплывом ионов Са. Для самой же сократительности сердца Са, как принимают [см. напр. Тен-Кате (1), Штейенс (Steijens) (7)] единственного обуславливающего систолу—resp. мышечную работу сердца—катиона, этого Са при „Ca-paradoxon“ в сердце более чем достаточно. Словом, можно сказать иначе, что на фоне остановки сердца при избытке Са, resp. при отравлении сердца Са, раздражение сердечных нервов *in toto* является лечебным моментом для такого сердца.

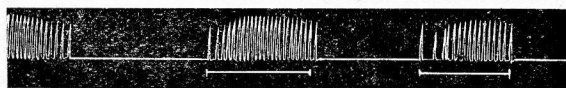
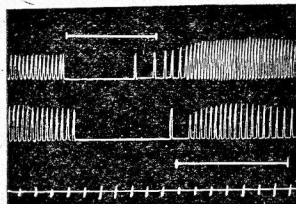


Рис. 5. 4/IV. 30. Действие раздражения пп. vago-sympathici у лягушки на сердце, находящееся в периоде „Calcium-paradoxon“, т. е. остановка работы при переходе от нормального к повышенному содержанию Са. Верхняя левая кривая—типичный вагусный эффект, сменяющийся симпатическим при нормальном Рингере; в левой нижней кривой (Са 0,08)—работа сердца только в периоды раздражения пп. vago-sympathici; в промежутках сердце стоит. Справа—то же самое. Отметка—период раздражения при токе с расстоянием 9 см.

В параллель с этим, нелишне упомянуть здесь о другом факте, имеющем, мне кажется, подобное только-что данному объяснение, но полученном мною при других экспериментальных условиях. Как известно уже давно, и как было наблюдаемо и мною, при повышении содержания К в рингеровской жидкости работа сердца прогрессивно падает; даже очень стойкие к К сердца при 0,07%—0,08% KCl практически, за очень редкими исключениями, почти не работают или дают лишь очень слабые сокращения. Я неоднократно наблюдал, что если при этих условиях раздражать пп. vago-sympathic. то удается получить чрезвычайно резкий положительно инотропный симпатический эффект, особенно в последовательную фазу вслед за выключением тока. На первый взгляд казалось даже мало вероятным, чтобы сердце, столь глубоко ослабленное избытком К, способно вообще на такую большую механическую работу. Трудно с определенностью высказаться, чем в данном случае обуславливается столь благотворное действие на сердце раздражения сердечных нервов; напрашивается лишь сама собою мысль, что в данном случае *via sympathica* мобилизуется так или иначе столь функционально сродный им Са, который восстанавливает столь резко нарушенную избытком К, а именно слишком повышенную клеточную проницаемость и тем создает условия, необходимые и достаточные для дальнейшей работы сердца.

Излишне подчеркивать теоретическую и практическую важность того факта, что раздражение сердечных нервов, resp. нервные влияния, идущие этим путем, способны пустить в ход ослабленное, почти или совершенно неработающее сердце. Оба эти нерва: *vagus*—сердечный тормоз и *sympathicus*—сердечный мотор,—при нормальных условиях сердечной деятельности антагонисты и даже конкуренты—несут ослабленному сердцу могучие импульсы к дальнейшей работе.

В заключение мне хотелось бы, на основании своих прежних экспериментальных, а также биохимических работ высказать несколько общих соображений, имеющих отношение к вопросу о теории сердечных сокращений.

Здесь не место входить в оценку и критику предложенных до сих пор теорий; в частности подчеркивать очень важное значение исследований, пытающихся доказать существование гормонов деятельности сердца, Vagusstoff и Acceleransstoff. Достаточно указать, что сама попытка понять нервный процесс как процесс в конце-концов химический является попыткой весьма интересной и многообещающей; важность работ Нернста (Nernst), Леба (Loeb), Гебера (Höber) и других, касающихся ионной теории нервного возбуждения, известна всем; современный интерес к работам, группирующимся около имен Леви, Габерланда (Haberland) и друг., неослабно продолжается; научную ценность опыта Хоуэлла 1906 г., доказавшего увеличение количества калия в полости сердца при раздражении п. vagi, можно скорее недооценить, чем переоценить; далее, очевидно, что никакая теория сердечных сокращений не может пройти мимо проблемы избирательной клеточной проницаемости, учения о мембранном равновесии Доннана, о разности электро-потенциалов в клетке.

Таким образом сразу же намечается чрезвычайно сложный комплекс явлений, определяющих условия для сердечного сокращения вообще, для его отдельных фаз в частности.

В этом отношении кажется, что все попытки упрощать проблему и класть в основу причины сердечбиений одно какое-либо условие должны быть заранее обречены на неудачу.

Наоборот, кажется необходимым для лучшего понимания и подхода к этой необычайно важной и сложной проблеме сердечбиения попытаться применить ряд уже известных научных данных и сопоставить те условия, которые можно считать необходимыми, чтобы осуществилась та или другая фаза сердечного биения.

Как известно, абсолютная рефрактерная фаза по закону Маррея начинается с момента систолы до ее конца; в эту фазу сердце является невозбудимым для раздражений индукционным током любой силы, и систола протекает так, как она протекала бы без этого раздражения. Представляя себе живое работающее сердце как подвижную биохимическую систему, зависящую также от условий окружающей среды, мы можем сказать, что в период систолы сердце является вполне самодовлеющей системой, временно замкнутой, оторванной и изолированной от окружающей среды. Если закон Маррея имеет силу для таких сильных раздражителей как индукционный ток (идеальный в смысле краткости действия этого раздражителя); то он должен иметь силу и по отношению ко всякого рода другим, в частности химическим раздражителям.

(Экспериментально применить химические раздражители вместо электрических для доказательства правильности закона Маррея чрезвычайно трудно и едва ли возможно; мои неоднократные попытки в этом отношении пока не увенчались успехом, столкнувшись с непреодолимыми техническими трудностями сосредоточить влияние химического раздражителя лишь на фазе систолы). Из сказанного выше следует, что раз сердце в период систолы недоступно влияниям раздражителей—в частности химическим—из внешнего мира, раз оно является как бы отгороженной биохимической системой, то оно в эту фазу является тем самым абсолютно непроницаемым, т. е. ни о каком обмене веществ в тесном смысле слова между сердеч-

ными клетками и окружающей их средой (будь то наружная или внутренняя среда) в фазу систолы не может быть речи.

Закон „все или ничего“, доказывающий, что сердце, систолируя, дает максимальную систолу, на которую оно в данный момент вообще способно, этот закон с своей стороны подчеркивает, что в сердце происходит „вспышка“ (вероятно бескислородная) энергии, которой в данный момент располагает сердце; сила этой вспышки предопределяется теми взаимоотношениями, которые создались между сердцем и окружающей средой в период с конца предыдущей систолы до конца диастолы. Таким образом, к моменту начала каждой систолы в сердце уже предопределено все то, что должно послужить и пойти для добывания энергии, и то, как это добывание энергии пойдет.

Разница между концом диастолы и началом систолы лишь та, что в последнем случае добавляется какое-то новое биохимическое условие, необходимое и достаточное, чтоб дать толчок, начать биохимический процесс, который уже подготовлен и, раз начатый, пойдет сам собою бурным темпом освобождения „вспыхивающей“ энергии.

Как указано, экспериментально мы не можем повлиять на этот процесс пока он идет, но раз он окончился, раз вершина систолы достигнута, с этого момента сердце не подчиняется ни закону Маррея, ни закону Бовдиша, оно вступает в контакт, в обмен веществ *strictu sinno* с внешним миром; „клеточные двери“, замкнутые во время систолы, раскрываются, сердце удаляет из себя продукты метаморфоза, принимает из окружающей среды (*resp. крови*) питательные вещества и кислород, необходимый для процессов окисления, например, сжигания молочной кислоты и т. д., а также для процессов синтеза, например, гексозодифосфорной кислоты. С момента начала диастолы, связанного с исчезновением рефрактерной фазы, сердце может стать игрушкой в руках экспериментатора; можно моментально остановить работу сердца, и новая систола уже не наступит; можно сделать имеющую наступить систолу более мощной; можно ее ослабить до любой величины, можно на фоне сердечной диастолы ускорить наступление новой систолы.

Все эти экспериментальные вмешательства имеют успех лишь потому, что сердце перестало быть замкнутой, — совершенно изолированной от внешних влияний биохимической системой, каковой оно бывает во весь период систолы. Нормальный ритм сердца, и в частности идеально правильный ритм объясним прежде всего и лучше всего этим удивительным свойством сердечной мышцы впадать в абсолютную рефракторную фазу. При прочих равных и необходимых для жизни сердца условиях со стороны внешней среды и со стороны самого сердца, начавшийся правильный ритм, а *priori* говоря, должен продолжаться неопределенное время; различного рода вмешательства в работу сердца, будь то нервные, будь то гуморальные, в период относительной рефрактерной фазы или в период полного прекращения рефрактерности — это уже вариации основного явления — сердечного сердцебиения, „*revolutio cordis*“.

Я позволю себе теперь сопоставить те условия, которые в состоянии сделать невозможной, не дать наступить систоле сердца; главнейшие из них (не считая конечно грубо химических или грубо механических влияний на сердечную мышцу): раздражение пп. *vagi*; влияние веществ типа мускарина-холина; влияние солей калия; влияние CO_2 (на последнее условие я указываю на основании данных предыдущей работы, именно, я наблюдал, что по быстроте диастолического действия концентрированная CO_2 , например, 80—100% не

уступает другим остро диастолическим влияниям) и Н-ионов. На первый взгляд—большая пестрота, как бы случайный подбор различных условий, ведущих к одному и тому же—диастоле сердца и препятствующим наступлению систолы. Но стоит сделать одно допущение, и все эти разнообразия условия попадают в одну и ту же группу влияний; именно, достаточно принять, что все эти условия лишают сердечную мышцу свойства абсолютной непроницаемости, необходимой для осуществления и протекания сердечной систолы; при этом мыслимо себе представить, что биохимический материал для вспышки энергии в сердце есть, что он готов быть использованным, но нет всех условий, необходимых для начала систолы, которая, раз начавшись, пойдет сама собою. По современным представлениям, с наличием повышенной клеточной проницаемости следует связать падение или даже полное прекращение „мембранного“ био-электрического потенциала; отсутствие же этого био-электрического потенциала лишает сердце могучего стимула, „толчка“ к началу превращения энергии. При условии непроницаемости сердечной мышцы высота этого потенциала возрастает; точнее говоря, только при этих условиях этот последний начинает возникать.

Излишне доказывать, следует лишь подчеркнуть, что все условия, ведущие к диастолической фазе сердечной работы, являются физиологическими синергистами. Так, повышающее клеточную проницаемость свойство калия—общеизвестно; таковое же для пп. *vagi* можно вывести хотя бы из способности пп. *vagi* „мобилизовать“ калий, кроме того, приходилось наблюдать усиление проницаемости изолированного сердца при раздражении п. *vagi*; на повышение проницаемости сердца под влиянием CO_2 указано мною в предыдущей работе; но способность Н-ионов увеличивать выходение из сердца калия можно найти указания в работе Гебера; повышенная проницаемость сердца, находящегося под действием ацетил-холина, отмечена мною; о способности мускарина повышать проходимость сердечной мышцы мы можем заключить из столь известной и принципиально важной работы Штрауба (W. Straub) (9) 1907 г., устанавливающей новое понятие о мускарине как о „потенциальном яде“: именно, атропин, по Штраубу, прекращает действие мускарина, затрудняя прохождение этого последнего в сердце. Наконец, для автора этих строк была и продолжает быть чрезвычайно заманчивой мысль, до сих пор правда недоказанная и едва ли вообще доказуемая до степени очевидности, что действие всякого тормозящего функцию данной ткани нерва имеет своим последствием и сводится на повышение клеточной проницаемости, а priori затрудняющей активную работу клетки (при этом безразлично как это достигается—прямым ли путем, или путем нервных гормонов); хотелось бы с этой именно точки зрения оценивать и понимать столь загадочное свойство сердечного вагуса, этого чисто тормозного нерва, давать при прохождении тока действия не отрицательное, а положительное колебание „покойного“ тока.

В параллель со сказанным сопоставим ряд главнейших условий, способствующих наступлению систолы сердца: паралич п. *vagi* или возбуждение п. *sympathici*; адреналин; соли Са; повышение ОН-ионов. Влияния эти—синергистичны. В частности, на синергизм Са и ОН-ионов можно найти указания в работах Гетлина (Göthlin) (10), Кларка (Clark) (11), Тен-Кателс и др. Мои приведенные выше данные говорят за то же, ибо как показали эксперименты, и Са и ОН-ионы обладают „анти-диастолическим“ действием; синергизм Са

и адреналина общепризнан. Влияние всех этих моментов на клеточную проницаемость противоположно всем тем, которые разобраны выше и которые ведут к повышенной проницаемости и диастоле сердца. Из отрывочных литературных данных приведем указание Yasytake, по мнению которого возбуждение п. *sympathici* мобилизует Са в сердце; паралич п. *vagi*,—очевидно, влияние того же порядка; адреналин, ОН-ионы и Са изменяют функцию сердца в одном смысле; наконец свойство самого Са биохимически и физиологически „уплотнять“ клеточную стенку, т. е. делать ее менее проницаемой—общепризнано. В цитированной выше своей работе я неоднократно наблюдал понижение проницаемости сердца, вызванной CO_2 или ацетил-холином, при действии атропина и ОН-ионов. Таким образом то, что опять-таки объединяет все эти на первый взгляд столь различные влияния на сердце,—это способность их уплотнять, делать непроницаемой клеточную оболочку (геср. живую перепонку)—условия, как мне кажется, абсолютно необходимые для осуществления сердечной систолы и для точного и полного понимания законов Маррея и Бовдиша.

Остается теперь проследить, как изменяются обе эти группы условий в течение „*revolutio cordis*“. Начнем с момента наступившей систолы. К этому времени мобилизован кальций [см., например, Агноли (Agnoli) (12)]; произошел „сдвиг“ реакции в щелочную сторону [см., например, Фрелих и Соле (Fröhlich и Solè) (13), также Зондек]; сердце стало достаточно или вполне непроницаемым и ограждено от внешних влияний (включая конечно влияние через кровь и сосуды); био-электрический мембранный потенциал достиг *maximum'a*, условия для работы симпатического нерва оптимальны, чувствительность сердца к симпатикотропным влияниям и адреналиноподобным веществам наивысшая; для симпатикомиметических гормонов деятельности сердца—почва наиболее благоприятная; еще мгновение, еще нарастание какого-либо одного из этих условий, и процесс распада сложных углеводистых соединений типа тексозидофосфорной кислоты пойдет полным ходом. Существо дела не изменится, представим ли мы себе, что процесс этот—типично ферментативный или каталитический в более широком химическом смысле слова („параферментативный“); все равно—раз все готово к „высвобождению“ потенциальной энергии, последнее произойдет. Это мне напоминает, по аналогии, изученной мною в свое время (14), процесс распада отвара крахмала при условии t° кипения воды, в присутствии щелочи, перекиси водорода и катализатора—тяжелого металла (солей меди): ни одно из этих условий в отдельности не вызывает заметного распада углевода; комбинация же всех условий вызывает бурный процесс, идущий с ферментативной быстротой. Эта аналогия, быть может, даже более глубока, чем кажется с первого взгляда, так как и щелочь, и катализаторы—тяжелые металлы (типа Fe) и перекисные соединения находятся в распоряжении каждой живой клетки. Кроме того, важно вспомнить здесь же, что адреналин способен специфически влиять на углеводный обмен, ведя гликоген к распаду.

С конца систолы биохимические условия в сердце изменяются в обратном смысле: концентрация ОН-ионов падает, геср. наступает ацидоз; создаются условия, благоприятные для мобилизации калия; благодаря этим влияниям клеточная проницаемость возрастает; в клетку входит кислород, производя синтетическую и окислительную работу; весь материал, подготовленный в клетке к моменту

начала систолы, к распаду, израсходован; благодаря работе кислорода появляется конечный продукт окисления углерода— CO_2 ; создаются условия, благоприятные для действия вагуса и совершенно неблагоприятные для симпатикуса; CO_2 , по мере повышения своего напряжения в клетке, быстро диффундирует из нее; через открывшиеся „клеточные двери“ происходит „обмен веществ“, в тесном смысле слова, между клеткой и окружающей ее средой; к концу диастолы отношения вновь изменяются по мере того, как „ацидоз“ благодаря процессам окисления и процессам синтеза, производимым кислородом, и благодаря диффузии CO_2 из сердца—вновь падает, вновь нарастает концентрация OH -ионов; на смену калия вновь идет кальций, который, создав условия для клеточной непроницаемости и связавшись с мышечным волокном сердечной клетки, готов проявить свое позитивное инотропное действие; словом, все готово для новой систолы, которая и не замедлит наступить.

С этой точки зрения роль гормонов сердечных нервов (типа ацетил-холина или адреналина) сведется быть может к тому добавочному условию, тому „толчку“, которого достаточно, чтобы уже вполне предпрешенная в процессе биохимизма сердца фаза—будь то систола или диастола—наконец наступила.

Выводы

Работа произведена на переживающем нервно-сердечном препарате лягушки.

1) Эффект от раздражения смешанного нервного ствола *vago-sympathici*, в зависимости от силы раздражающего тока, может быть весьма неодинаков. Иногда слабые токи ведут к проявлению лишь симпатической фазы, более сильные дают вагусный эффект, а еще более сильные вновь маскируют вагусный эффект за счет симпатического. В других случаях важная фаза прогрессивно углубляется по мере усиления тока. Таким образом, позитивный или негативный с точки зрения работы сердца эффект может наступить в зависимости лишь от различной силы одних и тех же раздражений, проводимых к сердцу по одним и тем же раздражителям—вегетативным нервам антагонистам.

2) Причина того, что *p. vagus* у весенних и летних лягушек „не действует“ или „плохо действует“, лежит не в терминальных окончаниях *p. vagi*, а в их синапсах, в быстрой функциональной утомляемости этих последних; повышением K в рингере—некоторыми другими влияниями—как правило, удается повысить функциональную работу синапсов *p. vagi* и таким образом до известной степени превратить весенних, более „симпатических“ лягушек в зимних, более „вагусных“.

3) Смена нормального рингера с $0,01\%$ — $0,015\%$ CaCl_2 на $0,08$ — $0,09\%$ CaCl_2 обычно ведет к феномену „*Ca-paradoxon*“—постепенному замедлению и остановке сердца при еще достаточно мощной амплитуде; раздражения *nn. vago-sympathici* в этот период остановки сердца как правило вызывают бурную работу сердца симпатического типа; с превращением действия тока вновь наступает остановка сердца. Аналогичный феномен—резкое усиление сердечной работы—удавалось вызывать на фоне почти полного прекращения деятельности сердца от избытка калия.

4) Повышение R_n в рингере или умеренное повышение Ca ведет к меньшей выраженности вагусной фазы и превалированию симпатической; повышение R_h или повышение K —к обратным результатам.

5) Выключение раздражающего тока в период начавшейся после вагусной симпатической фазы обычно дает вторую волну подъема (двухвершинность кривых), что указывает на прекращение участия *p. vagi* в суммарном нервном эффекте и на проявление эффекта *p. sympathici* в незамаскированном виде; при никотинизации, а также атропинизации сердца эта вторая волна resp. двухвершинность кривых, при выключении тока пропадает.

6) Вагусный эффект через терминальные постганглионарные окончания *p. vagi* может быстро подавлять симпатический и преобладает над ним; вагусный эффект через преганглионарные влияния оказывается менее стойким и менее длительным; с этой точки зрения наличие вагусных синапсов в сердце является естественным буфером для слишком сильных влияний, идущих по *p. vagus* из центра.

7) Раздражением *nn. vago-sympathic.* удавалось иногда вызвать энергичную работу сердца изолированного уже более суток и уже почти не работающего.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тен-Кате. К вопросу об иннервации сердца. Извест. Научн. ин-та им. Лесгафта. 1920 т. 1.—2. Тонких. О механизме действия симпатического нерва на сердце. Русск. физиол. журнал. 1923, т. VI—3. Тен-Кате. Сборник трудов в честь акад. И. П. Павлова, 1924, также Arch. Neerl. d. Physiol. 1924 и 1926, привед. по Berichte üb. gesamt. Physiologie. 1924—1926.—4. Howell. Amer. Journ. of Physiol. 1906, v. XV.—5. Yasutake. Zeitschr. f. Biologie 1925. Bd. 82.—6. Kisch. Pflüg. Arch. 1929. Bd. 221.—7. Steijens. Diss. Utrecht. 1924. привед. по Berichte üb. gesamte Physiol. 1925.—8. Höber. Pflüg. Arch. 1929 Bd. 221.—9. Straub. Pflüg. Arch. 1907. Bd. 119.—10. Göthlin. Skand. Arch. f. Physiol. 1902.—11. Clark. Journ. of Physiol. 1913—14, v. 47.—12. Agnoli. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1927. Bd. 126.—13. Fröhlich und Solé. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1926. Bd. 117.—14. Граменицкий—Русск. врач. 1914.

ÜBER DIE WECHSELWIRKUNG NERVÖSER UND CHEMISCHER EINFLÜSSE AUF DAS ISOLIERTE FROSCHERZ. BEITRAG ZUR HERZKONTRAKTIONENTHEORIE

Von Prof. Dr. M. I. Gramenizki

Verf. experimentierte am überlebenden Nervenherzpräparat des Frosches. Das Herz wird mit Ringerscher Flüssigkeit durch die V. cava posterior durchspült; die Flüssigkeit fließt durch die durchschnittenen Aorten aus. Am Halse isoliert man die Nervengefäßbündel, welche die N. N. vago-sympathici enthalten, unter dieselben bringt man und fixiert während der ganzen Versuchszeit die Elektroden. Man lässt einen Teil des Schädels für die bessere Befestigung des Präparats. Die übrigen Organe und Gewebe werden entfernt. Die Herzarbeit registriert man nach Engelmann. Im Laufe des ganzen Versuchs bleibt das Präparat unangetastet.

Hauptschlussfolgerungen:

1) Der Reizungseffekt des gemischten Nervenstamms des Vago-sympathicus kann in Abhängigkeit von der Stärke des Reizungsstroms sehr ungleich sein. Mitunter führen schwache Ströme zur Äusserung nur der sympathischen Phase, stärkere erzeugen den Vaguseffekt, noch stärkere maskieren wieder den Vaguseffekt auf Kosten des sympathischen. In anderen Fällen wird die Vagusphase progressiv in dem Masse der Stromverstärkung vertieft. Auf diese Weise kann der vom Standpunkte der Herzarbeit aus positive oder negative Effekt in Abhängigkeit nur von der verschiedenen Intensität einer und derselben Reize eintreten, die

durch die einen und dieselben Bahnen in den antagonistischen vegetativen Nerven geleitet werden.

2) Die Ursache dessen, dass der N. vagus bei Frühlings- und Sommerfröschen „nicht wirkt“ oder „schlecht wirkt“ liegt nicht in den terminalen Endigungen des N. Vagus, sondern in ihren Synapsen in der raschen funktionellen Ermüdbarkeit dieser letzteren. Durch Steigerung der Kaliummenge im Ringer, und durch einige andere Beeinflussungen gelingt es in der Regel, die funktionelle Arbeit der Synapsen des N. vagus zu erhöhen und auf diese Weise bis zu einem gewissen Grade die Frühlingsfrösche, die mehr durch den Sympathicus charakterisiert sind, in Winterfrösche zu verwandeln, welche mehr durch den Vagus gekennzeichnet sind.

3) Der Austausch der normalen Ringerschen Lösung mit 0,01%—0,015% CaCl_2 auf 0,08—0,09% CaCl_2 führt gewöhnlich zum „Ca-Paradoxon-Phänomen“—zur allmählichen Verlangsamung der Herzschläge und zum Stillstand des Herzens bei noch genügend starker Amplitude; die Reizungen der Nn. vago-sympathici erzeugen in dieser Periode des Herzstillstands in der Regel eine stürmische Arbeit des Herzens vom sympathischen Typus. Mit der Ausschaltung der Stromwirkung tritt wieder der Herzstillstand ein. Ein analoges Phänomen—eine prägnante Verstärkung der Herzarbeit gelang es, auf dem Hintergrunde der fast völligen Sistierung der Herzarbeit infolge des Kaliumüberschusses zu erzeugen.

4) Die Steigerung der Ph im Ringer oder eine mässige Zunahme der Ca-Menge führt zu geringerer Ausgeprägtheit der Vagusphase und zum Vorwiegen der sympathischen; die Herabsetzung der Ph oder die Zunahme der K-Menge führt zu umgekehrten Ergebnissen.

5) Die Ausschaltung des Reizungsstromes in der Periode der nach der Vagusphase begonnenen sympathischen Phase gibt gewöhnlich eine zweite Welle des Aufstiegs (zweigipflige Kurven), was auf das Aufhören der Beteiligung des N. vagus in dem summarischen Nerveneffekt und auf die Äusserung des N. Sympathicuseffekts in nicht maskierter Gestalt hinweist. Bei der Nikotinisierung sowie auch der Atropinisierung des Herzens verliert sich diese zweite Welle bzw. die Zweigipfligkeit der Kurven bei dem Ausschalten des Stromes.

6) Der Vaguseffekt kann durch die terminalen postganglionären Vagusendigungen den sympathischen Effect rasch hemmen und vor ihm vorwiegen. Der Vaguseffekt durch die präganglionären Einflüsse erweist sich weniger standhaft und weniger lange dauernd. Somit erweist sich das Vorhandensein der Vagussynapsen im Herzen als ein natürlicher Puffer für die zu starken Einflüsse, die in dem N. vagus aus dem Zentrum verlaufen.

7) Durch die Reizung der Nn. vago-sympathici gelang es, bisweilen eine energische Arbeit des Herzens zu erzeugen, das seit mehr als 24 Stunden isoliert war und schon beinahe nicht mehr arbeitete.

МАТЕРИАЛЫ К ФИЗИОЛОГИИ МЕЖУТОЧНОГО ОБМЕНА ПРИ САХАРНОМ УКОЛЕ КЛОД-БЕРНАРА

Г. Д. Образцов, Е. Т. Минкер-Богданова и М. Н. Калининкова

Из биохимической лаборатории Института охраны здоровья детей и подростков
в Ленинграде. Заведующая лабораторией — А. М. Петрунькина

Сообщение II. Сахар и амилаза крови

С тех пор как Клод-Бернар уколом в дно 4 желудочка открыл так называемый сахарный центр, вопросу о влиянии последнего на углеводный обмен посвящено было очень большое количество работ.

Старые авторы изучали влияние сахарного укола на углеводный обмен главным образом по появляющейся при этом гликозурии; хотя ими уже была констатирована, наступающая после укола гипергликемия, но она в силу понятных в то время методических трудностей систематическому изучению не подвергалась.

В новой литературе — в чрезвычайно обстоятельной работе Бругша, Дрезеля и Леви [Brugsch, Dresel и Lewy (1)] внимание фиксируется также и на реакции сахара крови. Но эти авторы определяют обычно сахар крови через 1 ч. 30 м.—2 ч. после укола.

Из приводимых ниже данных будет ясно, почему такое изучение реакции сахара крови на клод-бернардовский укол является недостаточным.

Сахар крови изучался нами в 36 опытах: 8 контрольных, 12 опытов с двусторонним сахарным уколом, 3 с односторонним, 3 укола контрольного типа, 6 опытов с подкожной инъекцией адреналина, 3 опыта с сахарной нагрузкой *per os*, контрольный опыт с эфирным наркозом (см. таблицу 1).

Определение сахара крови производилось по способу Гагедорн—Иензена (Hagedorn—Jensen).

Параллельно определению сахара крови в ряде опытов нами производилось определение амилазы крови, но об этом мы скажем позднее.

Мы впервые делаем попытку более детального и систематического изучения реакции сахара крови после клод-бернардовского укола.

Перейдем к характеристике полученного материала. Контрольные опыты с колебаниями сахара крови натошак приведены в таблице 1, кролики №№ 2, 7, 9, 10 и 11. В общем эти колебания были не велики, колеблясь в среднем от 101 до 122 мг%.

Чтобы учесть влияние болевого ощущения от прохождения иглой через мягкие затылочные ткани, был поставлен контрольный опыт с уколом через них в затылочную кость (кролик № 7). В этом опыте заметно только небольшое снижение сахара крови.

№№ кро- ликов п/п	Кролик	Дата	Вес	Опыт	Нагощак	В р е м я				
						5'	15'	30'	45'	
2	Черная самка	10/X— 29 г.	3 100	Одностор. укол в дно 4 жел. с правой сто- роны.	сахар	0,099	—	—	—	—
		14/X— 29 г.	3 100		амилаза	22,25	—	—	—	—
					сахар	0,099	0,268	0,301	0,331	0,369
					амилаза	12,15	16,35	11,2	10,05	9,85
					моча	—	—	—	—	—
		15/X— 29 г.	3 100		сахар	0,073	—	—	—	—
		17/X— 29 г.	3 100		сахар	0,190	—	—	—	—
5	Черная самка gravida	20/X— 29 г.	2 850	Возбужден. крик и лег- кое поко- лач. по спи- не и голове.	сах.	0,117	0,119	0,133	0,133	0,133
					амилаза	9,7	29,65	30,6	16,75	28,2
6	Черная самка gravida	20/X— 29 г.	1 950	Возбужден. крик и лег- кое поко- лач. по спи- не и голове.	сахар	0,128	0,128	0,130	0,132	0,130
					амилаза	11,95	24,15	7,45	19,75	16,5
		22/X— 29 г.	1 950	Двустор. укол в дно 4 жел.	сахар	0,113	0,143	0,204	0,266	0,286
					амилаза	24,85	34,15	19,2	13,1	14,45
		9/XII— 29 г.	1 950	Адренал. 0,2 к. с. на кило веса крол.	сахар	0,147	0,157	0,150	0,199	0,286
7	Серый самец	22/X— 29 г.	2 800	Укол в ни- шу затыл- лочн. кости под бугром.	сахар	0,118	0,118	0,104	0,104	0,107
					амилаза	27,7	15,4	19,6	8,75	9,1
		30/X— 29 г.	2 800	контроль	сахар	0,104	0,094	0,113	—	0,102
					амилаза	4,05	4,4	3,85	—	7,45
8	Черный самец	25/X— 29 г.	2 250	Двустор. укол в дно 4 жел.	сахар	0,103	0,158	0,236	—	0,231
		5/XII— 29 г.	2 250	Адрена- лин.	сахар	0,123	0,114	0,161	0,241	0,250
		9/V— 30 г.	2 250	Повторный укол в дно 4 жел.	сахар	0,124	0,181	0,187	0,201	0,228
					моча	мутная, желтая, взята в 4 часа.				
9	Серая самка	12/XI— 29 г.	3 100	контроль	сахар	0,097	0,102	0,109	0,107	0,094
					амилаза	8,2	6,65	8,0	7,1	7,5
		26/XI— 29 г.	3 100	Инъекция адреналина.	сахар	0,109	0,139	0,175	0,240	0,278
					амилаза	9,6	11,7	10,1	11,3	7,15
		9/XII— 29 г.	2 500	Односто- ронний укол в дно 4 ж. с пра- вой сторо- ны.	сахар	0,095	0,142	0,140	0,111	0,151
		11/XII— 29 г.	2 300	Инъекция адреналина.	сахар	0,117	0,146	0,160	0,148	0,157

ЛИЦА 1

ВЗЯТИЯ КРОВИ

1 ч.	1 ч. 15 м.	1 ч. 30 м.	2 ч.	2 ч. 30 м.	3 ч.	4 ч.	5 ч.	6 ч.	7 ч.	8 ч. 11 м.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,371	—	—	0,393	—	0,375	0,331	0,274	0,236	—	0,262
10,85	—	—	5,9	—	9,75	10,1	9,75	5,8	—	1,4
—	—	—	сахар	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,137	—	—	0,117	—	0,117	0,121	0,114	—	—	—
10,3	—	—	7,55	—	22,2	18,3	3,35	—	—	—
0,124	—	—	0,110	—	0,117	0,121	0,110	—	—	—
4,25	—	—	8,8	—	13,35	9,8	10,4	—	—	—
0,291	—	—	0,167	—	0,147	0,134	0,120	0,099	—	—
12,1	—	—	12,0	—	12,55	30,45	36,5	38,8	—	—
0,312	—	0,355	0,372	0,364	0,347	0,268	—	—	—	—
0,107	—	—	0,104	—	0,092	0,109	0,123	0,106	—	—
10,85	—	—	9,9	—	12,1	34,5	17,2	27,3	—	—
0,091	—	—	0,095	—	0,095	0,095	0,090	—	—	—
6,45	—	—	9,35	—	6,45	7,35	7,8	—	—	—
0,258	—	—	0,214	—	0,156	0,157	0,142	0,110	—	—
0,304	—	0,304	0,304	0,237	0,167	—	—	—	—	—
0,237	—	0,266	0,309	0,349	0,364	0,290	—	—	—	—
Белка и сахара не найдено.										
0,107	—	—	0,114	0,112	0,120	—	—	—	—	—
7,45	—	5,7	7,5	7,05	5,9	—	—	—	—	—
0,354	—	0,359	0,328	0,340	0,264	—	—	—	—	—
10,85	—	9,5	9,0	5,45	11,85	—	—	—	—	—
0,129	—	0,142	0,164	0,133	0,142	0,127	—	—	—	—
0,162	—	0,173	0,173	0,173	0,366	0,119	—	—	—	—

№№ кро- ликов п/п	Кролик	Дата	Вес	Опыт		Натощак	В р е м я			
							5'	15'	30'	45'
10	Белая самка	15/XI— 29 г.	3 100	контроль	сахар	0,114	0,117	0,139	0,138	0,148
		30/XI— 29 г.	3 100	Сахарная нагрузка 3 г на кило веса кро- лика, раст- вор выпил самостоя- тельно.	сахар амилаза	0,112 5,6	0,128 4,6	0,122 2,0	0,117 5,0	0,121 4,55
		11/XII— 29 г.	3 100	Одностор. укол в дно 4 жел. справа.	сахар моча	0,123	0,184	0,177	0,200	0,204
		12/XII— 29 г.	3 100	Инъекц. адренал.	сахар	0,155	0,207	0,190	0,253	0,271
11	Серая самка	15/XI— 29 г.	2 900	контроль	сахар	0,098	0,093	0,110	0,093	0,101
		28/XI— 29 г.	2 900	Инъекц. адренал.	амилаза сахар	13,45 0,096	21,4 0,143	14,0 0,145	15,65 0,187	12,15 0,189
		5/XII— 29 г.	2 500	Двусторон- ний укол в дно 4 же- луд.	амилаза сахар	31,55 0,116	17,65 0,138	13,25 0,155	10,35 0,171	9,05 0,178
12	Серая самка	13/XII— 29 г.	4 340	Сахарн. на- грузка 3 г. на кило ве- са крол.	сахар	0,089	0,110	0,130	0,126	0,122
		16/XII— 29 г.	4 400	Одност. укол, игла осталась в мозгу.	сахар амилаза	0,127 43,45	0,143 11,7	0,107 11,3	0,118 30,45	0,114 26,65
13	Черный самец	13/XII— 29 г.	4 000	Сах. на- грузка 3 г на кг веса.	сахар	0,091	0,108	0,124	—	0,112
		16/XII— 29 г.	3 900	Двуст. укол в дно 4 же- луд. и через 40' введе- но 6 ед. инсулина.	сахар амилаза	0,128 16,15	0,163 13,85	0,146 11,55	0,176 3,9	0,194 37,3
17	Серая самка	18/VI— 30 г.	2 900	Наркоз. 1 час под наркозом, сделан дву- сторон. укол. Нар- коз давали 3 ч. после укола. С 4 ч. после уко- ла не дава- ли наркоза.	сахар моча	Без нар- коза на- тошак	5'	15'	30'	45'
						0,101	0,142	0,145	0,134	0,127
						I порция—1,5 часа после укола II " —3 " " прекр.				

1 ч.	1 ч. 15 м.	1 ч. 30 м.	2 ч.	2 ч. 20 м.	3 ч.	4 ч.	5 ч.	6 ч.	7 ч.	8 ч.	11 м.	
0,148	—	0,134	0,148	0,148	0,155	—	—	—	—	—	—	
0,135 4,9	—	0,135 5,05	0,108 4,75	0,118 6,65	0,118 5,45	—	—	—	—	—	—	
0,193	—	0,258	0,246	0,260	0,254 сахар	—	—	—	—	—	—	
0,279	—	0,335	0,356	0,358	0,312	отрицат. Резко щелочн. с большим колич. солей.						
0,101 14,5	—	0,101 13,1	0,101 9,15	0,101 14,8	0,100 9,85	—	—	—	—	—	—	
0,237	—	0,271	0,273	0,261	0,342	0,355	—	—	—	—	—	
8,65	—	18,7	8,75	8,75	7,4	—	—	—	—	—	—	
0,188	—	0,208	0,230	0,228	0,259	—	—	—	—	—	—	
0,122	—	0,126	0,137	0,117	0,105	—	—	—	—	—	—	
0,095 6,55	—	0,128 16,8	0,125 3,95	0,146 22,55	0,139 17,45	—	—	—	—	—	—	
—	—	—	0,117	0,107	0,110	—	—	—	—	—	—	
0,214 3,6	—	0,190 8,6	0,170 5,2	0,159 9,55	0,146 6,55	—	—	—	—	—	—	
1 ч.	укол	наркоз+укол								без наркоза		
		5'	15'	30'	45'	1 ч.	1 ч. 30 м.	2 ч.	2½ ч.	25'	30'	60'
0,120	—	0,174	0,174	0,181	0,194	0,197	0,128	0,247	0,264	0,262	0,256	0,2 5
наркоза		{ прозрачная, желтая, реакция слабо кислая, сахара и белка нет.										

№№ кро- ликов п/п	Кролик	Дата	Вес	Опыт	Нагощак	В р е м я				
						5'	15'	30'	45'	
18	Черный самец	22/VI— 30 г.	2 800	Уколы 1-й в дно ром- бовидн. ям- ки, 2-й на нижней гра- нице ее.	сахар моча	0,108	0,177	0,214	0,374	0,296
						прозрачно-желтая взята через				
19	Серый самец	27/VI— 30 г.	3 200	Двустор. укол в дно 4 жел. че- рез 4 ч. после него сделана инъекция адреналина.	сахар моча	до	5'	15'	30'	45'
						0,112	0,134	0,173	0,218	0,219
						взята через 3 часа после Реакция слабо щелочная.				
20	Серый самец	27/VI— 30 г.	3 200	2 укола в спин. мозг.	сахар	до	5'	15'	30'	45'
						0,116	0,135	0,175	0,225	0,240

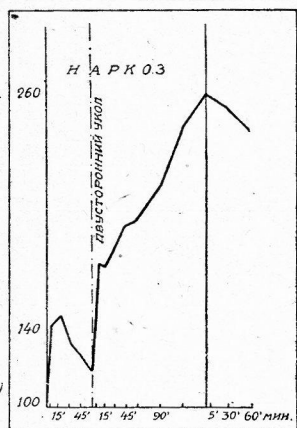


Рис. 1. II тип. Кролик 17. Эфирный наркоз. Двусторонний укол под наркозом.

Кроме того были поставлены 2 опыта с запугиванием и физическим воздействием на кроликов [легкие удары по голове и спине (кролик № 6)].

В одном из этих опытов (№ 5), где кролик пришел в некоторое волнение, заметно небольшое повышение сахара крови, приходящееся на начало опыта.

Анализируя кривые сахара при двустороннем уколе, можно с некоторым правом выделить 4 типа сахарных кривых. Первый тип (кролик № 6) сразу после укола наблюдается быстрое повышение сахара крови, которое достигает максимума через 45—60 минут, затем начинается довольно быстрое или замедленное снижение сахарной кривой (рис. 1, кролик № 17)

На нисходящей части кривой иногда наблюдаются небольшие вторичные волны. Этот тип кривой обследовался нами в течение 6 часов. Возврат к норме происходит приблизительно к этому времени. Максимум 258—291 мг%.

Второй тип (кролики №№ 11 и 17). Этот тип характеризуется сравнительно медленным и постепенным поднятием сахара крови, который достигает максимума к 3 часам (259—333 мг%). В этих опытах мы не дождались возврата к норме, но к 4 часам уже наблюдается переделом в смысле падения сахара крови. Для иллюстрации может служить кривая № 17, где опыт был проделан под эфирным наркозом (рис. 1, кролик 17).

Продолжение табл. 1

ВЗЯТИЯ КРОВИ

1 ч.	1 ч. 30 м.	2 ч.	2½ ч.	3 ч.	4 post mortem					
0,419	0,418	0,407	0,425	0,663	0,498	—	—	—	—	
1½ часа после укола. Реакция слабо-кислая. Сахара и белка нет.										
1 ч.	2 ч.	3 ч.	4 ч.	4 ч. 40 м.	адре- налин	15'	30'	1 ч.	2 ч.	2 ч. 20 м.
0,242	0,350	0,415	0,318	0,286		0,288	0,307	0,368	0,250	0,385
укола. Мутная, зеленовато-желтая. Сахар и белок не найдены.										
1 ч.	1½ ч.	2 ч.	3 ч.	4 ч.						
0,157	0,388	0,396	0,473	0,504	—	—	—	—	—	—

Представителями третьего типа являются кролики 8 и 19 (рис. 2, кролик № 19).

Этот тип имеет максимум тоже на 3 часа, но он значительно выше — 364—415 мг% и имеет значительно более крутой подъем и спуск и остро-конечную вершину.

Четвертый тип — кролики 18 и 20. В опыте № 18 кроме повреждения дна ромбовидной ямки в области *salami scriptorii* произошел значительный надрыв вещества мозга ниже ромбовидной ямки в области правой *clava* и *funiculus cuneatus*. Получившаяся кривая резко отличается от всех предыдущих своей высотой (максимум 663 мг% на 3 часа). Зубчатый подъем, к 4 часам ясно наметившееся падение сахара крови (рис. 3, кролик № 18).

В опыте № 20 укол произведен намеренно в верхнюю часть спинного мозга. В общем тот же тип кривой, как и в предыдущем опыте (максимум на 4 часа—504 мг%).

Таким образом, из этого описания следует, что реакция сахара крови на клод-бернардовский укол не представляется вполне однооб-

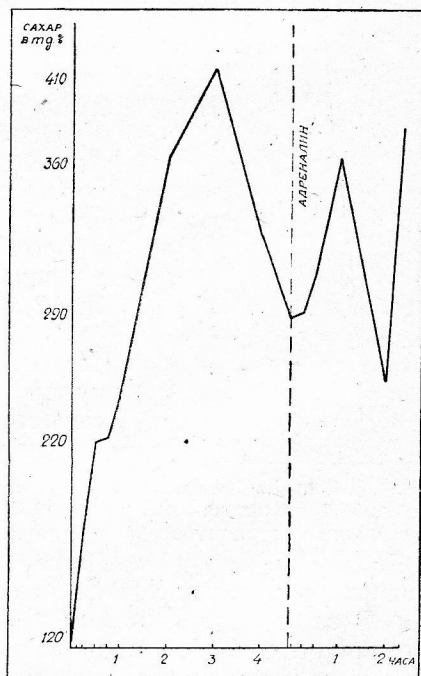


Рис. 2. Тип. 3. Кролик 19. Через 4 час. 40 мин. введен адреналин.

разной: на нашем материале мы различаем 4 типа гипергликемических кривых после укола. Дальнейшие исследования должны показать—правильно ли выделение этих 4 типов, но, делая такую попытку, мы имеем в виду подготовить материал для классификации химизма крови при клод-бернардовском уколе и быть может для связи типа реакции с локализацией его. Что касается последнего вопроса, то на основании нашего материала мы можем сказать следующее: вне зависимости от локализации укола в области ромбовидной ямки, мы всегда получали гипергликемию. Причем локализация уколов была чрезвычайно разнообразная. У нас были случаи, когда уколы располагались почти по средней линии ромбовидной ямки, или наоборот—в самых латеральных ее отделах, в низших отделах писчего пера, или иногда в верхней части ромбовидной ямки. Но с другой стороны у нас создалось впечатление, что существует некоторая зависимость между локализацией укола и высотой и типом гипергликемической кривой. Чем ниже место укола, тем больше гипергликемия и тем позднее она достигает максимума. С этим также, как будто, вяжется опыт, где был произведен укол в верхнюю часть спинного мозга.

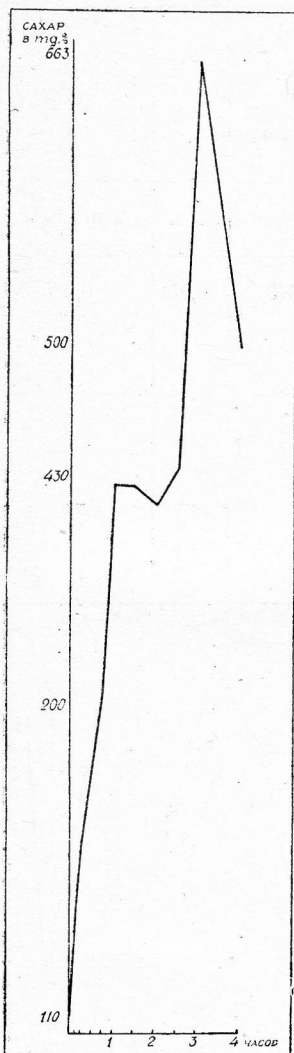


Рис. 3. Тип 4. Один укол в дно 4 желудочка и 2 в нижнюю границу ее.

Опыты с односторонним уколом (кролики №№ 2, 9 и 10) имеют чрезвычайно разнообразный характер. Интересен опыт № 9, который дал очень незначительный подъем сахара крови, максимум 164 мг %, на 2 часа. Стоит отметить, что и в двух других опытах максимум приходится на 2—2 ч. 30 м.

Особо остановимся на одном опыте, который относится к разряду неудачных. Вследствие резкого движения кролика, игла изменила направление, сломалась и застряла в мозгу. Она прошла через затылочную кость, мозжечек, в правый боковой желудочек мозга (кролик № 12).

В соответствующей сахарной кривой бросается в глаза относительное падение сахара крови, максимум которого приходится на один час (со 127 до 95 мг %).

Мы уже говорили, что сахарный укол можно производить под наркозом (кролик № 17).

Эфирный наркоз вызвал сначала некоторый подъем сахара крови, который затем снова упал. Получившаяся в этом случае от укола сахарная кривая относится ко второму нашему типу (рис. 1).

В этом опыте, помимо того, что наркоз не помешал появлению типичной сахарной кривой, также появилась значительно выраженная одышка, тахикардия и гиперемия ушей.

Одной из теорий, объясняющих механизм гипергликемии при сахарном уколе является точка зрения, впервые высказанная, Блюмом (Blum) (2), что укол в дно 4 желудочка вызывает гиперадrenalинию путем импульса, передаваемого по симпатической нервной

системе на надпочечники, главным образом по п. splanchnicus. В этой работе мы не будем специально касаться вопроса о путях проведения сахарного укола и о механизме возникающих при этом явлений; это задача других наших исследований. Но мы поставили ряд опытов с изучением на кролике влияния адреналина на химический состав крови (кролики №№ 8, 9, 10, 11 и 19 см. рис. 2).

Рис. 4 (кролик № 11) показывает характер адреналиновой гипергликемической кривой у кролика.

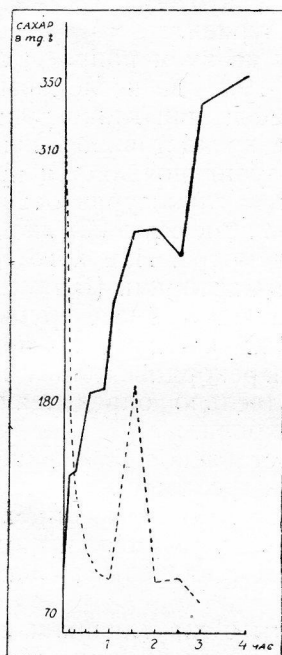


Рис. 4. Инъекция адреналина. Кролик II. Сахар и амилаза.

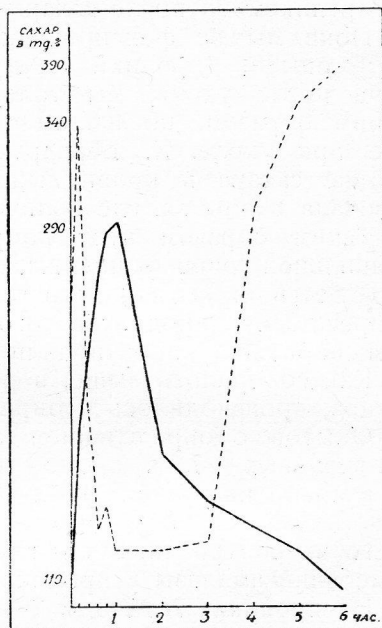


Рис. 5. Тип 1. Кролик 6. Сахар и амилаза двусторонний укол.

Рассматривая наш небольшой материал адреналиновых кривых до и после укола через различные сроки (9, 24 и 29 дней), мы видим, что кривая после укола не представляет каких-либо характерных отличий от кривых до укола (кролики №№ 8 и 10).

На кролике 9 проведены опыты с инъекцией адреналина до укола и через день после укола. В этом случае гипергликемическая кривая является несколько запоздавшей по сравнению с таковой до укола, но гипергликемическая реакция на адреналин все-таки ясно выражена, что говорит против истощения гликогенного запаса печени. Еще интереснее в этом отношении опыт № 19 (рис. 2), где адреналин был впрыснут кролику через 4 часа 40 минут после сахарного укола, когда падение сахара крови уже было ясно выражено. В данном случае последовал вновь подъем сахара с первым максимумом на один час после инъекции адреналина, сменившимся падением, а затем новым, еще более высоким, подскоком сахара.

На кролике № 13 проведен опыт, который показывает, что не только адреналин, но повидимому и инсулин оказывает влияние на гипергликемию после укола, вызывая падение сахара (рис. 6).

Через 40 минут после укола было введено шесть единиц инсулина. Повышение сахара продолжалось до часу (максимум 214 мг %), затем он начал круто падать.

Нами для сравнения полученных ранее данных на детском материале об интермедиарном обмене при даче per os сахара (3), было поставлено 3 опыта на кроликах с дачей per os сахара из расчета 3,0 сахарозы на кило веса кролика (кролики №№ 10, 12 и 13).

Полученные гипергликемические кривые ничем принципиально не отличаются от таковых же на человеческом материале.

Здесь надо коснуться еще одного вопроса, это — связь между гипергликемией после сахарного укола и гликозурией.

Пока мы не фиксировали нашего внимания на этом вопросе; но из 6 опытов (кролики №№ 2, 8, 10, 17, 18 и 19), где исследована моча после укола, мы только в одном случае нашли гликозурию. Таким образом, по нашим опытам, гликозурия не постоянное явление при уколе. К. Бернар считал, что гликозурия появляется при уровне сахара в крови выше 250 мг %. У нас гликозурия отсутствовала в опытах, где количество сахара в крови достигло 663 мг %.

Таким образом этот вопрос требует пересмотра. Нам кажется правильной точка зрения, высказанная некоторыми авторами (Бругш, Дрезель и Леви), что гликозурия получается при более грубых повреждениях продолговатого мозга. Мы же, как указывалось в первом сообщении¹, производили укол обыкновенной рекордовской иглой.

Как говорилось выше, в ряде случаев, параллельно определению сахара, производилось и определение амилазы крови.

Опытов с определением амилазы было поставлено 17, из них контрольных — 7, и кроме того 2 опыта с адреналином и один с сахарной нагрузкой, один опыт с иглой в мозг. Амилаза определялась по способу Энгельгардта — Герчука. Остановимся прежде всего на контрольных опытах (№№ 7 и 9), где приведены размахи колебаний амилазы у кроликов натошак.

На кроликах №№ 5, и 7 — контрольные опыты с запугиванием и с причинением некоторых болевых ощущений (укол в затылочную кость).

Эти последние опыты по сравнению с обычными контрольными опытами показывают чрезвычайно большие колебания амилазы при сравнительно незначительных колебаниях сахара крови. Это обстоятельство с несомненностью показывает, что амилаза крови значительно более чутко реагирует на психические и физические воздействия, чем сахар крови. Это же обстоятельство до известной степени объясняет скептическое отношение многих авторов к значению амилазы крови, вызываемое очень большими колебаниями амилазы натошак в их опытах.

Как же реагирует амилаза крови при сахарном уколе? Литературные данные в большинстве случаев говорят, что амилаза крови не реагирует сколько нибудь значительно на сахарный укол [Драбкин (3)], или увеличивается к двум часам после укола [Магат Magath (4)]. Авторы указывают, что при сахарном уколе происходит чрезвычайно энергичный амилалитический процесс в печени, который не находит однако отражения в содержании этого фермента в крови. На основании наших данных мы ни в коем случае не можем согласиться с этим утверждением.

Как видно из рисунка 5 (кролик № 6), амилаза крови при сахарном уколе показывает обратные отношения с сахаром крови.

¹ В Русск. физиол. журнале за 1931 г.

Вобщем соответственно увеличению сахара крови наблюдается падение амилазы и наоборот. Такое же обратное отношение между сахаром и амилазой крови (кролики №№ 9 и 11) наблюдается в опытах с инъекцией адреналина (рис. 5, кролик № 6); и здесь совершенно отчетливо выражено уменьшение амилазы крови соответственно увеличению сахара, это заставляет до известной степени сближать механизм действия сахарного укола и адреналина на амилазообразующую функцию крови. То же подавляющее действие на амилазу крови оказывает и сахарная нагрузка (кролик № 10). Такие же отношения между сахаром и амилазой крови получены на детском материале одним из нас [Минкер-Богданова (5)] при сахарной нагрузке.

Иные отношения получились в опыте, где через 40 мин. после сахарного укола был впрыснут инсулин (рис. 6, кролик № 13). Здесь инсулин вызвал кратковременное, но резкое повышение амилазообразующей силы крови. Это повышение амилазы крови сопровождалось дальнейшим небольшим поднятием сахара крови, затем наступило падение сахара и амилазы крови.

Механизм действия инсулина на амилазу крови до сих пор представляется неясным. Энгельгардт и Паршин (6) также наблюдали кратковременное повышение амилазы в крови после впрыскивания инсулина. В их опытах этот эффект был, однако, не очень значительным. Они воздерживаются от оценки этого явления.

Вобщем нам хотелось бы подчеркнуть, что амилаза крови принимает закономерное участие в реакции углеводного обмена на сахарный укол, и то усиление амилазообразующих процессов в печени при уколе, о котором говорят многие авторы, находит свое отражение в содержании этого фермента в крови.

Выводы:

1. Укол в дно четвертого желудочка, независимо от локализации его, всегда вызывает гипергликемию, высота и тип которых в разных опытах различны.

2. Повидимому, чем ниже расположено место укола, тем выше гипергликемия и тем позднее она достигает максимума.

3. Несмотря на постоянную гипергликемию при сахарном уколе, вопреки мнению старых авторов, гликозурия наблюдается далеко не всегда, и, повидимому, высота гипергликемии не обуславливает появления гликозурии.

4. Сахарный укол, повидимому, не исчерпывает целиком гликогеновый запас печени: впрыскивание адреналина после укола вновь вызывает гипергликемию.

5. Амилаза крови принимает закономерное участие в реакции углеводного обмена на сахарный укол: соответственно увеличению сахара наблюдается уменьшение амилазы крови и наоборот.

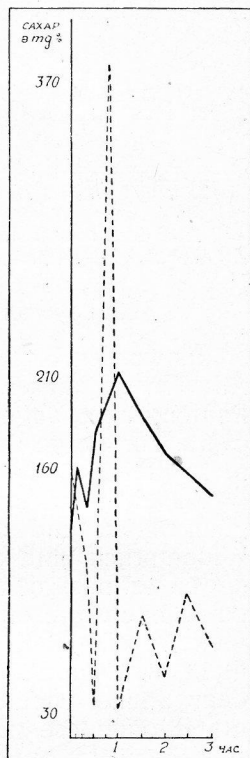


Рис. 6. Двусторонний укол. Через 40 мин. после него инъекция инсулина. Кролик 13.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brugsch, Dresel, K. u. Lewy. Ztschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 21, S. 358, 1920. — 2. Blum. Цитир. по А. Biedl „Внутрен. секреция“ Петрогр. стр. 444. — 1914. — 3. Драбкин, В. С. Медико-биолог. журн. Вып. II. 1927. — 4. Magath. — Ztschr. f. ges. exp. Med. Bd. 36, H 1/3, 1923. — 5. Минкер — Богданова, Е. Т. Русск. физиол. журн. т. XIII № 6—6. Энгельгардт, В. А. и Паршин, А. Журн. экспер. биол. и медиц. 21, стр. 573. 1927.

ZUR PHYSIOLOGIE DES INTERMEDIÄREN STOFFWECHSELS BEIM ZUCKERSTICH

G. D. Obraszow, E. T. Minker-Bogdanowa und M. N. Kallinikowa

Aus dem biochemischen Laboratorium des Institutes zum Schutze der Gesundheit der Kinder und Jugendlichen zu Leningrad. Vorstand A. M. Petrunkina

Mitteilung II. Zucker und Amylase des Blutes

Es wurden Blutzucker — und Amylase nach dem Zuckerstich untersucht. Auf Grund dieser Untersuchung lässt sich sagen, dass ein Stich der Rautengrube, abgesehen von seiner Lokalisation, immer eine Hyperglycämie zur Folge hat, deren Höhe und Typ in verschiedenen Versuchen nicht gleich sind.

Anscheinend ist die Hyperglycämie desto höher, je niedriger der Stich gelegen ist, und demgemäss erreicht sie auch später ihr Maximum. Im Widerspruch mit den alten Autoren steht die Tatsache, dass ungeachtet der immer nach dem Stiche eintretenden Hyperglycämie weit nicht immer eine Glycosurie eintritt. Wie scheint, ist die Glycosurie nicht durch die Hyperglycämiehöhe bedingt. Der Zuckerstich erschöpft, wahrscheinlich, nicht den ganzen Leberglycogenvorrat, da eine Adrenalininjektion nach dem Stiche wieder eine Hyperglycämie hervorruft. Beim Zuckerstich ist die Blutamylase gesetzmässig an der Reaktion des Kohlehydratstoffwechsels beteiligt entsprechend der Blutzuckersteigerung wird eine Blutamylase abnahme beobachtet und umgekehrt.

МАТЕРИАЛЫ К ФИЗИОЛОГИИ МЕЖУТОЧНОГО ОБМЕНА ПРИ САХАРНОМ УКОЛЕ КЛОД-БЕРНАРА

Г. Д. Образцов, Е. Т. Минкер-Богданова и М. Н. Каллиникова

Из биохимической лаборатории Института охраны здоровья детей и подростков в Ленинграде. Заведующая лабораторией — А. М. Петрунькина

Сообщение III. Липоиды крови

Классическая физиология давно установила связь между углеводным и жировым обменом. В последние годы пробудился большой интерес к тому отражению этой связи, которое наблюдается в крови.

В 1924 году Арнольди и Коллацо (Arnoldi и Collazo) (1) после нагрузки тростниковым сахаром, жирами и белками нашли обратные отношения между сахаром и жиром крови.

Наши работы (2 и 3) на детях с сахарной нагрузкой показали, что существуют различные типы взаимоотношения между сахаром и нейтральным жиром, сахаром и общим холестерином крови, причем в физиологических условиях чаще всего наблюдаются обратные отношения между сахаром и липоидами крови.

Работа Генес и Динерштейн (4) констатирует обратные отношения между молочной кислотой и кетоновыми телами крови после нагрузки прованским маслом и глюкозой. Ремезов (5) показал обратные отношения между холестерином и сахаром крови при холестериновой нагрузке.

Таким образом эти данные дают право сделать заключение, что связь между жировым и углеводным обменом находит свое отражение в крови.

Естественно, что мы задали себе вопрос, как реагируют липоиды крови на клод-бернарский укол.

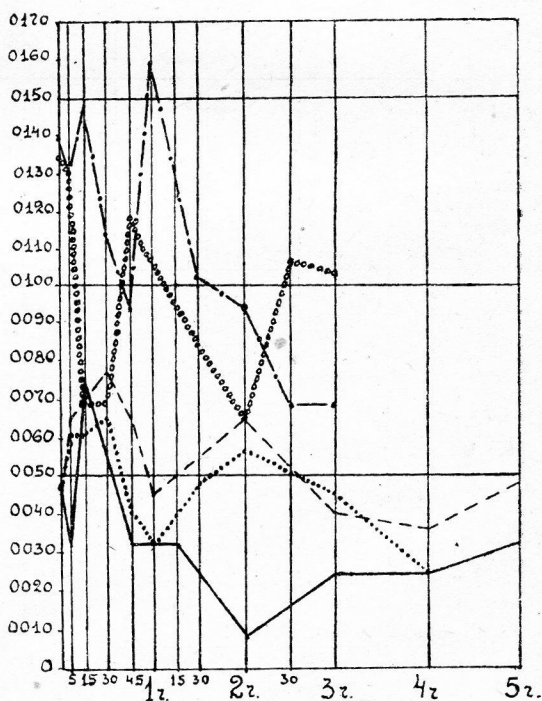


Рис. 1. Контрольные кривые петролейной фракции жира крови у кролика натошак (№№ 1, 7, 9, 10, 11).

В литературе нам не удалось найти никаких указаний по этому вопросу.

Этот факт нам кажется не случайным, так как слишком прочно

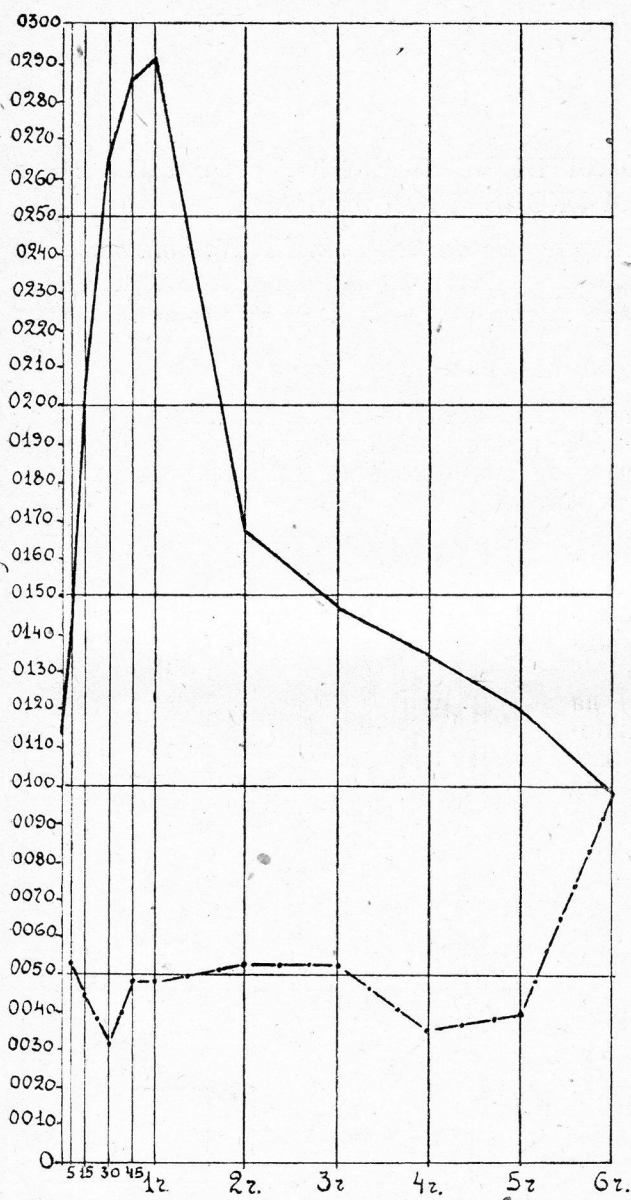


Рис. 2. Кривые сахара (—) и петролейной фракции жира (— —) крови у кролика после клод-бернардовского укола (кролик № 6).

Остановимся сначала на петролейной фракции, которая, как известно, состоит из нейтрального жира и свободного холестерина.

Всего с этой фракцией поставлено 26 опытов, из них 6 контрольных, 11 с уколом, 6 с адреналином и 3 с сахарной нагрузкой.

установилось представление, что клод-бернардовский укол есть укол в специфический, так называемый сахарный центр, вызывающий изменения лишь в углеводном обмене. Да и вообще о влиянии вегетативной нервной системы на жировой обмен известно очень мало. Мюллер (6) допускает, что как отложение жира, так и трата его в организме регулируется помимо эндокринной также и нервной системой. Эта регуляция, по его мнению, осуществляется парасимпатическими волокнами, берущими свое начало из диэнцефалического центра. Дрезель и Штернгайм (7) высказали гипотезу, что липоиды и в особенности холестерин образуют тот субстрат, через который вегетативная нервная система влияет на весь организм. Они принимают, что холестерин облегчает действие симпатической нервной системы, а лецитин — *vagus'a*.

Поэтому в сферу своего изучения химизма крови при клод-бернардовском уколе мы и взяли липоиды крови. Нами изучалась петролейная и спиртовая фракция липоидов крови по Бангу (Bang), холестерин по Энгельгардту и Смирновой.

ТАБЛИЦА 1

№ кро- п	Дата	Опыт	Время взятия крови																		
			До	5'	15'	30'	45'	1 ч.	1 ч. 15'	1 1/2	2	2 1/2	3	4	5	6	7	8			
3	15-X-29	сахар нейтр. жир спирт. жир весь жир	0,126																		
			0,045																		
			0,285																		
			0,330																		
	16-X-29	сахар нейтр. жир спирт. жир всего ж. холестерин	0,128	0,191	0,212	0,258	0,268	0,244			0,173		0,200	0,173	0,144	0,164					
			0,040	0,024	0,048	0,040	0,040	0,029			0,016		0,008	0,020	0,024	0,020	0,016				
			0,216	—	—	0,089	0,363	0,289					0,102	0,147	0,048	0,306					
			0,256	—	—	0,129	0,403	0,318					0,110	0,167	0,072	0,326					
	17-X-29	сахар нейтр. жир спирт. жир весь жир	0,048	0,051	0,048	0,048	0,048	0,051			0,042		0,045	0,039	0,030						
			0,120																		
			0,008																		
			0,016																		
	22-X-29	сахар нейтр. жир спирт. жир весь жир холестерин	0,024																		
			0,113	0,143	0,204	0,266	0,286	0,291			0,167		0,147	0,134	0,120	0,099					
			—	0,053	0,045	0,032	0,048	0,048			0,053		0,053	0,036	0,040	0,099					
			—	0,195	0,224	0,195	0,302	0,193			0,142		0,193	0,224	0,151	0,167					
	9-XII-29	сахар нейтр. жир спирт. жир всего ж. холестерин	—	0,248	0,269	0,227	0,350	0,241			0,195		0,246	0,260	0,191	0,266					
			—	0,045	0,033	0,039	0,030	0,033			0,042		0,033	0,045	0,039	0,045					
			0,147	0,157	0,150	0,199	0,286	0,312			0,355	0,372	0,364	0,347	0,268						
			0,065	0,139	0,085	0,057	0,106	0,065			0,045	0,040	0,024	0,045	0,036						
	22-X-29	сахар нейтр. жир спирт. жир всего ж. холестерин	0,106	0,314	0,224	0,208	0,200	0,134			0,208	0,089	0,179	0,155	0,216						
			0,171	0,453	0,309	0,265	0,306	0,199			0,253	0,129	0,203	0,200	0,252						
			0,069	0,060	0,065	0,054	0,045	0,043			0,043		0,057	0,060	0,027						
			0,118	0,118	0,104	0,104	0,107	0,107			0,104		0,092	0,109	0,123	0,106					
	22-X-29	сахар нейтр. жир спирт. жир всего ж.	0,045	0,065	—	0,077	0,065	0,045			0,065		0,040	0,035	0,048						
			0,187	0,314	0,220	0,212	0,257	0,212			0,163		0,244	0,099	0,089						
			0,232	0,379	—	0,289	0,322	0,257			0,228		0,284	0,135	0,137						
			0,118	0,118	0,104	0,104	0,107	0,107			0,104		0,092	0,109	0,123	0,106					

154

№ кр-п/Л	Дата	Опыт	Время взятия крови														
			До	5'	15'	30'	45'	1 ч.	1 ч 15'	2	2 1/2	3	4	5	6	7	8
9	30—X—29	сахар нейтр. жир спирт. жир всего ж. холестерин липаза	0,104	0,094	0,113		0,102	0,091		0,095		0,095	0,095	0,090			
			0,029	0,024	0,032		0,024	0,008		0,004		0,016	0,016	0,024			
			0,075	0,032	0,065		0,036	0,036		0,045		0,069	0,061	0,077			
			0,104	0,056	0,097		0,060	0,044		0,049		0,085	0,077	0,101			
			0,045	0,048	0,048		0,042	0,048		0,042		0,045	0,045	0,048			
			38,2	31,3	32,7		42,7	36,9		34,8		35,0	40,9	35,3			
9	12—XI—29	сахар нейтр. жир спирт. жир всего ж. липаза	0,097	0,102	0,109	0,107	0,094	0,107		—		0,112	0,120				
			0,048	0,061	0,061	0,065	0,040	0,032		0,048		0,045	0,024				
			0,193	0,139	0,151	0,099	0,114	—		0,065	0,122	0,069	0,012				
			0,241	0,200	0,212	0,164	0,154	—		0,113	0,179	0,114	0,036				
			44,3	46,8	44,2	44,4	44,9	39,4		37,5	37,1	38,3	38,3				
	26—XI—29	сахар нейтр. жир спирт. жир всего ж. холестерин	0,109	0,139	0,175	0,240	0,278	0,354		0,359	0,328	0,340	0,264				
			0,077	0,036	0,040	0,045	0,045	0,048		0,032	0,029	0,040	0,032				
			0,036	0,045	0,089	0,195	0,228	0,122		0,118	0,106	0,053	0,061				
			0,113	0,081	0,129	0,240	0,273	0,170		0,159	0,135	0,093	0,093				
			0,071	0,065	0,057	0,054	0,063	0,057		0,051	0,060	0,051	0,045				
9	9—XII—29	сахар нейтр. жир спирт. жир всего ж. холестерин	0,095	0,142	0,140	0,111	0,151	0,129		0,142	0,164	0,133	0,142	0,127			
			0,045	0,040	0,036	0,048	0,040	0,045		0,029	0,036	0,036	0,024	0,024			
			0,193	0,253	0,148	0,187	0,167	0,167		0,208	0,224	0,082	0,387	0,167			
			0,238	0,293	0,184	0,235	0,207	0,212		0,237	0,260	0,018	0,411	0,191			
			0,057	0,057	0,057	0,060	0,060	0,060		0,062	0,071	0,057	0,071	0,057			
	11—XII—29	сахар нейтр. жир холестерин	0,117	0,146	0,160	0,148	0,157	0,162		0,173	0,173	0,173	0,366	0,119			
			0,069	0,029	0,029	0,029	0,029	0,029		0,016	0,029	0,012	0,024	0,016			
			0,083	0,069	0,069	0,071	0,070	0,069		—	0,060	0,069	—				
10	15—XI—29	сахар нейтр. жир спирт. жир всего ж. липаза	0,114	0,117	0,139	0,138	0,148	0,148		0,134	0,148	0,148	0,155				
			0,139	0,130	0,148	0,114	0,094	0,159		0,102	0,094	0,069	0,069				
			0,032	0,148	0,224	0,094	0,183	0,053		0,024	0,089	0,277	0,061				
			0,171	0,278	0,372	0,208	0,277	0,217		0,126	0,183	0,346	0,130				
			40,0	53,5	27,8	54,7	49,1	54,5		54,5	59,0	48,0	49,8				

№ № кро- ликов п/п	Дата	Опыт		Время взятия крови														
				До	5'	15'	30'	45'	1 ч.	1 ч 15'	1 1/2	2	2 1/2	3	4	5	6	7
30—XI—29		сахарная на- грузка per os	сахар	0,112	0,128	0,122	0,117	0,121	0,135									
			нейтр. жир	0,118	0,106	0,106	0,085	0,085	0,118	0,085	0,057	0,061	0,065					
			спирт. жир	0,126	0,099	0,094	0,114	0,094	0,159	0,061	0,110	0,130	0,085					
		всего ж.	0,244	0,205	0,200	0,199	0,179	0,277										
		холестерин	—	56,7	56,2	57,2	0,095	0,101										
		липаза	53,2	56,7	56,2	57,2	57,5	60,3	79,7	53,9	51,0	55,3						
11—XII—29		Одност. укол в дно 4 желу- дочка справа	сахар	0,123	0,184	0,177	0,200	0,204	0,193									
			нейтр. жир	0,036	0,040	0,048	0,053	0,032	0,020	0,048	0,029	0,036	0,053					
			спирт. жир	0,110	0,232	0,306	0,310	0,208	0,159	0,248	0,228	0,216	0,148					
		всего	0,146	0,272	0,354	0,363	0,240	0,179	0,296	0,257	0,252	0,201						
		холестерин	0,089	0,086	0,080	0,083	0,086	0,083	0,083	0,080	0,089	0,086						
11	5—XI—29	Контроль	сахар	0,098	0,093	0,110	0,093	0,101	0,101									
			нейтр. жир	0,134	0,130	0,069	0,069	0,118	0,106	0,085	0,065	0,106	0,102					
			спирт. жир	0,114	0,114	0,289	0,216	0,408	0,461	0,075	0,175	0,106	0,208					
		всего жира	0,248	0,244	0,358	0,285	0,526	0,567	0,160	0,240	0,212	0,310						
		липаза	35,1	42,6	42,8	57,0	43,1	43,6	42,0	43,8	44,8	41,0						
28—XI—29		Инъекция адреналина	сахар	0,096	0,143	0,145	0,187	0,189	0,237									
			нейтр. жир	0,094	0,085	0,057	0,053	0,053	0,061	0,065	0,057	0,045	0,048	0,036				
			спирт. жир	0,314	0,155	0,082	0,065	0,118	0,240	0,183	0,163	0,155	0,163	0,224				
		всего жира	0,408	0,240	0,139	0,118	0,171	0,301	0,248	0,220	0,200	0,211	0,260					
		холестерин	0,139	0,130	0,130	0,130	0,133	0,124	0,124	0,115	0,121	0,124	0,098					
		липаза	48,4	48,4	48,9	49,8	50,0	50,0	48,4	48,6	47,6	47,0	43,2					
5—XII—29		Двустор. укол в дно 4 желу- дочка	сахар	0,116	0,138	0,155	0,171	0,178	0,188									
			нейтр. жир	0,094	0,065	0,142	0,065	0,082	0,048	0,048	0,065	0,029	0,032					
			спирт. жир	0,118	0,265	0,302	0,240	0,297	0,346	0,269	0,151	0,126	0,253					
		всего	0,212	0,330	0,444	0,305	0,379	0,394	0,317	0,216	0,155	0,285						
		холестерин	0,148	0,153	0,156	0,153	0,160	0,148	0,156	0,148	0,145	0,153						

Рассмотрим сначала контрольные опыты (см. таблицу 1, кролики №№ 7, 9, 10).

Из этих опытов видно, что петролейная фракция жира крови давала у кроликов натошак довольно большие и беспорядочные колебания. Интересно, что в этих опытах наблюдаются также значительные колебания и сахара крови (рис. 1, кролики 1, 7, 9, 10, 11).

Если мы перейдем теперь к изучению реакции петролейной фракции жира на укол, то, рассмотрев ряд опытов (кролики №№ 3, 6) приходим к заключению, что при сахарном уколе наблюдается тенденция к обратному отношению между сахаром и петролейной фракцией жира. Иллюстрацией может служить рис. 2 (рис. 2, кролик № 6).

В некоторых опытах эта тенденция выражена совершенно ясно, в других она едва намечается, но наличие ее в отношениях между сахаром и петролейной фракцией при уколе особенно бросается в глаза при сравнении последних опытов с контрольными, где, как мы говорили, наблюдаются значительные и беспорядочные колебания нейтрального жира.

В течение этой работы мы постоянно сравнивали реакцию химизма крови на сахарный укол с реакцией на адреналин.

Напомним, что Арнольди и Колладо нашли повышение сахара и уменьшение жира крови после впрыскивания адреналина.

Наши опыты показывают, что при введении адреналина (кролик № 9) в общем получаются обратные взаимоотношения между сахаром и петролейной фракцией крови, причем чаще они выражены более резко, чем при уколе. Но наравне с этим наблюдаются случаи неясной реакции со стороны нейтрального жира. При рассмотрении нашего остального материала, правда очень небольшого, создается впечатление, что неясная реакция петролейной фракции на адреналин имеет место в тех случаях, где исходная цифра этой части крови относительно низка. То же впечатление создается и при рассмотрении материалов при сахарном уколе.

Интересно, что уровень нейтрального жира в последующие дни после укола очень низкий и только постепенно выравнивается.

Наш материал в этом отношении невелик, но это явление выступает достаточно ясно.

Сахар же в последующие дни после укола оказывается в большинстве случаев несколько повышенным.

Переходим к изучению спиртовой фракции жира крови по Бангу; последняя, как известно, состоит из холестеринэстеров, жирных кислот и фосфатидов.

Было поставлено 22 опыта, из которых 6 контрольных, 11 с сахарным уколом, 4 с адреналином и 1 с сахарной нагрузкой.

Контрольные опыты показывают, что спиртовая фракция крови дает натошак очень большие и беспорядочные колебания (кролик № 10). Бросается в глаза, что в первом отрезке контрольного опыта почти всегда наблюдается значительный подъем спиртовой фракции. Если сравнивать эти опыты с повторнопроведенными контрольными опытами (кролик № 7), то можно констатировать, что в последних размах колебаний спиртовой фракции значительно меньше (рис. 3, кролик № 7).

Это заставляет нас снова подумать о значении эмоционального момента и о колебаниях этой фракции крови натошак.

Рассмотрим теперь реакцию спиртовой фракции на адреналин, под влиянием его наблюдается значительный и быстрый подъем спиртовой фракции крови. Этот подъем наступает или в самом

начале гиперликемической кривой, вызванной адреналином, или даже раньше нее (рис. 4, кролик № 6).

Затем продолжающая нарастать гипергликемия как бы тормозит эту фракцию и вызывает ее снижение.

Если вспомнить теорию Кэннона (Cannon W.) (8) о механизме действия эмоций на обмен, ту роль которую он приписывает в этом механизме адреналину, то нам могут стать понятными и очень большие колебания спиртовой фракции жира в контрольных опытах, поставленных на свежих кроликах, и более гладкое течение этой фракции в контрольных опытах, поставленных вторично.

Принципиально ту же картину мы наблюдаем и в опытах с сахарным уколом (рис. 5, кролик № 8).

Здесь также наблюдается вначале значительный подъем спиртовой фракции, правда, этот подъем иногда идет ступенеобразно; затем следует падение этой фракции крови, также повидимому в связи с нарастающей гипергликемией.

С холестерином нами было поставлено 20 опытов, из них 11 с уколом, 5 с адреналином и 3 с сахарной нагрузкой.

Как уже говорилось, мы определяли так называемый общий холестерин по способу Энгельгардта и Смирновой.

Остановимся прежде всего на реакции холестерина крови на адреналин и сахарную нагрузку.

Как в том, так и в другом случае, почти во всех опытах на кроликах наблюдалось количественно небольшое, но ясное падение холестерина соответственно увеличению сахара.

Переходя к рассмотрению влияния сахарного укола на общий холестерин крови, мы в большинстве наших опытов этой закономерности не наблюдаем (кролик № 11). Иногда как будто бы наблюдается тенденция к обратному отношению между холестерином и сахаром крови, но эта тенденция очень слабо выражена.

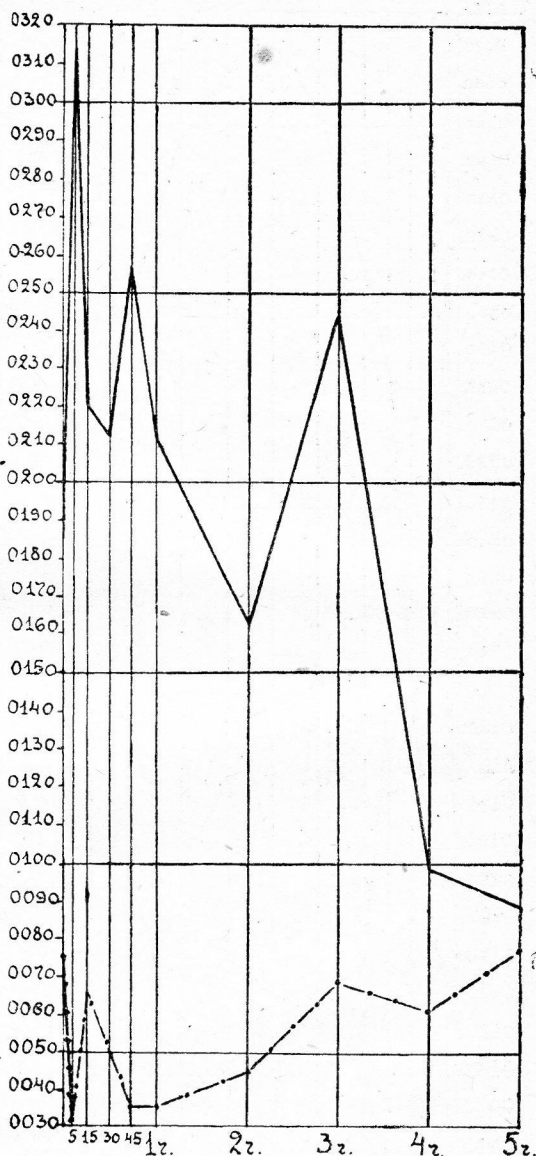


Рис. 3. Контрольные кривые спиртовой фракции жира крови у одного и того же кролика, взятые натощак: 1) кривая 22/XI-29 г. (—), 2) кривая 30/XII-29 г. (— — —) (кролик № 7).

Таким образом реакция холестерина на сахарный укол отличается от реакции на адреналин и сахарную нагрузку.

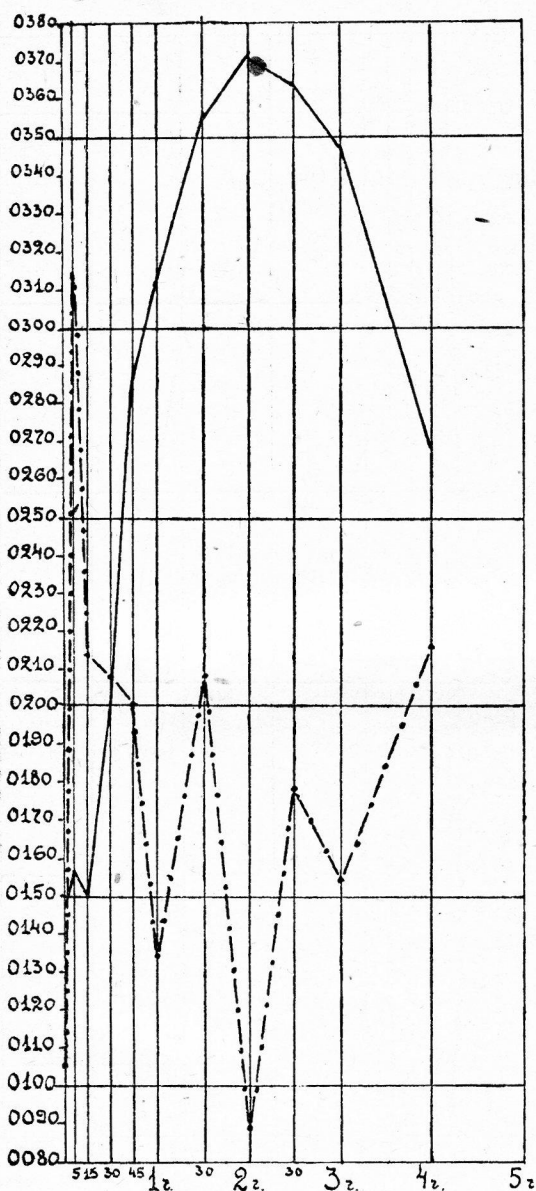


Рис. 4. Кривые сахара (—) и спиртовой фракции жира (---) крови после инъекции адреналина (кролик № 6).

обмена, не реагирует на сахарный укол.

Но во всяком случае мы должны сказать, что в наших опытах таким регулятором липоидов крови является симпатическая нервная система и адреналин. Таким образом мы не можем вполне согласиться с ранее упомянутым предположением Мюллера, что регуляция жирового обмена совершается по парасимпатической системе.

Подводя итоги этим опытам при сахарном уколе можем сказать, что липоиды крови реагируют на него. Особенно ясно выражена реакция на сахарный укол у спиртовой фракции жира, значительно слабее она у нейтрального жира и почти отсутствует у холестерина.

Сравнивая эту реакцию липоидов крови на сахарный укол с реакцией на адреналин и сахарную нагрузку, мы должны констатировать, что эта реакция выражена значительно слабее. Этот факт заставляет нас остановиться. Ведь до сих пор можно было провести параллель между действием на химизм крови адреналина и сахарного укола.

Изучая полученные нами до сих пор данные, мы полагаем, что хотя по видимому в основе механизма сахарного укола лежит наступающая при этом гиперadreналинемия, но она осложняется или тормозится каким-то другим фактором. У нас пока нет никаких данных говорить о том, какой это фактор. Возможно, что некоторую роль здесь играет парасимпатическая нервная система, ведь *vagus* берет свое начало из продолговатого мозга, куда производится клонбериновский укол. Возможно также, что в этом повинна наступающая в ответ на гиперadreналинанию реакция со стороны других эндокринных органов. Теоретически трудно себе представить, что поджелудочная железа, стоящая в центре регуляции углеводного

Наши данные говорят о том, что симпатическая система регулирует не только углеводный, но также и жировой обмен.

Может быть правы Дрезель и Штернгайм, которые ставят в связь липоиды крови с обоими отделами вегетативной нервной системы.

В общем мы должны признать, что клодбернардовский укол не есть повидимому специфический укол в так называемый сахарный центр продолговатого мозга, регулирующий исключительно углеводный обмен, но этим же уколом приводится в движение отчасти и липоидный обмен организма.

Думать о существовании в продолговатом мозгу липидорегулирующего центра было бы странным потому, что описанная реакция на укол со стороны сахара и жира крови наблюдалась вне зависимости от локализации последнего. Кроме того мы не должны забыть установленный многими исследователями факт (сводку этих данных см. у Фишлера) (Fischler) (9), что в печеночных клетках наблюдается антагонизм между гликогеном и липоидами, а так как гипердреналинемия, наступающая при сахарном уколе, осуществляет свое влияние на углеводный обмен путем воздействия повидимому на гликоген пе-

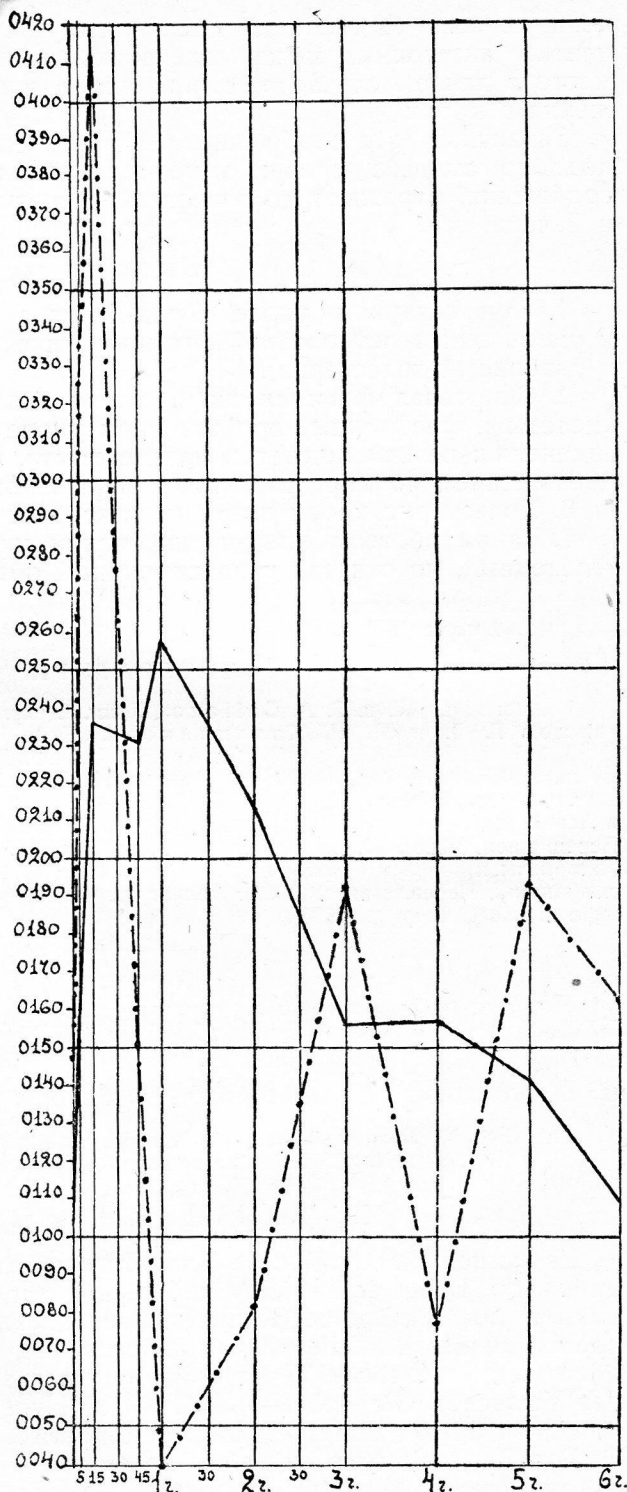


Рис. 5. Кривые сахара (—) и спиртовой фракции жира крови (---); кривые после клодбернардовского укола (кролик № 8).

чени, то было бы странным думать, что установленный для печеночной клетки антагонизм между гликогеном и липоидами не имел бы место в данном случае, т. е. при уколе, и не нашел бы своего отражения в крови.

Заканчивая это сообщение, мы хотим сказать, что липоиды крови, подобно амилазе крови, о которой мы говорили в предыдущем сообщении, отражают до известной степени процессы, происходящие в печени.

Выводы

1. При сахарном уколе Клод-Бернара наблюдается тенденция к уменьшению петролейной фракции жира крови (нейтральный жир и свободный холестерин).

2. Спиртовая фракция жира крови (холестерин-эстеры, жирные кислоты и фосфатиды) при сахарном уколе показывает значительные изменения: резкий подъем в начале опыта, который затем сменяется уменьшением по мере развития гипергликемии.

3. Холестерин крови почти не реагирует на сахарный укол.

4. Таким образом клод-бернаровский укол влияет не только на углеводный, но отчасти и на липоидный обмен.

Поступило в редакцию
28 марта 1931 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arnoldi W. u. S. A. Callazo. Ztschr. f. exp. Med. 40, 323. (1924). — 2. Образцов Г. Д. и М. Н. Каллиникова. Журн. exper. биол. и мед., т. XIII, № 33, 301, (1929). — 3. Каллиникова М. Н. и Г. Д. Образцов. Русск. физиол. журн., т. XIII, № 2, 198, (1930). — 4. Генес, С. Г. и С. М. Динерштейн. Журн. exper. биол. и мед., 11, № 28, 5 (1929). — 5. Ремезов. Доклад Об-ва патологов в Ленинграде. — 6. Мюллер. Цит. по Дрезелю: Заболев. вегетат. нервн. системы. Перев. с нем. (1926). — 7. Дрезель и Штернгаймер. Цитир. по В. А. Эльберг. Материалы к вопросу о холестерин. обмене. Киев (1928). — 8. Кеннон В. Физиология эмоций. Перев. с англ. (1927). Ленинград. — 9. Fischer F. Physiologie u. Pathologie d. Leber. Leipzig. (1925).

ZUR PHYSIOLOGIE DES INTERMEDIÄREN STOFFWECHSELS BEIM ZUCKERSTICH

G. D. Obraszow, E. T. Minker-Bogdanowa und M. N. Kallinikowa

Aus dem biochemischen Laboratorium des Instituts zum Schutze der Gesundheit der Kinder u. Jugendlichen zu Leningrad. Vorstand A. M. Petrunkina

III. Mitteilung. Blutlipoide

Es wurden die Blutlipoide beim Zuckerstich in Form von Blutkurven untersucht. Dabei ergab sich eine Neigung zur Abnahme der Petrolätherfraktion der Blutlipoide (Neutralfett und freies Cholesterin). Die Alkoholfraktion des Blutfettes (Cholesterinaesthere, Fettsäuren und Phosphatiden) zeigt erhebliche Veränderungen: einen scharfen Anstieg am Anfang des Versuches, der später—parallel der Hyperglycaemieentwicklung—durch ein Sinken dieser Fraktion—gefolgt wird.

Das Blutcholesterin ist beim Zuckerstich kaum verändert.

Aus diesen Befunden ist ersichtlich, dass der Zuckerstich nicht nur den Kohlhydrat, sondern auch den Lipidstoffwechsel beeinflusst.



О ВЫХОДЕ КРАСКИ ТРУПАНБЛАУ ИЗ СОСУДОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЦЫНГЕ И НЕДОЕДАНИИ

П. Н. Веселкин

Из отделения экспериментальной патологии Научного института им. Лесгафта, в Ленинграде. Заведыв. — проф. Н. В. Веселкин

В симптомокомплексе цынги важное место, как известно, принадлежит своеобразным изменениям сосудистых стенок. Внешним проявлением их являются кровоизлияния, находимые в различных местах, но с излюбленной локализацией у человека в деснах, в коже и под кожей нижних конечностей, в мышцах, в периосте голеней и в ребрах. Кровоизлияния эти, по крайней мере, главным образом, происходят путем диапедеза.

Уже Пашутин, анализируя эти явления, приходит к выводу, что они обязаны, главным образом, изменению проницаемости сосудов, а не их увеличенной „ломкости“; по крайней мере, склонность к разрыву выступает ясно только на местах более резких механических раздражений. Кроме того, на увеличенную и, может быть, измененную проницаемость, по Пашутину, указывают свойственные цынге своеобразные выпоты в серозных полостях тела (серозно-фибринозные экссудаты).

В дальнейшем измененную проницаемость капилляров цынготных стали связывать с изменениями так наз. Kittsubstanz (Ашоф).

При экспериментальной цынге у морских свинок, изучение которой стало доступным со времени работы Хольста (Holst) и Фрелиха (Frölich) (1912 г.), сосудистые симптомы в общем аналогичны изменениям у больных цынгою людей.

Насколько мне известно, экспериментально проницаемость сосудистых стенок при цынге для коллоидных веществ до сих пор никем не была исследована.

По предположению Н. В. Веселкина мною было предпринято исследование проницаемости сосудов при экспериментальном скорбуге для вводимой в кровь коллоидной краски Трупанблау.

Суммарным критерием проницаемости сосудов служила в моих опытах скорость исчезновения из крови внутривенно введенного Трупанблау, определявшаяся по колориметрическому методу. 1% раствор Трупанблау вводился морским свинкам (внутривенно) в количестве 0,1 см³ на 100 г веса тела. Через 1—1½ минуты бралась первая проба крови через канюлю, вставленную в art. carotis communis, в количестве обыкновенно около 0,6—0,7 см³. Тотчас же точно отмеренное количество ее (0,5 см³) выпускалось в пробирку с 1,5 см³ 50% цитрата натрия. После перемешивания крови с цитратом и центрифугирования, содержание краски в плазме определялось колориметрически с помощью колориметра Аутенрит-Кенигсбергера.

Стандартным раствором для сравнения служил водный раствор Трупанблау 1:50000. Для получения одинакового тона окраски применялся синий светофильтр в виде стеклянной юветки с раствором фелинга. Найденная в первой пробе крови

концентрация краски принималась за 100 %, так как если, как это иногда делают, принимать за 100 % теоретически высчитанную концентрацию краски в крови, исходя из введенного количества ее и количества крови, то возникают многочисленные и трудно уловимые источники ошибок. Следующая проба крови бралась через 20 мин. после первой и обрабатывалась совершенно аналогично. Найденная вторичная концентрация краски выражалась относительно 1-й пробы в процентах.

Для опытов (общее число их 29) служили морские свинки весом от 160 до 500 г, в большей части опытов весом около 250 г. В качестве контроля было поставлено 5 опытов на нормальных, кормящихся обычным лабораторным кормом и хорошо растущих морских свинках, результаты которых сведены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1

№№ опыт.	Через 20 минут краски в крови	
	Осталось	Ушло
10	83 %	17 %
12	82 %	18 %
25	80 %	20 %
27	76 %	24 %
29	83 %	17 %
Средн.	80 %	20 %

Цынга

Цынга вызывалась согласно оригинальной методике Хольста и Фрёлиха, т. е. дачею одного овса *ad-libitum* и воды. Хотя при такой диете и не исключена возможность недостатка также липовитамин (Бессонов), но все-же явления С-авитаминоза при этом безусловно преобладают (Черкес). Продолжительность безвитаминовой диеты колебалась от 7 до 23 дней, потеря в весе ко дню опыта достигала в различных опытах от 11 до 25 процентов. Часть свинок ко дню опыта обнаруживала ясное ухудшение общего состояния: ослабление аппетита, ясную вялость, малоподвижность; у этих свинок на вскрытии отмечались типичные цынготные кровоизлияния в области коленного сустава, бедер и у места соединения ребер с реберными хрящами. Часть же свинок была взята для опыта в ранней стадии заболевания, без каких-либо общих явлений, кроме потери веса (оп. 13 и 14). На вскрытии свинки 13 кровоизлияний не было обнаружено вовсе, а у 14 они были выражены только в самой ничтожной степени.

В литературе имеются указания (см. Берг), правда, в последнее время подвергаемые сомнению (см. у Черкеса), на то, что кормление свинок одним овсом, как пищей, богатой кислотными радикалами, может сопровождаться развитием у них ацидоза, осложняющего картину цынги. Для устранения этого возможного фактора два опыта были произведены на свинках, диета которых была дополнена прокипяченной в теч. 1 часа с прибавкой H_2O_2 и кроме того хорошо прогретой в автоклаве морковью, которая, содержа достаточное количество оснований, должна была воспрепятствовать возможному развитию ацидоза. Однако на развитии симптомов цынги эта прибавка моркови существенным образом не сказалась. Результаты опытов с цынготными свинками сведены в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2

№№ опытов:	Через 20 мин. краски в крови:		Проц. потери веса.	Примечание:
	Осталось:	Ушло:		
7	70 %	30 %	23,6	Корм овес+вода.
9	70 %	30 %	25	
11	56 %	44 %	9,3	
13	77 %	23 %	11	
14	68 %	32 %	12	Корм: овес.+ вода + морковь, свободная от витамина С.
15	54 %	46 %	21	
16	73 %	27 %	17,9	
Средн.	65 %	35 %		

Как видно из этой таблицы, все цынготные свинки обнаруживают ясное ускорение выхода краски из крови, по сравнению с контрольными, нормальными свинками (ср. табл. 1).

Второе обстоятельство, бросающееся в глаза при рассмотрении опытов этой группы, — это отсутствие какой-либо ясной закономерности между скоростью исчезновения краски из крови, степенью тяжести процесса и глубиной исхудания. Так, например, свинка 7 с ясно выраженной патолого-анатомической картиной цынги и потерей веса в 23,6% дает меньшее ускорение выхода краски, чем свинка 14, потерявшая всего 12% исходного веса и давшая едва намечающуюся патолого-анатомическую картину. Это позволяет заключить, что наблюдаемое ускорение выхода краски из крови не стоит в прямой связи с тяжестью патолого-анатомических изменений, и не зависит непосредственно от перехода краски в ткани в областях геморрагий. Следует заметить к тому же, что при данных условиях опыта в очагах кровоизлияний макро — и микроскопически краски обнаружить не удастся. Ускорение выхода краски является вместе с тем одним из ранних симптомов, предшествующим развитию ясных патолого-анатомических изменений. Точно также не замечалось ясной закономерности и между скоростью потери веса у животных и степенью ускорения выхода краски из крови.

Несмотря на определенность полученных результатов, было бы, однако, преждевременным считать их патогномичными для цынги, как таковой. Дело в том, что эти опыты, как и вообще многие опыты с различными авитаминозами, безупречны в отношении присоединяющихся неизбежно явлений вторичного неполного голодания. Трудно, поэтому, решить без соответствующей проверки, стоят ли наблюдаемые явления в связи с С-авитаминозом, как таковым, или зависят от простого недостатка калорий. Для выяснения этого вопроса необходимо, таким образом, было провести контрольную серию опытов со свинками, подвергнутыми простому недоеданию.

Опыты с недоеданием.

В опытах этой серии свинки получали пищу обычного состава, включая свежие овощи. Однако, общее количество пищи давалось с таким расчетом, чтобы свинки непрерывно теряли в весе, причем скорость потери веса подгонялась приблизительно к средней скоро-

сти потери веса при развитии экспериментальной цынги. Краска вводилась свинкам при различной глубине потери веса их, опять таки в соответствии с теми потерями, которые в различных опытах достигались свинками, больными цынгой. Результаты опытов этой серии приведены в таблице 3.

ТАБЛИЦА 3

№№ опыт.	Через 20 мин. краски в крови		Проц. потери веса.
	Осталось	Ушло	
17	63 %	37 %	12
18	76 %	24 %	24
19	65 %	45 %	22
20	59 %	41 %	12,7
21	80 %	20 %	9,2
23	58 %	42 %	12
24	59 %	41 %	12
Средн.	66 %	34 %	

Как видно из этой таблицы, и в опытах с недоеданием, так же, как и в опытах с цынгой, отмечается значительное ускорение выхода краски из крови, по сравнению с нормой. И здесь, кроме того, также бросается в глаза отсутствие параллелизма между ускорением ухода краски и глубиной и скоростью потери веса животным. Таким образом, и в случае простого недоедания ускорение выхода краски из крови развивается независимо от исхудания животного, являясь выражением каких-то процессов, не связанных непосредственно с этим последним.

Опыты этой группы, заставляют, следовательно, прийти к выводу, что обнаруженное нами при цынге ускорение выхода краски из крови не является специфическим для С-авитаминоза; оно зависит от каких-то условий, создаваемых в организме вторично сопутствующим цынге фактом неполного голодания.

Заключение

Мне кажется нелишним в заключение сопоставить еще раз средние цифры из каждой серии опытов в виде прилагаемой диаграммы; ускорение выхода краски из крови при цынге и простом недоедании выступает на этой диаграмме совершенно отчетливо.

Ускорение выхода краски при цынге в наших опытах оказывается, таким образом, не специфическим для С-авитаминоза, и, повидимому, стоит в связи только с фактом сопутствующего недоедания. Само собой разумеется, эти данные не подрывают важного значения специфических изменений Kittsubstanz при цынге; они только показывают, что цынготный диapedез эритроцитов с одной стороны и усиленный выход краски в моих опытах с другой стороны представляют собой явления различного порядка, вовсе не связанные между собою.

Остановиваясь теперь на патогенезе наблюдаемого ускорения выхода краски, необходимо признать, что мои опыты не дают оснований для определенного заключения по этому вопросу. Необходимы дальнейшие исследования, специальный анализ, чтобы установить причину отмеченного факта. Я позволю себе поэтому только высказать здесь некоторые соображения.

Ускорение выхода краски из крови, теоретически рассуждая, может зависеть от ряда условий. Во-первых, здесь могли бы иметь место изменения самих сосудистых стенок, как в смысле увеличения их порозности, так и изменений их адсорпционной способности; в связи с этим можно было бы думать и об изменении функции ретикулоэндотелиальной системы. Во-вторых, необходимо считаться с состоянием самой крови, как среды, которая может удерживать краску с различной силой. Важную роль могут играть также и нарушения нормальных условий кровообращения. Перечисленные условия, само собой понятно, могут возникать и не первично и не изолированно, а как частные проявления более сложных нарушений различных систем организма.

Материал моих опытов не дает оснований для обсуждения всех этих возможностей, и я коснусь поэтому лишь некоторых из них.

Прежде всего возможно, что здесь играет роль уменьшение белков в крови цыгнотных и голодающих животных. В этом отношении интересны данные Беннхольда (Bennhold), показавшего, что при условии растворения в сыворотке крови исчезает разница в скорости диффузии различных диффузibelных красок в желатину; это явление объясняется связыванием красок с альбуминами сыворотки и, может быть, совместным переходом их в желатину. Ускоренный выход краски из крови при нефрозе Беннхольд ставит в связь с понижением белка в крови подобных больных.

Нами были произведены аналогичные поверочные опыты с Трупанблау. Оказалось, что диффузия в желатину Трупанблау, растворенного в сыворотке, за сутки практически равна нулю; такой же крепости раствор краски в рингере диффундирует за сутки совершенно ясно на 1—2 миллиметра.

При экспериментальной цынге морских свинок И в а б у х и (Iwabuchi) в 1922 г. нашел уменьшение содержания белков в крови. При неполном голодании гидремичность в крови, геср. уменьшение содержания белка, как известно, также имеет место.

Если эти факты и делают предположение о роли уменьшения белка в процессе ускорения выхода краски из крови вполне правдоподобным, то отчасти против него говорит отмеченная выше независимость ускорения выхода краски от глубины и скорости исхудания.

Возможно и другое, предположение относительно роли в отмеченном явлении желез внутренней секреции. В результате голодания,

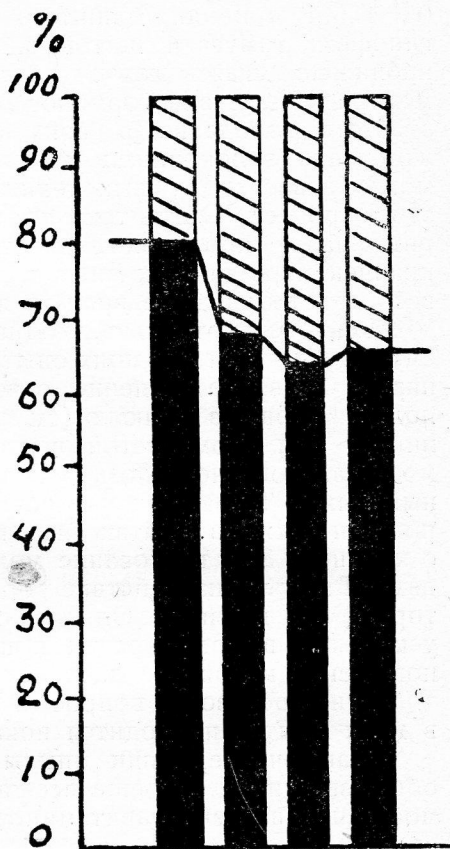


Диаграмма I. I столбец—вес, II—недоедание, III—вес + морковь, IV—вес.

как у человека (Штефко), так и у животных [Моро (Мого)] описаны резкие патолого-анатомические изменения эндокринных желез регрессивного порядка. Штефко считает возможным, на основании своего материала, трактовать голодание, как состояние, осложненное плюригландулярной недостаточностью. С другой стороны Тангль (H. Tangl) приводит данные о тормозящем действии гормонов яичка, гипофиза, тимуса и щитов. железы на скорость ухода Trypanblau из крови. Не касаясь механизма этого влияния (автор видит его в вазомоторном действии гормонов), можно предполагать, что если в результате голодания в моих опытах имели место деструктивные изменения эндокринных желез, то ускорение выхода краски легко могло зависеть от выпадения тормозящего действия гормонов на этот процесс. Опять-таки против этой возможности могла бы говорить малая продолжительность голодания в моих опытах, но, по крайней мере для тех опытов, где имела место значительная потеря веса, это возражение вряд-ли является существенным.

Можно еще отметить, что (аналогично клиническим наблюдениям — см. у Пашутина) в моих опытах с цынгой нередко отмечалось очень низкое кровяное давление, о чем можно было судить по медленной подаче крови в канюлю (см. выше). Возможно, что могущий возникать при этом застой в капиллярах увеличивал их проницаемость аналогично венозной гиперемии (Кузнецовский). Ускоренный выход Trypanblau из крови при понижении кровяного давления показан также в опытах Фаркаса и Тангля (Farkas и H. Tangl) с холином. Это толкование можно было-бы сопоставить и со взглядами Тангля на действие гормонов на выход краски через вазомоторные их влияния. Однако, с этой точки зрения остается неясным ускорение выхода краски при недоедании, при котором заметного понижения кровяного давления не отмечалось.

Таким образом, вопрос о причине ускорения выхода краски в моих опытах приходится пока оставить открытым.

В заключение, наши опыты лишний раз заставляют подчеркнуть общеизвестную, но еще все-таки не всегда учитываемую необходимость при изучении авитаминозов считаться с осложняющим картину недоеданием.

Выводы

1. Колориметрическое исследование скорости исчезания Trypanblau из крови у нормальных и цынготных морских свинок позволяет установить, что при цынге скорость исчезания краски из крови по сравнению с нормой повышена.

2. Это явление не удается поставить в прямую связь с тяжестью патолого-анатомических симптомов цынки и с глубиной потери веса.

3. Ускорение выхода краски из крови не специфично для С-авитаминоза, а связано с сопутствующим ему недоеданием; при простом недоедании скорость ухода краски из крови также повышена.

Поступило в редакцию
в июне 1930 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aschoff. Цит. по Черкесу. — 2. Berg, R. Die Vitamine, Leipzig, 1927. — 3. Bennhold. Klin. Woch. N. 2, S. 142, 1930 рефер. — 4. Holst и Frölich. Zeit. f. Hygiene. Bd. 72. S. 1. 1: 12. — 5. Iwabuchi. Zeit. f. d. ges. exp. Med. Bd. 30, S. 65, 1922. — 6. Пашутин. „Курс общей экспер. патол.“ т. II, СПб, 1902. — 7. Черкес. „Витамины“, Ленинград, 1929. — 8. Kusnetzowsky. Zeit. f. d. ges. exper. Med. Bd. 44, 1925, и Bd. 56, S. 85, 1927. — 9. G. Farkas и H. Tangl. Bioch. Zeit. Bd. 182, S. 406, 1927. — 10. H. Tangl. Bioch. Zeitschr. Bd. 182, S. 411, 1927. — 11. Моро. Цит. по Штефко. — 12. Штефко. Русск. клиника, т. 3, стр. 147, 1925.

ÜBER DEN AUSTRITT DES TRYPANBLAUS AUS DEN GEFÄßEN BEI EXPERIMENTELLEM SKORBUT UND UNTERERNÄHRUNG.

Von *P. N. Wesselkin*

Aus der Abteilung für experimentelle Pathologie des Wissenschaftlichen Instituts
Leshaft. Vorstand: Prof.—Dr. N. W. Wesselkin

1) Die kolorimetrische Untersuchung der Geschwindigkeit des Verschwindens des Trypanblaus aus dem Blut bei normalen und skorbutischen Meerschweinchen erlaubt festzustellen, dass beim Skorbut die Geschwindigkeit des Verschwindens des Farbstoffes aus dem Blut im Vergleiche mit der Norm gesteigert ist.

2) Diese Erscheinung gelingt es nicht in den unmittelbaren Zusammenhang mit der Schwere der pathologisch-anatomischen Symptome des Skorbuts und mit dem Grade des Gewichtsverlustes zu stellen.

3) Die Beschleunigung des Farbstoffaustritts aus dem Blute ist nicht für die C.-Avitaminose charakteristisch, sondern mit der sie begleitenden Unterernährung verbunden: bei einfacher Unterernährung ist die Geschwindigkeit des Farbstoffaustritts aus dem Blute gleichfalls gesteigert.

О СОСУДОДВИГАТЕЛЯХ ЛЕГКИХ ЛЯГУШКИ

Ю. П. Федотов

Из кафедры физиологии Астраханского государственного медицинского института.
Зав. кафедрой—проф. В. В. Петровский

Изучение вазомоторов легких имеет большую историю. Для исследования этого вопроса применялись различные методы. Накопленный большой экспериментальный материал очень противоречив. Если можно считать выясненным, что сосуды легких обладают нервами, регулирующими их просвет, то в вопросе о характере этой иннервации, об участии в иннервации *vagus*'а и *sympathicus*'а и роли каждого из этих нервов противоречий так много, что на основании ознакомления с литературой совершенно нельзя прийти к какому-нибудь определенному выводу.

Ряд работ, проведенных с простой визуальной регистрацией кровенаполнения легких или вытекания крови из надреза их ткани уже дает указание на существование в легких вазомоторов [Шифф, Вюльпиан (8), Броун-Секар (7), Бокай (2) (Schiff, Vulpian, Brown-Sequard, Bokai)]. Другая серия работ объединяется в методическом отношении тем, что опыты здесь ставятся с объективной регистрацией состояния сосудов (кровеное давление, плетизмография и др.), но постановка их при полном сохранении всего кровообращения дает простор для пассивных изменений легочного кровообращения, в результате изменений, наступающих в большом круге. Отличить эти изменения от активных представляется нередко очень трудным [Баду, Лихтгейм, Брэдфорд и Дин, Вуд, Франсуа-Франк (3), Нольф и Плюмье (2), Анрик (3), Вебер (1), Роом (2), Тигерштедт (3), Кнолль (3), Хофмольк, Цунц (2) (Badoud, Lichtheim, Bradford a. Dean, Wood, Francois-Franck, Nolf и Plumier, Henriques, Weber, Room, Tigerstedt, Knoll, Hofmolk, Zuntz) и др. Опыты с сосудами изолированных легких облегчают возможность прямого наблюдения активных изменений просвета сосудов под влиянием нервов, но здесь всегда приходится считаться с возможностью быстрого отмирания нервов в течение опыта [Гаваццани (3), Броди и Диксон, Пик и Бэр, Трайб (4), Березин (5), Лебланк и де Линдван Вингаарден (6) (Gavazzani, Brodie a. Dixon, Pick и Baehr, Tribe, Le Blanc и de Lind van Wyngaarden)]].

Изучению легочных вазомоторов у хладнокровных животных посвящено значительное количество работ. Куврер (7) (Cuveur) пользуясь микроскопией легочных сосудов у лягушки, наблюдал полный их спазм при раздражении *vago-sympathicus*'а. Сердечная веточка этого нерва перерезалась. Арто и Бютт (8) (Artaud и Butte) нашли на лягушках, что перерезка *vago-sympathicus*'а дает гиперемиию одностороннего легкого, и что, следовательно, через этот нерв идут

сосудосуживатели к легким. К р о г (9) (Krogh) пришел к выводу, что *vagus* у черепах содержит вазоконстрикторы для легких. М а ш и м а (4) (Mashima) на черепахе нашел, что *vagus* при раздражении суживает сосуды легких до полного спазма. Раздражение симпатического нерва не давало эффекта. Л ю к х а р д и К а р л ь с о н (10) (Luckhard и Carlson) на лягушках и черепахах видели от раздражения блуждающего нерва до соединения его с волокнами симпатического—сужение; раздражение симпатического нерва не давало сужения. П е т р о в с к и й (11) на лягушках пришел к выводу, употребляя нейротропные вещества, что *sympathicus* является преимущественно сосудорасширителем, *vagus*—судосуживателем. Э р и с м а н и М а л о в (12) эти данные подтвердили.

Цель наших опытов—попытаться выяснить характер действия на легочные сосуды симпатического нерва и волокон блуждающего нерва, идущих из продолговатого мозга. У лягушки веточки симпатического нерва присоединяются к блуждающему нерву в области *gangl. nodosum vagi*, отходя от верхнего симпатического узла. Для получения чистого эффекта от блуждающего нерва раздражался продолговатый мозг или самый блуждающий нерв при выходе из спинного мозга внутри позвоночного канала; весь головной и спинной мозг удалялись. Отпрепарованная верхняя часть пограничного ствола симпатического нерва раздражалась выше I спинального нерва, или между I и II нервами (за I нерв принимается *n. hypoglossus*). Для раздражения применялся санный аппарат Dubois-Raymond'a с обыкновенным молоточковым прерывателем, 10 000 оборотов во вторичной обмотке. Источник тока—4-х вольтовый аккумулятор. Электроды—платиновые с межполюсным расстоянием 2—3 мм. В некоторых случаях (недостаток аккумуляторов) ток брался из городской осветительной сети переменного тока через ламповый реостат.

Трансфузия жидкости Рингера через сосуды производилась так, как это указано в работе Петровского (11), с той только разницей, что не употреблялась отводящая канюля, и в работу шло только одно легкое. В результате довольно кропотливой препаровки готовился препарат, в котором изолированное легкое оставалось при помощи *vago-sympathicus*'а связанным с кусочком вскрытого позвоночника, заключающего продолговатый мозг, или имеющего на своих поперечных отростках отпрепарованный пограничный ствол симпатического нерва. В опытах с раздражением *vago-sympathicus*'а у изолированного легкого оставался только этот нерв, перерезанный ниже *gangl. nodosum*. Протекание жидкости Рингера через сосуды определялось счетом капель, стекающих с пятиугольной стеклянной пластинки, поддерживающей препарат.

Раздражение общего ствола *vago-sympathicus*'а

Опыты были проведены в августе, сентябре 1928 года и в конце сентября, октябре и ноябре 1929 г. на 23 лягушках (*t. esculenta*). Всего было сделано 86 раздражений.

Во всех случаях, кроме одного, где раздражение нерва дало расширение сосудов, наступало сужение сосудов более или менее сильное в зависимости от силы тока и состояния препарата. Сужение сосудов начиналось в первые же 10—15 секунд после начала раздражения, достигало максимума обычно в первую же минуту; раздражения в течение 15 секунд было уже достаточно, чтобы вызвать сужение на несколько минут. Нередко сосуды сокращались почти до полного спазма. После возврата сосудов к нормальному тону во многих

случаях наступало последовательное их расширение. В опытах с длительным раздражением (2—3—5 минут) сужение развивалось, как

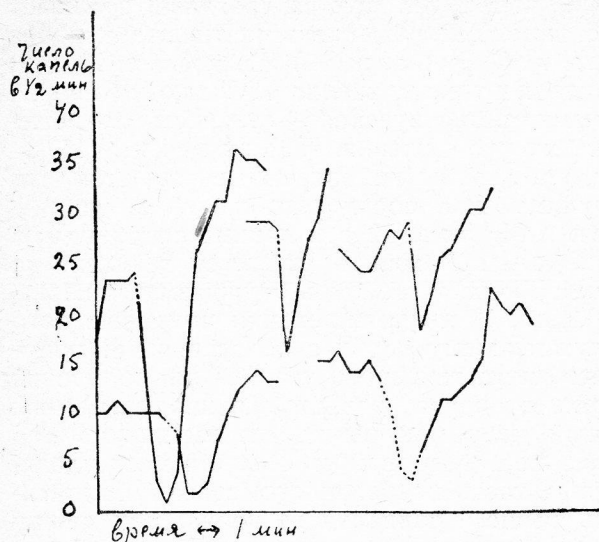


Рис. 1. Раздражение vago-sympathicus'a: кривые изменений протекания жидкости Ringer'a через сосуды; время раздражения нерва отмечено пунктиром.

правило, только в течение 1—2 минут, а потом, несмотря на продолжающееся раздражение, степень сужения уменьшалась, иногда наступал полный возврат к норме или даже расширение сосудов. Последовательное расширение (после прекращения раздражения) в опытах с длительным раздражением (2—5 минут) получалось чаще и было в общем сильнее, чем в опытах с 15—30" раздражением. Сезонные изменения довольно ясно выражены и заключаются в том, что с наступлением

холодного времени сосудосуживающая реакция получалась более слабой, а последовательное расширение относительно усиливалось.

Надо отметить, что в подобных же опытах, поставленных во второй половине зимы и не относящихся непосредственно к этой работе, пришлось наблюдать несколько случаев прямого расширяющего действия vago-sympathicus'a на сосуды (рис. 1).

Раздражение симпатического нерва

Опыты поставлены в январе, конце сентября, октябре и ноябре 1929 г. на 35 лягушках. На 11 лягушках никакого эффекта не получилось (не исключены и повреждения нервов при препаровке в части случаев), на остальных 24 наблюдалась реакция нескольких типов:

- расширение,
- расширение с кратковременным небольшим сужением в начале,
- начальное сужение равно расширению,
- сужение преобладает, но расширение еще есть,
- сужение.

Общее количество раздражений — 84 распределяется так:

Расширение	39 случаев
Сужение	34 случая
Смешанная реакция	11 случаев

Если распределить животных по характеру реакции легочных сосудов, мы получаем:

сосудорасширительная реакция . .	10 лягушек
сосудосуживающая реакция	5 "
смешанная реакция	9 "

Из приведенных данных видно, что чаще мы имеем расширение сосудов. Приводимые кривые показывают, что сосудорасширяющая реакция преобладает и по своей величине.

Развитие сосудистой реакции при раздражении симпатического нерва происходит гораздо медленнее, чем мы это видели при раздражении *vago-sympathicus*'а. Изменение оттока трансфузионной жидкости в большинстве становится ясно заметным только на 2-й минуте, а в некоторых случаях даже на 3-й минуте после начала раздражения. Длительность раздражения в этих опытах, обычно, 2—3—5 минут. В 16 случаях, что составит 19% к общему количеству произведенных раздражений, после того как сосуды с прекращением раздражения начинают сокращаться, приходя к норме, спонтанно в виде волны наступает вновь расширение сосудов на 1—2 минуты. В слу-

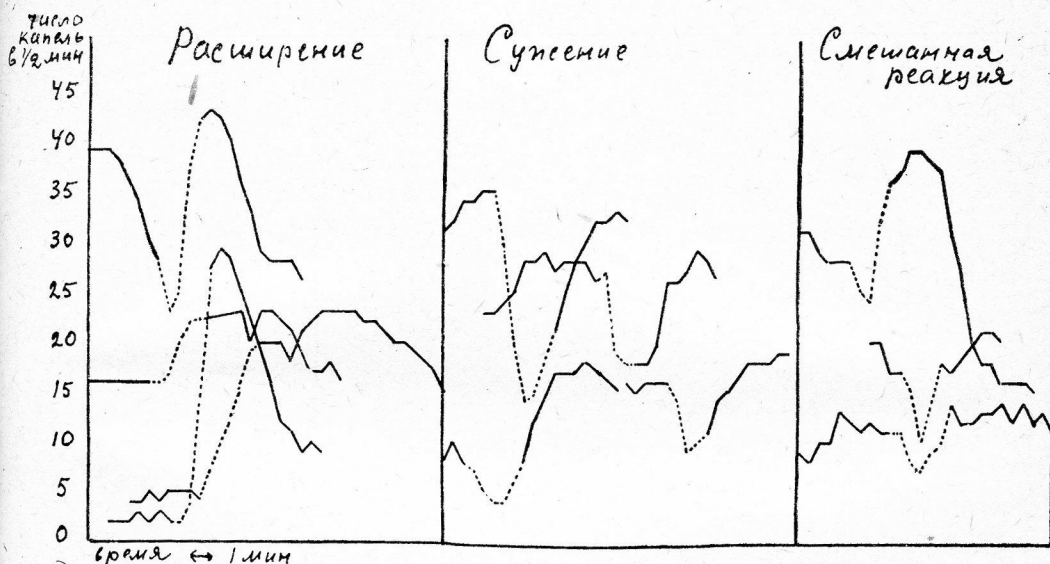


Рис. 2. Раздражение симпатического нерва; кривые изменений протекания жидкости Ringer'a через сосуды; время раздражения нерва отмечено пунктиром.

чаях сосудосуживающей реакции избыточный возврат к норме, т. е. последовательное расширение сосудов наступало гораздо реже, чем в опытах с *vago-sympathicus*'ом; оно наблюдалось лишь в единичных случаях.

Сезонные колебания заметны и здесь. От осени к зиме и в течение зимы сосудосуживающая реакция получается все слабее и реже (рис. 2).

Раздражение „чистого“ блуждающего нерва (продолговатого мозга)

Опыты проведены в конце сентября, октябре и ноябре 1929 г. на 38 лягушках.

У 2 животных совсем не было эффекта. Реакция в остальных случаях была различной:

расширение сосудов	на 9 лягушках
сужение сосудов	„ 10 „
смешанная реакция ¹	„ 17 „

¹ В эту графу отнесены животные, у которых при разных раздражениях получалось то сужение, то расширение сосудов.

Если распределить подобным же образом общее количество раздражений продолговатого мозга, которых было 116, мы получим:

расширение	42 случая
сужение	65 "
смешан. реак. ¹	9 "

Величина сосудосуживающей реакции, как видно из кривых, значительно превосходит величину получавшегося расширения сосудов. Последовательное расширение встречается, но не так часто, как при

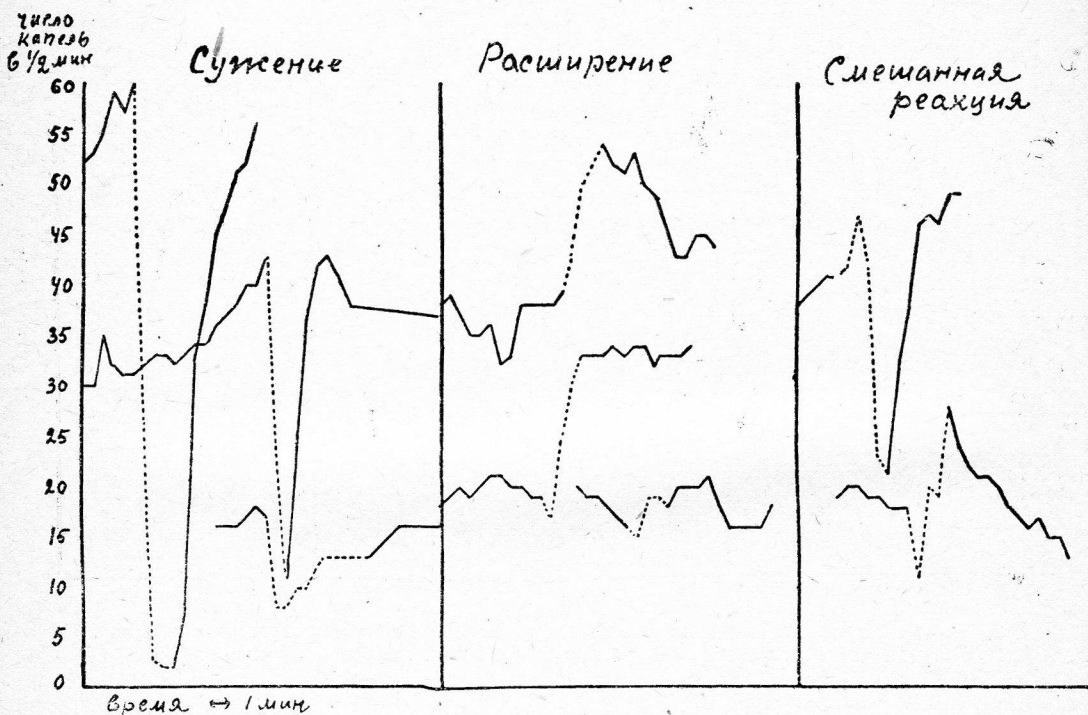


Рис. 3. Раздражение „чистого“ блуждающего нерва (продолговатого мозга); кривые изменений протекания жидкости Ringer'a через сосуды; время раздражения нерва отмечено пунктиром.

раздражении смешанного ствола блуждающего и симпатического нервов (рис. 3). При раздражении „чистого vagus'a“, не в пример опытам с симпатическим нервом, ясно намечаются некоторые условия, определяющие получение той или другой реакции. Расширение получалось при раздражениях слабой силы, увеличение силы тока почти всегда давало возможность получить сужение. Иногда последовательное применение ряда усиливающихся раздражений давало переход от расширения сосудов к сужению через смешанную реакцию. Во вторых, ясна тенденция в течение опыта, особенно длительного, к переходу сосудосуживающей реакции в сосудорасширяющую. Наконец с ясностью выступает значение сезонных изменений: свежие лягушки конца сентября и первой половины октября давали преимущественно сужение сосудов, к концу же ноября чаще стало встре-

¹ В эту графу отнесены случаи, когда во время одного и того же раздражения получалось и расширение и сужение в той или другой последовательности.

чаться расширение. В опытах второй половины зимы, правда не относящихся к этой работе, сосудосуживающая реакция сосудов при раздражении продолговатого мозга была редкостью.

Таким образом из приведенного материала следует, что блуждающий нерв является преимущественно сосудосуживателем, а симпатический — сосудорасширителем, однако каждый из этих нервов обладает в значительной мере обеими функциями.

Химическое раздражение нервов

Кроме раздражения током были применены химические раздражители: никотин для симпатического нерва (0,5%) и NaCl для блуждающего нерва (каменная соль, или порошкообразный NaCl). Никотин наносился смоченным ватным шариком на I и II симпатические узлы. Поваренная соль накладывалась на корешок блуждающего нерва внутри вскрытого позвоночного канала. С раздражением симпатического нерва никотином поставлено 26 опытов, из них в 5 случаях реакции сосудов совсем не было. Остальные 21 опыта распределяются так:

расширение сосудов	19 опытов
сужение „	2 опыта

Раздражений блуждающего нерва хлористым натром было 15. В 8 из них не было реакции, из остальных 7:

расширение сосудов	в 3 случаях
сужение „	3 „
смешанная реакция	1 случае

Значительное количество неудавшихся опытов, где раздражение не давало никакого эффекта, зависит, очевидно, от того, что эта часть работы шла во второй половине января и феврале, когда раздражение нервов электрическим током также часто не давало никакого результата. Эта группа опытов также дает указание, что тот и другой компоненты vago-sympathicus'a обладают каждый способностью и расширять и сокращать сосуды. Химические раздражения являются контролем к раздражению током, которое всегда связано с некоторой опасностью затекания тока на соседние части.

При рассмотрении изложенного выше материала опытов заслуживает внимания реакция, получаемая от раздражения симпатического нерва, с точки зрения сравнения ее с теми изменениями просвета сосудов, которые развиваются при пропускании через них растворов адреналина. Наша лаборатория располагает довольно значительным материалом о действии адреналина на сосуды легких лягушки (опыты, опубликованные В. В. Петровским; (11) мои опыты, поставленные с разными целями). Адреналин действует преимущественно, как сосудорасширитель, но встречаются и случаи сужения сосудов. Очень часто получается характерное начальное кратковременное сужение сосудов. Нередко наблюдается расширение сосудов в „фазе выхода яда“, — расширение, которое прерывает на время начавшийся уже возврат сосудов к норме при отмывании адреналина чистым раствором Рингера.

Все те же элементы мы имеем и при сосудистой реакции от раздражения симпатического нерва. При длительных раздражениях 3—5 мин. сходство реакций особенно велико. Таким образом наши данные говорят целиком в пользу действия адреналина на симпатический нерв и в этом отношении находятся в полном противоречии

с результатами работы Люкгарта и Карльсона (10), проведенной на легких черепах и лягушек. Эти авторы видели от адреналина сужение сосудов, в то время как раздражение симпатического нерва не давало сужения. Сужение сосудов получалось от раздражения блуждающего нерва, откуда они делают вывод, что в сосудах легких адреналин действует на парасимпатические нервы.

Качественно различный эффект, получаемый при раздражении одного и того же нерва, может быть понятным, если предположить существование в его составе нервных волокон различных функций. Но возможны и другие объяснения. На основе учения о парабиозе Введенского можно допустить, что один и тот же нерв в результате различных его состояний и различного характера раздражений может оказывать и возбуждающее и тормозящее действие.

Ряд физиологических фактов, указывающих на большую сложность работы периферического нервного аппарата вегетативных органов, побуждает некоторых исследователей приписать определяющую роль нервным клеткам, заложенным в органах. Так Брекер и Кюммель (13) (Braecker и Kümmel) нашли, что, как „чистый vagus“ так и *vago-sympathicus* на собаках оказывают одинаковое и весьма непостоянное действие на бронхи: расширение, расширение и сужение, сужение. Основываясь на гистологических данных о существовании нервных клеток в стенках бронхов, они считают, что раздражение каждого из нервов влияет на этот периферический нервноклеточный аппарат, а не на мышцы непосредственно. В зависимости от состояния этих периферических нервов получается, по их мнению, тот или другой эффект. Однако, в отношении сосудов недостает гистологических данных о существовании периферического нервноклеточного аппарата. Гистологические исследования Леонтовича (14), признающего существование *plexus autonomicus perifericus*, аналогичного сплетения Мейснера и Ауэрбаха в кишках, противостоят слишком большому количеству отрицательных данных. Поэтому для представлений, изложенных выше по отношению сосудов, отсутствует морфологическая база.

Хотя в материале нашей работы и нет данных, говорящих прямо в пользу того или другого воззрения, все же приходится остановиться на более твердой почве представления о существовании волокон с различными функциями. В этом еще больше оснований благодаря тому, что в других сосудистых областях, хотя бы например, плавающей перепонке лягушки, доказано существование совершенно раздельно идущих сосудорасширителей и сосудосуживателей.

Заслуживает внимания еще тот факт, что раздражение общего ствола *n-vi vago-sympathici* почти без исключений дает сужение, в то время как раздражение симпатического нерва или „чистого vagus'a“ могут давать и ту и другую реакцию. Таким образом, как будто действие смешанного нерва не является алгебраической суммой действий его компонентов. Возможно, что здесь мы имеем такое расхождение в результате чисто методических причин, а именно: при раздражении корешка *vagus'a* или симпатического нерва, нежных и тонких образований, сосудодвигательные волокна повреждаются в них больше, чем укрытые в толстом стволе *vago-sympathicus'a*. А так как сосудосуживатели более лабильны и скорее теряют возбудимость, то мы и имеем в первом случае большее проявление сосудорасширяющей функции. Но возможно, что в основе этого явления лежит влияние возбуждения одного нерва на состояние другого, благодаря чему одновременное раздражение их может дать нечто отличное от суммы

их раздельных действий. Факты такого рода взаимодействия антагонистических вегетативных нервов указаны Зубковым (15), Сперанской-Степановой (16).

Сравнение наших результатов с литературными данными приводит к заключению, что в части, касающейся действия общего ствола vago-sympathicus'a на легочные сосуды у хладнокровных животных, существует единогласие: у всех получалось сужение сосудов от его раздражения. Опыты с раздельным раздражением „чистого vagus'a“ и симпатического нерва ставили кроме нас на хладнокровных животных Люкгардт и Карльсон.

Относительно характера действия симпатического нерва из цитаты, по которой мы знакомы с работой, нельзя ничего узнать. „Чистый vagus“ в их опытах был исключительно сосудосуживателем; у нас обнаруживалось также и расширяющее его действие. Совершенно расходятся наши выводы о точке приложения действия адреналина.

Выводы

1. Сосудодвигатели к легким у лягушки идут в блуждающем нерве из продолговатого мозга и в стволе симпатического нерва, откуда переходят в ствол n-vi vagi.
2. Раздражение смешанного vago-sympathicus'a дает, почти без исключений, сужение легочных сосудов.
3. Сосудодвигатели, выходящие из продолговатого мозга, способны давать как расширение, так и сужение сосудов. Преобладает сосудо-суживающее действие.
4. Симпатический нерв также вызывает и сужение и расширение легочных сосудов. Преобладает сосудорасширяющее действие.
5. Действие адреналина на сосуды легких весьма сходно с действием симпатического нерва.

Поступило в редакцию

5 апреля 1931 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weber. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1910.—Room. Pflüg. Arch. Bd. 204, H. 2/3, 1924.—3. Tigerstedt. Ergebnisse der Physiol. 1903.—4. Tigerstedt. Physiol. des Kreislaufs. Bd. IV. 1924.—5. Березин. Русский врач. 1914.—6. Le Blanc u. de Lind van Wyngaarden. Pflüg. Arch. Bd. 204, H. 5/6. 1924.—7. Couvereur. Comptes r. de la soc. de biol. 1889, p. 731.—8. Artaud et Butte. Comptes r. de la soc. de biol. 1890, p. 12.—9. Krogh. Zentralbl. f. Physiol. Bd. XX, № 24, 1906.—10. Luckhardt u. Carlson. Цитир. по Langley. Автономн. нервн. сист. 1925.—11. Петровский. Журнал Эксп. биол. и медиц. № 7.—12. Эрисман и Малов. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 136. H. 3/4 1928.—13. Браеускер и Kimmel—Pflüg. Arch. Bd. 218. H. 3/4. 1928.—14. Леонтович.—Журнал Экспер. биолог. и медиц. 1926, № 9.—15. Зубков. Труды III Съезда физиологов, стр. 70.—16. Сперанская-Степанова. Арх. биол. наук. 1928, № 1.

ÜBER DIE VASOMOTOREN DER LUNGEN DES FROSCHES

Von J. P. Fedotoff, Assistent

Aus dem Institut für Physiologie des Astrachanschen Staatlichen Medizinischen Instituts.
(Vorstand: Dozent W. W. Petrowski)

Auf isolierten Froschlungen (*Rana esculenta*) sind bei der Durchleitung Ringerscher Flüssigkeit durch die Gefäße Experimente mit der Reizung des gemeinsamen Stamms des Vago-sympathicus, des Stamms des Sym-

pathicus am Niveau des 1. Knotens, oder zwischen dem 1 und 2. Knoten und des „reinen“ Vagus bei seinem Austritt aus der Medulla oblongata, d. h. vor der Vereinigung mit den sympathischen Fasern angestellt. Die Reizung des Vago-sympathicus gab fast ausnahmslos eine starke Verengung der Lungengefäße, die oft einen völligen Spasmus erreichte. Die Reizung des sympathischen Nerven erzeugte eine Erweiterung der Gefäße, eine Verengung und eine Kombination dieser Reaktionen. In den Fällen gemischter Reaktion ging die Verengung der Gefäße stets der Erweiterung voraus. Die Erweiterung der Gefäße kam öfter vor und übertraf in der Intensität die gefäßverengernde Reaktion. Die Reizung des „reinen“ Vagus gab auch in den einen Fällen eine Verengung, in den anderen eine Erweiterung der Gefäße. Die vasokonstriktorische Reaktion wog deutlich vor. Somit führen sowohl der Vagus als auch der Sympathicus beide gleichfalls gefäßerweiternde und gefäßverengernde Fasern den Lungen zu.

Deutlich wahrnehmbare Jahreszeitschwankungen laufen darauf hinaus, dass vom Herbst zum Frühling während der Winterung der Frösche im Laboratorium die Vasokonstriktoren immer schwächer wirken, und in den Vordergrund die Wirkung der Vasodilatoren tritt.

Die Wirkung des sympathischen Nerven fällt sogar in Einzelheiten mit der Wirkung des Adrenalins zusammen.

О КОЛИЧЕСТВЕННЫХ СООТНОШЕНИЯХ МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ В ПОТЕ И БЕЛКА В МОЧЕ ПРИ МЫШЕЧНОЙ РАБОТЕ ¹

А. Ф. Корякина и А. Н. Крестовников

Физиологическая лаборатория Государственного института физического образования
им. П. Ф. Лесгафта. Зав.—проф. А. Н. Крестовников

На основании исследований Гилла, Лонга и Лэптона известно, что количество молочной кислоты в мышцах во время максимального мышечного напряжения, длящегося не более 1 минуты, может достигать 130 г., причем часть этой кислоты диффундирует в кровь, а часть претерпевает обратное восстановление в гликоген. В крови при максимальном мышечном напряжении находится от 120 до 200 мг% молочной кислоты, т. е. абсолютное количество ее в крови может достигать 6—10 гм. Если же мышечное напряжение длится весьма долго, напр. 2½ ч., как например при марафонском беге на 42 км, то количество молочной кислоты в крови немногим превышает ее содержание при покое: 19,4—36,3 мг [Шенке и Кремер (Schenke und Craemer)] при 42,2 км. вместо 8—25 мг при покое.

Вопросу о ликвидации молочной кислоты в организме посвящено не мало работ. Для объяснения ликвидации молочной кислоты при мышечной деятельности предложены теории „кислородного запроса“, „кислородной задолженности“, ибо сжечь в короткое время громадные количества молочной кислоты организм не в состоянии и ликвидация молочной кислоты идет постепенно, причем наибольшая работа при этом падает на сердце и дыхательный аппарат.

Исследованиями Снаппера и Грюнбаума (Snapper u. Grünbaum), произведенными в прошлом году над некоторыми участниками Амстердамской олимпиады в 1928 г., доказано, что значительные количества молочной кислоты при мышечной работе могут выводиться через потовые железы и таким образом ускорить ликвидацию образовавшейся молочной кислоты в крови.

Поводом к исследованию пота на молочную кислоту у Снаппера и Грюнбаума явилось то обстоятельство, что ими во время Амстердамской олимпиады было предпринято обследование мочи на содержание молочной кислоты у футболистов, чтобы выяснить выделение молочной кислоты при спорте, причем оказалось, что количество молочной кислоты в моче в жаркие дни было меньше, чем в холодные (из 55 обследованных игроков в жаркие дни только у 6 количество молочной кислоты было выше 60 мг и в 16 случаях из 32 обследованных в холодную погоду). Это заставило их предположить, что молочная кислота покидает организм каким то иным путем. Ими было предположено, что таким путем являются потовые железы. И

¹ Доложено на 126 засед. О-ва рос. физиол. им. И. М. Сеченова. 17/X 1929 г.

действительно, исследование пота у футболистов, у которых мышечное напряжение длится в течение $1\frac{1}{2}$ ч. с промежутком в 15 минут, на молочную кислоту показало, что в среднем (на майку) через потовые железы выделяется 468 мг молочной кислоты и 846 мг хлора.

Дальше ими было проведено наблюдение над содержанием молочной кислоты в поте и моче у гребцов (2000 м — продолжительность $6\frac{1}{2}$ — 8 минут, количество молочной кислоты (на майку) в среднем 97,5 и 84 мг хлора), у бегунов (10 км — длительность 30'18" — ас. last. (в майке) — 220 — 440 мг и 616 — 817 мг хлора). Что же касается содержания молочной кислоты в моче, то у бегунов на 10 000 м оказалось 5 мг, у гребцов 20 — 60 мг и только в одном случае 1000 мг, у марафонцев 10 — 20 мг на 5000 м — продолжительность бега 19'17" — 2 — 58 мг, у пловцов на 400 м (продолжительность 5') свыше 60 мг, на 1500 м (20') — 52 мг. Данные содержания молочной кислоты в моче подтвердили наблюдения Гилла, установившего, что там, где требуется скорый регуляторный механизм, молочная кислота выделяется с мочей (при кратковременных максимальных мышечных напряжениях) и наоборот — при длительных напряжениях количество молочной кислоты незначительно или даже почти отсутствует.

На основании этих исследований Снаппер и Грюнбаум высказывают мысль, что кожа по отношению к молочной кислоте является секреторным органом.

Нам еще в прошлом году, в сентябре месяце, независимо от Снаппера и Грюнбаума, пришла мысль исследовать пот на содержание молочной кислоты у бегунов — участников 24 км пробега между ст. Александровская и Ленинградом, так как факт малого количества молочной кислоты в крови при длинных дистанциях как то не укладывался в наших мыслях и оставался непонятным.

Для собирания пота была применена методика, которой пользовались Снаппер и Грюнбаум. Участникам соревнования дается чисто вымытая простерилизованная майка. Перед надеванием майки рекомендуется тщательное обтирание туловища мокрым полотенцем. По окончании соревнования снятой майкой вытирается лицо, туловище. Майку кладут в сосуд с $1\frac{1}{2}$ л дистиллированной воды и оставляют на холоду в течение 24 часов. Затем тщательно перемешивают, вынимают и выжимают майку и только после этого берется нужное количество полученной разбавленной потовой жидкости. Молочная кислота нами определялась колориметрическим путем по способу Dische-Laszlo в модификации Черкасова и Шевеловой, разработанной в нашей лаборатории; хлориды определялись по Фолхарду.

Данные прошлого года (10 наблюдений) подтвердили открытый Снаппером и Грюнбаумом при мышечной работе факт — присутствие молочной кислоты в поте, причем в среднем (на майку) нами было определено 1765 мг молочной кислоты (колебания от 900 до 2700). Эти данные сопоставили с количеством белка в моче. Оказалось, что чем больше молочной кислоты в поте, тем меньше белка в моче и наоборот, чем меньше молочной кислоты в поте, тем больше белка в моче. Кроме того у одного из участников длинных пробега (Н) в течение нескольких лет наблюдали после пробега всегда в моче большое количество эритроцитов и белка. Нами было высказано предположение, не стоит ли это в связи с недостаточной деятельностью потовых желез. Из опроса выяснилось, что потовые железы у него почти не работают. Далее нам были известны наблюдения над деятельностью почек в лаборатории проф. Л. А. Орбели (не

опубликованы) после введения молочной кислоты, причем в результате быстрого введения молочной кислоты наблюдалось появление белка и гемоглобинурия.

Кроме того, ведя наблюдения над физкультурниками уже в течение 5 лет и исследуя при всяком соревновании мочу на белок, мы могли видеть, что количество белка в моче может в некоторых случаях достигать до 10‰.

Что касается объяснения появления белка в моче, то несмотря на большое количество наблюдений в этой области, кроме Фишера (М. Fischer), никто еще не дал обоснования появлению белка в моче. М. Фишер, исходя из своей общей теории о связывании воды тканями в присутствии кислот, случаи нахождения белка у спортсменов баскетболистов объяснил образованием молочной кислоты и ее воздействием на почечную ткань.

Все это вместе взятое заставило нас предпринять данное исследование.

В течение этого года нами были произведены следующие наблюдения над содержанием молочной кислоты в поте и белка в моче над школьниками старших классов при игре в баскетбол (16—17 л.), над участниками 3-км бега, над участниками 13¹/₂, 28-км бега, над участниками 144 км велогонки и над футболистами (студентами ГИФО).

ТАБЛИЦА 1

Время исследования.	Характер соревнования.	Продолжительность соревнования.	Пол участников.	Число случаев.	Количество в поте		Количество белка в ‰
					Молочн. кисл.	Хлора в мг	
30/IX-28	Бег на 24 км.	1h43'01,3''	м	10	1765	—	0,43‰
8/IX-29	" " 13 ¹ / ₂ "	55' 48,2''	"	11	797	538	1,56‰
22/IX-29	" " 28 "	2h05'34''	"	24	1156	415,4	0,51‰
11/VIII-29	Велогонки на 144 км.	6h00'27,5''	"	9	700	328	
6/IX — 8/X-29	Футбол	1h30'	"	57	403	409	в 11 сл. из 57 от следов до 0,1‰
27/III — 24-IV-29	Баскетбол	40'	ж	19	1185	—	сл. 0,25% (в 8 сл. из 19) 0,55‰
8/IX-29	Бег на 3 км.	16' 09, 4''	"	9	678	361	

Как видно из таблицы, наши данные в отношении молочной кислоты подтверждают данные Снаппера и Грюнбаума. Наблюдающиеся несколько меньшие величины содержания молочной кислоты в поте у футболистов мы ставим в связь с тем, что наблюдения над футболом ставили на студентах, а не над первоклассными командами, какими явились команды на Амстердамской олимпиаде, где темп игры, судя по наблюдениям над посетившими СССР урагуайцами, весьма высок. Кроме того свои наблюдения мы провели главным образом в сентябре и октябре мес., когда уже сказывается влияние внешней температуры на взаимоотношение работы между почками и потовыми железами, в сторону большой нагрузки на почки.

В отношении хлоридов у нас также наблюдается расхождение с данными Снаппера и Грюнбаума.

Что касается появления белка в моче и его количественного содержания, то бросается в глаза прежде всего следующее различие: белок (в громадном большинстве случаев) встречается при беге и

почти отсутствует при спортивных играх, как футбол и баскетбол, и полностью отсутствует после 144 км велогонки; в количественном отношении белок при беге достигал у нас до 6—7‰; при играх выше 0,2—0,25% не было. Кроме того наблюдения д-ров Гана и Данилова (сотрудников нашей лаборатории) над изменениями в моче при спортивных играх: футболе, баскетболе, волейболе и хоккее также дают указание на небольшие количества белка в моче. Снаппер и Грюнбаум в моче футболистов наблюдали только весьма ничтожные следы белка.

Следовательно, если сопоставить данные колебания количества белка с данными выведенной потом молочной кислоты, при различных видах спорта, то должны сказать, что какой-либо зависимости между выведенной потом молочной кислотой и белком в моче не наблюдается.

Но так как характер мышечной деятельности при беге и спортивных играх различен, а именно, при беге мы имеем непрерывную деятельность, при играх мышечное напряжение чередуется отдыхом, то сопоставлять все наши данные между собой было бы неправильно.

По этому мы ограничиваемся сопоставлением отношений при беге. Распределяя полученные данные о содержании белка в зависимости от выведенного через пот количества молочной кислоты, мы можем усмотреть тенденцию, подмеченную нами еще в прошлом году. В отдельных случаях мы имеем отступление от этой тенденции, причем часть этих случаев может быть сопоставлена с тем, что после пробега количество мочи было весьма ничтожно, напр. у — Н количество мочи — 5 см³, белка 1,2‰ при 1200 мг молочной кислоты в поте, или у одного из лучших наших бегунов — Максунова — количество белка 0,05‰ при 280 мг молочной кислоты в поте, что мы ставим в зависимость от хорошей тренированности у него.

Что касается объяснения наших результатов, то на основании исследований Гилла, Снаппера и Грюнбаума, установивших, что при длительных напряжениях в моче имеется небольшое количество молочной кислоты, а также наблюдений В. М. Веселкиной над отношением различных тканей и органов к введенной в кровь молочной кислоте, установившей, что ткань почки при высоком содержании молочной кислоты в артериальной крови захватывает ее и отдает ее обратно в кровь при более низкой концентрации, то следует иметь в виду различие в характере мышечной деятельности при беге, с одной стороны, где имеется непрерывность деятельности мышечной ткани и непрерывная выработка молочной кислоты, и при играх с другой, где идет чередование напряжения с отдыхом, причем при непрерывной работе образующаяся хотя и в небольшом количестве и непрерывно молочная кислота, оказывает свое воздействие на почечную ткань, нарушая ее проницаемость, в результате чего белок плазмы переходит через почечную ткань; в случае же прерывности работы создаются иные условия, — происходит как бы некоторый отдых от воздействия молочной кислоты, почки успевают отдать в кровь связанную ими молочную кислоту и, таким образом, нарушения почечной ткани для выхода плазмы не наблюдается.

Заканчивая наше небольшое предварительное сообщение, мы можем сделать следующие выводы:

При мышечной деятельности часть образовавшейся молочной кислоты покидает организм через потовые железы. Таким образом потовые железы как бы принимают на себя защитную роль от накопления молочной кислоты в крови при работе и уменьшают кислородный запрос.

Появление белка в моче при спортивных соревнованиях находится в зависимости от характера соревнования: если мышечная деятельность чередуется с покоем, то белок наблюдается редко и в незначительных количествах; если мышечная деятельность непрерывна, как это дано в беге (на средние, длинные, часовые и марафонские дистанции), то наблюдается белок почти у всех и его количество может доходить до высоких цифр.

Между количеством выведенной молочной кислоты в поте и белка в моче наблюдается тенденция при беге в сторону расхождения: при небольшом количестве выведенной молочной кислоты в поте наблюдается большое количество белка в моче и наоборот — при большом количестве молочной кислоты в поте наблюдается меньшее количество белка в моче.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. Hill. Работа мышцы. Москва 1929 г. — 2. J. Snapper u. A. Grünbaum. Über den Milchsäuresstoffwechsel beim Sport. D. med. W. N. 36, 1928. — 3. Они-же. Milchsäureausscheidung bei Sport. D. med. W. № 5, 1929. — 4. Они-же. Über die Milchsäureausscheidung im Harn und Schweiß während Fussballwettkämpfen. Biosch. Z. B. 206 H 4—6, 1929. — 5. P. Schenke und K. Craemer. Der Einfluss schwerer körperlicher Arbeit auf den menschlichen Stoffwechsel Arbeitsphys. B. 2. H. 2. 1929. — 6. С. Н. Черкасов и М. А. Шевелева. К методике колорим. определений молочной кислоты в небольших количествах крови. Труды Инст. физ. образ. им. Лесгафта, т. II. 1928. — 7. M. Fischer. Нефрит. Москва. 1914 г. — 8. В. М. Веселкина. Отношение различных тканей и органов к введенной в кровь молочной кислоты. Изв. научного института им. Лесгафта 1929 г. т. XV. — 9. Г. С. Ган и А. А. Данилов. Изменения в моче при спортивных играх. Готовится к печати.

ÜBER DAS QUANTITATIVE VERHALTEN VON MILCHSÄURE IM SCHWEISS UND VON EIWEISS IM HARN BEI MUSKELARBEIT

Von. A. F. Koriakina und A. N. Krestownikoff

Aus dem phystologischen Laboratorium des Instituts Lesshaft für Körperbildung in Lenin-grad. Vorstand Prof. A. N. Krestownikoff

Die an Teilnehmern eines 24 kilometrigen Wettlaufes 1928 aufgestellte Untersuchung hat uns ergeben, dass zwischen Menge Milchsäure im Schweiß und der des Eiweisses im Harn Auseinandergehen besteht, derart, das je mehr Milchsäure im Schweiß, desto weniger Eiweiss im Harn und umgekehrt — auftrat. Da aber der obige Befund an unzählreichen Fällen beobachtet wurde, wollten wir feststellen, ob nicht dieselbe Tendenz auch bei anderen Sportarten zur Erscheinung kommt. Unsere Beobachtungen wurden an 16—17 Jahre alten Schülerinnen der älteren Klassen beim Basketball, an Teilnehmerinnen eines 3 kilometerigen Wettlaufes, an Teilnehmern eines 13½ kilometrigen und eines 28 kilometrigen Wettlaufes, an Teilnehmern von 144 kilometrigen Velorennen und an Fussballspielern ausgeführt. Es sind insgesamt 28 Mädchen und 109 Männer untersucht worden, wobei zu erwähnen ist, dass Eiweiss im Harn in folgenden Fällen festgestellt worden ist: sämtliche Teilnehmer sowie Teilnehmerinnen an den 3, 13½ u. 28 kilometrigen Wettläufen, und zwar von Spuren an bis 7‰; in 8 Fällen aus der Gesamtzahl 19 beim Basketballspiel (Schwankungen von spurenweisem Auftreten bis 0,25‰) in 11 Fällen aus der Gesamtzahl 57 beim Fussballspiel (Variationen von allerwenigsten Spuren bis 0,1‰) bei den 144 kilometrigen Velorennen ist kein Eiweiss festgestellt worden. Die Mengen der Milchsäure, die von uns pro Sporthemd umgerchnet wurden (bestimmt nach dem Verfahren von Snapper und Grünbaum),

betragen beim 24 kilometrigen Wettlauf 1785 mg, beim 28 kilometrigen — 1156 mg, beim 13 $\frac{1}{2}$ kilometrigen — 737 mg, beim 3 kilometrigen — 668 mg, bei den 144 km Velorennen — 700 mg, beim Fussball — 416 mg, und beim Basketball — 1185 mlgr.

Aus der Zusammenstellung der gemittelten Mengen Milchsäure im Schweiss und der des Eiweisses im Harn ergibt sich dass kein Zusammenhang zwischen beiden vorliegt. Da aber der Charakter der Muskeltätigkeit beim Lauf einerseits und bei den Sportspielen — andererseits ein recht verschiedener ist, derart, dass beim Lauf kontinuierliche Tätigkeit, bei den Spielen dagegen Alternierung von Muskeltätigkeit und Ruhe vorliegt, so wäre es unrichtig alle unsere Ergebnisse zusammenzustellen. Deswegen beschränken wir unsere Zusammenstellung auf die beim Lauf erhaltenen Ergebnisse.

Indem wir die von uns erhaltenen Befunde in Betreff des Eiweissgehalts im Harn in Abhängigkeit von der Menge der durch des Schweiss ausgeführter Milchsäure zusammenstellen, konnten wir die von uns bevor festgelegte Tendenz bestätigen: es tritt namentlich desto mehr Milchsäure im Schweiss, je weniger Eiweiss im Harn auf, und umgekehrt.

Was nun die Erklärung des verschiedenen Eiweissgehalts im Harn beim Lauf und bei den Sportspielen betrifft, so sind hierfür die Beobachtungen von Hill, Snapper und Grünbaum heranzuziehen, welche bei dauerhaften Anstrengungen geringe Mengen Milchsäure festgestellt haben; andererseits haben die Untersuchungen von Dr V. M. Weselkina in Betreff des Verhaltens von verschiedenen Geweben und Organen der ins Blut eingeführten Milchsäure gegenüber bewiesen, dass bei hohem Milchsäuregehalt im arteriellen Blut das Nierengewebe die Milchsäure aufnimmt, um dieselbe bei niedrigerem Gehalt abzugeben; an Hand dieser Befunde werden die in Frage kommenden Unterschiede aus den Unterschieden im Charakter der Muskeltätigkeit begreiflich: denn beim Lauf handelt es sich um kontinuierliche Tätigkeit, wogegen bei den Spielen die Muskeltätigkeit mit Ruhepausen alterniert.

Die Unterschiede in der Muskeltätigkeit rufen Unterschiede in der Menge der sich bildenden Milchsäure sowie in der Einwirkung derselben auf das Nierengewebe hervor: in dem einen Fall erniedrigen kleine Menge kontinuierlich einwirkender Milchsäure die Permeabilität des Nierengewebes, wogegen aber im anderen Fall das Nierengewebe, welches die Milchsäure aufgenommen hat, letztere wieder abzugeben Zeit hat in folgedessen die Permeabilität nicht unbedingt gestört wird.

ВЛИЯЕТ ЛИ АДРЕНАЛИН НА ВХОЖДЕНИЕ И НА ВЫХОД ИЗ МЫШЦЫ ИОНОВ МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ?

В. М. Веселкина

Из отд. экспериментальной патологии научного института им. П. Ф. Лесгафта.
Заведующий Н. В. Веселкин

Излагаемая работа является продолжением ранее опубликованного мною исследования, которое было посвящено вопросу об отношении различных органов и тканей к введенной в кровь молочной кислоте (1). В ней было показано, что различные ткани, в том числе, мышечная, энергично захватывают из крови молочную кислоту и снова, по мере уменьшения содержания ее в крови, отдают ее ей.

Так как по исследованию Кэннона [Cannon (2)] при мышечной работе может усиленно сецернироваться эпинефрин, то представлялось интересным выяснить, не может ли адреналин влиять на скорость и размеры найденного мною процесса захвата и отдачи ионов молочной кислоты мышечной тканью. Возможно, что этот процесс, имеющий регуляторное значение для состава крови, мог бы, развертываясь при условиях мышечной работы, находить для своего осуществления наилучшие условия.

Мысль эта представлялась тем более законной, что адреналин, как известно, влияет на различные процессы в мышцах. Так напр., найдено, что под влиянием адреналина мышца больше поглощает O_2 [Абдергальден и Гельхорн (Abderhalden и. Gellhorn) (3) Эулер (Euler) (4)]; установлено также, что под влиянием эпинефрина мышечный гликоген распадается на молочную кислоту, которая потом в печени превращается в печеночный гликоген [Кори и Кори (Cori and Cori) (5)]¹. Эти последние данные получили подтверждение в работе Блазеруика и Сахиуна [Blatherwick and Sahyun (6)]. Еще раньше Гофмани и Вертгеймер (Hoffmann и. Wertheimer) нашли, что под влиянием адреналина происходит расщепление мышечного гликогена (7).

Для выяснения поставленного вопроса были произведены опыты с mm. gastrocnemii лягушек. Для каждого опыта брались мышцы от 10—12 лягушек. Наблюдение за выходом из мышц ионов молочной кислоты осуществлялось таким образом, что мышцы правых лапок помещались в чистый раствор Рингера, а мышцы левых лапок в такой же раствор, но с прибавлением к нему еще и адреналина. При наблюдении за захватом ионов молочной кислоты, правые mm. gastrocnemii помещались в раствор Рингера или Тирода, содержащие ионы лактата (молочнокислый натр), а левые в такие же растворы, но содержащие еще и адреналин. Во время опыта через эти растворы пропускался кислород или воздух, Рн растворов = 8,4. Продолжитель-

¹ Моя работа начата была раньше появления в печати работы Кори и Кори.

ность опытов в разных случаях была различна: в одних 2—3 часа, а в других 10—20 минут. По окончании опыта в растворах определялась молочная кислота, и на основании этого судилось о выходе из мышц или о захвате ими ионов молочной кислоты.

В целях удаления преформированной молочной кислоты, перед началом опыта, мышцы промывались 2—3 часа или одним и тем же определенным объемом рингера или тирода, через которые пропускался кислород или воздух, или раствором Рингера, который сменялся каждые $\frac{1}{4}$ часа.

Молочная кислота определялась методом титрования по Клауссену (Claussen) в модификации Фридманн, Котонио и Шеффер [Friedmann, Cotonio and Schaffer (7)], причем, применительно к малым количествам молочной кислоты; техническая сторона последнего метода была модифицирована согласно указаниям Дэвенпорт и Дэвенпорт [Davenport and Davenport (8)].

В первую очередь были поставлены контрольные опыты для сравнения количества молочной кислоты, выходящей из одноименных мышц правых и левых конечностей одних и тех же лягушек¹ без применения адреналина.

Результаты этих опытов приведены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1

№№ опы- тов	Молочная кислота в мг выделенная 1 г мышц		Раз- ница в %	П р и м е ч а н и е
	Правые мышцы	Левые мышцы		
1	0,0891	0,0891	0	Предварительно 2 часа промывались раствором Рингера. Продолжительность опыта 3 часа. Во все время опыта пропускался кислород.
2	0,084	0,0909	7	
3	0,1338	0,1280	4,3	
4	0,52	0,52	0	Промывались 2 часа. Продолжительность опыта—2 часа. Пропускался воздух.
5	0,600	0,600	0	
6	0,2425	0,2100	13	
7	0,313	0,381	17	

Изучение полученных цифр указывает на то, что в условиях постановки этих опытов мышцы в некоторых случаях выделяли различное количество молочной кислоты, причем разница достигала 6%.

Следующие опыты были поставлены для сравнения количеств молочной кислоты, захваченной мышцами из окружающего раствора Рингера или Тирода без прибавки к нему адреналина, с количествами, захваченными из таких же растворов, но содержащих еще и адреналин в разведении 1:1 000 000. Растворы Рингера и Тирода содержали от 10 до 17% молочной кислоты.

Результаты опытов приведены в таблице 2.

Из этой таблицы видно, что в 3 случаях из 10 адреналин никак не повлиял на захват мышцами ионов молочной кислоты; в одном случае повысил этот захват, в 4 случаях ясно его понизил, а в 2 случаях повлиял таким образом, что мышцы, несмотря на то, что находились в растворе молочной кислоты, не только не захватили этой (экзогенной) кислоты, но еще отдали некоторую часть и своей (эндогенной) молочной кислоты. Таким образом, опыты показали, что

¹ Все опыты поставлены на осенних и зимних лягушках.

ТАБЛИЦА 2

№№ опытов	Молочная кислота (в мг.) в 25 см ³ раствора Рингера	Убыль или прирост молочной кислоты в % по отношению к молочной кислоте раств. Рингера		Примечание
		Без адреналина	Адреналин 1 : 1 000 000	
1	3,915	— 10,5	+ 1,2	Предварительное промывание р. Рингера 2 ч. при смене жидкостей каждые 1/4 ч. Опыт 2 ч. Воздух. Как в оп. 1—2 только продолжительность опыта 20'.
2	3,915	— 8,7	+ 0,3	
3	3,543	— 14	— 11	
4	2,673	— 6	— 5	
5	2,673	— 60	— 49	
6	2,673	— 3	— 3	
7	3,124	— 0	— 9,2	
8	3,677	— 4	— 4	
9	3,677	— 20	— 8,3	
10	4,342	— 16	— 16	
				Продолжительность опыта 10'. В остальном, как в 1—9.

адреналин не только не усиливает захвата молочной кислоты мышечной тканью, но даже уменьшает его. Этот факт уменьшенного захвата молочной кислоты под влиянием адреналина получает свое освещение после следующей группы опытов.

Эти опыты были поставлены для сравнения количеств молочной кислоты, вышедшей из мышц в окружающий их раствор чистого Рингера и, с другой стороны, в раствор Рингера с адреналином.

Результаты опытов приведены в таблице 3.

ТАБЛИЦА 3

№№ опытов	Молочная к-та (мг.); выделенная 1 г мышц		Разница в % по отношению к норме	Примечание
	Без адреналина	Адреналин 1 : 1 000 000		
1	0,186	0,3618	+ 94	Предварительная в течение 2 часов, промывка раствором Рингера. Продолжительность опыта 3 часа. Во время промывки и опыта пропускание воздуха.
2	0,172	0,129	— 25,0	
3	0,229	0,321	+ 28	
4	0,242	0,719	+ 197	
5	0,167	0,216	+ 29	
6	0,119	0,204	+ 71	
7	0,263	0,355	+ 34,9	
8	0,360	0,357	— 0,83	Предварительная в течение 2 часов, промывка раствором Рингера, при смене жидкости каждые 1/4 часа. Продолжительность опыта 2 часа. Во время промывки и опыта пропускание воздуха.
9	0,130	0,145	+ 11,5	
10	0,205	0,145	— 29	
11	0,134	0,171	+ 27	
12	0,548	0,657	+ 19	
13	0,101	0,101	— 0	
14	0,512	0,976	+ 90,6	
15	0,0405	0,0325	— 19,7	Продолжительность опыта 10'. В остальном как в оп. 7—14.

Адреналин в разведении 1 : 20 000 000

16	0,160	0,207	+ 29	Продолжительность опыта 3 ч. В остальном как в оп. 7—14.
17	0,76	0,86	+ 13	

Рассматривая цифры, относящиеся к этой части опытов, мы видим что в подавляющем числе случаев адреналин, как в разведении 1:1 000 000, так и в разведении 1:200 000 000, усиливает выход из мышцы ионов молочной кислоты. Так, из 16 опытов только в 2 случаях не было никакого эффекта, и в 2 случаях наблюдалось понижение выхода под влиянием адреналина. Если не считать этих 2 последних опытов, то средняя цифра повышения выхода ионов лактата при этих условиях будет равна 51%.

Таким образом, в противоположность первой группе опытов, влияние адреналина здесь сказалось вполне определенно и выразилось в повышении выхода ионов молочной кислоты из мышцы. Такой результат этих опытов легко объясняет нам отрицательный эффект действия адреналина в предыдущих опытах на вхождение ионов молочной кислоты в мышцу: вхождение молочной кислоты в мышцу должно было тормозиться или устраняться усиленным выходом ее из мышцы.

Сопоставляя все данные приведенных опытов, приходим к выводу, что адреналин, действуя на покоящуюся мышцу, вызывает ясное увеличение выхода из нее молочной кислоты, чем и объясняется уменьшение вхождения в нее молочной кислоты. Усиление выхода молочной кислоты из мышцы под влиянием адреналина стоит в ясной зависимости от усиленного образования ее в мышце, о чем свидетельствуют опыты №№ 1 и 2 (см. табл. 2). В этих опытах под влиянием адреналина молочная кислота выходила из мышц в окружающую жидкость, несмотря на то, что эта жидкость содержала в себе значительное количество молочной кислоты. Такой вывод согласуется и с данными Кори и Кори о расщеплении мышечного гликогена под влиянием адреналина с образованием молочной кислоты. С другой стороны, говорить об изменении проницаемости мышечного волокна под влиянием адреналина нет оснований. Можно принять, что вхождение в мышечное волокно и выход из него молочной кислоты совершается по законам диффузии, соответственно разнице в концентрациях молочной кислоты внутри и вне мышечного волокна; адреналин же влияет на этот процесс, косвенно, увеличивая в мышце образование и концентрацию молочной кислоты.

В ы в о д ы

1) Адреналин увеличивает выход из покойной мышцы и уменьшает вхождение в нее ионов молочной кислоты.

2) Адреналин увеличивает содержание молочной кислоты в мышце, что согласуется с фактом распада гликогена в мышце под влиянием адреналина (Кори и Кори).

3) Сделанные опыты не дают указаний на изменение проницаемости мышечного волокна под влиянием адреналина.

4) Адреналин влияет только косвенно на проницаемость мышечного волокна для ионов молочной кислоты.

5) Вхождение и выход из мышц ионов молочной кислоты, видимо, совершается по законам диффузии.

6) При мышечной работе, сопровождающейся секрецией адреналина, захват из крови и отдача в кровь молочной кислоты не участвовавшими в работе мышцами должны сводиться главным образом к обмену молочной кислоты между кровью и межтканевой жидкостью.

Поступило в редакцию в мае 1931 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. W. M. Wesselkina, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 63, 1928.—2. Cannon, W. B., Mc. Iver, M. A. and Bliss, S. W. Amer. J. Physiol., 69, 1924.—3. Abderhalden u. Geilhorn. Pflüg. Arch. 212, 1926.—4. Ulf v. Euler, C. R. S. B. 103, 1930.—5. Cori C. F., and Cori G. T.—J. Biol. Chem. 79, 1928.—6. Blatherwick and Melville Sahyum, J. Biol. Chem., 81, 1929.—7. A. Hoffmann und E. Wertheimer, Pflüg. Arch., 218, 1927.—8. Friedmann T. E., M. Cotonio and P. A. Schaffer J. Biol. Chem., 73, 1927.—9. Davenport and Davenport J. Biol. Chem., 76. 1928.

BEEINFLUSST ADRENALIN DEN EIN- UND AUSTRITT VON MILCHSÄURE-IONEN AUS DEN MUSKELN?

Von *W. M. Wesselkina*

Aus der Abteilung für experimentelle Pathologie des wissenschaftlichen Instituts
P. F. Lesshaft. Vorstand: N. W. Wesselkin

Auf Grund ihrer Versuche kommt Verfasserin zu folgenden Schlussfolgerungen.

1. Adrenalin vergrößert den Austritt der Milchsäureionen aus dem ruhenden Muskel und vermindert den Eintritt derselben in diesen.
2. Adrenalin vergrößert den Gehalt der Milchsäure in dem Muskel, was mit der Tatsache des Glykogenzerfalls in dem Muskel unter dem Einflusse des Adrenalins übereinstimmt (Cori and Cori).
3. Die angestellten Versuche geben keine Hinweise auf die Veränderung der Permeabilität der Muskelfaser unter dem Einflusse des Adrenalins.
4. Adrenalin wirkt nur indirekt auf die Permeabilität der Muskelfaser für die Milchsäureionen.
5. Der Ein- und Austritt der Milchsäureionen aus dem Muskel geschieht anscheinlich nach den Gesetzen der Diffusion.
6. Bei der Muskelarbeit, die durch Adrenalinsekretion begleitet wird, muss die Aufnahme der Milchsäure aus dem Blute und ihre Abgabe in das Blut von den an der Arbeit nicht beteiligten Muskeln hauptsächlich auf den Austausch der Milchsäure zwischen dem Blut und der Gewebeflüssigkeit auslaufen.

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА НА ВАЗОМОТОРНЫЕ СВОЙСТВА КРОВИ

А. А. Гинзбург

Из фармакологического отдела Научно-практического фармацевтического института в Ленинграде. Зав.—прив.-доц. М. П. Николаев

В то время, как изучению изменений вазомоторных свойств крови под влиянием различных лекарственных веществ посвящена обширная литература, возможность аналогичного действия инсулина осталась вне этого изучения. Тем не менее, вопрос этот заслуживает внимания, так как известно, что характерное специфическое действие инсулина сопровождается значительными изменениями в составе крови, изменяющими скорость ее свертывания (Grevenstuck und E. Laqueur, Aubertin и др.), нередко сахаропонижающее действие инсулина сопровождается понижением кровяного давления, причем известно, что между гипертонией и гипергликемией существует какая-то связь; далее отмечены случаи кровоизлияний во внутренних органах после введения больших доз инсулина у животных (Viggi и Jotti, Schiassi, Mauriac et Aubertin) и у людей (Ehrmann и Jacoby) и пр. Все эти данные побудили нас подвергнуть изучению вопрос о том, не происходят ли во время специфического действия инсулина какие-либо изменения в вазомоторных свойствах крови, не касаясь вопроса о том, какие именно составные части крови (напр., адреналин, белковые вещества и пр.) могли бы при этом играть роль.

Методика

Объектом исследований служили сосуды изолированного по методу Кравкова-Писемского уха кролика. Методика изоляции и аппаратура описаны авторами этого метода (Писемский, Кравков), а новейшая усовершенствованная методика подробно описана Николаевым, почему мы на ней останавливаться не будем. Через сосуды уха пропускалась жидкость Рингер-Локка (комнатной температуры и без насыщения кислородом) следующего состава: химич. чистых: $9,0 \text{ NaCl}$, $0,2 \text{ KCl}$, $0,2 \text{ CaCl}_2 \text{ cryst.}$, $0,2 \text{ NaHCO}_3$ и $1,0$ виноградного сахара на 1 литр дистиллированной воды. Она пропускалась всегда под одинаковым давлением в $55\text{--}57$ см столба ее. Опыт начинался, когда истечение питательной жидкости становилось постоянным, что обычно наступало через $30\text{--}40\text{--}50$ минут (иногда проходило и больше часа) после установки уха в аппарат. Число капель в минуту бывало различно: от 100 до 40 . Ухо среднего размера, дававшее меньше 40 капель в минуту, под опыт не бралось, чтоб исключить возможность влияния на ход опыта могущих быть дефектов в изоляции уха.

Все исследование проведено на ушах, отрезанных от кроликов в день опыта.

После $10\text{--}15$ минут счета капель вытекавшей из изолиров. уха жидкости Р.-Л., по возможности быстро набиралась пипеткой из ушной вены подопытного кролика кровь, тотчас же разбавлялась в Ringer-Locke'овской жидкости и пропускалась через ухо. От момента взятия крови до пропускания ее раствора через ухо проходило обычно $7\text{--}8$ минут. Уменьшения этого срока, напр. до 3 и даже меньше минут, что имело место в работах сотрудников Разенкова, Пчелина, Кабанов, Иорданский) нам добиться не удалось. Кровь пропускалась в течение 10 минут, затем ухо отмывалось от крови жидкостью Р.-Л. (счет велся еще 10 минут). После первого взятия крови кролику вводился инсулин. Кровь набиралась и пропускалась еще три раза после введения инсулина с промежутками (во время которых ухо питалось жидкостью Р.-Л.) в $1\frac{1}{2}$, 3 и 5 часов.

Разбавлялась кровь в отношении 1:200. Это разведение крови давало более заметный сосудосуживающий эффект, чем разведение 1:1 000, которым чаще всего пользовались в лаборатории проф. Разенкова, и позволяло надеяться легче уловить те изменения в составе крови, которые наступают после введения инсулина и влияние которых на сосуды изучалось. Таким же разведением пользовались в своих работах Ахутин и близким (1:300) Лихачева.

Одновременно с взятием крови для пропускания через ухо бралась кровь для определения содержания в ней сахара (методом Гагедорн-Йенсена).

Показателем сужения сосудов служило нам уменьшение числа капель вытекающей из уха жидкости во время пропускания через сосуды уха растворов крови. Однако, такое заключение могло бы встретить возражение в том отношении, что меньшее число вытекающих капель может быть не от сужения сосудов, а от увеличения объема каждой отдельной капли, тогда как общее количество жидкости, прошедшей через сосуды уха за единицу времени, осталось и без изменений. Чтобы исключить эту возможность, мы провели измерение объема жидкости, вытекавшей из уха за единицу времени как при пропускании рингер-локковской жидкости, так и раствора в ней крови. Опыты эти показали, что во втором случае объем был значительно меньше, чем в первом (напр., при пропускании раствора крови за 9 минут вытекло 38 см³, тогда как за то же время протекания одной рингер-локковской жидкости—66 см³). Таким образом, уменьшение числа капель при пропускании раствора крови нельзя объяснить только увеличением объема каждой капли, а является следствием сужения сосудов. Поэтому во всех опытах, как правило, о просвете сосудов мы судили по числу капель, вытекавших из уха за единицу времени, и лишь иногда, контроля ради, параллельно измеряли и объем жидкости, вытекшей из уха за это время.

1. Опыты с пропусканием раствора крови голодных кроликов

Чтобы исключить влияние процессов пищеварения, которые, по указаниям Пчелиной, Кабанова и Кратинова, могут существенным образом отражаться на вазомоторных свойствах крови и, с другой стороны, чтобы получить отчетливый и более или менее равномерный сахаропонижающий эффект от инсулина, большая часть опытов проведена с кровью кроликов, голодавших перед опытом сутки. Раствор крови, как указано выше, пропускался каждый раз в течение 10 минут. Наблюдавшееся при этом чаще всего сосудосуживающее действие развивалось постепенно и достигало максимума к концу пропускания, т. е. на 8—9-й, чаще на 10-й минуте, реже раньше (на 5—6-й минуте пропускания). В редких случаях сосудорасширяющего действия оно наблюдалось в первые 3—4-й минуты пропускания, затем истечение возвращалось к норме или уменьшалось, показывая незначительный суживающий эффект. Таким образом, десятиминутное пропускание раствора крови было достаточно для получения заметного эффекта. Раствор крови затем быстро сменялся на питательную жидкость и счет капель в течение 10 минут показывал, что чаще всего за это время истечение возвращалось к норме; в случаях же значительного сужения сосудов, в особенности после последнего (4-го) пропускания крови, истечение R.-L. жидкости за этот срок не возвращалось к норме.

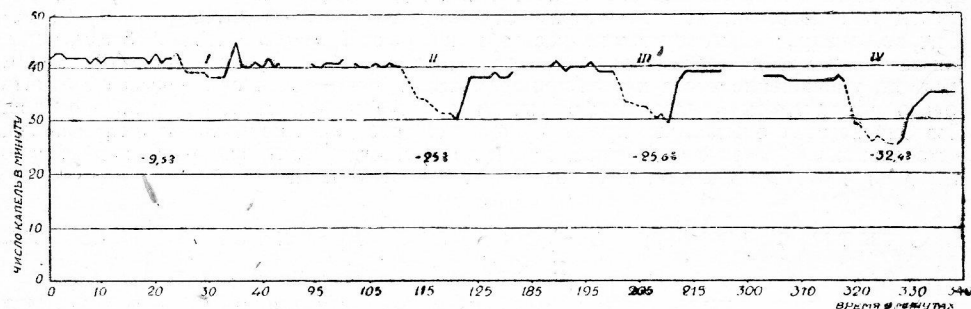
После взятия первой пробы крови, как уже указывалось, кролики получали под кожу инсулин завода „Фармакон“, всегда одной серии, подвергшейся в нашей лаборатории биологической стандартизации по первому методу II Международной конференции по биологической стандартизации лекарств. веществ; по данным произведенной стандартизации препарат содержал в 1 см³—20,6 международных единиц инсулина. Чтобы вызвать ясное специфическое действие инсулина, кролики получали по 3 международных единицы его (в двух первых опытах по 2,5 междунар. единицы).

Через 1½, 3 и 5 часов после введения инсулина, кровь того же кролика снова пропускалась через то же ухо. Эти сроки соответ-

ствуют времени взятия крови для определения сахара при стандартизации инсулина по методу Международной конференции. В эти же сроки определялось содержание сахара в крови.

Эта серия опытов обнимает исследование крови от 14 кроликов, получивших инсулин. Результаты ее изображены на таблице 1.

Как видно из таблицы, уже первое пропускание раствора крови вызывало почти во всех случаях (за исключением двух, когда получилось начальное расширение) сужение сосудов до просвета, колеблющегося от 6 до 79% исходного. В дальнейших пропусканиях в большинстве опытов происходило последовательное нарастание сосудосуживающего эффекта с максимальным проявлением его к концу опыта, т. е. к четвертому пропусканию (кривая 1).



Кривая 1. Изолированное ухо кролика. Действие раствора (1 : 200) крови, взятой у голодавшего сутки кролика до введения ему инсулина (I) и после инъекции под кожу 2,5 межд. ед. инсулина: через 1½ (II), 3 (III) и 5 (IV) часов. Непрерывная черта — истечение из вен уха во время циркуляции по нему рингер-локковской жидкости, прерывистая — раствора в ней крови.

Иногда последовательность нарастания эффекта нарушалась на втором или третьем пропускании (см. опыты №№ 18, 20, 24 и 30); все же, за редкими исключениями (см. опыт № 26), последнее пропускание давало максимальный эффект.

Содержание сахара в крови после введения инсулина падало; цифры, как видно из таблицы, получались весьма различные в отдельных опытах и никакого соотношения или связи их со степенью сужения сосудов заметить не удалось.

Постепенное нарастание сосудосуживающего действия можно было бы объяснить постепенным нарастанием сосудосуживающих свойств крови под влиянием инсулина, если бы изолированное ухо кролика можно было бы считать объектом с постоянной чувствительностью к повторным пропусканиям одних доз одного и того же яда и с постоянной чувствительностью вообще в течение целого дня испытания, как это, повидимому, считали сотрудники Разенкова (Пчелина, Кабанов, Иорданский и др.), Ахутин, Лихачева, Губарь, Аринкин и целый ряд других авторов, производивших эксперименты с пропусканием растворов крови (или сыворотки ее) через изолированное ухо кролика.

Однако, работа Николаева с повторными пропусканиями через ухо одинаковых по концентрации растворов надпочечниковой жидкости или адреналина показала, что ухо отвечало на эти повторные пропускания нарастанием чувствительности его. Это навело нас на мысль о возможности и в наших экспериментах сенсibilизации уха к повторным пропусканиям растворов крови. Чтобы проверить эту возможность, был проведен целый ряд опытов при таких же точно

ТАБЛИЦА 1

№№ опытов Растворы крови:	9	10	16		17		18		20		22		24		26		27		30		31		35		37
	Сосуды	Сосуды	Сосуды	Сахар	Сосуды	Сахар	Сосуды	Сахар	Сосуды	Сахар	Сосуды	Сахар	Сосуды	Сахар	Сосуды	Сахар	Сосуды	Сахар	Сосуды	Сахар	Сосуды	Сахар	Сосуды	Сахар	
До введения инсулина.	6	9	+11	064	79	121	36	112	26	123	52	129	24	126	31	126	27	117	+ 6	107	10	103	40	070	9 097
После введения инсу- лина																									
через:																									
1½ часа	5	25	+ 6	072	46	057	41	059	53	080	57	040	13	062	28	064	27	80	19	064	16	054	44	056	8 068
3 часа	9	26	17	061	30	081	29	063	42	070	82	083	12	060	44	069	23	093	13	057	17	069	77	057	32 055
5 часов	52	32	30	054	—	—	40	083	—	—	83	123	70	099	28	039	32	125	15	080	22	070	98	074	48 088

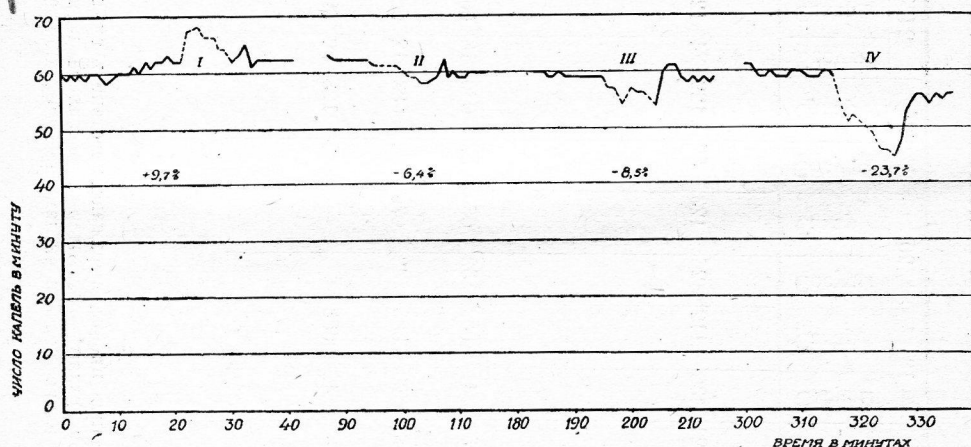
Примечание. В графу „сосуды“ заносились цифры, выражающие степень сужения сосудов, выраженную в % по отношению к предшествующей величине просвета их; в графу „сахар“ — % содержание сахара в крови. Для удобства первые цифры округлялись отбрасыванием десятичных знаков, вторые выражались целыми числами вместо дробей, напр. вместо 0,121 писали 121 и т. д. Знак + обозначает расширение сосудов.

условиях с растворами (1:200) крови кроликов, не получавших инсулина.

Таблица 2 иллюстрирует результаты этих опытов.

ТАБЛИЦА 2

№№ опытов	6	7	8	12	14	15	23	25	32	33	36	40	41
Растворы крови:	Сосуды	Сосуды	Сосуды	Сосуды	Сосуды	Сосуды	Сосуды	Сосуды	Сосуды	Сосуды	Сосуды	Сосуды	Сосуды
Первая проба . .	16	+ 7	+ 10	16	29	42	30	33	20	+2 и -6	78	22	25
Последующие пробы крови, взятые после первой через:													
1 1/2 часа	15	9	6	16	24	33	53	42	39	33	71	22	61
3 часа	11	11	8	22	58	37	39	57	63	24	75	68	47
5 часов	22	36	24	25	—	51	40	—	95	51	—	77	—



Кривая 2. Изолированное ухо кролика. Действие раствора (1:200) крови, взятой у голодавшего сутки кролика повторно, через 1 1/2 (II), 3 (III) и 5 (IV) часов после первой (I) порции. Непрерывная черта — истечение из вен уха во время циркуляции по нему рингер-локковской жидкости, прерывистая — раствора в ней крови.

Как видно из таблицы 2, и в этих опытах начальное сужение колебалось от 6 до—78% (расширение сосудов имело место только в двух опытах), причем наблюдалось также и последующее нарастание (см. крив. 2) сосудосуживающего действия (в большинстве опытов довольно правильное), несколько более выраженное, чем в опытах с кровью от кроликов, получивших под кожу инсулин.

Из этих экспериментов, естественно, напрашивается заключение, что повторные пропускания крови повышают чувствительность уха, и поэтому сосудосуживающий эффект, полученный при пропусканиях инсулиновой крови, следует отнести исключительно за счет сенсibilизации уха, а не за счет каких-либо изменений в составе крови, вызываемых специфическим действием инсулина на животный организм.

Характерно, что кровь голодавших сутки и больше (в течение опытного дня кролики, естественно, тоже голодали) кроликов вызы-

вала почти во всех опытах сосудосуживающий (и часто довольно резкий) эффект, что находится в противоречии с опытами сотрудников Разенкова, показавшими, что у здоровых животных раствор (главным образом 1:1000) „голодной“ крови вызывает очень незначительный сосудосуживающий эффект, а чаще или расширение сосудов, или не производит никакого действия, в то время как кровь накормленных животных, так называемая „сытая“ кровь, производит всегда сужение сосудов.

Вследствие этого, нам представилось интересным попутно провести несколько испытаний с кровью сытых кроликов при сохранении тех же условий опыта.

II. Опыты с пропусканьем раствора крови сытых кроликов

У кроликов накормленных (кролики питались исключительно овсом и сеном) в день испытания (часа за два-три до первого взятия крови), изучались сосудосуживающие свойства крови как до инъекции инсулина, так и после нее (3 межд. един.) в такие же промежутки времени, как и в предыдущих опытах.

Результаты опытов изображены на таблице 3.

ТАБЛИЦА 3

№№ опытов Растворы крови:	19		21		29	
	Сосуды	Сахар	Сосуды	Сахар	Сосуды	Сахар
До введения инсулина . После введения инсулина через:	15	—	40	143	8	138
1½ часа	19	123	44	097	18	094
3 часа	15	093	37	099	29	129
5 часов	20	069	51	115	98	128

Из таблицы видно, что и в этих условиях (сытые кролики) наблюдалась картина действия, вполне аналогичная действию крови голодных кроликов. Инсулин и в крови сытых кроликов вызывал ясный сахаропонижающий эффект, но слабее выраженный, чем у голодных

ТАБЛИЦА 4

№№ опытов Растворы крови.	1	2	3	13
	Сосуды	Сосуды	Сосуды	Сосуды
Первая проба После первого взятия крови через:	13	26	+ 11	+ 10
1½ часа	15	32	7	11
3 часа	18	74	14	21
5 часов	32	—	33	10

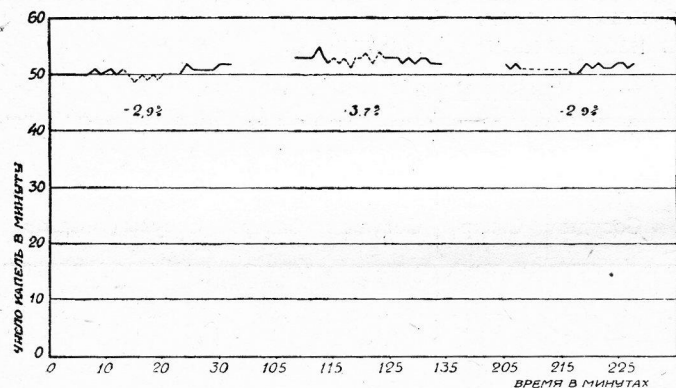
животных, причем и в этой серии опытов не было заметно прямых соотношений между содержанием сахара в крови и величиной сосудосуживающего эффекта ее.

Несколько повторных пропусаний (в качестве контроля) растворов крови сытых кроликов, не получавших инсулина, рисуют примерно ту же картину (см. таблицу 4).

Из этих опытов мы, кроме того, видим, что и сытая кровь иногда вызывает расширение сосудов, что также находится в противоречии с данными Кабанова, Пчелиной и др. сотрудников Разенкова, показавшими, что у здоровых людей и животных сытая кровь вызывает резкий сосудосуживающий эффект.

III. Пропускание растворов инсулина через ухо кролика

При изучении сосудосуживающих свойств крови кроликов, получивших инсулин, необходимо было испытать также и сосудосуживающие свойства раствора самого инсулина. Нами пропускался для



Кривая 3. Изолированное ухо кролика. Действие раствора 1:1000 инсулина. Непрерывная черта — истечение из вен уха во время циркуляции по нему рингер-локковской жидкости, прерывистая — раствора в ней инсулина.

этой цели через сосуды изолированных ушей раствор того же препарата инсулина 1:500, 1:1000 и 1:1500. Раствор одной концентрации пропускался два, чаще три раза через одно ухо. Оказалось, что эти растворы инсулина дают слабый эффект на сосуды уха, почти не изменяющийся при повторных пропусканиях (кривая 3). Раствор 1:500 вызывал незначительный расширяющий эффект: от $+1,5$ до $+5\%$; растворы 1:1000 и 1:1500 — крайне незначительный суживающий эффект: $-3,6\%$ и $-3,0\%$ от первого разведения и $-1,5\%$ от второго.

Эти опыты показывают, что растворы инсулина, применявшиеся нами, сами по себе имеют весьма слабое действие на сосуды уха, причем более крепкие растворы дают расширяющее действие, а более слабые — суживающее.

Выводы

1. Раствор крови кролика 1:200 вызывает при первом пропускании через сосуды изолированного уха кролика в большинстве случаев сосудосуживающий эффект, независимо от того, голодало ли животное, или было перед опытом накормлено.

2. Повторные пропускания (с значительными интервалами) растворов крови одной концентрации вызывают нарастание сосудосуживающего эффекта, независимо от того, получило ли животное инсулин, или нет, что возможно объяснить сенсibilизацией уха.

3. Никакой существенной разницы в эффекте, получаемом от пропускания крови от сытых и голодных кроликов, замечено не было.

4. Растворы самого инсулина, примененные нами, действуют весьма слабо на сосуды уха.

5. Сахаропонижающее действие инсулина не сопровождается изменениями крови, влияющими на вазомоторные свойства ее.

Поступило в редакцию 7 мая 1931 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aubertin, E. L'insuline. Paris. 1926.—2. Аринкин, М. И. Научная медицина. 1919 г. № 2.—3. Ахутин, М. Н. Врачебное дело № 24—26. 1924.—4. Он же. Zeitschr. für die gesam. exper. Medizin. 1927. Band LVI.—5. A. Grevenstuck und E. Laqueur. Insulin. München. 1925.—6. Hagedorn u. Jensen. Biochemische Zeitschr. 1923.—7. Губарь, А. А. Русский врач № 20. 1913 г.—8. R. Ehrmann u. A. Jacoby. Dtsch. med. Woch., 1924. 50.—9. Иорданский, Е. А. Оздор. труда и рев. быта, вып. 15.—10. Кабанов, А. Н. Оздор. труда и рев. быта, вып. 7.—11. Кравков, Н. П. Успехи эксперим. биологии, т. I, вып. 3—4 1925 и Zeitschr. für d. gesam. exper. Med. 39. 1923.—12. Кравков, Н. П. Врачебное дело № 24—26. 1923 г. и Klinische Wochenschr. № 9 u. 10. 1924.—13. Кратинов, А. Оздор. труда и рев. быта, вып. 7.—14. Лихачева, Н. П. Терапевтический архив, том I. 1923 г.—15. P. Mauriac et E. Aubertin. Compt. rend. de la Soc. de biol. 1924. T. 90.—16. Nikolaeff M. P. Zeitschr. für d. ges. exper. Medizin. Band. XLVIII, 19.—17. Писемский, С. А. Русский врач. 1912 г. № 8 и Arch. f. d. gesam. Physiol. Bd. 156. 1914.—18. Пчелина, А. Н. Оздор. труда и рев. быта, вып. 7.—19. Разенков, И. П. Условия и механизм вазомоторных свойств крови. 1927.—20. F. Schiassi. El. Tratamiento moderno de la Diabetes.—приведено по Aubertin'y.—21. Viggi e Jotti. Pathologica, 1924—привед. по Aubertin'y.

WIRKUNG DES INSULINS AUF DIE VASOMOTORISCHEN BLUT-EIGENSCHAFTEN

Von A. A. Ginsburg

Aus der pharmakologischen Abteilung (Vorstand: Privatdozent Dr. M. P. Nikolaew) ..
des Wissenschaftlich-Praktischen Pharmazeutischen Instituts zu Leningrad

Durch die Gefäße der nach Krawkow-Pissemiski isolierten Kaninchenohren leitete man Lösungen (1:200 in Ringer-Lockescher Flüssigkeit) des Blutes von Kaninchen welche (11 Tiere) nichts erhielten und (11 Tiere) welche subcutan 3 internationale Einheiten des Insulins „Pharmakon“ erhielten. Das Blut entnahm man den Kaninchen unmittelbar vor seiner Durchleitung durch die Ohrgefäße 4 mal: vor der Einführung den Kaninchen des Insulins, nach $1\frac{1}{2}$, 3 und 5 Stunden nach seiner Injektion. Zur selben Zeit bestimmte man den Zuckerspiegel im Blut nach der Methode von Hagedorn und Jensen. Die Versuche zeigten, dass in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Blutlösungen die Ohrgefäße verengern, wobei bei wiederholten Durchleiten das Ohr mit einer stärkeren Reaktion antwortet: bei der ersten Durchleitung verkleinert sich das Gefäßlumen um 15,8%—41,8% hinsichtlich des vorhergehenden, bei der vierten aber um 22,2%—94,7% an verschiedenen Ohren. Dasselbe beobachtet man mit dem Blute von Tieren, welche vor dem Versuch 24 Stunden hungerten oder nicht, welche Insulin erhielten oder auch nicht. Die Lösungen des Insulins selbst (1:1500, 1:1000, 1:500) haben an sich eine sehr schwache Wirkung auf die Ohrgefäße, wobei stärkere eine Erweiterung geben, und schwächere dagegen eine Gefäßverengung nach sich ziehen. Auf diese Weise wird die zuckerherabsetzende Wirkung des Insulins nicht von Veränderungen im Blute begleitet, welche dessen vasomotorische Eigenschaften beeinflussen.

ВЛИЯНИЕ ТРИКРЕЗОЛА И ХЛОРЕТОНА НА СОСУДОСУЖИВАЮЩИЕ СВОЙСТВА АДРЕНАЛИНА

А. И. Мохначева

Из фармакологического отдела Научно-практического фармацевтического института Ленингр. облздравотдела. Зав. — прив.-доц. М. П. Николаев

Еще Тренделенбургом (Trendelenburg) справедливо указано на то, что нередко в экспериментальных исследованиях с адреналином не учитывается наличие в продажных его препаратах фармакологически очень активного хлорэтона; это ведет к неправильным выводам и суждениям о характере и силе действия адреналина. К сожалению, факт этот имеет место и по настоящее время, хотя он наряду с чисто исследовательским имеет также и существенное практическое значение, ввиду введения растворов адреналина непосредственно в сердечно-сосудистую систему (в вену и сердце больных людей, в вену животных при стандартизации препаратов адреналина), а также и ввиду того, что кроме хлорэтона фабрики прибавляют к адреналину и другие консервирующие средства, далеко не безразличные для организма.

Специальных исследований, посвященных этому вопросу, в доступной нам литературе найти мы не могли. Вместе с тем наблюдения нашей лаборатории давали основание думать, что замечание Тренделенбурга заслуживает полного внимания.

В настоящей работе вопрос этот подвергнут специальному исследованию, в первую очередь посвященному изменению сосудосуживающего действия адреналина под влиянием консервирующих средств; из последних нами выбраны те (хлорэтон, трикрезол), которые в настоящее время применяются фабриками и заводами нашего Союза, чтобы тем самым иметь прямую связь с фактами сегодняшнего дня.

Методика

Исследование произведено на сосудах кроличьего уха, изолированного по методу Кравкова-Писемского, подробно описанного Николаевым. Все опыты проведены в день изоляции уха. В качестве питательной жидкости применялся раствор Рингер-Локка следующего состава: химически чистых NaCl — 9,0, KCl , CaCl_2 и NaHCO_3 по 0,2 и $\text{Sacchari uvici anhydrici}$ 1,0 на один литр дистиллированной воды комнатной температуры; он притекал к уху под давлением в 58—60 см его столба.

В опытах применялся свежее-приготовленный раствор кристаллическ. адреналина, фабрики Parke, Davis & Co, хлорэтон той же фирмы; трикрезол (без указания фабрики) был получен с завода Фармакон, где тот же препарат применяется для консервирования адреналина и других перепаратов. Все растворы готовились на R-L. жидкости указанного состава.

Согласно исследования Штутцера о составе продажных препаратов адреналина, раствор примененного нами кристаллического адреналина готовился таким образом, что на 9 см³ раствора его 1:1000 добавляется 1 см³ п/ю HCl. Из этого раствора его темпоре приготавливались растворы адреналина (на R-L. жидкости) различной концентрации, в зависимости от чувствительности сосудов уха; они колебались от 250 М¹ до 400 М для получения среднего сосудосуживающего эффекта.

¹ Под буквой М во всей статье разумеется миллион.

Консервирующие средства применялись в различных концентрациях, которые можно условно обозначить как слабые, средние и крепкие. Для хлорэтона они соответственно равнялись 1:200, 1:200 000 и 1:20 М, для трикрезола — 1:2 000, 1:1 М и 1:200 М. Нами были выбраны эти концентрации потому, чтобы иметь дело приблизительно с теми разведениями консервирующих средств, которые могут иметь место при введении их в целый организм (под кожу, в вену, в сердце), считая, что в продажных растворах (1:1000) адреналина хлорэтон имеется в разведении 1:200, а трикрезол (по указанию завода Фармакон) 1:2000. Консервирующие средства в указанных концентрациях были испытаны на сосудах изолированного уха кролика как сами по себе, так и в смеси с проведенными выше растворами адреналина.

Растворы адреналина или смеси с ним консервирующих средств всегда готовились непосредственно перед самым пропусканием их и циркулировали по сосудам уха в течение 10-25 мин. в зависимости от скорости проявления максимального эффекта, после чего они сменялись на чистую жидкость Р.-Л. Следующее пропускание нового раствора производилось лишь тогда, когда просвет сосудов возвращался к исходной норме. Это время в различных опытах колебалось от 10 минут до 1 часа.

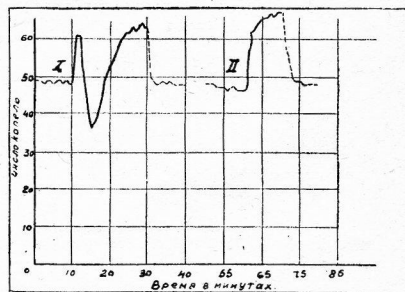
Для сравнения сосудосуживающего действия раствора адреналина и смесей его с консервирующими средствами, а также и для сравнения характера действия того и другого консервирующего средства между собою, их растворы пропускались несколько раз на одном и том же ухе кролика в порядке чередования их между собою. Во всех опытах при первых пропусканиях адреналина наблюдалось постепенное нарастание чувствительности к нему сосудов уха, что отметили ранее Николаев и Пономарев. Дойдя до максимума, чувствительность или держалась некоторое время, или же (во многих опытах) постепенно падала. При пропускании крепких концентраций консервирующих средств и их смесей с адреналином чувствительность сосудов резко падала после нескольких пропусканий. Это обстоятельство очень затрудняло оценку действия смесей и адреналина. При крепких концентрациях консервирующих средств часто наблюдался отек уха.

Всего проведено 40 опытов; в них проведено пропусканий адреналина 105, смеси его с хлорэтоном 39 и с трикрезолом 37; растворов хлорэтоне 26 и трикрезола 22.

I. Опыты с хлорэтоном

С хлорэтоном 1:200 проведено 5 опытов, всего 8 пропусканий. Все растворы готовились на жидкости Р.-Л.

При первом пропускании раствора хлорэтоне через изолированное ухо наблюдалась во всех опытах без исключения трехфазная реакция сосудов — первоначальное расширение в течение 3—4 минут, затем значительное сужение, которое, постепенно проходило, причем просвет сосудов не только достигал нормы, но в дальнейшем и значительно превосходил ее, давая ясное расширение (см. кривую 1). Начальное расширение в среднем равнялось 18,9%; сосудосуживающий эффект был в среднем равен 25,3%, а последующее расширение — в среднем равно 34,4%. При повторном пропускании хлорэтоне той же концентрации происходило только расширение сосудов, которое в среднем равнялось 32,6%. Кроме этих опытов, где раствор хлорэтоне циркулировал по сосудам уха 10—15 минут, был проведен опыт с длительным (1 ч. 30 м.) пропусканием хлорэтоне. В этом опыте первое пропускание дало такую же характерную кривую, как и в предыдущих опытах, — начальное расширение, затем сужение и вновь расширение, а вторичное пропускание дало только расширение сосудов, которое держалось в течение всего опыта.



Кривая 1. Изменение просвета сосудов изолированного уха при протекании по ним раствора 1:200 хлорэтоне (сплошная линия) вместо одной рингер-локковской жидкости (прерывистая линия).

Таким образом третья фаза действия хлорэтона при первом его пропускании значительно отличается во времени от первых двух: в то время как при циркуляции хлорэтона по сосудам уха начальное расширение быстро сменяется на кратковременное сужение, последующее расширение длится очень долго; при повторном же пропускании хлорэтона оно только и наступает.

Помимо концентрации хлорэтона 1:200, нами проведено 7 опытов с различными разведениями хлорэтона, как то: 1:1000, 1:5000, 1:10 000, 1:50 000 и 1:200 000 и 1:20 М.

Хлорэтон 1:1000 дал только расширение сосудов уха до 13,7%; после смены раствора на жидкость Р.-Л. просвет сосудов еще больше (и значительно) расширился, а через несколько минут пришел к норме.

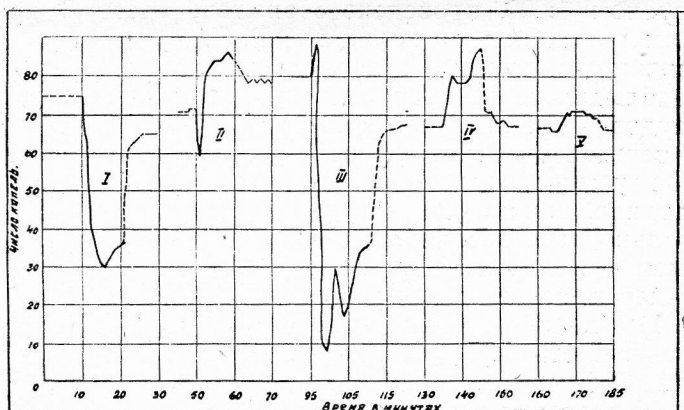
Хлорэтон в разведении 1:5000 влияния на просвет сосудов не оказал, но после смены на жидкость Р.-Л. наступило расширение (+11,8%) сосудов уха.

В концентрации 1:10 000, 1:50 000 и 1:20 000 хлорэтон никакого действия на сосуды уха не оказывает; равным образом просвет сосудов уха не изменился и после смены этих растворов на жидкость Р.-Л.

В разведении 1:20 М хлорэтон вызвал расширение сосудов уха, которое сильнее было выражено при первом пропускании и в среднем равнялось 15%.

II. Действие смеси хлорэтона 1:200 с адреналином

В опытах этой серии предварительно пропускался раствор кристаллического адреналина от 1:25 М до 1:100 М (в зависимости от



Кривая 2. Изолированное ухо кролика. Изменение просвета сосудов уха во время циркуляции по ним рингер-локковской жидкости (прерывистая кривая) и растворов в ней (непрерывная кривая): I—Adrenalini hydrochlorici 1:25 М., II—смеси (Adrenalini hydrochlorici 1:25 М с трикрезолом 1:2000, III—смеси Adrenalini hydrochlorici 1:25 М. с хлорэтоном 1:200, IV—хлорэтоне 1:200 и V—трикрезола 1:2000.

чувствительности сосудов уха), после чего пропускалась смесь его с хлорэтоном (1:200).

Всего проведено 9 опытов, в них 11 пропусканий.

Время циркуляции раствора адреналина и смеси колебалось от 10 до 25 мин. Промежутки между отдельными пропусканиями были не менее 30 минут.

При пропускании смеси адреналина с хлорэтоном, во всех опытах, наблюдалось начальное расширение сосудов уха с последующим значительным сужением, за которым вновь следовало небольшое и кратковременное расширение.

Пропускание же растворов одного адреналина давало только сосудосуживающий эффект без предварительного и последующего расширения. Таким образом реакция сосудов на смесь хлорэтоне с адреналином очень напоминает трехфазное действие одного хлорэтоне с той лишь разницей, что сосудорасширяющее действие (особенно в 3-й фазе) выражено гораздо меньше, а сосудосуживающее (2-я фаза) больше (см. кривую 2) в сравнении с эффектом от одного адреналина. Это вполне отвечает прибавлению к сосудосуживающему действию хлорэтоне (2-я фаза его действия) аналогичного действия адреналина.

Чувствительность к адреналину сосудов уха при повторных пропусканиях смеси резко падала и наблюдалось уменьшение или полное исчезновение сосудосуживающего действия. Уменьшение чувствительности следует главным образом приписать наличию в смеси хлорэтоне, так как при повторном пропускании растворов одного адреналина наблюдается почти всегда увеличение чувствительности к нему сосудов уха и лишь в небольшом проценте случаев — понижение (Николаев).

Почти всегда к концу опыта наблюдался отек уха, чего не отмечалось при повторном пропускании лишь одного адреналина.

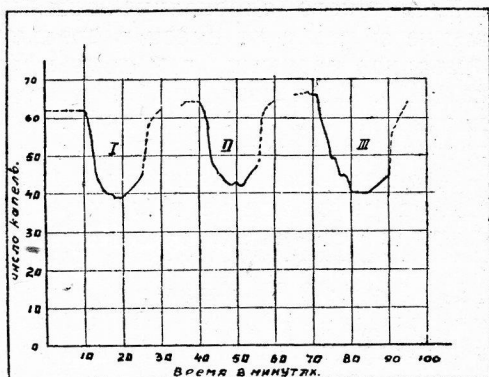
III. Действие смеси хлорэтоне 1:200 000 с адреналином

С данными концентрациями смеси хлорэтоне и адреналина проведено 9 опытов; в них было 14 пропусканий.

В каждом опыте концентрация адреналина подбиралась в зависимости от чувствительности сосудов уха и колебалась от 1:100 М — 1:200 М.

Во всех опытах этой серии чувствительность к адреналину сначала нарастала, а затем падала. Длительность отдельных пропусканий зависела от характера реакции и колебалась от 10—20 мин. Отдельные пропускания были не чаще как через 10 минут.

Разницы в характере сужения сосудов от растворов одного адреналина и от смеси его с хлорэтоном не наблюдалось. Как в том, так и в другом случае было быстро наступающее сосудосуживающее действие, при отмывании жидкости Р.-Л. происходило обратное возвращение к норме. Таким образом прибавление хлорэтоне в этой концентрации, которая сама по себе не оказывает влияния на сосуды уха, не отразилось на характере действия адреналина. Отека не наблюдалось до конца опыта.



Кривая 3. Изолированное ухо кролика. Изменение просвета сосудов уха во время циркуляции по ним рингер-локковской жидкости (прерывистая кривая) и растворов в ней (непрерывная кривая): I и III — Adrenalini hydrochlorici 1:100 М, II — смеси Adrenalini hydrochlorici 1:100 М с хлорэтоном 1:20 М.

Для суждения о том, как отражается прибавление хлорэтона к адреналину, сосудосуживающий эффект от смеси их сравнивался с аналогичным эффектом от одного адреналина, причем для сравнения брался арифметически средний эффект от двух пропусканий адреналина, из которых одно предшествовало, а другое следовало за пропуском смеси его с хлорэтоном. При этих условиях эффект от смеси в пяти опытах этой серии в среднем был равен эффекту от одного адреналина; в 2 опытах больше последнего на 11,4% и в 2 меньше адреналинового эффекта на 6,5% (кривая 3).

IV. Действие смеси хлорэтона 1:20 М с адреналином

Со смесями данной концентрации проведено 9 опытов, в них 11 пропусканий. Так же как и в предыдущей серии опытов, пропускание смеси чередовалось с растворами кристаллического адреналина одинаковой крепости в течение одного опыта; в различных опытах она была в пределах 1:100 М до 1:400 М. Длительность воздействия растворов на сосуды уха была равна 10—20 мин. Все опыты протекали с нарастанием чувствительности сосудов уха к адреналину, в 10 опытах наблюдалось также и последующее падение чувствительности.

Разницы в характере сосудосуживающего действия от адреналина и от смеси его с хлорэтоном, как и в предыдущей серии, не наблюдалось. Быстрое нарастание сосудосуживающего эффекта и обратное возвращение к норме было как в том, так и в другом случае.

Наличие в смесях разных концентраций адреналина (1:100 М—1:400 М), повидимому, никакой роли не играло, но соотношения яснее были выражены при среднем сосудосуживающем действии адреналина и в начале опыта.

При сравнении эффекта от воздействия смеси и растворов кристаллического адреналина оказалось: в 7 опытах этой серии уменьшение эффекта от смеси в среднем на 3,1%, в 2 случаях результаты оказались равными, в 2 опытах было увеличение эффекта от смеси на 1,4%. Следовательно, практически можно сказать, что прибавление хлорэтона в концентрации 1:20 М не отражается на силе действия раствора адреналина.

Приведенные результаты опытов позволяют заключить что хлорэтон сам по себе в концентрации 1:200 действует трехфазно: сначала расширяет сосуды, затем суживает их и потом вновь расширяет; в разведении 1:1000, 1:5000 и 1:20 М вызывает расширение сосудов уха; растворы же 1:10 000, 1:50 000 и 1:200 000 никакого действия на сосуды уха не оказывают. В смеси с адреналином хлорэтон 1:200 усиливает сосудосуживающее действие адреналина, а в концентрации 1:200 000 и 1:20 М или никакого действия не оказывает, или незначительно уменьшает сосудосуживающий эффект адреналина.

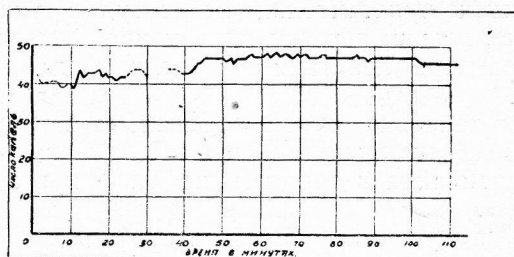
V. Опыты с трикрезолом

С концентрациями трикрезола 1:2000 проведено 7 опытов. Раствор трикрезола пропускался в течение 10—15 мин., а затем сменялся на жидкость Р.-Л. Во всех опытах наблюдалось расширение сосудов уха кролика (крив. 4) и только в двух из них наблюдалось двухфазное действие, т. е. расширению сосудов предшествовало незначитель-

ное сужение. В среднем из всех опытов расширение сосудов уха было равно 10,3%.

Кроме этой серии опытов был поставлен один опыт, в котором трикрезол 1:2000 циркулировал по сосудам уха в течение 1 часа 30 мин. Расширение сосудов, наступившее в течение пятиминутного воздействия, держалось в течение всего опыта.

При пропускании растворов трикрезола 1:1 М, 1:20 М и 1:200 М. через сосуды изолированного уха кролика никакого действия на просвет их обнаружить не удалось. Только в одном опыте с трикрезолом 1:1 М наблюдалось незначительное сосудосуживающее действие.



Кривая 4. Изолированное ухо кролика. Изменение просвета сосудов уха во время циркуляции по ним рингер-локковской жидкости и (прерывистая кривая) и раствора в ней трикрезола 1:2000 (непрерывная кривая).

VI. Действие трикрезола 1:2000 в смеси с адреналином.

В данной серии опытов концентрации адреналина колебались от 1:25 до 1:100 М. Всего проведено 9 опытов. Пропускание смеси чередовалось с пропусканием растворов кристаллического адреналина одинаковой концентрации.

Во всех опытах наблюдалась резкая разница в характере действия смеси и растворов кристаллического адреналина. Сосудосуживающий эффект адреналина в смеси с трикрезолом проявлялся только при первом пропускании (крив. 2). В 5 опытах наблюдалось уменьшение сосудосуживающего действия адреналина в среднем на 50%, в 4 опытах сосудосуживающий эффект совершенно отсутствовал и вместо сужения сосудов происходило расширение их. При повторных пропусканиях смеси чувствительность сосудов к адреналину настолько резко падала, что сосудосуживающее действие адреналина совершенно отсутствовало, а смесь вызвала только расширение сосудов.

VII. Действие трикрезола 1:1 М в смеси с адреналином

Всего проведено 11 опытов и в них 15 пропусканий. Все опыты протекали с нарастанием чувствительности к адреналину и в 9 из них наблюдалось последующее падение ее. Все условия опыта были как и в предыдущих сериях их: пропускание смеси чередовалось с растворами кристаллического адреналина, длительность пропускания 10—15 мин.

Характер кривых от воздействия смеси во всех опытах ничем не отличался от кривых одного адреналина.

При количественном сравнении эффекта от действия смеси и одного адреналина оказалось, что в 11 пропусканиях смесь вызвала

сужение в среднем на 7,4% больше, чем один адреналин, а в 3 пропусканиях ее действие было меньше действия адреналина на 2,6%.

Видимого на глаз отека не наблюдалось.

VIII. Действие трикрезола 1:200 М в смеси с адреналином

С данною смесью трикрезола и адреналина проведено 9 опытов при сохранении всех условий, как не были и в предыдущих сериях опытов.

Во всех 9 опытах чувствительность сосудов уха к адреналину в начале опыта нарастала, а затем постепенно падала.

Разницы в характере действия от смеси и одного адреналина не наблюдалось.

При сравнении действия смеси адреналина с трикрезолом и раствора одного адреналина оказалось, что в 7 опытах оно было меньше, чем у одного адреналина в среднем на 6,8% и в 2 опытах больше в среднем на 7,7%.

На основании полученных результатов можно заключить, что трикрезол сам по себе в концентрации 1:2000 вызывает расширение сосудов уха кролика; в смеси с адреналином в той же концентрации уменьшает сосудосуживающее действие адреналина, а в некоторых случаях и совершенно его уничтожает.

В концентрации 1:1 М трикрезол или не оказывает никакого действия или незначительно суживает сосуды; в смеси с адреналином в большинстве опытов немного увеличивает сосудосуживающее действие адреналина.

В концентрациях 1:200 М трикрезол никакого действия на сосуды уха не оказывает, а в смеси с адреналином в большинстве опытов немного уменьшил его сосудосуживающее действие.

Выводы

1. В крепких концентрациях хлорэтон увеличивает сосудосуживающее действие адреналина, трикрезол его уменьшает.

2. В слабых концентрациях хлорэтон или не изменяет или незначительно уменьшает сосудосуживающее действие адреналина, трикрезол же или незначительно увеличивает (1:1 М) или уменьшает (1:200 М) его.

Поступило в редакцию
11 мая 1931 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. П. Кравков. Успехи экспериментальной биологии, 1925, т. I, вып. 3—4 и Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin, 1923, Bd. 39. — 2. М. П. Николаев. Русский физиологич. журнал, 1925, т. VIII и Zeitschr. f. d. ges. exp. med., 1926 Bd. 48. — 3. С. А. Писемский. Русский врач, 1912, №8 и Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiologie, 1914 Bd. 156. — 4. И. И. Пономарев. Русский физиологич. журнал, т. XII, №4. — 5. М. И. Штуцер. Сборник статей по микробиологии, посвященный памяти проф. П. И. Шатилова, Харьков, 1922. — 6. P. Trendelenburg. Hefter's Handbuch der experimentellen Pharmakologie, 1924, 2. Band, 2. Hälfte, S. 1134.

EINFLUSS DES TRIKRESOLS UND CHLORAETHONS AUF DIE GEFÄSSVERENGERNDEN EIGENSCHAFTEN DES ADRENALINS

Von A. I. Mochnatschewa

Aus der pharmakologischen Abteilung (Vorstand: Privatdozent Dr. M. P. Nikolaew)
des Wissenschaftlich-Praktischen Pharmazeutischen Instituts zu Leningrad

Versuche an isolierten Kaninchenohren (40) zeigten, dass Chloraethon in Ringer-Lockescher Lösung in der Konzentration 1:200 gelöst, in 3 Phasen wirkt: zuerst erweitert es die Ohrgefäße, dann verengert es dieselben und darauf erweitert es sie von neuem. In der Konzentration 1:1000, 1:500 und 1:20 000 000 erzeugt es nur eine Gefässerweiterung. Die Lösungen 1:10 000, 1:50 000 und 1:200 000 üben gar keinen Einfluss auf die Ohrgefäße aus. Mit Adrenalin (1:25 000 000—1:100 000 000) Chloraethon 1:200 vermischt verstärkt die gefäßverengernde Wirkung des Adrenalins, in der Konzentration 1:200 000 und 1:20 000 000 übt es gar keine Wirkung aus oder vermindert unerheblich den gefäßverengernden Effekt des Adrenalins. Trikresol 1:2000 erzeugt die Erweiterung der Ohrgefäße; in der Mischung mit Adrenalin (1:25 000 000—1:100 000 000), in derselben Konzentration verringert Trikresol die gefäßverengernde Wirkung des Adrenalins, und in einigen Fällen vernichtet es sie auch gänzlich. In der Lösung 1:1 000 000 erzeugt Trikresol entweder gar keine Wirkung oder verengert die Gefäße unerheblich. In der Mischung mit Adrenalin vergrößert es in der Mehrzahl der Versuche etwas die gefäßverengernde Wirkung des Adrenalins. In der Lösung 1:200 000 000 übt Trikresol gar keinen Einfluss auf die Ohrgefäße aus, in der Mischung aber mit Adrenalin verkleinert es in der Mehrzahl der Versuche etwas seine gefäßverengernde Wirkung.

Die Versuche zeigen, dass bei der Bewertung der gefäßverengernden Eigenschaften der käuflichen (1:1000) Adrenalinlösungen man das Vorhandensein in ihnen des Chloraethons (1:200) oder des Trikresols (1:2000) in Rücksicht ziehen muss.



О ВЛИЯНИИ УГЛЕКИСЛОТЫ И ЗАДУШЕНИЯ НА ВЫХОД ИОНОВ ФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ ИЗ МЫШЦ

В. С. Ильин и В. В. Тихальская

Из отделения экспериментальной патологии Научного института им. П. Ф. Лесгафта
и из кафедры патологической физиологии Гос. инст. физич. культуры им. Лесгафта
Зав.—проф. Н. В. Веселкин

Изучая явление увеличенного выхода ионов фосфорной кислоты из отдыхающей после работы мышцы Эмбден (Embden) и Адлер [Adler (1)] показали, что при пропускании кислорода через рингеровский раствор, в который погружена мышца, выделение фосфора бывает менее интенсивным и скорее прекращается, чем в бескислородной среде. Симон [Simon (2)] показал, что при воздействии водорода на отдохнувшую мышцу (из которой ионы фосфорной кислоты уже перестали выделяться) начинается резкое выделение фосфора. Эмбден объясняет все эти явления изменением проницаемости мышц.

Представилось интересным выяснить влияние углекислоты на указанные процессы в мышцах. Помимо задушающего действия (вследствие вытеснения кислорода) углекислота могла бы оказывать и химическое влияние на процессы в мышцах.

Выяснить этот вопрос Н. В. Веселкин поручил нам.

Методика и результаты опытов

В виду того, что количества фосфора, выделяемые *m. gastrocnemius* лягушки в окружающую среду, незначительны и плохо учитываемы количественным анализом, а возможная разница, при сравнении двух мышц от одной и той же лягушки лежит в пределах ошибки метода, нам пришлось для каждого опыта употреблять 8—10 лягушек *Rana temporaria*. Каждая лягушка убивалась разрушением мозга, снималась кожа, отпрепаровывались двигательные нервы задних лапок и под них подводились серебряные электроды. Раздражение производилось тетанизирующим током, помощью санного аппарата Дю-Буа, с расстоянием между первичной и вторичной обмотками 15 см. Продолжительность раздражения была всегда одна и та же и равнялась 1 минуте. Затем икроножные мышцы с обеих лапок быстро вырезались и погружались в два разных сосуда с бесфосфорным рингеровским раствором, который непрерывно насыщался исследуемыми газами. Например, через один сосудик с правыми икроножными мышцами нескольких лягушек пропускалась углекислота; через второй с левыми икроножными мышцами — водород. Второй сосудик в этом случае служил контролем; рингеровский раствор менялся и сливался через небольшие промежутки времени (5—15 минут) отдельно в две фарфоровые чашки, выпаривались до небольшого объема и в нем опре-

делялся неорганический фосфор по методу Фиска (Fiske) и Саббароу (Subbarow). Продолжительность отдельных опытов была различна, большей частью около 2 часов.

Влияние воздействия углекислоты на выход ионов фосфорной кислоты из отдыхающих после раздражения мышц представлено на следующей таблице.

ТАБЛИЦА 1

№№ опытов	Число лягушек	Выделение Р в мг		Разница в выходе	В проц.	
		при пропу- скан. воздуха	углекислоты			
1	8	0,084	0,098	0,014	+ 16	
2	8	0,083	0,138	0,055	+ 67	
3	8	0,110	0,148	0,038	+ 34	
4	8	0,111	0,148	0,037	+ 33	
5	8	0,036	0,045	0,009	+ 25	
6	10	0,100	0,120	0,020	+ 20	
7	10	0,080	0,128	0,048	+ 60	
8	10	0,095	0,108	0,013	+ 14	
9	10	0,074	0,106	0,032	+ 42	
10	10	0,080	0,088	0,008	+ 10	
				В среднем + 32,1		

Как видно из таблицы, углекислота по сравнению с воздухом увеличивает выход ионов фосфорной кислоты из мышцы. Разница в выходе фосфора из 8—10 мышц сравнительно с 8—10 мышцами противоположных лапок, находившихся в рингеровском растворе с пропускаемым воздухом, весьма значительна, в отдельных случаях достигая 60—67%, в среднем равна 32,1%.

Установив факт влияния углекислоты на выход фосфора в смысле резкого его увеличения, мы решили выяснить, насколько это влияние

ТАБЛИЦА 2

№№ опытов	Число лягушек	Выделение Р в мг		Разница в выходе	В проц.	Примечания
		при пропу- скании Н ₂	воздуха			
1	7	0,062	0,046	0,016	+ 34	При вычислении процентов данные при воздухе взяты за 100.
2	10	0,109	0,095	0,014	+ 14	
3	10	0,124	0,084	0,040	+ 47	
4	10	0,100	0,091	0,009	+ 10	
5	10	0,139	0,120	0,039	+ 15	
6	10	0,116	0,142	— 0,036	— 19	
7	10	0,108	0,088	0,020	+ 22	
8	10	0,054	0,058	— 0,004	— 7	
9	10	0,121	0,088	0,033	+ 38	
10	10	0,090	0,090	—	0	
11	10	0,110	0,072	0,038	+ 52	
12	10	0,130	0,123	0,007	+ 5	
				В среднем + 17,5		

совпадает в таких же условиях опыта с влиянием водорода. Опыты, сюда относящиеся, приведены в таблицах 2 и 3.

ТАБЛИЦА 3

№№ опытов	Число лягушек	Выделение Р в мг		Разница в выходе	В проц.	Примечания
		При пропу- скан. Н ₂	При про- пуск. кисл.			
1	10	0,120	0,120	0	0	Употребл. 100% водород и кисл. При вычисл. про- центов данные при кисл. взяты за 100%
2	10	0,254	0,216	0,038	+ 17	
3	10	0,139	0,191	0,052	+ 52	
4	10	0,137	0,118	0,019	+ 16	
5	10	0,172	0,125	0,047	+ 37	
6	10	0,152	0,119	0,033	+ 27	
7	10	0,163	0,115	0,048	+ 41	
				В среднем + 27		

Из обеих представленных таблиц видно, что задушение мышцы водородом влияет на выход фосфора из мышцы в смысле его увеличения. Особенно резко это сказывается при сравнении с мышцей, снабжаемой чистым кислородом (табл. 3). Тем не менее при сравнении с действием углекислоты видно, что задушение водородом не оказывает столь резкого влияния на выход фосфора из мышцы, как мы это видели с углекислотой.

Наконец мы поставили ряд опытов, в которых сравнивалось действие водорода с действием углекислоты на выход фосфора из мышцы.

ТАБЛИЦА 4

№№ опытов	Число лягушек	Выделение Р в мг.		Разница в выходе	В проц.	Примечания.
		При при- менен. Н ₂	Пр приме- нении СО ₂			
1	8	0,132	0,166	0,034	+ 26	Выход Р при про- пускании Н ₂ взят за 100% при вы- числении проц.
2	10	0,094	0,093	0,001	— 1	
3	10	0,116	0,161	0,045	+ 39	
4	10	0,103	0,152	0,049	+ 47	
5	10	0,114	0,121	0,007	+ 6	
6	10	0,107	0,107	—	0	
7	10	0,107	0,116	0,009	+ 8	
8	10	0,120	0,152	0,032	+ 26	
9	10	0,127	0,139	0,012	+ 9	
10	10	0,100	0,100	—	0	
11	10	0,111	0,131	0,020	+ 18	
12	10	0,108	0,135	0,027	+ 25	
13	10	0,228	0,301	0,073	+ 32	
14	10	0,219	0,266	0,047	+ 21	
15	10	0,457	0,592	0,135	+ 29	
				В среднем + 19%		

Эти опыты с несомненностью говорят за то, что влияние углекислоты сказывается в подавляющем числе опытов более резко, чем действие водорода. Таким образом объяснить действие углекислоты только задушением ткани, как это имеет очевидно место при опытах с водородом, нельзя. Является ли действие углекислоты специфическим для действия молекулы этого химического соединения, как таковой или это есть просто следствие изменения концентрации водородных ионов в среде? В наших опытах при пропускании углекислоты $R_n = 5,3$ — т. е. среда имеет резко кислую реакцию. Попытка сравнить действие углекислоты с кислым рингером с $R_n = 5,3$ не имела успеха, так как R_n подкисленной среды все время опыта возрастает, в то время как рингер с пропускаемой углекислотой имеет постоянный $R_n = 5,3$. Буферных растворов мы не применяли.

Симон (из лабор. Эмбдена) смотрит на выход фосфора из мышц под влиянием задушения, как на результат усиления проницаемости мышечного волокна для ионов фосфорной кислоты. С другой стороны, Фиск и Сабароу показали, что под влиянием задушения в мышце происходит распад креатин-фосфорной кислоты, с освобождением ионов фосфорной кислоты, что, согласно данным Стелла [Stella (4)] должно иметь следствием усиление выхода фосфора из мышцы и без всякого изменения проницаемости ее.

В связи с этим результаты наших опытов приводят к вопросу, зависит ли более сильное, по сравнению с водородом действие углекислоты от большего под влиянием ее изменения проницаемости мышцы для ионов фосфорной кислоты, или от более сильного и может быть, качественно иного воздействия углекислоты на химические процессы фосфорного обмена в мышце. Для выяснения выдвигаемого вопроса в нашей лаборатории уже предприняты соответствующие опыты.

Выводы

1. Углекислота вызывает резкое увеличение выхода ионов фосфорной кислоты из отдыхающей после работы мышцы.
2. Задушение отдыхающей мышцы водородом оказывает также влияние на мышцу в смысле усиления выхода фосфора.
3. Влияние углекислоты на выход фосфора из мышцы сказывается более резко, чем влияние водорода, следовательно объяснить действие углекислоты одним задушением нельзя.

Поступило в редакцию

1 июня 1931 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Embden u. Adler. Ztschr. physiol. Ch. 1922.—2. Simon. Ztschr. physiol. Ch. 118, 1922.—3. Fiske a. Subbarow. Journ. Biol. Ch. 81, 1929.—4. Stella. Journ. Physiol. 66, 1929.

ÜBER DEN EINFLUSS DER KOHLENSÄURE UND DER ERSTICKUNG AUF DEN AUSTRITT VON PHOSPHORSÄUREIONEN AUS DEN MUSKELN

Von *W. S. Iljin* und *W. W. Tichalskaja*

Aus der Abteilung für experimentelle Pathologie des Wissenschaftlichen Instituts Lesshaft und dem Institut für pathologische Physiologie des Staatlichen Instituts für körperliche Kultur Lesshaft. (Vorstand: Prof. N. W. Wesselkin).

Man untersuchte den Einfluss der Kohlensäure auf den Austritt von Phosphorsäureionen aus dem nach der Arbeit ausruhenden *M. gastrocnemius* des Frosches in die Ringersche Lösung. Man verglich den Einfluss der Kohlensäure mit dem Einfluss des Wasserstoffs, der Luft und des Sauerstoffs auf denselben Vorgang. Die Untersuchungsergebnisse erlauben, zu folgenden Schlussfolgerungen zu kommen.

1. Die Kohlensäure erzeugt eine prägnante Vergrößerung des Austritts von Phosphorsäureionen aus dem nach der Arbeit ausruhenden Muskel.

2. Die Erstickung des ruhenden Muskels mit Wasserstoff übt auch einen Einfluss auf den Muskel im Sinne der Verstärkung des Austritts von Phosphor aus.

3. Der Einfluss der Kohlensäure auf den Austritt von Phosphorsäureionen aus dem Muskel äussert sich prägnanter als die Wirkung von Wasserstoff, somit lässt sich die Kohlensäurewirkung durch die Erstickung allein nicht erklären.

О ВЫХОДЕ ИОНОВ ФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ ИЗ ПОКОЯЩЕЙСЯ И РАБОТАЮЩЕЙ МЫШЦЫ

В. С. Ильин и В. В. Тихальская

Из отделения экспериментальной патологии научного института им. Лесгафта и из кафедры патологической физиологии Гос. института физической культуры им. Лесгафта.
Зав.—проф. Н. В. Веселкин

В 1922 г. Эмбден и Адлер [Embden u. Adler (1)] показали, что после раздражения т. gastrocnemius лягушки выделяет в окружающую среду [рингеровский раствор] ионы фосфорной кислоты. Если в дальнейшем, часа через 1, 2, 3 при часто меняющемся рингеровском растворе, особенно при условии пропуска кислорода, мышца остается в полном покое, то реакция на фосфор в окружающей среде становится отрицательной и, следовательно, выход ионов фосфорной кислоты из покоящейся мышцы прекращается или резко уменьшается. Авторы объясняют найденные факты соответственными изменениями проницаемости пограничных поверхностей мышечных фибрилл для ионов фосфорной кислоты. В состоянии покоя, по Эмбдену и Адлеру, проницаемость мышцы уменьшена. В состоянии раздражения и после раздражения проницаемость мышцы значительно увеличивается. Таким образом, факты, найденные Эмбденом, стоят в соответствии с общебиологическим свойством тканей повышать свою проницаемость под влиянием раздражения.

Идея Эмбдена получила развитие в работе Монда и Амсона [(Mond u. Amson (2))], в которой авторы пришли к выводу о непроницаемости покоящейся мышцы для анионов вообще (исследовалась проницаемость для анионов Cl' , Br' , CSN').

С другой стороны из данных Стелла [Stella (3)] следует, что выход ионов фосфорной кислоты из мышцы под влиянием работы можно объяснить не изменением проницаемости, а увеличением содержания свободной фосфорной кислоты в мышцах.

В пользу последнего взгляда говорят исследования последних годов, указывающие, между прочим, на совпадение момента распада в мышцах сложных органических фосфорных соединений и освобождения неорганических фосфатов с моментом усиления выхода ионов фосфорной кислоты в окружающую среду. Так, Игглитон [Eggleton (4)] Фиск и Саббароу [Fiske a. Subbarow (5)] установили, что во время работы происходит распад фосфагена в мышцах. Далее Фиск и Саббароу показали, что при зажатии сосудов в мышцах также происходит освобождение неорганических фосфатов вследствие распада креатин-фосфорной кислоты. Особенно резко это сказывается при осуществлении обоих условий, — утомлении и задушении мышцы. И, действительно, как раз при этих условиях и происходит усиленный выход ионов фосфорной кислоты из мышц [Эмбден и Адлер (1), Симон (Simon (6))].

В противоречии с выводами Эмбдена стоит далее работа Эрнста и Ксукса [Ernst u. Csucs (8)]. Они утверждают, что увеличение выхода ионов фосфорной кислоты из мышц при непосредственном раздражении их электрическим током, как это имело место в опытах Эмбдена, могло вызываться повреждением мышцы. В опытах указанных авторов содержание всего фосфора в мышцах (после озоления) повышалось под влиянием непосредственного раздражения мышц током, что соответствовало данным Эмбдена и Адлера, и не изменялось при раздражении через нерв.

Наши опыты, произведенные по предложению Н. В. Веселкина, имели целью способствовать выяснению указанных вопросов.

Экспериментальная часть

В начале нами был поставлен ряд опытов с *m. gastrocnemii* лягушки, погруженными без предварительного раздражения в рингеровский раствор (постановка опытов, как в работе Эмбдена и Адлера), с пропусканием воздуха или кислорода через раствор Рингера и частой сменой жидкости. В согласии с данными Эмбдена и Адлера оказалось, что количество неорганического фосфора, выходящего из мышцы после препаровки, постепенно уменьшается; однако полного прекращения выделения фосфора ни в одном опыте нам добиться не удалось, несмотря на то, что опыт продолжался до 6—7 часов (смена жидкости каждые 10 минут). Анализ неорганического фосфора производился по методу Фиска и Саббароу. Считая, однако, такую постановку опытов не вполне физиологической, так как при значительной толщине *m. gastrocnemii* несомненно имело место частичное задушение [см. Хилла (Hill) (9)], мы сочли нужным перейти к методике Винтерштейна (Winterstein) (10), с натянутой на стеклянный цилиндр в виде диализатора половиной брюшного пресса самки лягушки. Внутри цилиндрика производилась непрерывная смена раствора Рингера, содержащего фосфор (NaH_2PO_4), снаружи мышечная мембрана омывалась раствором Рингера без фосфора, насыщенным непрерывной струей кислорода. Контролем служила другая половинка брюшного пресса, обе стороны которой омывались бесфосфорным Рингером. Наружный раствор Рингера заменялся свежим каждые 10—15 минут. Точка замерзания того и другого раствора рингера была одна и та же. При таких опытах оказалось, что, если увеличивать концентрацию фосфатов во внутреннем растворе Рингера, то и прохождение ионов фосфорной кислоты через перепонку в наружный раствор тоже увеличивается. Это указывает на то, что или мышцы брюшного пресса в покойном состоянии легко проходимы для ионов фосфорной кислоты, или что ионы проходят через мембрану между мышечными волокнами. Ввиду того, что нельзя было исключить последней возможности, мы модифицировали свои опыты таким образом, что не только снаружи, но и внутри цилиндрика помещался раствор Рингера, не содержащий фосфора, причем, вместо постоянной смены, он сменялся только каждые 10 минут, одновременно с наружным. Анализируя оба раствора, мы таким образом учитывали не проходящий через перепонку, но выделяющийся из мышцы фосфор. В целях возможного обескровливания, в этих опытах лягушка предварительно подвергалась перфузии бесфосфорным Рингером. И эти опыты показали, что ионы фосфорной кислоты продолжают выделяться еще через 10 часов после препаровки, несмотря на смену жидкости каждые 10 минут и непрерывный

ток кислорода. В ряде опытов применялась еще и такая методика: у обескровленной перфузией лягушки вырезалась половинка брюшного пресса и с помощью нейзильберной проволоки и серебряных крючков укреплялась в микрокамере Лукаса, сделанной из эбонита и парафинированной для лучшего стока жидкости; в камеру наливалось от 3 до 5 см³ раствора Рингера без фосфора; через жидкость непрерывно пропусклся кислород; жидкость часто менялась; камера прикрывалась стеклом. И в такой постановке опыты показали, что, несмотря на энергичное и продолжительное (от двух до 10 часов) отмывание и обильное пропускание кислорода, ионы фосфорной кислоты продолжают выделяться из мышцы, правда в очень незначительных количествах, не учитываемых количественно ни одним из известных методов, но вполне улавливаемых качественно реакцией Фиска и Саббароу. Общее число всех опытов, поставленных для решения этого вопроса — 44. Из результатов их можно сделать вывод, что мышца в состоянии покоя остается проницаемой для ионов фосфорной кислоты.

В дальнейшем перед нами стоял вопрос о выходе ионов фосфорной кислоты из мышцы под влиянием прямого и непрямого раздражения ее. Действительно ли, как утверждают Эрнст и Ксукс фосфор выходит только при прямом раздражении мышцы током, или же оно имеет место также и при раздражении мышцы через нерв.

Не имея возможности привести всех опытов, нами поставленных (71), ограничимся на выдержку несколькими, — по одному на каждую модификацию опытов.

Опыт типа А

Лягушка самка (*Rana temporaria*, как и во всех наших опытах). Разрушен головной и спинной мозг. С возможной быстротой произведена препаровка: брюшной пресс (кожа снята) разрезан по средней линии, и каждая его половинка натянута на короткий стеклянный цилиндр, диаметром 15 мм. По обе стороны перепонки помещен Тугоде'овский раствор — без фосфора, насыщаемый непрерывным током кислорода. Раствор часто менялся (по одну сторону перепонки каждые 10 минут, по другую — внутри стеклянной трубочки — каждые 30 минут). Через 3 часа выделение фосфора очень незначительно. (Реакция Фиска и Саббароу). По истечении этого срока обе перепонки раздражались электрическим током с помощью серебряных электродов, приложенных к поверхности брюшного пресса. Ток от элемента индуцировался катушкой Дюбуа (расст. между первичной и вторичной обмоткой 15 см) и передавался к электродам отдельными ударами (через метроном). Всего каждая половинка получила по 40 индукционных ударов в 40 секунд. Затем обе мышцы опять погружались в раствор. Реакция на Р, в порции Тирода, собранного за 30 мин. после раздражения, становилась заметно более резкой, чем в порции, собранной за 30 мин. до раздражения.

Опыты типа В

Лягушка самка. В течение 12 мин. перфузия. „Отмывание“ половинки брюшного пресса — 30 мин., при непрерывном токе кислорода. Затем одна половинка брюшного пресса раздражалась через каждые 30 минут повторно непосредственно через мышцу и снова погружалась в раствор. Вторая половинка служила контролем (не раздра-

жалась). Раздражение применялось близкое к порогу, 40 индукционных ударов в 40 секунд. Результат анализов за ряд промежутков времени представлен в таблице:

	Правая половина (раздражение через мышцу)	Левая половина (контроль)
Выдел. Р за 30 мин. до раздражения	+	+++
Выдел. Р за 30 мин. после 1-го раздражения	++	++
" " " " " 2-го "	++	+
" " " " " 3-го "	++	+
" " " " " 4-го "	++	+

Эти опыты, как и опыты типа В, подтверждают данные Эмбдена об увеличении выхода ионов фосфорной кислоты после прямого раздражения мышцы электрическим током.

Опыты типа С

Опыты ставились при тех условиях, что и опыты типа А, но с той разницей, что раздражение (с кольцом Геринга) производилось через нервы брюшного пресса, отпрепарированные с той и другой стороны. Как в опытах типа А и В, так и в опытах типа С, мышцы энергично сокращались во время раздражения. Порог раздражения в этих опытах не определялся. Опыты типа С показали, что и раздражение через нерв также вызывает усиление выхода ионов фосфорной кислоты из мышцы.

Опыты типа D

Опыты ставились при тех же условиях, что опыты типа В, с той разницей, что раздражение, близкое к порогу, производилось через нервы брюшного пресса. Мышцы сокращались.

Результаты в таблице:

	Левая половина (разд. через нерв)	Правая половина (контроль)
Выделение Р за 30 мин. до раздражения	+	+
Выделение Р за 30 мин. после 1-го раздражения	+++	+
" " " " " 2-го "	++	+
" " " " " 3-го "	++	+
" " " " " 4-го "	++	+

Эти опыты также показывают, что усиление выхода ионов фосфорной кислоты имеет место и после непрямого (через нерв) раздражения мышц.

Опыты типа Е

Опыты ставились на перфузированных лягушках так же, как опыты типа А, с той разницей, что одна половина брюшного пресса раздражалась (как в опытах группы А) через мышцы непосредственно, другая половина — через нерв (как в опытах типа С). В результате прямого и непрямого раздражения отмечалось заметное увеличение выхода фосфора из той и другой половинки брюшного пресса.

Опыты типа F

Установив эти факты, мы попытались сравнить оба вида раздражения (прямого и через нерв), в отношении эффективности выхода ионов фосфорной кислоты. Для этого мы поставили несколько опытов таким образом: на стеклянный цилиндр с серебряными электродами для раздражения мышц натягивалась половинка брюшного пресса лягушки; другая половинка с отпрепарированными нервами натягивалась на другой стеклянный цилиндр такого же диаметра. Обе половинки погружались в Tyrode'овский бесфосфорный раствор. Обе половинки одновременно (находясь в растворе) получали раздражение — одна прямое, другая через нерв. Раздражение применялось пороговое как для мышцы, так и для нерва.

Продолжительность раздражения 30 минут (в некоторых опытах больше) при 24 индукционных ударах в 1 минуту. Результат этих опытов не дал постоянной картины того или другого отношения. В некоторых случаях преобладал выход фосфора из мышц, раздражаемых через нерв; в других случаях из раздражаемых через мышцы, иногда никакой разницы подметить не удавалось. В виду этого мы решили взять другой критерий для сравнения, а именно: одинаковость работы мышц при прямом и непрямом раздражении мышц брюшного пресса. Методика этой группы опытов (28 опытов) такова: после 10—15 минутной перфузии быстро вырезывалась одна половинка брюшного пресса с отпрепарированными нервами и помещалась в микро-камеру Лукаса. Смена периодов покоя и раздражения через нерв и прямо через мышцу и сравнение анализов на содержание неорганического фосфора в отдельных порциях.

Раздражение применялось близкое к порогу и при том такое, что работа, записываемая на кимографе, была приблизительно одинаковой как при том, так и при другом виде раздражения, для чего во время опытов приходилось эмпирически сдвигать катушку. Результаты опытов, подтверждая факт усиления выхода ионов фосфорной кислоты из мышцы под влиянием как прямого, так и непрямого раздражения, показали в то же время отсутствие какой-либо закономерности выхода фосфора из мышц в зависимости от способа раздражения.

Обсуждение полученных фактов

Описанные опыты показали, что в состоянии покоя мышца проницаема для ионов фосфорной кислоты. Несоответствие наших результатов с данными Эмбдена мы объясняем тем, что выход фосфора при покое очень незначителен и не улавливается стрихнин-молибденовым способом, который применялся Эмбденом. Реакция по Фиску и Саббароу, применявшаяся нами, несравненно более

чувствительна. Можно отметить, что в ряде случаев и при этой реакции окрашивание в голубой цвет было настолько незначительно, что приходилось сравнивать пробирку с испытуемой на Р жидкостью с соответствующим контролем, — и только тогда присутствие фосфора делалось совершенно ясным.

Нам кажется, что сам факт изменения проницаемости, как единственная причина увеличения выхода Р из мышц под влиянием раздражения, может быть подвергнута сомнению. Незначительность выделения фосфора из мышц при покое может быть объяснена незначительностью содержания неорганического фосфора в покоей мышце. При увеличении содержания неорганического Р в мышцах при работе, как показали Игглитон, Фиск и Сабарроу, и при задушении мышцы, как показали Фиск и Сабарроу, увеличивается и выход фосфора из мышцы (Эмбден, Адлер, Симон и наши опыты).

Что касается возражения Эрнста, и Ксукса, то, признавая, что прямое воздействие на мышцу является более грубым, чем через нерв, мы, тем не менее, не можем согласиться с тем, что данные Эмбдена объясняются лишь повреждением мышечных волокон при прямом раздражении мышцы. Методика Эрнста и Ксукса не является убедительной, так как выход фосфора из мышцы после раздражения сравнительно незначителен, и вряд ли может отзываться заметным образом на количестве общего фосфора в мышце, определяемого после сжигания ее. Наши опыты как с прямым, так и с непрямым раздражением вызывали усиленный выход фосфора.

Выводы

1. В состоянии покоя мышца проницаема для ионов фосфорной кислоты.
2. Подтверждаются данные Эмбдена об увеличении выхода ионов фосфорной кислоты после прямого раздражения мышцы электрическим током.
3. В противоположность данным Эрнста и Ксукса после раздражения мышцы через нерв также найдено увеличение выхода ионов фосфорной кислоты.

Поступило в редакцию
1 июня 1931 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. E m b d e n u. A d l e r, Ztschr. physiol. Ch., 118, 1922. — 2. M o n d u. A m s o n, Pflüg. Arch. Physiol. 220, 1928. — 3. S t e l l a, J. of physiol. 68, 1922. — 4. E g g l e t o n a. E g g l e t o n ¹ — 5. F i s k e a. S u b b a r o w J. biol. Ch., 66, 1925; 81, 1929. — 6. S i m o n, Ztschr. phys. Ch. 118, 1922. — 7. E r n s t u. C s u c s, Pfl. Arch. Physiol. 223, 1929. — 8. H i l l, Proc. R. Soc., S. B., 104, 1928. — 9. W i n t e r s t e i n u. H i r s c h b e r g, Pfl. Arch. Physiol. 217, 1927.

¹ Цит. по ст. В. М. Веселкиной в „Успехи биол. хим.“, 1930.

ÜBER DEN AUSTRITT VON PHOSPHORSÄUREIONEN AUS DEM RUHENDEN UND ARBEITENDEN MUSKEL

Von *W. S. Iljin* und *W. W. Tichalskaja*

Aus der Abteilung für experimentelle Pathologie des Wissenschaftlichen Instituts Lesshaft und aus dem Institut für pathologische Physiologie des Staatlichen Instituts für körperliche Kultur Lesshaft. Vorstand: Prof. Dr. N. W. Wesselkin

Unter verschiedenen Versuchsbedingungen (ruhender Muskel, unmittelbare Reizung des Muskels mit dem Strom, Reizung durch den Nerv) untersuchte man den Austritt der Phosphorsäureionen aus dem *M. gastrocnemius*, und der Bauchpresse von Frosches in die Ringersche Lösung. Auf Grund der angestellten Versuche kommen Verfasser zu folgenden Schlussfolgerungen.

1. Im ruhenden Zustand ist der Muskel für die Phosphorsäureionen durchgängig.
 2. Es werden die Angaben von Embden über die Vergrößerung des Austritts von Phosphorsäureionen nach der direkten Reizung des Muskels durch elektrischen Strom bestätigt.
 3. Im Gegensatz zu den Angaben von Ernst und Csux nach der Reizung des Muskels durch den Nerv fand man auch eine Zunahme des Austritts von Phosphorsäureionen.
-

ОБРАЗОВАНИЕ УСЛОВНЫХ РЕФЛЕКСОВ У ЧЕЛОВЕКА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ.

М. Л. Меерович

В настоящей работе приводятся данные нескольких клинических случаев, при которых удалось выработать у больных условные рефлексy на автоматический раздражитель. В качестве последнего были применены: пилокарпин, атропин, атропин+коффеин, хлорал-гидрат и бромистый натр.

Случай 1. Больная В., 19 лет, с диагнозом брюшной тиф средней тяжести, страдала задержкой мочеиспускания. С целью опорожнения пузыря был применен Sol. Pilocarpin. Hydrochl. (1:100) по 1 см³.

После каждой инъекции, минут через 10—15, наступало слюноотечение, покраснение лица и спустя некоторое время и опорожнение пузыря (до 2—3 л мочи). После десятидневного ежедневного применения пилокарпина с приблизительно одинаковой реакцией организма, на одиннадцатый день был применен атропин. И к нашему удивлению, вместо ожидаемой сухости во рту, наступило обильное слюноотечение и спустя некоторое время и опорожнение пузыря.

То же повторилось после инъекции физиологического раствора.

Аналогичный первому случаю: 2-я больная 33 лет находилась на излечении по поводу висцерального люэса (нефроз-нефрит, начинающийся цирроз печени), у которой между прочим был выраженный метеоризм, который крайне ее беспокоил. С целью облегчения ее от метеоризма был применен подкожно 1 см³ Pilocarpin. Hydr. (1:100); ответная реакция на пилокарпин—слюноотечение, потоотделение, опорожнение мочевого пузыря и спустя 30—40 мин. „желание сладкого“, между тем как обычно больная терпеть не могла сладкого.

На 7-й день после ежедневного применения пилокарпина больная получила подкожно 1 см³ физиологического раствора, реакция та же, на 8—9-й день атропин—то же самое. Из указанных случаев несомненно, что нам удалось выработать условный рефлекс на пилокарпин.

(При анализе фармакологического действия лекарств, говорит Краков, надо различать его рефлекторное действие от действия после всасывания).

В указанных выше случаях было интересно установить, не есть ли это рефлекс на укол. С этой целью обе больные в серии опытов получали подкожно укол без какого-либо раздражителя, причем никакой реакции в ответ мы не получали. Отсюда с несомненностью следует, что на пилокарпин мы можем путем тренировки выработать условный рефлекс.

В дальнейшем было интересно выяснить, насколько легко и быстро можно выработать условный рефлекс на тот или иной раздражитель в наших обычных больничных условиях.

Прежде чем приступить к изучению этого вопроса, позволим себе остановиться на методике, которой мы пользовались.

Прежде всего нужно было остановиться на выборе раздражителя; ясно, что в наших условиях грубого эксперимента мы должны были остановиться только на тех раздражителях, которые по введении в организм дают определенный и характерный симптомокомплекс, поддающийся точному наблюдению и измерению. К подобным раздражителям должны быть отнесены пилокарпин и атропин, которые, по введении их в организм, дают очень характерную картину. Из всего симптомокомплекса, получаемого по инъекции пилокарпина и атропина, мы остановились на сухости во рту—после атропина, и слюнотечении—после пилокарпина, как симптомах более постоянных и поддающихся точному наблюдению.

С другой стороны хлоралгидрат и бромистый натр, введенные в организм, вызывают сонливость, которая опять-таки поддается точному наблюдению и хронометражу.

Материал, которым мы пользовались, более или менее однородный, т. е. рабочие и члены их семейств одного и того же завода, живущие также приблизительно в одинаковых условиях.

Для наших исследований мы чаще всего пользовались больными, находящимися в стационаре, с желудочно-кишечными или сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Что касается амбулаторных больных, то нам ни разу не удалось выработать у них условный рефлекс на какой-либо из указанных раздражителей.

Подвергающихся опыту больных мы старались держать в одинаковых условиях, т. е. на время опыта не менялась ни терапия, ни диета, и они никаких особенных процедур не получали.

Пилокарпин и атропин употреблялись в обычно употребляемых для исследования вегетативной нервной системы дозах, т. е. по 1 см³ подкожно атропин (1:1000) и пилокарпин (1:100). Обычно инъекции повторялись ежедневно в одно и то же время в течение 5—10 дней, причем еще до начала опыта каждое подопытное лицо подвергалось исследованию на пилокарпин и на атропин, чтобы выяснить, какова реакция организма на указанные раздражители. Если реакция на атропин или пилокарпин выпадала крайне бурно, мы подобных больных от дальнейших исследований отстраняли, выбирая для дальнейших исследований только тех, которые на атропин давали выраженную сухость во рту без резкого общего возбуждения, а на пилокарпин—выраженное слюнотечение не меньше 20 см³ за 1/2 часа.

Количество всех опытов, произведенных нами, 60; 42 в обстановке стационара, из них: 10 с атропином, 10 с пилокарпином, 12 с хлоралгидратом и 10 с бромистым натрием, а остальные в обстановке амбулатории.

Постараемся проанализировать наш материал.

С атропином, как выше указано, произведено 10 опытов, из них 4 с отрицательным результатом. Что касается остальных 6, то, как видно из табл. 1, на атропин нам ни разу не удалось выработать условный рефлекс; только на комбинацию атропин=кофеин, который употреблялся в 20% растворе в количестве 1 см³, нам удалось в 6 опытах выработать условный рефлекс.

Получается некоторое несоответствие с данными лабораторного эксперимента; Лебединская из лаборатории Савича на апоморфии не могла получить условную рвоту, и только комбинация апоморфина с атропином дала ей возможность получить условную рвоту на апо-

ТАБЛИЦА 1
(Атропин)

№ опыта	Срок от начала примен. безусловн. раздраж.	Безусловн. раздраж.	Условный раздраж.	Скрытый период в мин.	Р е а к ц и я
1	На 1-й д.	Атропин		12	} Сухость в полости рта до 2½ ч.
	2	"		10	
	3	"		13	
	4	"		15	
	5	"		11	
	6		Физиол. раств.		} Никакой реакции.
	7		"		
	8	Атроп.+коф.		10	} Сухость в полости рта до 3 ч.
	9			8	
	10			7	
	11			10	
	12			6	
	13		Пилокарп.	13	} Сухость в полости рта до 2 ч.
	14		"	12	
	15		"	15	
	16		"	16	
2	1	Атропин.		8	} Сухость в полости рта до 3 ч.
	2	"		8	
	3	"		10	
	4	"		11	
	5	"		7	
	6	"		10	
	7	"		8	
	8		Физиол. раств.		} Никакой реакции.
	9		"		
	10		Пилокарп.	8	} Слюнотечение.
	11		"	10	
	12		"	12	
	13	Атроп.+коф.		8	
	14	"		6	} Сухость в полости рта до
	15	"		10	
	16	"		5	
	17	"		6	
	18		Физиол. раств.	12	} Сухость в полости рта до 2 ч.
	19		"	15	
	20		Пилокарп.	15	
	21		"	18	
	22		"	18	
	23		"	16	
3	1	Атропин.		10	} Сухость в полости рта до ½ ч.
	2	"		11	
	3	"		8	
	4	"		10	
	5	"		9	
	6		Пилокарп.	10	} Слюнотечение.
	7	Атроп. коф.		8	
	8	"		5	} Сухость в полости рта с 4 до 5 ч.
	9	"		9	
	10	"			

№ опыта	Срок от начала примен. безусловн. раздраж.	Безусловн. раздраж.	Условный раздраж.	Скрытый период в мин.	Р е а к ц и я
4	На 11-й д.		Пилокарп.	13	Сухость в полости рта до 2 ч.
	12		"	12	" " " " 3½ ч.
	13		"	11	" " " " 3½ ч.
	14		"	18	" " " " 1 ч.
	15		"	16	Слюнотечение.
	16	Атроп.+коф.	"	11	} Сухость в полости рта до 1½ ч.
	17	"	"	10	
	18		Пилокарп.	12	} Сухость в полости рта до 1 ч.
	19		"	13	
	20		"	15	
	1	Атроп.+коф.		6	} Сухость в полости рта до 4 ч.
	2			6	
	3			7	
	4			10	
	5			5	} Через 1 ч. слабое слюноотд.
	6		Пилокарп.	7	
	7		"	11	} Сухость в полости рта до 1 ч.
	8		"	8	
	9		"	12	Слюнотечение.
	10	Атропин	"	12	} Сухость в полости рта до 2½ ч.
	11	"		14	
	12	"		15	
	13	"		10	
	14		Пилокарп.	14	} Слюнотечение.
	15		"	12	
	16	Атроп.+коф.		8	Сухость в полости рта до 3½ ч.
	17	"		10	" " " " "
	18	"		9	" " " " "
	19	"		7	" " " " "
	20		Пилокарп.	13	" " " " 2 ч.
	21		"	14	" " " " "
	22		"	12	Через 15 м. слабое слюноотд.
	23		"	13	Слюнотечение.
5	1	Атроп.+коф		11	} Сухость в полости рта до 3 ч.
	2	"		10	
	3	"		8	
	4	"		13	
	5			12	} Слюнотечение.
	6		Пилокарп.	14	
	7			15	
	1	Атроп.+коф.		8	Сухость в полости рта до 3½ ч.
	2	"		9	" " " " "
	3	"		6	" " " " "
	4	"		11	" " " " "
	5	"		10	" " " " "
	6		Пилокарп.	12	" " " " "
	7		"		" " " " 2 ч.
	8		"		" " " " "
	9		"		" " " " ½ ч.
	10		"		Слюнотечение.
6	1	Атропин		10	} Сухость в полости рта до 2 ч.
	2	"		10	
	3	"		12	
	4	"		12	

№ опыта	Срок от начала примен. безусловн. раздраж.	Безусловн. раздраж.	Условный раздраж.	Скрытый период в мин.	Р е а к ц и я
На 5-й д.	Атропин.			13	} Сухость в полости рта до 2 ч.
6	"			13	
7	"			11	
8	"			12	
9	"			11	
10	"			13	} Сухость в полости рта до 2 ч.
11	"			14	
12	Атропин.			10	
13	"			11	
14	"			12	
15	"			10	} Слюнотечение.
16		Пилокарп.		13	
17		"		12	
18		"		11	} Сухость в полости рта до 2½ ч.
19	Атроп.+коф.			10	
20				9	
21				8	
22				9	
23		Пилокарп.		13	} 1½ ч.
24		"		14	
25		"		15	
26		"		16	
27		"		14	

морфин. Ещё раньше Крылов, вводя в глаз кошек атропин, получал у них слюнотечение, причем ему удалось получать и условное слюнотечение на атропин. Но если подробнее порозобрать указанные работы, то оказывается, что в опытах Крылова атропин вызвал слюнотечение вследствие затекания его через слезные каналы в ротовую полость, и кошка как бы выплевывает его, что получается с другими алколоидами, т. е. по Крылову слюнотечение на атропин есть отрицательная реакция, чрезвычайно выгодная для предохранения от отравления, и представляет большой биологический интерес.

В опытах Лебединской, как указано выше, апоморфин, действуя на рвотный центр, не может дать условной рвоты, и только комбинация с атропином, который действует на средний мозг, являющийся базой для образования условных рефлексов, дает возможность выработать условную рвоту.

В наших опытах условную сухость во рту на атропин нам получить не удалось; по всей вероятности количество атропина, применявшееся нами, было недостаточно для возбуждения зоны, необходимой для образования условных рефлексов.

И как выше было указано, подбор нашего материала был именно таковой, чтобы общей реакции не было, тогда больные переносили ее крайне тяжело, а подвергать подопытное лицо таким неприятностям мы старались избегать. Отсюда и понятно это несоответствие эксперимента и наших данных. Но чтобы получить условную сухость, мы прибегли к комбинации атропина с кофеином, исходя, между прочим из работ Заводского, который установил, что кофеин в количестве 0,1 подкожно усиливает как безусловные, так и условные рефлексы, причем скрытый период укорачивается.

Кроме того, из работы Никифоровского известно, что под влиянием кофеина анализаторы как бы теряют свою основную спо-

ТАБЛИЦА 2
(Пилокарпин).

№ опыта	Срок от начала примен. безусловн. раздраж.	Безусловн. раздраж.	Условный раздраж.	Скрытый период в мин.	Р е а к ц и я
1	На 1-й д.	Пилокарп.		8	Слюнотечение (до 1 ч.) 120 см ³
	2	"		10	
	3	"		7	
	4	"		12	
	5	"		9	Слюнотечение 35 см ³
	6	"	Физиол. раств.	10	
	7		"	18	" 70 см ³
	8		Атропин	12	" " 20 м
	9		"	13	Через 5 м.—сухость во рту.
	10		"	17	
2	1	Пилокарп.		10	Слюнотечение до 100 см ³
	2	"		11	
	3	"		9	
	4	"		12	
	5	"		10	Слюнотечение до 70 см ³
	6		Атропин	14	
	7		"	15	" 30 см ³
	8		"	16	" следы
	9	Пилокарп.		10	" 75 см ³
	10	"		8	" 150 см ³
	11				" "
	12		Атропин	13	" до 60 см ³
	13		"	15	" до 75 см ³
	14		"	14	" 5 см ³
	15		"	10	Сухость во рту.
3	1	Пилокарп.		14	Слюнотечение до 100 см ³
	2	"		13	
	3	"		10	
	4	"		11	
	5	"		11	Сухость во рту.
	6		Атропин	10	
	7		"	11	
	1	Пилокарп.		13	Слюнотечение 140 см ³
	2	"		10	
	3			9	
	4			11	
	5			12	Слюнотечение 70 см ³
	6		Атропин	12	
	7		"	11	" 85 см ³
	8		"	14	" 20 см ³
	9		"	15	" следы.
	10		"	13	Сухость.
	11		"	14	Слюнотечение 75 см ³
	12	Пилокарп.		13	" 85 см ³
	13	"		12	" до 50 см ³
	14		Атропин	15	
4	1	Пилокарп.		12	Слюнотечение до 120 см ³
	2	"		14	
	3	"		11	
	4	"		10	

№ опыта	Срок от начала примен. безусловн. раздраж.	Безусловн. раздраж.	Условный раздраж.	Скрытый период в мин.	Р е а к ц и я
5	На 5-й д.	Пилокарп.		13	Слюнотечение до 120 см ³
	6	"		11	
	7	"		12	
	8	"		11	
	9		Атропин	13	Слюнотечение 100 см ³
	10		"	14	
	11		"	15	
	12		"	14	
	13		"	14	
	14		"		следы.
	15	Пилокарп.		12	Слюнотечение 110 см ³
	16		Атропин	13	
	17		"	14	
	1	Пилокарп.		9	Слюнотечение 80 см ³
	2	"		10	
	3	"		11	
	4	"		11	
	5	Пилокарп.		10	Слюнотечение 80 см ³
	6	"		12	
	7		Атропин	8	Сухость во рту.
	8			9	
	9			10	Сухость во рту.
	10			8	
	11	Пилокарп.		12	Слюнотечение 100 см ³
	12	"		11	
	13	"		10	
	14	"		12	
	15	"		9	
	16	"		10	
	17	"		12	
	18	"			
	19		Атропин	11	Слюнотечение след.
	20		"	13	
	21		"	14	
	22		"		30 см ³
	23		"	15	10 см ³
	24		"	14	Следы.

способность анализа и начинают одинаково реагировать на близко стоящие раздражения, которые до того хорошо различали. Ведь всякое внешнее раздражение в периоде образования условных рефлексов вызывает сначала разлитое раздражение, „иррадиацию“, а затем концентрируется в определенной точке мозга.

Эта концентрация — дифференциация условных рефлексов — существует только при известных более или менее благоприятных условиях. При нарушении последних (кофеином) концентрация нарушается, и снова выступают явления иррадиации и генерализации.

Следовательно, на условную сухость от атропина+кофеин, получаемую нами, нужно смотреть так же, как на слюнотечение при условном раздражителе от удара метронома, которое в начале бывает и от других звуковых раздражителей.

ТАБЛИЦА 3
(Хлорал-гидрат)

№ опыта	Срок от начала примен. безусловн. раздраж.	Безусловн. раздраж.	Условный раздраж.	Скрытый период в мин.	Р е а к ц и я
1	На 1-й д.	Хлорал-гидрат 5%—40,0		15	Сон до 6 ч.
	2	"		10	
	3	"		12	
	4	"		10	
	5	"		13	
	6	"	Физиолог. раств. 40 см ³	25	
	7	"	"	20	
	8	"	"	20	
	9	"	"	30	
	10	"	"	28	
2	1	Хлорал-гидрат 50,0—5%		10	Сон до 10 ч.
	2	"			
	3	"			
	4	"			
	5	"			
	6	"	Физиолог. раств. 50 см ³	25	Сон до 5 ч. Через 1 ч. проснулась.
	7	"	"		
	8	"	"		
	9	"	"		
	10	"	"		
3	1	Хлорал-гидрат 50,0—5%		10	Сонливость.
	2	"		12	
	3	"		10	
	4	"		12	
	5	"		11	
	6	"	Физиолог. раств. 50 см ³	15	Сонливость.
	7	"	"	20	
	8	"	"	18	
4	1	Хлорал-гидрат 5%—50 см ³		12	Сон до 5 ч.
	2	"		"	
	3	"		"	
	4	"		"	
	5	"		"	
	6	"	Раствор кофеин. 0,2 на 50 см ³ воды	15	Сон (через 1½ ч., проснулась от сердцебиения).
5	1	Хлорал-гидрат 50,0—5%		10	Сон до 4 ч.
	2	"		11	

№ опыта	Срок от начала примен. безусловн. раздраж.	Безусловн. раздраж.	Условный раздраж.	Скрытый период в мин.	Реакция
6	На 3-й д.	Хлорал-гидрат. 50,0—5%		10	Сон до 4 ч.
	4	"		12	
	5	"		10	Сон до 4 ч.
	6		Физиол. раств.	15	
	7		"	14	" "
	8		"	18	" "
	9		"	17	" до 2 ч.
	10		"	16	" "
	11		"	20	" "
	12		"	22	" 1/2 ч.
	13		"	20	Сонливость.
	14		"	—	Сон не наступал.
	1	Хлорал-гидрат 40 см ³ —5%		12	Сон до 5 ч.
	2	"		11	
	3	"		10	Сон.
	4	"		12	
	5	"		10	Сон (через 2 часа)—сильное сердцебиение.
	6		Физиол. раств.	20	
	7		"	18	Никакой реакции.
	8		Раств. кофеина 0,2 на 50	18	
	9		Физиол. раств.		Сон.
	10	Хлорал-гидрат.		10	
	11	"			Сон.
	12		Физиол. раств.	18	
	13		"	17	Сон.
	14		"	16	

Присматриваясь к табл. 1, мы видим, что не только сама реакция становится более резко выраженной, но и скрытый период после атропина+кофеин заметно укорачивается. Но необходимо отметить, что получаемая условная сухость крайне лабильна—быстро угасает.

Относительно пилокарпина эксперимент (в частности работа Крылова) указывает что он облегчает угашение морфийных условных рефлексов; кроме того, пилокарпин при длительном введении сам по себе ведет к запаздыванию слюноотечения, т. е. развивается условное торможение в нервном слюнном приборе.

Что касается наших данных, то из 10 опытов в 7 нам удалось выработать условное слюноотечение на пилокарпин. Кроме того, нам удалось установить, что обычно достаточно 5—7 инъекций для получения условного рефлекса. Нужно отметить, что обычно (это касается не только пилокарпина) скрытый период после условного раздражи-

теля несколько удлиняется и кроме того, сама реакция проявляется обычно слабее.

И здесь так же, как с атропином, условное слюноотечение гаснет на 4—5-й день и после подкрепления безусловным раздражителем вновь появляется.

Некоторый интерес представляет опыт 3, когда от 2/II 30 г. не удалось получить условного слюноотечения, и только после 2-недельного перерыва опыт был возобновлен, причем удалось получить условное слюноотечение.

Что касается 2-й группы раздражителей, хлорал-гидрата и бромистого натра, то последние применялись в виде микроклизм *per rectum*. Доза, необходимая для наступления сна для каждого больного, устанавливалась ощупью, но обычно больше 50 см³ 5% раствора мы не применяли.

Там, конечно, где не получалось сна от безусловного раздражителя, ясно нечего было ожидать и наступления условного сна.

С хлорал-гидратом всего опытов произведено 10, причем четверо не реагировали сном и на безусловный раздражитель; что касается оставшихся 6, то во всех этих случаях, как видно из табл. 3, мы получили условный сон.

В качестве условного раздражителя употребляли 50 см³ физиологического раствора в виде клизмы.

Особый интерес представляют случаи 4 и 6, где в качестве условного раздражителя была применена микроклизма из 0,2 *coffein puri* на 50 см³ воды.

Как видно из таблицы, в особых случаях мы получили сон, правда, крайне непродолжительный, с последующим общим возбуждением (сердцебиение и т. д.).

Легкость получения условного сна от хлорал-гидрата может быть объяснена тем, что хлорал-гидрат в 1-й стадии своего действия угнетает средний мозг и уже в дальнейшем продолговатый мозг.

Сон, получаемый в наших опытах после хлорал-гидрата, а также условный сон на хлорал-гидрат, ничем обычно не отличался от нормального, с продолжительностью 3—6 часов.

Что касается бромистого натра, то уже из работы Никифоровского известна необычайно быстрая выработка различных видов дифференцирующей деятельности анализаторов.

По данным Федорова, Петровой, действие брома направлено на восстановление баланса между процессами возбуждения и торможения.

При введении *per rectum* микроклизмы 50 см³ 5% NaBr мы обычно получаем минут через 15—20 сонливость, а иногда и сон. Правда, сон во многом отличается от сна от хлорал-гидрата, в смысле непродолжительности; обычно подопытное лицо находится в состоянии забытья.

В тех случаях, когда введенный бромистый натр вызывал сонливость, то как правило всегда получали и условную сонливость; как и при хлорал-гидрате в качестве условного раздражителя применялся физиологический раствор.

Здесь, как видно из табл. 4, обращают на себя внимание случаи 1 и 4, где в качестве условного раздражителя мы пробовали применять раствор кофеина 0,2 на 50 см³ воды, причем в обоих случаях не только не наступал условный сон, но наоборот, наступало общее возбуждение, бессонница. Этот результат интересно сравнить с результатами при применении хлорал-гидрата, где после применения в качестве

ТАБЛИЦА 4.
(Бромистый натр).

№ опыта	Срок от на- чала примен. безусловн. раздраж.	Безусловн. раздраж.	Условный раздраж.	Скрытый период в мин.	Р е а к ц и я
1	На 1-й д.	Бром. натр. 5%—50 см ³		20	Сон 1½ ч. Возбужденное состояние. Никакой реакции.
	2	"		"	
	3	"		"	
	4	"		"	
	5	"		"	
	6		Физиол. раств. 50 см ³	18	
	7		"	17	
	8		"	20	
	9		Раств. коф. 0,2—50 см ³ воды.	10	
	10	Бром. натр.		0	
	11	"		0	
2	1	Бром. натр. 5%—50 см ³		20	Сонливое состояние. Никакой реакции. Сон до 3½ ч.
	2	"		15	
	3	"		18	
	4	"		20	
	5	"		15	
	6		Физиол. раств.	18	
	7		"	20	
	8		"	22	
	9		"		
	10	Бром. натр. 5%—60 см ³ .		13	
	11	"		12	
	12		Физиол. раств. 50 см ³	18	
	13		"	17	
	14		"	16	
	15		"	18	
	16		"	20	
	17		"	18	
	18		"	19	
	19		"	17	
	20		"		
3	1	Бром. натр. 5%—50 см ³		18	Сон. Никакой реакции.
	2			17	
	3			20	
	4			16	
	5			19	
	6		Физиол. раств.		
	7		"		
	8		"		
4	1	Бром. натр. 5%—50 см ³		18	Сонливость.
	2	"		14	

№ опыта	Срок от начала примен. безусловн. раздраж.	Безусловн. раздраж.	Условный раздраж.	Скрытый период в мин.	Р е а к ц и я
На 3-й д.	Бром. натр. 5%—50 см ³			12	Сонливость.
4	"			15	
5	"			16	
6	"	Физиол. раств.		16	
7		"		18	Возбужденное состояние.
8		Раств. коф. 0,2—50 см ³		10	
9		Физиол. раств.			
10		"			Никакой реакции.
11	Бром. натр. 5%—50 см ³			0	
12	"			18	
13					Сонливость.
14					
15					
16					
17		Физиол. раств.		20	
18		"		20	
19		"		22	

условного раздражителя кофеина наступал сон, правда, непродолжительный.

Возможно, что точки приложения действия брома и хлорал-гидрата разные.

От окончательных выводов нам надо еще воздержаться.

Несомненно, что в наших обычных условиях, так же, как и в условиях лабораторного эксперимента, мы можем получить и получаем условный рефлекс на целый ряд фармакологических раздражителей. Но как в эксперименте над людьми, так и вне эксперимента, спонтанно вырабатываемые условные рефлексы—настолько сложный процесс, что с трудом поддаются точному учету и анализу.

Все эти факты и соображения заставляют терапевта с большим интересом следить за развитием учения об условных рефлексах, и наша обязанность, с одной стороны, принять участие в разработке самого учения, а с другой стороны,—выдвинуть ряд вопросов, на которые клиника должна получить ответ от физиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сборник, посвященный 75-л. И. П. Павлова.—2. Труды О-ва русских врачей, тт. 76 и 78.—3. Врачебная газета № 20, 1929 г.—4. Вестник совр. ветеринарии, 1927 г.
5. Никифоровский. Диссертация 1910 г.—6. Русский физиол. журнал. т. IX, беседа 29.—7. Meyer u. Gottlieb. Die experim. Pharmacol. 8. Журнал микробиологии, патолог. и инфекц. болезней, т. VI, вып. 2—9. Klinische Wochenschr., № 39, 1929—10. Печатные труды из лаборатории Павлова.—11. Фармакология Кравкова.

BILDUNG BEDINGTER REFLEXE BEIM MENSCHEN BEI EINFÜHRUNG PHARMAKOLOGISCHER SUBSTANZEN

M. Meerowitsch

Bei der Einführung dem Kranken mehreremal von Pilokarpin bemerkte man, dass auch die Einführung physiologischer Lösung einen ähnlichen Effekt erzeugte. Indem Verf. das durch Bildung eines bedingten Reflexes erklärt, unternahm er an einigen Subjekten die Nachprüfung, wobei er 1 cm^3 Pilocarpini muriatici einführte. Nach 5—6 Einverleibungen von Pilokarpin bildete sich ein bedingter Reflex und die Einführung physiologischer Lösung und sogar des Atropins (1 mg) zog Speichelfluss nach sich. Bei der Wiederholung erlosch er. Die Einführung des Atropins rief Trockenheit der Mundhöhle nach sich, aber ein bedingter Reflex entstand nicht. Die Einverleibung des Atropins mit Koffein (1 cm^3 2%-iger Lösung) führte 5 Mal zur Bildung eines bedingten Reflexes und man erhielt Trockenheit der Mundhöhle nach Einführung des Pilokarpins. Ebenso kann man einen bedingten Schlaf durch Einführung von Chloral-Hydrat im Klysma erzeugen, wie das Krylow am Hunde sah.

УГЛЕВОДОФОСФОРНЫЙ ОБМЕН И ВЛИЯНИЕ НА НЕГО НЕКОТОРЫХ ГОРМОНОВ

О. Манойлова, Н. Уточникова и А. Гордон

Из био-химической лаборатории Государственного акушero-гинекологического института в г. Ленинграде. Зав.—проф. О. Манойлова.¹

Задачей нашей работы было выяснить влияние некоторых гормонов на углеводофосфорный обмен. Интерес к намеченному вопросу обуславливался тем, что тесное взаимоотношение между фосфорными и углеводными соединениями в животном организме, установленное Гарденом (Harden), Юнгом (Joung), Бругш-Эмбденом (Brugsch-Embden), Горстерсом (Horsters), Штауба (Stauba), Исааком (Isaak) и Абелиным (Abelin) и др. за последнее время все больше и больше подтверждается экспериментальными работами. Отсюда естественно не могла не возникнуть мысль, что гормоны, принимающие участие в углеводном обмене, должны неминуемо отражаться и на судьбе фосфорных соединений в организме. Однако в этом направлении работ сравнительно еще немного, да и полученные результаты недостаточно идентичны. Вот почему мы задались целью заняться систематическим изучением действия различных гормонов, сопоставляя влияние их на одних и тех же здоровых животных в одинаковых условиях опыта.

Прежде чем перейти к изложению полученных нами данных, приведем вкратце те работы, которые явно свидетельствуют о том, что изменением тем или другим фактором сахара в крови можно изменить и содержание фосфора и наоборот. Так, Баренгейм (Barenheim) и Бергер (Berger) после дачи 30—60 г глюкозы наблюдали падение неорганического Р в крови и в моче, а Чонг (Chong) и Бумейер (Bumeier) получили понижение неорганического Р после дачи 100—150 г глюкозы. Баренгейм отмечает, что при даче сахара вначале наблюдается повышение неорганического Р, вслед за которым следует медленное падение, достигающее минимума при максимальном содержании сахара в крови. Кочнева, Манойлова и Ландау в опыте с ангиостомированными собаками получили также заметное снижение неорганического Р после введения per os 20—50 г глюкозы. Кривая падения Р шла обратно увеличению сахара: чем выше было содержание сахара, тем меньше было неорганического Р.

Понижение неорганического Р в крови наблюдали также Гартман (Hartmann) и Болигер (Boliger) у здоровых людей после инъекции глюкозы. Энгельгард (Engelgard) и Парчин (Parchin) производили опыты с изолированной печенью, пропуская через нее жидкость R-L, которая, проходя через печень, вымывала

¹ Доклад на Всесоюзном физиологическом съезде в Харькове в 1930 г. 29/IV.

неорганический Р, увеличивая количество Р в вытекающей из печени жидкости R-L. Прибавка глюкозы к R-L уменьшала количество вымываемого Р, такое же действие оказывала и прибавка инсулина, а прибавка NaF и солей Са прекращала действие глюкозы. Роше (Roche) указывает, что во время гликолиза наблюдаются в крови заметные колебания неорганического Р, фосфаты ускоряют гликолиз. Вводя одновременно сахар и Р, можно увеличить синтез углеводных соединений. Беатис (Beatis) наблюдал при распаде глюкозы увеличение неорганического Р.

Из указанных работ следует, что вводимые здоровым углеводы уменьшают содержание неорганического Р. Это возможно, по нашему мнению, потому, что часть неорганического Р тратится на образование лактацидогена, т. е. неорганический Р переходит в органический. В противоположность с этим Флоренц (Florenz) и Золя (Zola) считают, что с понижением содержания сахара в крови падает и неорганический Р и повышается органический причем, по мнению авторов, большому содержанию сахара в крови соответствует и больший коэффициент отношения органического Р к неорганическому.

В то же время имеется целый ряд работ, показывающих, что введением фосфатов можно изменить содержание сахара в крови, т. е. способствовать лучшей его ассимиляции. Так, Вейсс (Weiss), Абелин и др. показали, что фосфаты могут понизить содержание сахара в крови. Вальтер (Walter) и Розенталь (Rosental) считают, что подобное влияние фосфатов на углеводный обмен можно отметить только при резко выраженной недостаточности поджелудочной железы, так, при инъекции фосфатов диабетикам сахар в крови и в моче часто понижается, причем в тяжелых случаях влияние фосфатов выступает значительно реже, чем в легких. Введение же фосфорных соединений депанкреатизированным собакам такого влияния не оказывает.

Лявачек (Lavaczek), определяя количество лактацидогена в крови диабетиков при инъекции инсулина, показал понижение гексозидифосфорной кислоты, что подтверждается работой Терада (Térada), который нашел понижение общего Р крови при введении инсулина и адреналина. По работам Гарропа (Harrop) и Бенедикта (Benedikt) содержание неорганического Р в крови и в моче диабетиков заметно понижено, при лечении инсулином оно повышается и наибольшее содержание Р соответствует высоте действия инсулина. Флоренц и Золя при введении инсулина диабетикам получили повышение неорганического Р при одновременном понижении сахара.

В то же время ряд других авторов получили обратные результаты: Бригс (Briggs), впрыскивая инсулин 3 здоровым собакам, получил понижение неорганического Р в крови, Хоуслер (Hausler) получил понижение неорганического Р, впрыскивая инсулин кроликам, а Баренгейм, Эйслер (Eisler) и Поппер (Popper) показали, что количество Р падает как при инъекции инсулина, так и после нагрузки сахаром. Понижение содержания неорганического Р в крови и в моче под влиянием инсулина Баренгейм объясняет тем, что под влиянием инсулина почки теряют способность отщеплять неорганический Р. Колодиевская же и Фук отмечают, что при даче инсулина никакой разницы в содержании Р не наблюдается.

Хорстерс (Horsters) в своей обстоятельной работе по изучению влияния инсулина на углеводо-фосфорный обмен показал на

фосфорных и сахарных кривых, проведенных на кроликах, собаках, на здоровых людях и диабетиках понижение фосфора с одновременным понижением сахара. Понижение фосфора автор объясняет способностью инсулина активировать образование лактацидогена. С его интересными данными мы ознакомились, к сожалению, тогда, когда большая часть нашей работы в отношении инсулина была уже закончена, доложена в Терапевтическом обществе в Ленинграде 7/V 1929 г. и напечатана в виде аутореферата в русском журнале. Методика предпринятых автором исследований совершенно совпала с нашей. Все опыты проводились над кроликами, у которых также после впрыскивания инсулина через каждые получасовые промежутки времени определялся неорганический Р, который, как и по нашим данным, у Хорстерса имел тенденцию к понижению.

Что же касается адреналина, то, по некоторым авторам, действие его на содержание фосфорных соединений в крови одинаково с действием его антагониста—инсулина, т. е. при впрыскивании адреналина получается понижение неорганического Р (Баренгейм, Эйслер и Поппер). Органический Р под влиянием адреналина остается без изменений. Парадоксальное действие антагонистов, т. е. одинаковый эффект 2 противоположно-действующих гормонов на углеводный обмен, авторы объясняют тем, что первое действие адреналина вытесняет действие инсулина, что, по мнению авторов, наглядно подтверждает кривая сахара, показывающая, что после резкого поднятия первичной гипергликемии следует резкое падение сахара, согласуется с работами Сокхея (Sokhey) и Аллена (Allen), которые показали, что адреналин так же, как и инсулин, понижает выделение Р на 50%; если до введения адреналина выделялось 0,2 мг Р, то после—0,1 мг. Особняком стоит работа Финшмидта (Finchmidt) и Ферхманна (Ferchmann), получивших под влиянием адреналина повышение содержания неорганического Р, что они объясняют тем, что адреналин способствует разрушению креатинифосфорных соединений, вследствие чего освобождается H_3PO_4 , что и повышает содержание неорганического Р. Чайков (Chaikoff) отметил увеличение неорганического Р в моче под влиянием адреналина.

Относительно действия полового гормона на углеводофосфорный обмен данных немного. Из них можно указать на работу Мигамура (Migamura), который говорит, что половой гормон действует на углеводный обмен противоположно инсулину и одинаково с адреналином.

Из приведенного литературного обзора видно то тесное взаимоотношение, которое бесспорно существует между фосфорными и углеводными соединениями в крови. Что же касается влияния гормонов на углеводный обмен и колебания в игре органического и неорганического Р, то данные в этом направлении недостаточно ясны и противоречивы, что, по нашему мнению, объясняется тем, что изучение действия гормонов производилось то на здоровых, то на больных организмах, т. е. в углеводном обмене патологически измененных, т. е. на несравнимых объектах. Противоречивость полученных результатов различных авторов можно также объяснить тем, что определение содержания сахара и Р в крови производилось не в одно и то же время после впрыскивания гормона, что несомненно имеет большое значение; кроме того методика определения фосфора и сахара, применяемая разными авторами, была недостаточно идентична.

Считая необходимым устранить вышеуказанные положения для точного выяснения вопроса о механизме действия гормонов на углеводофосфорный обмен, решено было систематизировать исследования, как было указано, сопоставляя действия различных гормонов, и проводить их строго у одних и тех же здоровых животных в одинаковых условиях опыта одним и тем же методом; кроме того для выяснения динамики изменений как углеводных, так и фосфорных соединений проводить кривые сахара и фосфора, определяя содержание их в крови в определенные и одинаковые промежутки времени после вливания того и другого гормона. Параллельное изучение содержания сахара и неорганического Р в крови казалось нам хорошим путем для выяснения отдельных этапов в углеводофосфорном обмене в виду того, что неогранические соединения Р играют несомненную роль в образовании промежуточных органических соединений в процессах углеводных превращений.

Для исследований были выбраны следующие гормоны: адреналин и инсулин („Фармакон“ Ленинградский), гипофизин марки Host германский и овариокрин (Московский эндокринологический институт).

Объектом исследований служили кролики приблизительно одного и того же веса и одинакового питания. Методика: за 24 часа до начала опыта кролики приносились в лабораторию и с этого момента не получали уже никакой пищи. Во все время опыта животные находились в специальных станках. Кровь бралась из ушной вены, вскрываемой небольшим разрезом скальпелем для сахара и фосфора одновременно, после чего производилась инъекция в брюшную стенку, подкожно, того или иного гормона; через $\frac{1}{2}$ часа после инъекции снова бралась кровь, как и в следующие получасовые промежутки времени в течение 2 часов. Для сравнения поставлены были контрольные опыты, во время которых кролики находились в тех же условиях, в том же порядке бралась кровь, но им не вводилось никаких препаратов.

Всего было проведено 43 опыта: из них с инсулином 12, с адреналином—8, с гипофизином—5, с овариоксином—6 и контрольных—8 и паратиреооксином—4. Сахар определялся по методу Hagedorn-Jensen'a (Манойлова и Уточникова), а фосфор титрометрическим методом Sampson'a (Гордон).

В виду того, что эти методы достаточно известны, описание их опускается.

Опыты с инсулином

Кроликам весом от 1600 до 4000 г вводилось от 1 до 4 единиц, инсулина Фармакон. Данные представлены в таблицах соответственно каждому опыту. Всего поставлено 13 опытов. За исключением 2 опытов, окончившихся смертью кролика, и опыта, сопровождавшегося судорогами и коллапсом, во всех остальных случаях животные чувствовали себя удовлетворительно, не исключая даже и опыта № 13, где инсулин дал искаженное действие на сахар. В некоторых опытах кролики были сравнительно небольшого веса и этим можно объяснить резкое действие 3 единиц инсулина.

Под влиянием инсулина сахар снижался во всех случаях за исключением одного, как указано выше, где инсулин вызвал повышение, а затем понижение сахара. Это неправильное и несовпадающее с другими опытами действие инсулина объясняется нами несвежестью препарата инсулина.

Неорганический фосфор под влиянием инсулина к 2 часам после инъекции в громадном большинстве случаев резко понижается. Опыт

№ 13 не принимается во внимание. В двух только случаях (№ 4 и № 5) фосфор значительно повышается, что совпадает с появлением резких судорог и последовавшей за ними смертью животного. В 2 случаях не отмечалось никакого изменения, за исключением небольшого понижения через $1\frac{1}{2}$ часа после инъекции.

Неорганический фосфор под влиянием инсулина к 2 часам после инъекции в громадном большинстве случаев резко понижался. Опыт № 13 не принимается во внимание, только в одном случае (опыт № 5) фосфор к $1\frac{1}{2}$ часам повышается, и повышение держится еще и к 2

ТАБЛИЦА 1

Дата	№№ опы- тов	Колич. ин- сул. в ед.	Определяе- мое веще- ство	До введе- ния	После введения через				Процент повышения	Процент понижения
					$\frac{1}{2}$ ч.	1 ч.	$1\frac{1}{2}$ ч.	2 ч.		
28, XI— 1929	1	1	Р.	1,63	0,96	1,01	1,62	1,61	чр. $\frac{1}{2}$ ч. чр. 2 ч.	— 41
			Сах.	122	119	99	93	102	чр. $1\frac{1}{2}$ ч.	— 24
6/XII— 1929	2	2	Р.	2,21	1,20	1,20	1,53	1,53		— 45
			Сах.	111	57	57	57	57		— 48
20/I— 1930	3	3	Р.	2,21	0,962	0,960	1,360	0,964		—56 чр. ч
			Сах.	77	57	32	24	20		—74 чр. 2 ч.
2/III— 1930	4	4	Р.	1,06	1,05	1,06	2,40	1,03	чр. $1\frac{1}{2}$ ч. 55	чр. 2 ч. 25
			Сах.	150	139	84	83	84		— 44
8/III— 1930	5	3	Р.	1,243	1,244	1,246	1,825	3,354	62	Exitus
			Сах.	120	80	45	30	25		—79 чр. 2 ч.
4/III— 1931	6	3	Р.	3,65	1,91	—	—	—		— 47
			Сах.	106	—	95	95	47		—56 чр. 2 ч.
11/III— 1931	7	4	Р.	2,1	2,48	2,39	2,39	1,63		— 22
			Сах.	120	110	77	90	—		—36 чр. 1 ч.
15/III— 1931	8	4	Р.	3,15	—	2,72	—	1,82		— 42
			Сах.	124	106	75	97	—		—39 чр. 1 ч.
27/III— 1929	9	3	Р.	1,24	1,15	1,34	1,02	1,89	чр. 2 ч. 53	чр. $1\frac{1}{2}$ ч. 17
19/VI— 1929	10	3	Р.	2,8	2,77	2,77	—	—		— 1
19/VI— 1929	11	3	Р.	4,49	2,38	2,39	—	—		— 46
13/VI— 1929	12	4	Р.	2,58	—	1,81	1,81	—		— 29
12/I— 1930	13	2	Р.	0,96	0,96	0,96	3,5	0,96	чр. $1\frac{1}{2}$ ч. 26	чр. 2 ч. 0,0
			Сах.	92	125	110	110	139	чр. 2 ч. 34	

часам: этот случай сопровождается появлением судорог и последовавшей за ними смертью животного. Такое же повышение фосфора через $1\frac{1}{2}$ часа в опыте № 4 (55%) перед судорогами, что также совпало с появлением судорог, которые затем быстро прошли.

Все данные с фосфором и сахаром представлены в таблице 1.

Отмеченное нами в громадном большинстве случаев понижение неорганического фосфора под влиянием инсулина на кроликах и на людях к 2 часам после введения объясняется нами так же, как объяснял Хорстер,—тем, что неорганический фосфор, соединяясь с сахаром, дает углеводофосфорные эфиры, и действие инсулина сводится к активированию образования лактоацидогена, что лишний раз экспериментально подтверждает образование промежуточного углевода—фосфорного соединения, замыкающее цепь углеводных превращением в организме.

Опыты с адреналином

Всего было поставлено 8 опытов. Адреналин (Фармакон) в количестве 0,4—0,6 и 0,8 см³ впрыскивался подкожно в брюшную стенку кроликам веса 1800 до 4844 г. После впрыскивания через $\frac{1}{2}$ часа, 1 час, $1\frac{1}{2}$ часа и 2 часа одновременно производилось определение сахара и фосфора. Данные представлены в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2

Дата	№ опы- тов	Колич. ад- ренина		До введе- ния	После введения через				Процент повышения	Процент понижения
					$\frac{1}{2}$ ч.	1 ч.	$1\frac{1}{2}$ ч.	2 ч.		
15/I— 1930	1	0,4	Р.	1,63	2,48	1,63	1,63	1,63	52	
			Сах.	102	—	—	145	146	43 чр. 2 ч.	
23/III— 1931	2	0,4	Р.	1,82	2,10	1,53	1,34	1,91	чр. $\frac{1}{2}$ ч. 15 чр. 2 ч. 5	
			Сах.	106	110	148	172	202	чр. 2 ч. 90	
9/II— 1930	3	0,6	Р.	1,97	2,00	2,03	2,39	2,00	чр. $1\frac{1}{2}$ ч. 17	
			Сах.	132	182	300	259	260	чр. 1 ч. 129	
12/II— 1930	4	0,6	Р.	2,04	2,48	2,06	2,10	1,24	чр. $\frac{1}{2}$ ч. 21	чр. 2 ч. 39
			Сах.	79	111	143	173	226	чр. 2 ч. 60	
15/II— 1930	5	0,6	Р.	1,53	1,73	1,53	1,33	1,53	13	
			Сах.	97	173	219	274	173	чр. 1 ч. 182	
23/II— 1930	6	0,6	Р.	1,43	1,43	1,15	1,15	1,43		19
			Сах.	127	134	143	181	166	чр. $1\frac{1}{2}$ ч. 42	
9/I— 1931	7	0,8	Р.	1,73	2,1	1,91	2,39	1,24	чр. $\frac{1}{2}$ ч. 16	чр. 2 ч. 28
			Сах.	125	245	323	214	260	чр. 1 ч. 158	
9/I— 1931	8	0,8	Р.	1,91	2,48	1,53	2,39	2,39	чр. $\frac{1}{2}$ ч. 27	
			Сах.	116	206	228	321	318	чр. 1 ч. 176	

Из приведенных таблиц видно, что адреналин повышал содержание сахара, который, постепенно нарастая, к 2 часам держался еще на высоких цифрах. Максимальное повышение бывало через $1\frac{1}{2}$ часа в 6 случаях из 8; в одном через 1 час и в одном через полчаса.

Что касается фосфора, то после введения адреналина фосфор во всех случаях, за исключением одного через $\frac{1}{2}$ и $1\frac{1}{2}$ часа повышался, возвращаясь к исходному часу через 2 часа в половине случаев. В двух случаях он был еще выше исходного и в двух — несколько ниже. В течение двухчасового промежутка времени содержание фосфора после введения адреналина подвергалось волнообразным колебаниям.

Повышение неорганического фосфора в крови под влиянием адреналина мы склонны объяснить тем, что адреналин способствует разложению лактоацидогена и креатинифосфорной кислоты, вследствие чего происходит обогащение неорганическим фосфором крови; после временной вспышки содержание фосфора в крови снова выравнивается. Предположительное объяснение такого рода явления находит в себе отклик у других авторов.

Фольмер (Volmer) кроме того считает, что адреналин, вызывая повышение сахара в крови в первую фазу, во вторую фазу, когда сахар понижается, повышается неорганический фосфор. Этими колебаниями можно объяснить волнообразные изменения и в содержании фосфора, идущие параллельно с изменениями сахара, хотя во времени не всегда совпадающие с ними, экспериментально подтверждают, что адреналин, как гормон, резко влияет на углеводный обмен, вызывая почти неуклонно также и изменения в судьбе фосфора в крови, что еще раз подчеркивает связь между фосфорным и углеводным обменом.

Опыты с гипофизином

Всего было поставлено 5 опытов с гипофизином марки Hosters. Гипофизин вводился от 0,2 до 0,4 см³. Во всех случаях кролики чувствовали себя вполне удовлетворительно.

Работ по изучению действия гипофизина на углеводофосфорный обмен мало. Из них можно привести работу Ланге, который отмечает действие гипофизина, как антагониста инсулина, и считает, что гипофизин повышает содержание фосфора в крови. Данные в таблице 3.

Из таблицы следует, что препарат гипофизина вызывал небольшие повышения сахара, не превосходящие 20%, и только в одном дает понижение на 31. Опыт № 2 дал повышение на 36%. В течение 2 часов он повышался, в 3 из 5 случаев — повышения были небольшие, во всех остальных случаях колебания не выходили за пределы физиологические.

Опыты с оварикрином

Всего было проведено 8 опытов. Овариокрин вводился в количествах 0,2, 0,4, 0,5, 0,8, 0,8 и 1 см³ самке.

Данные приведены в таблице 4.

Из приведенных данных видно, что через 2 часа после введения оварикрина содержание сахара почти приближалось к первоначальному уровню (за исключением одного случая — опыт № 6), где оно было выше на 25. В этом опыте отмечалось резкое повышение и в течение 2 часов. Эти изменения содержания сахара сопровождались и резкими изменениями в содержании фосфора.

ТАБЛИЦА 3

Колебания фосфора и сахара показаны в следующей таблице

Дата	№ опы- тов	Колич. ги- пофизина		До введе- ния	После введения через				Процент повышения	Процент понижения
					½ ч.	1 ч.	1½ ч.	2 ч.		
2/XI 1929	1	0,2	Р.	1,72	1,69	1,91	1,72	1,72	чрез. 1 ч. 11	
			Сах.	110	110	129	132	125	чр. 1½ ч. 20	
14/XI 1929	2	0,2	Р.	10,5	0,96	1,43	0,96	0,96	чр. 1 ч. 36	чр. ½ ч. 8
			Сах.	88	104	99	108	97	чр. 1½ ч. 23	
18/XI 1929	3	0,2	Р.	1,05	0,93	0,96	0,94	0,96		11
			Сах.	106	113	108	108	102	чр. ½ ч. 7	
20/XI 1929	4	0,4	Р.	1,82	1,72	1,72	1,72	1,24		чр. ½ ч. 5
			Сах.	113	120	115	102	110	чр. ½ ч. 6	чр. 2 ч.—31
22/XI 1929	5	0,4	Р.	1,53	1,30	1,30	1,63	1,53		15
			Сах.	83	115	102	110	93	чр. ½ ч. 37	

ТАБЛИЦА 4

Дата	№ опы- тов	Колич. ова- ририна		До введе- ния	После введения через				Процент повышения	Процент понижения
					½ ч.	1 ч.	1½ ч.	2 ч.		
4/I 1930	1	0,2	Р.	—	2,58	2,39	2,2	0,96		62
			Сах.	99	110	101	106	106	11 чр. ½ ч.	
13/I 1930	2	0,4	Р.	0,96	0,96	0,96	1,15	0,96	19	
			Сах.	97	95	93	81	92		чр. 1½ ч. 8
28/I 1930	3	0,5	Р.	2,68	2,63	4,4	2,77	4,49	64 чр. 1 ч. 67 чр. 2 ч.	
			Сах.	95	119	115	101	99	25 чр. 1 ч.	
3/II 1930	4	0,8	Р.	1,91	1,63	1,05	2,39	1,63	12	
			Сах.	66	63	57	65	43		35 чр. 2 ч.
5/II 1930	5	0,8	Р.	1,91	1,63	1,43	2,29	1,63	12	
			Сах.	75	106	102	102	106	41 чр. ½ ч. 2	
20/II 1930	6	1	Р.	1,43	1,75	2	1	1,43	22 чр. ½ ч.	
			Сах.	83	117	90	99	104	41 чр. ½ ч.	

В общем надо отметить, что колебания в содержании сахара в течение 2 часов были сравнительно небольшие, в пределах

$$\pm 10 \text{ до } \pm 16.$$

Что касается изменений фосфора, то можно отметить, что к 2 часам после введения оваририна, за исключением одного случая, фосфор или возвращался к норме, или был ниже на 12%. В течение 2 часов отмечались резкие изменения фосфора в сторону повышения с последующим понижением.

О координированных изменениях между фосфором и сахаром сказать что-нибудь определенное не представляется возможным. Получилось впечатление, что оварикин хотя и не вызывал особых изменений в содержании сахара, но изменения в содержании фосфора были резко выражены. Возможно, они идут не за счет нарушения углеводофосфорного обмена, но имеют другое происхождение. Повышение содержания фосфора без соответственного изменения содержания сахара невольно наводит на мысль, не является ли оно результатом влияния оваририна на систему нервной ткани.

Опыты с паратиреокином

Вводилось кроликам разного пола, весом от 1200 до 2100,0 г паратиреокин от 0,5 до 1,25 см³ фирмы Московского эндокринологического общества. Всего поставлено 5 опытов.

После введения паратиреокина кролики чувствовали себя вполне удовлетворительно и на введение препарата почти совершенно не реагировали.

Определение неорганического фосфора в крови производилось до введения препарата и через 1/2 часа и 1 час; сахар при этом не определялся.

Данные приведены в таблице 5.

ТАБЛИЦА 5

№№ по порядку	1929 г. Дата	П о л	Вес	Колич. препарата	До введения	После введения		Процент
						чр. 1/2	чр. 1 ч.	
1	28/V	Самка	1267,0	0,5	4,2	2,77	—	— 34
2	3/VI	Самец	2100,0	0,5	1,40	2,29	14,0	— 63
3	29/V	Самка	1482,0	0,5	2,77	—	1,24	— 67
4	29/VI	Самец	2100,0	1,25	3,35	2,77	2,77	— 17
5	21/VI	Самец	1200,0	1,25	3,35	—	2,48	— 35

Как видно из этой таблицы, количество неорганического фосфора, за исключением одного случая, резко понижалось. Отсюда можно сделать заключение, правда, с некоторой осторожностью, в виду небольшого количества случаев, что препарат парашитовидной железы оказывает снижающее действие на неорганический фосфор. Этот эффект может быть связан с действием парашитовидной железы на кальциевый обмен вообще.

Дальнейшее изучение в этом направлении продолжается.

Для того, чтобы учесть, какие изменения в содержании неорганического фосфора и сахара в крови происходят в течение 2 часов без введения каких бы то ни было гормональных препаратов, были поставлены 8 слепых опытов. Кролики находились совершенно в тех

же условиях, как и в других опытах. После того как животные успокаивались, производился небольшой надрез скальпелем ушной вены и собиралась кровь в течение 2 часов через каждые полу-часовые промежутки времени. Данные представлены в таблицах.

О п ы т № 1

Определяемое вещество	На- чало	$\frac{1}{2}$	1	$1\frac{1}{2}$	2	Проц. по- вышения, понижения
Фосфор в мг	1,85	1,80	1,82	1,87	1,90	— 2, — 2
Сахар	122	134	122	117	134	чр. $\frac{1}{2}$ ч. + 9 — 4

О п ы т № 2

Определяемое вещество	На- чало	$\frac{1}{2}$	1	$1\frac{1}{2}$	2	Проц. по- вышения, понижения
Фосфор в мг	2,48	—	2,2	—	2,48	— 11
Сахар	102	104	101	99	102	— 11

Все остальные контрольные опыты сведены в следующей таблице 6, где представлено содержание фосфора в мг.

ТАБЛИЦА 6

№№ опыт.	На- чало	$\frac{1}{2}$	1 ч.	$1\frac{1}{2}$ ч.	2 ч.	Процент повышения	Процент понижения
3	3,44	3,55	3,35	2,48	3,48	чр. $\frac{1}{2}$ ч. 3	—
4	1,90	1,80	1,70	1,90	—	— 5	—
5	1,90	1,90	1,80	1,80	1,53	—	чр. 1 ч. 5
6	1,34	—	1,24	1,24	1,15	—	чр. 2 ч. 14 и 1 ч. 5
7	1,63	—	1,63	1,63	1,72	5	—
8	1,53	—	1,53	1,82	1,82	18	—

Из приведенных таблиц видно, что фосфор в течение 2 часов колебался от 2,7 до 14% в ту и другую сторону в большинстве случаев. В одном опыте, когда пришлось сделать вторичный надрез, кролик сильно беспокоился, что заметно отразилось на содержании фосфора (повышение на 28%). В 2 случаях—около 20% и во всех остальных—до 15%. Отсюда вывод, что надо крайне критически относиться к получаемым данным. Поднятие или опускание фосфора до 15% следует относить за счет физиологических колебаний. Приблизительно такие же колебания (до $\pm 12\%$) приводятся целым рядом авторов при определении основного обмена, где мы имеем такие же колебания, которые могут быть отнесены тоже к физиологическим.

В ы в о д ы

1. Гормоны, влияющие на углеводный обмен (инсулин, адреналин), производят несомненные изменения и в содержании неорганического фосфора крови, что лишний раз подчеркивает тесное взаимоотношение между углеводами и фосфорными соединениями в организме.

2. Изменения неорганического фосфора под влиянием инсулина и адреналина, идущие почти параллельно с изменением сахара в крови, выявляют нам синтез и распад указанных соединений.

3. Инсулин, понижая неорганический фосфор в крови, способствует переходу его в органические соединения фосфора—в лактоацидоген.

4. Адреналин, повышая содержание сахара в крови в первую фазу действия, повышает и неорганический фосфор, способствуя, вероятно, распаду лактоацидогена.

5. Гипофизин сравнительно мало влияет, вызывая незначительные изменения в содержании сахара и фосфора, мало подчас выходящие за пределы физиологических колебаний. Содержание фосфора в крови подвергнуто небольшим физиологическим изменениям (от ± 10 до ± 15) в ту и другую стороны, как видно из контрольных опытов; с этим колебанием необходимо считаться при учете действия того или другого гормона. Гормон парашитовидной железы вызывает изменения неорганического фосфора, идущие, возможно, за счет изменений в кальцевом балансе, под влиянием указанного гормона. Овариокрин вызывает изменения в содержании Р, значительно превосходящие пределы нормы. Эти изменения не сопровождаются параллельными нарушениями в углеводном обмене, что может быть отнесено за счет химических изменений в нервном веществе под влиянием полового гормона. Проверка указанного однако требует большего материала.

Изменения в содержании фосфора в крови под влиянием гормона протекают часто волнообразно. Этим волнообразием, многообразным действием гормона объясняется и разноречивость данных различных авторов, производящих определение неорганического фосфора не в одинаковые промежутки времени после введения гормона. Только определение характерных кривых (в течение первых часов) указывает на истинные изменения после введения гормонов, которые и могут характеризовать определенный эффект „действия их“ в углеводофосфорном обмене.

6. В момент наступления смерти патологические изменения в организме влекут за собою и сдвиг в фосфорно-углеводном обмене.

7. Учитывая тесную связь между углеводными и фосфорными соединениями, необходимо при нарушениях в углеводном обмене считаться с нарушением фосфорного обмена.

Поступило в редакцию 17 июня 1931 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barrenheim, Eisler und Popper. *Biochem. Zeit.* H. $\frac{1}{3}$. Bd. 199. 1927.—
2. Chaikoff. *Journ. of Bioch. Chemistry.* 1928. Bd. 76. № 3.—3. Florenz et Zola. *Bul. De La Soc. de Chim. Biol.* Bd. 9. № 10. 1927.—4. Barrenheim, L. Popper. *Biochem. Zeit.* 1926. Bd. 177. H. $\frac{1}{3}$.—5. Harrop and Benedict. *Journ. of Biol. Chem.* Bd. 59. N 3. 1929.—6. Bolliger, Hartmann. *Bioch. Zeit.* Bd. 177. H. $\frac{1}{3}$. 1926.—7. Bolliger, Hartmann. *Berichte ub. d. Ges. Exp. Physiol. und Pathol.* 1928. Bd. 32 S. 548.—8. Lambie, Charles Georges Frances Agnes Redhard. *Biochem. G.* 23. 608—623. (1929).—9. Houssay et Dora Potick. *C. R. Soc. Biol. Paris* 101. 940—942 (1929).—10. Wierzuchowski, Pieskow, Laniewski and Owsiany. *Amer. J. Physiol.* 90. 577—558 (1929).—11. Horsters u. Brugson. *Zeit. f. d. Ges. Exp. Med.* 1929. Bd. 66. H. 1 u. 2.—12. Friedlander u. Rosental. *Arch. f. Exper. Pathol.* 112, 65 (1926).—13. Hagedorn und Jensen. *Bioch. Zeit.* 135 u. 137.—14. M. Burger und Kramer. *Zeit. f. d. Ges. Exper. Med.* Bd. 67 H. 3—4.—15. Nitzescu. *Cpt. Rend. des Seances de la Soc. de Biol.* Bd. 98, N 16. S. 1479—1482 (1928).—16. Kamada. *Ber. ub. d. Ges. Phys. und Exp. Pharm.* Bd. 48 H. 9—10 (1929 r.).

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ КАЛИЯ И КАЛЬЦИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЛЯГУШКИ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ТЕМПЕРАТУРЕ И ВОЗБУЖДАЮЩИХ ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ ЯДАХ (СТРИХНИН И КУРАРЕ)

О. Ф. Чистович

Из Фармакологич. лаборатории I Ленингр. медич. института
Зав.—проф. А. А. Лихачев

За последние годы в литературе появился ряд исследований [Клоэтта и Томан (Cloëtta und Thomann), Браухли и Шнидер (Brauchli und Schnider), Демоль (Demole), Фишер (Fischer) и др.] об изменении содержания калия и кальция в крови животных при состоянии возбуждения и угнетения центральной нервной системы и при отравлении возбуждающими и парализующими центральную нервную систему ядами. В качестве угнетающих авторы пользовались наркотиками и снотворными, а в качестве возбуждающих—тетрагидробетанафтиламин-гидратом.

Во всех этих работах кальций определялся по де Ваарду (de Waard), а калий—по Крамеру и Тисдаллю (Cramer u. Tisdall). Все авторы наблюдали падение содержания кальция в крови при состоянии угнетения центральной нервной системы и наоборот, увеличение его содержания в крови при возбуждении. Содержание калия в крови менее постоянно, чем содержание кальция и при данных отравлениях менялось в обратном отношении. Содержание калия и кальция в мозгу колебалось при этих условиях обратно тому, что наблюдалось в крови, то есть, при состоянии сна и наркоза в мозгу увеличивалось содержание кальция, а при возбуждении—содержания калия (Клоэтта и Томан). Демоль при введении в область *infundibulum* солей кальция, получал сон, близкий к нормальному, а при введении солей калия—возбуждение. Фишер, ставя опыты на контрольных и децеребрированных животных, наблюдал, что колебания содержания калия и кальция в крови при отравлении снотворными с одной стороны и тетрагидробетанафтиламином с другой после удаления всего головного мозга не имеют места и сохраняются только в случаях удаления одной лишь коры.

Томассон (Tomasson) наблюдал аналогичные изменения содержания калия и кальция в крови при маниакально-депрессивном психозе, а Глазер (Glaser)—при гипнотическом сне. Оба автора находили при возбуждении повышенное содержание кальция в крови при пониженном содержании калия, а при состоянии угнетения наблюдалось обратное соотношение.

Браухли и Шнидер, кроме тетрагидробетанафтиламина исследовали влияние следующих возбуждающих: кофеина, стрихнина и камфоры, причем получили следующие результаты: в то время как

содержание кальция повышалось в крови при введении любого из этих веществ, содержание калия было во всех случаях различно: оно понижалось при тетрагидробетанафтиламином, оставалось неизменным при кофеине и стрихнине, и повышалось при камфоре. Клетта и Браухли изучали влияние морфия на содержание калия и кальция в крови, но оказалось, что морфий постоянных результатов не дает.

Все изложенные выше исследования производились на теплокровных, преимущественно на собаках. Относительно аналогичных опытов на лягушке, мне удалось найти в литературе лишь скудные данные, а именно: Майнес (Mines), изучавший влияние солей кальция на ритмическое сокращение мышцы лягушки, указывает, что в весенние месяцы концентрация солей для получения определенного эффекта должна быть больше, чем в осенние. Дебур так же указывает на то, что перфузионная жидкость летом должна быть богаче кальцием, чем зимой, что связывается с большими содержанием кальция в крови у лягушек летом.

Между тем опыты на холоднокровных могут представить по сравнению с опытами на теплокровных особые выгоды при решении некоторых вопросов, выясняющих влияние состояния центральной нервной системы на содержание кальция и калия в крови.

Из таких вопросов А. А. Лихачевым мне было предложено заняться двумя, причем в одном случае фактором, влияющим на центральную нервную систему, была взята температура окружающей среды—фактор физический, а во втором фактор химического влияния—стрихнин.

Выгоды постановки опытов на холоднокровных по сравнению с теплокровными в первой серии опытов, состояла в том, что у холоднокровных (животных с переменной температурой) мы, изменяя температуру внешней среды, можем вызвать гораздо большие колебания температуры тела животного, чем у животных теплокровных (с постоянной температурой тела).

Во второй серии выгоды постановки опытов на лягушках (животных, обладающих кожным дыханием) представлялись в том, что тут возможно было одновременно со стрихнином ввести кураре и таким образом изучать влияние стрихнина при исключении судорог. Таким образом, в случае повышения в крови содержания кальция при стрихнинном отравлении, представлялось возможным выяснить в какой мере это повышение кальция зависит от возбуждения центральной нервной системы без возбуждения мышц. При постановке аналогичных опытов на теплокровных, пришлось бы при кураре применить искусственное дыхание, что значительно усложнило бы опыт.

Техника опытов была следующая: в виду того, что от каждой отдельно лягушки нельзя получить достаточно крови для производства анализа, бралась каждый раз партия в двадцать лягушек, обнажались сердца каждой лягушки, кровь из них выпускалась в центрофужную пробирку и центрофугировалась, сыворотка отсасывалась и затем калий и кальций определялись по Крамеру и Тисдалю. В первой серии опытов лягушки предварительно выдерживались сутки или двое при определенной температуре. Выяснилось, что в то время, как у теплокровных количество кальция равно 9—11 мг %, у лягушки, при комнатной температуре (18—20° С) оно равняется в среднем из 20 опытов 4,6 мг %, с колебаниями от 4,3 до 5,4 мг %. Содержание калия менее постоянно, как и у теплокровных, у которых оно равняется 16—22 мг %. У лягушки калия также меньше, и при комнатной температуре содержание его колеблется между 11 и

14,9 мг %, в среднем из 25 опытов равняется около 12,5. При понижении температуры до -3° С в течение суток, содержание кальция падает до 4,0—4,2 мг, содержание же калия несколько повышается—до 14,4—14,8 мг (21 опыт).

При отравлении стрихнином техника была та же, что и в первой серии опытов, с той только разницей, что всем 20 лягушкам за 1—1½ часа до взятия крови вводилось под кожу по 0,2 см³ раствора азотнокислого стрихнина 1:5000. Судороги наступали через 15—20 минут после введения. При этом выяснилось, что кальций в сыворотке резко повышается с 4,6 нормальных до 6,9 мг (среднее из 18 оп.) с колебаниями от 6,3 до 7,4 мг. Содержание же калия изменялось лишь незначительно в сторону повышения до 14,4 мг в среднем (14 оп.) с колебаниями 14,3—14,5 мг. Перед тем, как исследовать влияние стрихнина при кураризации, необходимо было испытать действие одного кураре. Для опытов с кураре брался кураре Мерка (Merck) в растворе 1:1000 причем вводилось 0,4 см³ на лягушку. Обездвижение наступало через 15—20 минут. Кровь бралась через 1—1½ часа. При этом наблюдалось повышение содержания кальция в сыворотке на фоне не изменившегося содержания калия. Кальций повышался с 4,6 мг до 6,4 в среднем (23 оп.) с колебаниями в отдельных измерениях от 5,5 до 7,1 мг. Калий держался в среднем на 12,5 мг (19 оп.) с колебаниями от 11,3 до 13,6 мг. Таким образом выяснилось, что влияние кураре на содержание кальция и калия в сыворотке вполне аналогично влиянию стрихнина и лишь только несколько слабее выражено.

В виду таких результатов от введения одного кураре, выяснение вопроса—зависит ли повышение содержания кальция в крови при отравлении стрихнином от воздействия последнего на центральную нервную систему, независимо от воздействия на мускулатуру путем одновременного введения и кураре и стрихнина,—не представляется возможным, так как повышение содержания кальция может быть объяснено как действием стрихнина на центральную нервную систему, так и действием кураре.

С другой стороны, описанное сходство влияний обоих ядов на содержание кальция в крови наводит на мысль, что это сходство в виду установленного возбуждающего действия кураре на центральную нервную систему, зависит от схождения действия на нее обоих ядов, независимо от различного проявления отравления на мускулатуре.

Выводы

1. Содержание кальция в кровяной сыворотке у лягушки ниже, чем у теплокровных, и равняется при комнатной температуре в среднем 0,0046%. При понижении температуры до 3° С содержание кальция несколько понижается до 0,0041%.

2. Содержание калия у лягушки также несколько ниже, чем у теплокровных, менее постоянно, чем кальций и в среднем при комнатной температуре равняется 0,0125%. При понижении температуры до 3° С содержание калия несколько повышается до 0,0148%.

3. Стрихнин вызывает резкое повышение содержания кальция в сыворотке с 0,0046% до 0,0069%. Содержания калия незначительно меняется в сторону повышения.

4. Кураре вызывает повышения содержания кальция в сыворотке почти такое же, как стрихнин при неизменившемся калии.

5. Повышение содержания кальция при отравлении стрихнином и кураре стоит, вероятно, в связи с возбуждающим действием этих ядов на центральную нервную систему и не зависит при отравлении стрихнином от вызываемых им судорог и повышения тонуса скелетных мышц.

Поступило в редакцию

4 ноября 1931 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cloëtta und Thomann. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol. 1924. B. 103, S. 260.—2. Cloëtta und Brauchli. Ibidem. 1925. 3. Brauchli und Schnider. Ibidem. 1927. B. 119.—4. Demole. Ibidem. 1920, B. 120.—5. Fischer. Ibidem, 1928, B. 138.—6. Tomasson. Klin. Wochenschr. 1924, S. 2055.—7. Glaser. Ibid. 1924, S. 1492.—8. Mines. Journal of Physiol., Vol. 37, p. 1408, 1908.—9. De Boer. Archives Néerlandaises de physiologie de l'homme et des animaux.

LE CHANGEMENT DE LA TENEUR EN K ET EN CA DU SERUM SANGUIN DE LA GRENOUILLE A DIVERSES TEMPERATURES ET SOUS L'ACTION DES VENINS EXCITANT LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL (STRYCHVINE ET CURARE)

Par le *Dr. O. Tchistovitch*

Travail du Laboratoire Pharmacologique du Institut de Médecine à Leningrad. Che des travaux—prof. A. Likhatcheff

Ce travail étudie l'influence de la température, de la strychnine et du curare sur la teneur du serum sanguin des grenouilles en Ca et K. Dans ce but on prélevait dans chaque expérience le sang a une vingtaine de grenouilles. Pour étudier l'influence de la t° on maintenait les grenouilles d'expérience à la t° de la chambre ou biens à une t° plus basse jusqu' à 3° C. La strychnine était injectée à chaque grenouille sous la peau à la dose de 0,2 см³ d'une solution de 1:5000, le curare à 0,4 см³ d'une solution de 1:1000. La teneur du serum en K et en Ca était déterminée par la méthode de Cramer et de Tysdall. Conclusions:

1) La teneur du serum de grenouilles en Ca est moindre que celle des animaux à sang chaud et comporte à la t° ordinaire 0,0046% (en moyenne). A la suite de l'abaissement de la t° jusqu'à 3° C la teneur en Ca tombe quelque peu—jusqu'à 0,0041%.

2) La teneur du serum des grenouilles en K est aussi quelque peu moindre que chez les animaux à sang chaud, elle est moins stable que celle du Ca et égale en moyenne 0,0125% à la t° de la chambre a la suite de l'abaissement de la t° la teneur en K monte quelque peu—jusqu'à 0,0148%.

3) La strychnine provoque une brusque élévation de la teneur du serum en Ca—de 0,0046% à 0,0069%. La teneur en K a une tendance insensible vers l'élévation.

4) Le curare provoque dans le serum une élévation de la teneur en Ca presque égale à celle causée par la strychnine, tandist que le K ne change pas.

5) L'élévation de la teneur du serum en Ca à la suite de l'intoxication par strychnine et le curare est probablement liée à l'action excitante de ces venins sur le système nerveux central et ne dépend pas, dans l'intoxication strychninique, des crampes et de l'augmentation du tonus des muscles striés, causées par cette intoxication.

Редактор А. А. Лихачев.

Технич. редактор И. Нурмсон.

Медгиз 907/л. Бумата 68×110. Колич. печ. зн. в 1 печ. листе 116736. Тираж 1000 экз. Ленгорлит № 34613 Сдано в набор 28/1—32 г. 13 л. Подп. к печ. 13/V—32 г. Зак. 154.

ОГИЗ. ФЗУ им. ЖИМ'а. Типография „Коминтерн“. Ленинград, Красная ул., д. № 1

ОБЪЯВЛЕНИЕ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ОРГАНИЗАЦИОННОГО КОМИТЕТА

XIV МЕЖДУНАРОДНОГО ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА

**ИМЕЮЩЕГО СОСТОЯТЬСЯ В Р И М Е
с 29 августа по 3 сентября 1932 года,**

настоящим доводит до всеобщего
сведения, что никаких изменений
в отношении места и времени
Конгресса не было.

Через несколько недель физио-
логи, приславшие соответству-
ющие заявления о желании
участвовать в Конгрессе, получат
второе циркулярное письмо с
последней точной информацией
о Конгрессе, личной карточкой,
льготными железнодорожными
билетами, полной программой от-
крытия и приемов, и пр.

—□—

