THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY OF USSR

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР

ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА



Почетный редактор — академик И. П. ПАВЛОВ

Редколлегия:

Проф. Ю. М. ГЕФТЕР, С. М. ДИОНЕСОВ (ответств. секретарь), проф. Б. И. ЗБАРСКИЙ, заслуж. деятель науки проф. А. А. ЛИХАЧЕВ, заслуж. деятель науки проф. Л. А. ОРБЕЛИ, академик А. В. ПАЛЛАДИН, проф. И. П. РАЗЕНКОВ, заслуж. деятель науки проф. А. Д. СПЕРАНСКИЙ, проф. А. А. УХТОМСКИЙ, Л. Н. ФЕДОРОВ (отв. редактор)

Редакционный совет

1) Общая и экспериментальная физиология:
Э. Ш. Айрапетянц, проф. И. С. Беритов, В. С. Брандгендлер, проф. Д. С. Воронцов, проф. П. С. Купалов, А. В. Лебединский, Ф. П. Майоров, А. В. Тонких, проф. Г. В. Фольборт, заслуж. деятель науки проф. Л. С. Штерн.
2) Физиология труда:
проф. К. М. Быков, проф. М. И. Виноградов, проф. Э. М. Каган, Д. И. Шатенштейн.
3) Эволюционная физиология:
проф. Х. С. Коштоянц, проф. Е. М. Крепс.
4) Зоотехническая физиология:
проф. Б. М. Завадовский, академик А. В. Леонтович.
5) Биохимия и физиология питания:
В. М. Каганов, проф. А. Ю. Харит, проф. М. Н. Шатерников.
6) Фармакология:
проф. В. В. Николаев.

ТОМ XVII, ВЫПУСК 3

УПРАВЛЕНИЕ УНИВЕРСИТ. И НАУЧНО-ИССЛЕД. УЧРЕЖД. НАРКОМПРОСА РСФСР

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО БИОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

ЛЕНИНГРАД 1934 МОСКВА

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Редакция. К 30-летию научной деятельности профессора Л. А. Орбели 403

А. А. Лихачев и С. В. Аничков (Ленинград). О ритмических изменениях тонуса изолированной кишки кошки при одновременном воздействии симпатико- и парасимпатикотропных ядов 409

В. И. Воячек и К. Л. Хилов (Ленинград). О попытке экспериментального изучения профилактики морской болезни 415

Н. В. Аничков (Ленинград). О некоторых особенностях накопления веществ в ретикуло-эндотелиальной системе 422

А. В. Леонтович (Москва) Аммониум-пикрат, как предварит. фиксаж для „прижизненной окраски" 430

В. В. Савич (Ленинград). Водный обмен и снотворные 433

Б. И. Збарский (Москва). Роль эритроцитов в обмене белков (сообщ. I). 439

Б. И. Збарский и Л. Р. Зубкова (Москва). Роль эритроцитов в обмене белков (сообщ. II. Распределение аминоазота между эритроцитами и плазмой) . . . 442

Ю. М. Гефтер (Ленинград). О роли аммиака в животном организме 446

И. Беритов, М. Церетели и М. Ахметели (Тифлис). Исследование индивидуального поведения собаки (III. О приспособлении молодых щенков к изменениям обычной обстановки) 455

П. С. Купалов и Г. В. Скипин (Ленинград). Секреция подчелюстной слюнной железы при различных раздражениях церебрального нерва индукционным током 464

В. Борсук, Н. Вержбинская, Е. Крепс, Н. Михельсон и В. Стрельцов (Ленинград). О влиянии раздражения симпатикуса на химический состав и физико-химические свойства скелетной мышцы 474

Д. С. Воронцов (Казань). К методике струнного гальванометра 487

А. Г. Гинецинский и А. А. Линдберг (Ленинград). О влиянии алкалоидов группы стрихнина на сердце 499

Е. И. Синельников, Р. О. Файтельберг, Д. Н. Душко и Т. П. Гугель-Морозова (Одесса). Влияние изменений температуры крови на вегетативные центры межуточного мозга 513

Х. С. Коштоянц, В. А. Музыкантов и Р. Л. Митрополитанская (Москва). Материалы к сравнительной физиологии гладкой мускулатуры кишечника амфибий в различные периоды индивид. развития 528

Б. М. Завадовский (Москва). К теории и практике искусственной течки и овуляции у сельско-хозяйственных животных 535

А. М. Андреев, А. А. Волохов и Г. В. Гершуни (Ленинград). Об электрической возбудимости органа слуха 546

С. М. Дионесов, Л. Т. Загорулько и А. В. Лебединский (Ленинград). О взаимоотношении между центральным и периферическим зрением 560

М. Я. Галвяло и Л. П. Сучкова-Нечаева (Ленинград). Каталазное действие различн. составных частей эритроцитов и некоторые искусственные каталазные системы 567

А. Ю. Харит и И. И. Федоров (Ленинград). К вопросу об окислительно-восстановительных процессах при мышечной работе (сообщ. I. Изменение окислит.-восстанов. потенциала при мышечной работе) 589

В. М. Карасик (Ленинград). К учению о диспноэ у лягушки (сообщ. II). 600

Н. В. Лазарев и А. И. Брусиловская (Ленинград). О зависимости действия летучих наркотиков от экспозиции и концентрации 611

Н. Ф. Попов (Москва). Состояние вегетативных функций при разобщении центральных и периферических нервных образований 620

Н. Н. Проппер (Москва). Роль временного холодового выключения на центральной нервной системе в изучении физиологического механизма судорожного приступа 634

Г. Г. Куватов, С. А. Харитонов и А. А. Ющенко (Москва). Временное выключение на коре больш. полушарий 639

Н. В. Раева и Е. Я. Раппопорт (Москва). Чувствительные пути в моторике (сообщ. III. Значение задних столбов в условно-рефлекторных связях) . . . 644

П. К. Анохин (Горький). Материалы к проблеме центра и периферии в физиологии нервной деятельности (Сообщ. I. Эксперим. изменения филогенет. связей в системе блуждающего нерва) 653

М. П. Бресткин и Н. С. Молчанов (Ленинград). Влияние диатермии на моторную функцию желудка 676

Активному организатору
и бессменному редактору
ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА СССР

профессору

Леону Абгаровичу
ОРБЕЛИ

в честь тридцатилетия
его научной деятельности
посвящается этот номер



Проф. Леон Абгарович Орбели

II-1

К XXX-ЛЕТИЮ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

ПРОФ. Л. А. ОРБЕЛИ

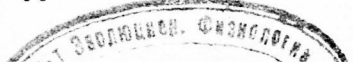
Русская физиология ведет свою историю со времени И. М. Сеченова. Ученик, главным образом, германских корифеев физиологической науки, Сеченов сумел придать отечественной физиологии те черты, которые стали традиционными в ее дальнейшем развитии. Тщательно проведенный эксперимент, оригинальность постановки проблемы, смелость и законченность теоретических выводов характеризуют лучших представителей русских физиологических школ. Сам Сеченов и его главнейшие преемники не были представителями тех „мастеров науки", которые в одиночестве работают, замкнувшись в своих лабораториях. С самого же начала создается традиция вовлечения в лабораторную работу молодых сотрудников, формирование школы. В преемственном ряду славных продолжателей дела Сеченова имя Л. А. Орбели заняло одно из выдающихся мест.

Творческий путь Л. А. начался с момента его прихода в лабораторию акад. И. П. Павлова, занимавшего в те годы кафедру в Военно-медицинской академии. Тогда, в 1902 г., будучи еще студентом, Л. А. сумел определиться в своей научной склонности, и с этого времени начинается его научная деятельность под непосредственным руководством И. П. Павлова. В студенческие годы он выполняет свою первую научную работу на тему „Сравнение работы пепсиновых желез до и после перерезки блуждающих нервов", за которую конференция Военно-медицинской академии присуждает ему золотую медаль.

В 1908 г. Л. А. защищает диссертацию на тему: „Условные рефлексы с глаза у собаки".

В 1908 г. Л. А. получает командировку за границу. Два года, проведенные им в лабораториях физиологов Европы, дали ему богатый материал, использованный им в дальнейшей самостоятельной работе. Эти годы исключительно насыщены экспериментальною работою. Замечателен тот широкий диапазон физиологических проблем, которые успел охватить молодой физиолог в течение короткого 2-летнего срока. В Англии, работая совместно с Ленгли, он производит классическое исследование о распространении волокон в симпатической нервной системе лягушки. Здесь же, совместно с Баркрофтом он, исследуя диссоциационные кривые раствора гемоглобина в присутствии молочной кислоты, находит интересную зависимость между ходом кривой и реакцией среды. Этот факт послужил в дальнейшем основою для последующих выводов Баркрофта в этой области. В Германии в лаборатории Геринга, совместно с Брюкке, он исследует токи действия мочеточника. Эта работа и по настоящее время является одной из немногих по тщательности выполнения исследований токов действия гладкой мускулатуры. На Неаполитанской биологической

*mb. 1036



станции, при участии Е. И. Орбели, он выполняет самостоятельное исследование кожных потенциалов и необычайно удачно подводит итог обширной и запутанной литературе вопроса. Наконец, там же в Лейпциге, Л. А. в лаборатории Геринга занимается физиологией органов чувств. Здесь, совместно с Дитлером, он выполняет экспериментальную работу на тему, предложенную Герингом.

В 1910 г., по возвращении из-за границы, Л. А. избирается приват-доцентом Военно-медицинской академии после прочтения в конференции 2 лекций. В качестве тем для них Л. А. избирает „Учение о вегетативной нервной системе". Во второй лекции—на тему о Шеррингтоновских спинно-мозговых координациях, Л. А. впервые в России излагает его учение и демонстрирует его классический опыт. В 1913 г., с введением в ВМА штата доцентов, Л. А. получает должность доцента по физиологии.

Л. А. выделяется своим знанием течений европейской физиологической мысли, и И. П. Павлов поручает ему чтение двух существенных отделов курса—нервно-мышечной физиологии и физиологии органов чувств. В этом же 1913 г. Л. А. получает в свое заведывание лабораторию физиологии в Петербургской биологической лаборатории им. П. Ф. Лесгафта, преобразованной впоследствии в Научный институт им. П. Ф. Лесгафта, заведывающим физиологическим отделом которого Л. А. состоит и по сие время. Одновременно он выполняет обязанности помощника заведывающего физиологическим отделением Института экспериментальной медицины, в котором он работает с 1905 по 1920 г. Являясь непосредственным, со школьной скамьи, учеником И. П. Павлова, Орбели проводит здесь ряд работ по физиологии пищеварения. Среди выполненных им в этой области работ следует отметить исследования о механизме тормозящего действия жира и функции препилорического сфинктера.

В 1920 г. Л. А. избирается профессором физиологии 1-го Ленинградского медицинского института. Эту кафедру он занимает до 1931 г. В 1925 г. он избирается профессором Военно-медицинской академии, где замещает ушедшего И. П. Павлова. В 1933 г. Л. А. становится во главе отдела специальной и эволюционной физиологии Всесоюзного и-та эксперим. медицины.

В период времени 1918—1922 гг. Орбели в своих лабораториях начинает ряд работ большого теоретического значения. В эти годы его внимание приковывает ряд широких проблем, разработка которых заполняет последующие годы его научной деятельности. В это же время он вовлекает в лабораторную работу ряд молодых сотрудников, составивших собою „первый набор" многочисленной впоследствии школы Л. А.

Основанием к одной из первых серий работ, начатых в эти годы, послужила интересная закономерность, открытая Орбели, между строением некоторых органических кислот и их отношением к ряду биологических и физико-химических процессов (ферментативные действия, набухание сред глазного яблока, раздражение вкусовых рецепторов и др.). Здесь Л. А. использует ряд новых в то время биофизических методов для изучения биологических процессов.

Другая проблема, разработка которой создала широкую известность Л. А., было предпринятое им в это же время исследование функции симпатической нервной системы. Являясь учеником и последователем И. П. Павлова в отношении учения о трофической иннервации, будучи блестяще эрудированным в вопросах физиологии и морфологии вегетативной нервной системы в результате своей работы

у Ленгли, Орбели создает совершенно оригинальную концепцию об основном функциональном принципе влияния симпатической иннервации на ткани и органы. Законченное в настоящее время исследование об универсальной адаптационно-трофической роли симпатической нервной системы было обосновано в короткий срок огромным и разнообразным физиологическим материалом, основные выводы из которого широко известны физиологам и врачам.

Основы развитого им учения Орбели излагает в ряде статей и публичных выступлений как у нас, так и за границей.

Сейчас, в связи с юбилеем Л. А., особенно уместно подчеркнуть все теоретическое и практическое значение этих работ. Как известно, по классической схеме Ленгли, из сферы влияния симпатической иннервации исключались анимальные функции организма. Между тем, на основании ряда морфологических данных, эта проблема, по крайней мере, в отношении скелетной мускулатуры, представляла значительный интерес. Однако, ряд попыток европейских физиологов, предпринятых в направлении выяснения этого вопроса, не увенчался ощутимым успехом, и эта же физиологическая задача была блестяще разрешена Орбели. Мало того, полученные им на скелетной мышце данные, благодаря своей исключительной отчетливости, явились основанием для ревизии всей схемы Ленгли. В дальнейшем, экспериментально доказав адаптационно-трофическое отношение симпатической иннервации ко всем элементам рефлекторной дуги, Орбели устанавливает универсальный характер этой иннервации, вводя понятия о новом элементе координационных актов. Открытие факта воздействия симпатической нервной системы на соматические образования организма заставляет пересмотреть всю физиологию анимальной функции с этой новой точки зрения. И если, поэтому, установление адаптирующей роли симпатической иннервации на многие годы направляет в новое русло пути экспериментальной и теоретической физиологии, то учение о трофической функции n. sympathici, помимо своего значения для физиологической науки, представляет выдающийся интерес для клиники. Работы Орбели подводят прочный экспериментальный фундамент под многочисленные эмпирические наблюдения о влиянии нервной системы на трофические процессы в органах: ряд специальных исследований, вышедших из лаборатории Орбели, помимо выяснения иннервационных трофических отношений, направлены на вскрытие интимных сторон такого трофического влияния.

В 1921 г., осуществив новую операцию раздельного выведения мочеточников, Л. А. предпринял широкое исследование физиологии почечной деятельности в условиях многолетнего хронического эксперимента. Им получен большой материал о факторах, регулирующих деятельность почки, и об иннервационных отношениях этого органа. В результате этого ряда исследований Л. А. удается выяснить механизм рефлекторной анурии и, кроме того, проанализировать и дать оценку фильтрационно-реабсорбционной теории Кэшни. В этой же области Орбели получает интересные данные, показавшие возможность образования условных рефлексов на мочеотделение. При этом в его лаборатории были выработаны условные связи не только первого, но и второго порядков.

Крупный отдел разрабатываемой Орбели тематики составляют работы, посвященные центральной нервной системе. Этому вопросу он уделяет свое внимание со времени пребывания в лаборатории И. П. Павлова. Однако, и здесь он сумел в дальнейшем пойти своим особенным исследовательским путем. Начав с работы методом ус-

ловных рефлексов, он не ограничился изучением функций коры, но начал разработку физиологии других отделов центральной нервной системы, использовав для этого соответствующие приемы физиологического эксперимента.

В 1921 г., совместно с Фурсиковым, Орбели дает анализ действия абсента на центральную нервную систему. Далее, совместно с К. И. Кунстман, он производит исследование, дающее ключ к пониманию возникновения спинномозговых координаций. Производя наблюдения над собакою с деаферентированною заднею конечностью, он получил основания для теории динамичности спинномозговых координаций, их историчности в процессе эволюции. Кроме того, Л. А. выпускает ряд экспериментальных работ, посвященных функции мозжечка. И здесь, как и в других разрабатываемых им вопросах, Л. А. удается создать, со свойственною ему оригинальностью мысли, представление о роли мозжечка, возникающего в определенный период эволюционного развития, как регулятора проприоцептивных рефлексов.

Следующею задачею, которую Л. А. поставил перед собою, было изучение тех сложных изменений, которые возникают в организме при воздействии на него ноцицептивных раздражений. Эта проблема — проблема боли, имеющая огромное практическое значение, с самого же начала подступа к ней явилась объектом широкого, всестороннего изучения. Первые работы в этом направлении были предприняты в 1924 г., в процессе изучения механизма рефлекторной анурии. Накопленный с тех пор материал расширен в отношении изучения изменения функции пищеварительного тракта, органов чувств, тономоторного феномена Вюльпиана и т. д., при нанесении болевого раздражения.

Можно было бы перечислить еще ряд крупных вопросов, изучение которых занимает Л. А. Среди них особенно интересна тема о взаимоотношении афферентных систем, интенсивно разрабатываемая в последние годы Орбели. Исходя в основном из идеи Геда о взаимоотношении протопатической и эпикритической чувствительностей кожи, Л. А., используя данные хронического эксперимента на животных и метода изучения органов чувств, существенно дополняет данные Head'a и, кроме того, распространяет явления взаимоотношения на иные афферентные системы, например, между центральным и периферическим видением.

Для всего исключительно богатого научного творчества Орбели являются характерными ряд черт, счастливое сочетание которых выдвинуло его имя в ряд имен крупнейших физиологов мира. Леону Абгаровичу прежде всего присуща исключительная цельность физиологического мышления, неуклонное следование единому плану во всем многообразии отдельных исследований, направленных в основном на изучение координационных взаимоотношений в организме. В его творческом пути ему неизменно сопутствует редкое уменье остановить свое внимание исследователя на таком факте науки, который теснейшим образом связан с крупной проблемою, и разрешение которого дает материал для цепи последующих экспериментов, дающих возможность уяснения всей проблемы в целом. В этом подчинении экспериментальной работы строгой логике образцового научного мышления, непрерывном обогащении теории практикою лежит разгадка обширности научного размаха Л. А. Эта особенность обеспечивает ему возможность в относительно короткий срок постановки и разрешения ряда крупнейших физиологических тем.

Приемы научного мышления Л. А. сами по себе представляют образец для изучения, будучи блестящими образцами научного предвидения. Основные идеи, высказанные Л. А. в 1922 г. о роли симпатической иннервации, остаются незыблемыми и сейчас, несмотря на то, что в промежуток времени между двумя датами выполнены на эту тему более 50 экспериментальных работ в советских и заграничных лабораториях. Толкование ряда явлений из области физиологии органов чувств, которые Орбели давал на своих лекциях, столь памятных авторам этих строк, целиком подтвердилось теперь серией работ о взаимоотношении афферентных систем. Таких примеров можно было бы привести достаточно много. Все они характеризуют Л. А. как крупнейшего натуралиста, который смотрит на организм высших животных с точки зрения его исторических связей с эволюционным рядом всех остальных живых организмов. Этот, основанный на большой эрудиции, эволюционный подход к изучению функции животного организма пронизывает все работы Орбели, его лекционное изложение курса. Идея историчности тонко соединена в мышлении Л. А. с строжайщим учетом тех физических и химических закономерностей, которые составляют одну из сторон биологического процесса. Отсюда — интерес Л. А. к точным наукам, осуществление ряда биохимических и биофизических исследований, которые выходят из лабораторий Орбели.

Второе существенное для научной работы Л. А. — его уменье организовать экспериментальную работу. Строгий критик своего и чужого опытного материала, он тем не менее сумел накопить поражающе большой ряд экспериментальных данных. Сам лично владея разностороннею методикою, начиная от тончайшего приема оперативного вмешательства до точнейшего метода электрофизиологического анализа, Л. А. несмотря на огромное количество сотрудников, умеет наилучшим образом произвести расстановку сил, учесть личные склонности каждого своего ученика, направив по правильному пути его научное образование.

Характеризуя Орбели, как крупнейшего ученого в области теоретической физиологии, нельзя не отметить его интенсивной и богатой работы в области вопросов, связанных с укреплением обороноспособности и социалистическим строительством СССР.

За выдающиеся научные заслуги в области физиологии в 1932 г. Орбели избирается членом-корреспондентом Всесоюзной академии наук и действительным членом Всегерманской академии наук естествоиспытателей (Галле). В 1933 г. его выдающаяся роль в организации и проведении работ оборонного значения отмечена РВС СССР и в 1934 г. ЦС ОСО, наградивших Л. А. ценными подарками.

Крупная роль принадлежит Л. А. в деле подготовки физиологических кадров. Обладая качествами блестящего педагога и руководителя, он сделал из своих лабораторий центр усовершенствования научных работников-физиологов и смежных клинических областей. За последние 5 лет через лаборатории Орбели прошло не менее семидесяти человек, командированных с разнообразными заданиями научными учреждениями, учебными заведениями Союзных республик. Все ученики Орбели воспитаны им со студенческих лет из числа молодежи, пришедшей в его лаборатории после революции. Прилив молодых научных сил непрерывно растет из года в год, и в настоящее время в лабораториях Орбели работает более 15 аспирантов. Одновременно с огромною научно-исследовательскою, педагогической и административною работою Л. А. проявил себя и в области научной общественности.

Организационно-общественная работа Орбели развернулась, главным образом, со времени Октябрьской революции. Как зам. директора Института им. Лесгафта, он участвовал в ряде совещаний по реформе высшей школы, в течение ряда лет он состоит членом редакции „Архива биологических наук" и „Русского физиологического журнала", а затем „Физиологического журнала СССР им. Сеченова". Все годы он был членом правления и ряд лет — зам. председателя Российского, а затем Ленинградского о-ва физиологов им. И. М. Сеченова.

В 1933 г. Орбели выступил с докладом в Академии наук по планированию физиологии во 2-ую пятилетку.

В 1926 г. Орбели был председателем организационного комитета II Всесоюзного съезда физиологов в Ленинграде.

В 1926 и 1929 гг. Л. А. входил в состав советской делегации на международных конгрессах по физиологии в Стокгольме и Бостоне.

В 1929 г., после выступления на Международном съезде в Бостоне, Л. А. получил приглашение от европейских и американских университетов прочитать цикл лекций по разрабатываемым им проблемам физиологии. Эти лекции имели большое политическое значение, свидетельствуя о высоких научных достижениях советских ученых и о постановке исследовательской работы в СССР.

После римского конгресса физиологов Орбели назначается членом организационного комитета по созыву Международного конгресса физиологов, имеюшего быть в СССР в 1935 г.

Сейчас, к тридцатилетнему юбилею Л. А., является преждевременной попытка подвести итог его научной, общественной и педагогической деятельности.

День юбилея застает его в полном расцвете творческой деятельности и физического здоровья.

Пожелаем же ему на долгие годы столь же плодотворной работы, за результатами которой с напряженным вниманием следит советская и мировая наука.

Редакция

О РИТМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ ТОНУСА ИЗОЛИРОВАННОЙ КИШКИ КОШКИ ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ СИМПАТИКО- И ПАРАСИМПАТИКОТРОПНЫХ ЯДОВ

А. А. Лихачев и *С. В. Аничков*

Из фармакологических лабораторий I Лгр. мед. ин-та и Военно-мед. акад.

В своих известных исследованиях двигательной функции изолированной кишки Магнус описывает двоякого рода ритмические сокращения кишечных отрезков: 1) частые сокращения, продолжительностью в 5—7 сек. (при t° тела животного), соответствующие описанным впервые Людвигом маятникообразным сокращениям (Pendelbewegungen) кишки у животных in situ, и 2) более редкие сокращения (продолжительностью от 20—30 до 100 и долее секунд), на фоне колебаний которых происходят только-что указанные частые маятникообразные сокращения. Эти более редкие волнообразные сокращения Магнус называет колебаниями тонуса (Tonusschwankungen).

Согласно исследованиям Магнуса, в то время как сокращения первого рода — маятникообразные — наблюдаются как на кишках кошки, так и кролика и собаки, вторые — колебания тонуса — у кролика отсутствуют. У кошки хорошо выражены сокращения обоего рода и притом в обоих кишечных слоях, как в продольном, так и в кольцевом. Впрочем, и у кошки, согласно Магнусу, маятникообразные сокращения являются гораздо более постоянными, чем колебания тонуса. Эти последние легко изменяются, ослабляются и вовсе пропадают под влиянием самых разнообразных воздействий. Так, например, механические раздражения могут значительно ослабить колебания тонуса кишки, благодаря чему маятникообразные сокращения выступают на первый план. Далее атропин (0,05%) вовсе уничтожает колебания тонуса, сохраняя, однако, маятникообразные сокращения.

Останавливаясь весьма подробно на анализе возникновения маятникообразных сокращений, а также указывая на условия повышения и понижения общего тонуса кишки, Магнус совершенно обходит молчанием возникновение упомянутых выше колебаний тонуса. Между тем случайное наблюдение навело нас на мысль, что колебательные изменения тонуса кишки (Tonusschwankungen) вызываются одновременным возбуждением симпатического и парасимпатического аппарата кишки, причем это возбуждение может быть вызвано соответственными ядами.

С целью проверки этого предположения нами были поставлены в 1924 и 1934 гг. две серии опытов, причем в качестве симпатикотропного яда в обеих сериях опытов был применен адреналин, а в качестве парасимпатикотропных в первой серии опытов — пилокарпин и физостигмин, а во второй — ацетилхолин.

При испытаниях нами применялась обычная методика. Можно отметить, что отрезки (продольные) кишки, длиной в 1-й серии в 5—7 *см*,

во 2-й — $1^1/_2$—2 *см*, брались у кошки под эфирным наркозом, причем животные голодали до операции в течение 15—18 час.; в качестве жидкости, куда помещался отрезок кишки, применялся раствор Гедон-Флейга в 1-й серии опытов и обычный раствор Рингер-Локка — во 2-й; t° жидкости поддерживалась во время опыта на 38°.

Предварительные исследования сокращений кишки, без воздействия каких бы то ни было ядов, показали следующее: свежий отрезок давал в некоторых случаях сразу сильные сокращения, иногда же первые маятникообразные движения появлялись лишь через 10—30 мин. после операции. Затем кишка постепенно разрабатывалась, и маятникообразные сокращения достигали своего максимума, сохраняя без заметных изменений и свою амплитуду в течение 1—2 и более часов. Медленные волнообразные сокращения, иначе говоря, колебания тонуса, при нашей постановке опытов встречались значительно реже, чем то описывает Магнус при его постановке.

Во всяком случае к своим опытам над действием ядов-антагонистов мы всегда приступали лишь тогда, когда на кривой уже никаких колебаний тонуса не наблюдалось.

Как сказано выше, в качестве симпатикотропного яда мы пользовались адреналином. Бывшие в нашем распоряжении препараты последнего представляли значительные колебания по силе своего действия. Поэтому для различных препаратов приходилось пользоваться различными концентрациями от 1 : 300 000 до 1 : 3 000 000. Применяли же мы такие концентрации, которые вызывали на неотравленной другим ядом кишке падение тонуса и прекращение всяких сокращений в течение 1, $1^1/_2$ часа.

Пилокарпин и физостигмин применялись нами для получения желаемого эффекта в концентрациях гораздо более слабых, чем те, которые исследовал Магнус, а именно: пилокарпин 1 : 300 000, 1 : 1 500 000, а физостигмин 1 : 150 000, 1 : 7 500 000; ацетилхолин 1 : 2 500 000, 1 : 10000000. Концентрации последнего были впрочем в действительности слабее, так как исходный препарат при хранении частично разложился. Эти яды, взятые сами по себе, т. е. без адреналина, вызывали некоторое возбуждающее действие на кишку. Это выражалось в увеличении размахов маятникообразных сокращений и повышении тонуса, который при этом испытывал некоторые колебания, но все же ни разу не проявлял сколько-нибудь правильных волнообразных колебаний. Атропин в большом разведении (1 : 750 000) немедленно же уничтожал эти проявления действия пилокарпина, физостигмина и ацетилхолина в применявшихся нами концентрациях, причем маятникообразные сокращения прекращались, а тонус кишки быстро падал.

Результаты полученных нами опытных данных сводятся к следующему. При одновременном применении пилокарпина и адреналина, наряду с маятникообразными колебаниями появлялись и колебания тонуса, которые спустя некоторое время приобретали правильный ритмический характер. Продолжительность этих волн тонуса была при различных концентрациях пилокарпина неодинакова, а именно: она была больше (длительность волны 2—6 мин.) при низких концентрациях, напр. 1 : 1 500 000 (см. рис. 1), и меньше (длительность волны 1, $1^1/_2$ мин.) при более высоких концентрациях 1 : 300 000. В последнем случае отдельные маятникообразные колебания накладывались друг на друга (рис. 2), причем иногда наблюдалась со стороны кишки тенденция как бы слить колебания тонуса с маятникообразными колебаниями, в результате чего ритм маятникообразных сокращений как бы замедлялся.

При применении одновременно с адреналином физостигмина, картина получалась несколько иная, чем при пилокарпине. Первое время после совместного воздействия ядов (особенно при низких концентрациях физостигмина) кривая представляла некоторые, но не особенно характерные колебания тонуса, и лишь через $^1/_2$-1 час, т. е. позднее,

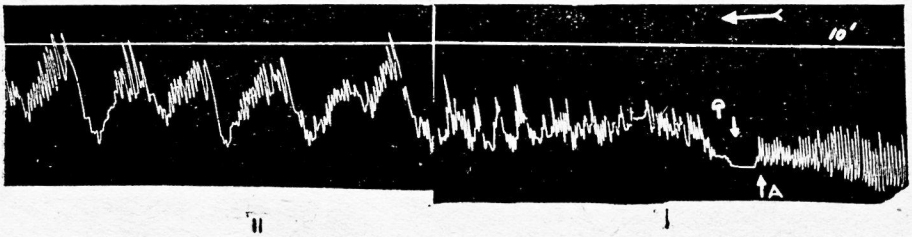


Рис. 1. I. Воздействие адреналина 1 : 3.000.000 (А) и пилокарпина 1 : 1.500.000 (Р) на изолированную кишку кошки. Вслед за прибавлением ядов-антагонистов появляются отсутствовавшие перед тем колебания тонуса.
II. Тот же отрезок спустя 1 ч. 30 м. Появившиеся при совместном действии ядов-антагонистов колебания тонуса приобрели правильный ритмический характер.
Читать справа налево.

чем при пилокарпине, эти колебания тонуса приобретали чрезвычайно ясно выраженный ритм. При более высоких концентрациях правильно ритмические колебания тонуса появлялись скорее. Волны этого ритма представлялись значительно более растянутыми (длительность волны около 10 мин.) и с гораздо большей амплитудой, чем при пилокарпине (рис. 3). Однако, и здесь повышение концентрации влекло за собой укорочение этих волн (до 3 мин.), подобно тому как это мы видели при пилокарпине, хотя волны тонуса при физостигмине никогда не бывали столь же короткими, как при пилокарпине. При дальнейшем повышении концентрации физостигмина кривая теряла правильный волнообразный вид.

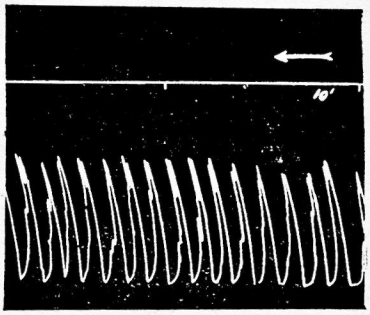


Рис. 2. Изолированная кишка кошки; частые ритмические колебания тонуса (наслоение друг на друга маятникообразных сокращений) в результате совместного действия в течение 1 ч. 30 м. крепкой концентрации пилокарпина (1 : 300 000) и адреналина (1 : 3 000 000).
Читать справа налево.

При ацетилхолине, применяемом в малых концентрациях одновременно с адреналином, колебания тонуса тоже отличались особой правильностью. При этом ритм колебаний был быстрее не только по сравнению с ритмом колебаний, вызываемых физостигмином, но и пилокарпином (1-1$^1/_2$ мин., см. рис. 4). При повышении концентрации мы наблюдали то же ускорение ритма, как и при двух других рассмотренных парасимпатикотропных возбудителях; и тут, как при пилокарпине, происходило сливание маятникообразных сокращений с колебаниями тонуса. В результате этого сливания кривая сокращений сохраняла как бы только значительно более редкие по сравнению с нормой маятникообразные сокращения.

Что касается порядка прибавления ядов-антагонистов в стаканчик с кишкой, то здесь мы применяли различную последовательность: иногда действовали на кишку сначала адреналином, а через несколько минут прибавляли возбуждающий яд; иногда поступали наоборот, в

некоторых же случаях прибавляли оба яда одновременно. Оказалось, что во всех случаях эффект в смысле получения ритмических колебаний тонуса был одинаковый. Атропин в слабой концентрации (1 : 300 000—1 : 750 000) и тут, подобно тому как он прекращает движения кишки после пилокарпина, физостигмина и ацетилхолина, вызывает покой кишки и падение тонуса. При этом прекращаются как маятникообразные сокращения, так и колебания тонуса. Через неко-

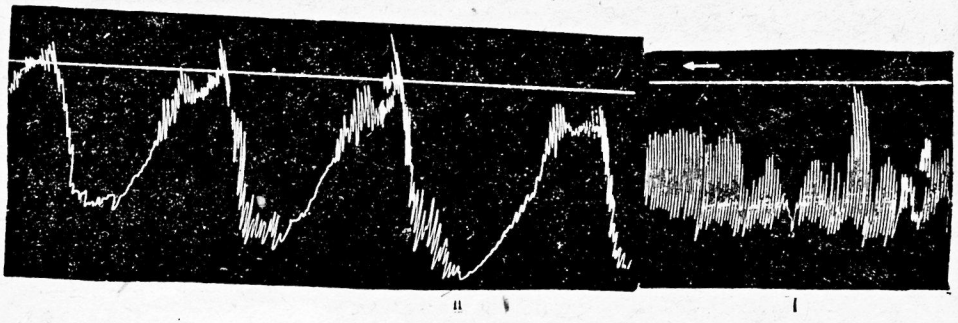


Рис. 3. I Отрезок кишки кошки до воздействия ядов.
II. Тот же отрезок 1 ч. 30 м. после совместного действия физостигмина (1 : 7 500 000) и адреналина (1 : 3 000 000). Медленные, характерные для малых доз физостигмина ритмические колебания тонуса.
Читать справа налево.

торое время, однако, маятникообразные сокращения восстанавливаются, но уже без колебаний тонуса.

Итак мы видим, что все испытанные нами яды - возбудители парасимпатической системы, при одновременном действии адреналина — возбудителя симпатической системы, вызывают на кошачьей изолированной кишке ритмические изменения ее тонуса, которые перед тем у нее отсутствовали, причем волны этих сокращений, представляя ха-

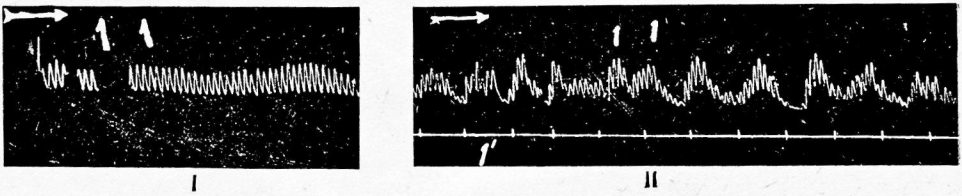


Рис. 4.
I. Сокращения небольшого (1,5 *см* длины) отрезка кишки кошки до прибавления ядов.
II. Тот же отрезок после 1 ч. 15 м. совместного действия ацетил-холина (1 : 3 000 000) и адреналина (1 : 3 000 000).
Читать слева направо.

рактерные особенности для каждого из исследованных ядов, при всех трех ядах имеют ту общую черту, что повышение концентрации тонизирующего яда укорачивает волны колебаний тонуса.

Таким образом наши опыты вполне подтвердили наше предположение о возможности вызова ритмических колебаний тонуса кишки как следствия одновременного возбуждения симпатико- и парасимпатикотропными ядами двигательного и тормозного аппарата кишки.

Если стать на общепринятую ныне точку зрения Loewi, согласно которой действие обоих отделов вегетативной системы осуществляется при участии адэкватных гормонов, то наши опыты делают весьма ве-

роятным, что и в физиологических условиях ритмические колебания тонуса зависят от одновременного воздействия этих последних (resp. адреналина и ацетилхолина). В пользу такого вывода говорят следующие факты:

1) Чрезвычайная правильность ритма тональных сокращений при одновременном воздействии адреналина и ацетилхолина.

2) Сходное влияние малых доз атропина на колебания тонуса изолированной кишки, как в том случае, когда эти колебания спонтанны (нормальны), так и тогда, когда они вызываются одновременным воздействием симпатико- и парасимпатикотропных ядов: в обоих случаях от малых доз атропина колебания тонуса прекращаются.

Интерес этого факта, по нашему мнению, заключается в том, что в наших опытах мы имеем случай, когда наличие двух ядов-антагонистов в жидкости, омывающей объект их воздействия, вызывает в последнем ритмическую деятельность, т. е. смену сократительных и тормозных проявлений Эта смена может быть объяснена, как нам представляется, сменой возбудимости двигательного и тормозного аппаратов кишки, находящихся в реципрокной негативной зависимости. Таким образом при отсутствии периодического колебания в концентрации ядов наблюдается периодичность их воздействия.

Подводя итоги полученным данным, мы можем сделать следующие выводы:

1) Одновременное действие на изолированный отрезок тонкой кишки кошки адреналина, с одной стороны, и пилокарпина, физостигмина или ацетилхолина, с другой, примененных в малых концентрациях, вызывает на нем ритмическое колебание тонуса.

2) На основании описанных опытов высказывается предположение об аналогичном способе возникновения и нормальных колебаний тонуса при физиологических условиях, как результата одновременного воздействия адэкватных гормонов resp. ацетилхолина и адреналина.

3) Такой результат воздействия последних возможно, в свою очередь, объяснить сменой в состоянии возбудимости по отношению к гормонам со стороны двигательного и тормозного аппаратов, находящихся в реципрокной негативной зависимости.

Поступило в редакцию
10 марта 1934 г

SUR L'ACTION SIMULTANÈE DE POISONS ANTAGONISTES (SYMPATHICO- ET PARASYMPATHICOTROPES) SUR LES VARIATIONS DE TONALITÈ (TONUSSCHWANKUNGEN) DE L'INTESTIN ISOLÈ DU CHAT

Par *A. Likhatscheff* et *S. Anitchkov*

Des laboratoires de pharmacologie du 1-er Institut de Médecine et de l'Académie militaire de Médecine de Léningrad

L'application simultanée à l'intestin isolé du chat d'un poison parasympathicotrope (pilocarpine, physostigmine, acétylcholine), pris en concentration faible, et d'un poison sympathicotrope (adrenaline) produit des variations de tonalité (Tonusschwankungen de Magnus) de l'intestin, qui ne mo trait avant cette application que des oscillations pendulaires (Pendelbewegungen de Magnus).

Ces variations de tonalité prennent après une certaine période un caractère de grande régularité.

Elles sont supprimées, ainsi que les variations de tonalité normales, par de faibles concentrations d'atropine.

Leur rythme est plus fréquent dans le cas d'application d'adrénaline et d'acétylcholine ou de pilocarpine et plus lent à l'application d'adrénaline et de physostigmine.

L'augmentation de la concentration des poisons accélère ce rhythme et peut avoir pour résultat une fusion des variations de tonalité (Tonusschwankungen) avec les oscillations pendulaires (Pendelbewegungen) dont le rythme devient alors plus lent.

D'après les auteurs les variations rythmiques de tonalité de l'intestin du chat en conditions physiologiques normales ont également pour cause l'action simultanée d'agents (hormones) antagonistes sans variations rythmiques de la concentration de ces derniers et peuvent être expliquées par des variations d'excitabilité des appareils stimulateurs et inhibiteurs de l'intestin.

Un phénomène analogue peut avoir lieu dans le fonctionnement rythmique de différents autres organes.

О ПОПЫТКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ МОРСКОЙ БОЛЕЗНИ

В. И. Воячек и *К. Л. Хилов*

Из кафедры горловых, носовых и ушных болезней Военно-медицинской академии

В 1909 г. в работе, вышедшей из нашей клиники (1), было указано, что одним из главных факторов, обусловливающих появление вегетативного симптомокомплекса при морской качке, является прямолинейное ускорение и преимущественно вертикальное, раздражающее отолитовый аппарат. Позднее те же указания мы находим в работах Quix'a (2) и Sjöberg'a (3). Математические вычисления величин ускорений при разных видах качки показывают, что степень раздражимости отолитового аппарата во много раз превосходит порог его раздражения (0,01 g. по Mach'y). Так, при мертвой зыби величина ускорения может доходить до 0,214 g., при бортовой качке ускорение достигает величины от 0,032 g. до 0,05 g. и при килевой качке — 0,53 g.

В одной из последних своих работ Quix (4) приводит результаты особо тщательных измерений, которые дали следующие цифры: во время качки на мертвой зыби при периоде одного качания в 3,8 сек. и ампитуде в 2,5 *м* ускорение достигает 1,73 м/сек.^{2}. При бортовой качке с периодом в 6,4 сек., креном в 12° и отстоянием пассажира на 7 *м* от оси вращения, ускорение доходит до 0,35 *м*; при килевой качке с периодом T = 2,8 сек., креном в 4° и отстоянием на 80 *м* от оси, ускорение достигает 7 *м* в вертикальном направлении и 1 *м* в горизонтальном.

Эти теоретические предпосылки о генезе морской болезни позволили ряду авторов приступить на практике к экспериментальному изучению ее. Посредством приборов, дающих разные величины прямолинейных ускорений и имитирующих морскую качку (лифты, подъемные краны), Kreidl'ю, Pozerski'ому, Sjöberg'у удалось на животных получать вегетативный симптомокомплекс. Pozenski и Sjöberg, экспериментируя на собаках, наблюдали, что не все животные одинаково реагируют на качание. У одних собак, в их опытах, наступала так называемая „ажитированная" форма морской болезни, у других — „астеническая". При первой форме собаки во время качания были крайне беспокойны, прыгали, кружились, визжали, лаяли; дыхание животных становилось глубоким, частым и звучным; наступали диаррея, поллакиурия, обильная саливация; рвота, как предельный симптом вегетативного раздражения, появлялась индивидуально в разное время. При астенической форме животные были вялые, не реагировали на зов, рвоты не было, появлялись только обильная саливация, диаррея, поллакиурия, полипное. При экстирпации лабиринтов (Sjöberg) указанных симптомов морской болезни получить не удавалось. В своих экспериментах мы исходили также из тех предпосылок о генезе морской

болезни, что для получения вегетативного симптомокомплекса необходимы раздражители отолитового аппарата в виде прямолинейных ускорений. Всего было поставлено 10 опытов на собаках. Животное помещалось в тесную, обитую снутри ватой клетку, прикрепленную к платформе четырехштанговой качели. При длине брусков в 4,5 м, при заносе качели на угол в 30° и при средней скорости каждого качания в 3 сек. животные испытывали ускорения от 4,6 до 2,7 м/сек². Поддерживая раздражение в течение известного времени, нам удавалось у собак получить вегетативный симптомокомплекс, причем срок наступления его был крайне индивидуален, т. е. некоторые животные укачивались довольно скоро, другие — через более долгий срок и, наконец, были и такие экземпляры, которые, несмотря на очень продолжительное качание (до 2 час.), вегетативного симптомокомплекса не давали. Практически мы считали собаку неукачиваемой, если животное не обнаруживало симптомов морской болезни в течение 2 час. качания. Результат опытов с укачиванием приводим в табл. I.

ТАБЛИЦА I

Собака	Время качания	Симптомы	Поведение
1. Бобик (дворняжка — кобель около 1 года	35 м	На 3—5 м — полипное С 15 м — саливация На 30 м — рвота	Беспокойное, мечется в клетке, визжит (ажитир. форма)
2. Мальчик (гончая, кобель, 2 года)	45 м	С 5 м — полипное С 30 м — саливация На 32 м — дефекация „ 35 м — рвота	(Ажитир. форма)
3.. Милька (Той-терьер, сука, 2-х лет).	35 м	С 5 м — полипное и саливация На 15 м — поллакиурия „ 35 м — рвота	(Ажитир. форма)
4. Тузик (дворняжка, старый кобель)	40 м	С 3 м — полипное „ 5 м — саливация На 40 м — рвота	Апатичен. Лежит спокойно в клетке. (астеническая форма)
5. Шнапс (дворняжка, старый кобель)	45 м	С 10 м — саливация На 45 м — рвота	(Астеническая форма)
6. Леди (дворняжка, сука 5 л.)	2 ч	На 3 м — поллакиурия и дефекация С 5 м — саливация На 40 м — рвота.	(Астеническая форма)
7. Пелли (дворняжка, сука, 4 л.)	2 ч	С 3 м — полипное „ 10 м — саливация	(Астеническая форма)

Продолжение

Собака	Время качания	Симптомы	Поведение
8. Лорд (гончая, кобель, 6 лет)	2 ч	С 10 м — полипное На 15 м — поллакиурия „ 20 м — дефекация С 30 м — саливация	(Астенич. форма)
9. Неро (пойнтер, кобель, 2 лет)	2 ч	Отсутствуют	(Астеническ. форма)
10. Леда (дворняжка, сука, старая)	2 ч	Отсутствуют	(Астеническ. форма)

Из таблицы видно, что отдельные животные относятся индивидуально очень различно к действию гравитационных сил, и в этом отношении можно наметить четыре крайние степени чувствительности к качанию. На общем ажитированном фоне поведения собаки № 1, 2, 3 давали рвоту на 30—35 м. качания (III степень — особенно чувствительные). Собаки № 4, 5 и 6 при астенической форме поведения давали тот же симптом через более продолжительный срок и именно на 40—45 м. (II степень — чувствительные). У собак № 7 и 8, при общем астеническом фоне, в начале качания появились отдельные симптомы расстройства вегетативной нервной системы, полного же комплекса, заканчивающегося рвотой, у них не наблюдалось, несмотря на 2-часовое качание (I степень — малочувствительные). Наконец, собаки № 9, 10 свободно выдерживали 2-часовое качание, не давая никаких вегетативных симптомов (0 — нулевая степень — нечувствительные).

Установив, таким образом, степени индивидуальной чувствительности животных к действию гравитационных сил, мы имели возможность приступить к эксперименту по вопросу о профилактике морской болезни. Для эксперимента были выбраны собаки, относящиеся к группе III и II, т. е. очень чувствительные и чувствительные, т. е. собаки № 1, 2, 3, 4, 5.

В работах по морской болезни можно найти указания о различных способах предотвращения вегетативного симптомокомплекса, например, гигиенические: воздержание от пищи и спиртных напитков, чистый воздух, употребление лимона, жевание резины с ментолом или сибирской смолки с мятой, горячие компрессы на голову и т. д.; психические: отвлечение внимания от качки (не смотреть на море, читать интересную книгу, громко петь, смотреть кино, слушать музыку); механические: находиться ближе к центру корабля, применять горизонтальное положение с слегка закинутой головой (Quix), брюшной бинт, каюта Bessemer'a, способ Libermann'a (тряска на особом стуле) и др.; фармакологические: препараты атропина, наузатина (хлорэтон, кофеин), „Вазано" (скополамин и гиосциамин) (Starckenstiein'a) — как наиболее рекомендуемые. Уже само количество предложенных профилактических мер не говорит в их пользу. Но все же за последнее время особенное внимание обращает на себя препарат „Вазано". Он состоит из 4 частей камфорнокислого гиосциамина и 1 части камфорнокислого скополамина. Обе составные части „Вазано" оказывают парализующее действие

на рвотный центр. Назначается препарат профилактически за час до путешествия (две таблетки по 0,5 *мг*) или при начальных признаках морской болезни. Действие препарата наступает через $^1/_2$ часа и продолжается в течение 7—12 часов. Фишер вызывал морскую болезнь у 30 студентов посредством вращения на стуле Barany. После приема 2 таблеток „Вазано" — вегетативных симптомов получить уже не удавалось. Керетон, Бесеин и Городинский также отмечают благоприятное действие препарата на пассажиров морского плавания. Этот препарат, как наиболее рекламируемый и казалось бы наиболее действующий, мы применили в наших экспериментах. Собака № 1 (Бобик), как легко укачиваемая, подвергалась 2-часовому качанию после приема 2 таблеток „Вазано" накануне опыта и за $^1/_2$ ч. Результат — рвоты не было. Собака № 2 (Мальчик) — та же постановка опыта. Результат — рвота на 25 мин. качания. Результаты опыта позволяют сказать, что профилактическое действие „Вазано" для собак — неубедительно. Больше того, не могло пройти незамеченным одно чрезвычайно важное обстоятельство. Собака № 1 до опыта с препаратом „Вазано" была подвергнута ориентировочным опытам с качанием. Она приняла 5 сеансов качания, причем с каждым новым качанием рвота наступала значительно позже, чем при первых качаниях. С приемом „Вазано", в одно из последних качаний у собаки рвота не появилась. Быть может, в данном случае отсутствие вегетативного симптомокомплекса было обусловлено не действием „Вазано", а другим фактором, и именно привыканием отолитового аппарата к прямолинейным ускорениям, т. е. фактором тренировки. Чтобы проверить это положение, собака № 1 была оставлена без качания в течение 6 дней, собака № 2 подвергалась ежедневному качанию. С каждым новым качанием собака № 2 давала рвоту в болеее поздние сроки, и наконец на 6-м качании — рвоты не давала. Тогда вновь собаке № 1 был дан „Вазано", и обе собаки подверглись качанию. Результат опыта: собаку № 1 вырвало на 40 мин. качания, у собаки № 2 — рвоты не было. Этот контрольный опыт лишний раз подчеркивает сомнительность действия препарата „Вазано" на собак и обнаруживает действие тренировки, как профилактического приема в борьбе с морской болезнью. В поисках профилактических средств от морской болезни нами были предприняты во вторую очередь исследования с препаратами лизатов, по следующим соображениям: если считать, что thalamus является сосредоточием центров тормозящих импульсы, исходящие с периферических рецепторов (Сеченов), то и факт индивидуальной предрасположенности к морской болезни мог быть объясненным тем, что у животных, легко укачиваемых, действие thalamus'a как тормозного очага, повидимому, бывает недостаточно выраженным и, наоборот, животные, не поддающиеся укачиванию, должны считаться с нормальной или даже повышенной тормозной функцией thalamus'a. Это теоретическое предположение могло бы быть проверенным в том случае, если бы имелись специальные агенты, возбуждающие или тормозящие функцию thalamus'a. Таким веществом мог бы оказаться лизат зрительного бугра, который должен, по теории лизатов (Тушнова), стимулировать функцию этого органа. Возможно предположить, что легко укачиваемое животное, под действием thalamus-лизата, при качании уже не будет давать симптомов морской болезни. Для проверки был поставлен ряд следующих опытов.

Протокол № 1. Собака № 2 (Мальчик). 14/IV — качание. Результат — рвота на 30 м. 15; 16; 17; 18/IV под кожу введен thalamus-лизат (по Тушнову, в соответственных дозах 0,2; 0,5; 1,0; 1,2): 18/IV — качание. Результат — рвота на 30 м. 19. 20. 21/IV введен thalamus-лизат (в дозах 1,6; 2,0; 2,2). 22; 27/IV; 2; 13; 14/V — качание. Результат — рвоты нет.

На первый взгляд казалось бы, что результат указывает на специфическое действие лизата, возбуждающего thalamus и вызывающего торможение рефлексов на прямолинейные ускорения. Однако, такой вывод был бы слишком поспешным. Дело в том, что одновременно с введением лизата животное подвергалось повторному качанию, а это заставляет думать и о наличии фактора тренировки. С целью контроля нами были проведены следующие опыты. Две легко укачиваемые собаки (№ 3 и № 4), не получая лизата, были поставлены в аналогичные условия опыта собаки № 2, т. е. подвергались качанию с теми же промежутками времени.

Протокол № 2. Собака № 5 (Шнапс). 14/V — качание. Результат — рвота на 40 м.; 18/V — качание. Результат — рвота на 65 м.; 22; 27/V; 2; 13; 14/VI — качание. Результат — рвоты нет.

Протокол № 3. Собака № 6 (Лэди). 14/V — качание. Результат — рвота на 38 м.; 18/V — качание. Результат — рвота на 75 м. 19/V — качание. Результат — рвота на 60 м.; 22/V — 27/V; 13; 14/VI качание. Результат — рвоты нет.

Результаты последних двух контрольных экспериментов говорят, как будто, не в пользу профилактического действия thalamus-лизата, так как и без введения такового, а при наличии одного только фактора тренировки нам все же удалось приучить животных к качанию.

Итак, в опытах с „Вазано" и в опытах с лизатом мы не получили убедительной картины профилактического действия препаратов; слишком заметным было вмешательство тренировочного фактора. Это обстоятельство заставило обратить внимание на тренировку, как на возможный профилактический способ против морской болезни, в развитие чего был проведен ряд соответствующих экспериментов. Животные подвергались качанию в той же постановке опыта, как и предыдущие, т. е. с тем же промежутком отдыха.

Протокол № 4. Собака № 3 (Милька). 15; 19; 23; 28—VI; 3; 14; 15/VII — качание. Результат — рвота соответственно на 30 м., 75 м., 45 м., 30 м. 90 м., 70 м. и 68 м.

Протокол № 5. Собака № 4 (Тузик). 15/VI — качание. Результат — рвота на 13 м. 15 и 50 м.; 19; 23; 28/VI; 3; 14; 15/VII — качание, результат — рвота соответственно на 20 м., 45 м., 30 м. 22., 43 м., 30 м.

Из результатов опыта видно, что посредством действия одной только тренировки нам не удалось животных иммунизировать к гравитационным силам. Однако, это еще ни в коей мере не умаляет значения тренировки как профилактического способа. Не исключена возможность действия ее на последних двух собак при условии изменения постановки эксперимента. Если собаки №№ 1, 2, 5, 6 могли быть легко тренируемы качанием с промежутками отдыха, то быть может в отношении собак №№ 3 и 4 перерывы в качании служили причиной неудачи тренировки. По этим соображениям, двух последних собак (№№ 3 и 4) мы подвергали дальнейшим опытам с ежедневным качанием, причем оказалось, что на 6-й (собака № 3) и на 10-й (собака № 4) день качания у собак рвоты уже не появлялось; не удалось получить вегетативных реакций и при последующих ежедневных 4 качаниях.

Резюмируя материалы опытов, можно прийти к следующим выводам:

1) чувствительность собак к прямолинейным ускорениям индивидуальна;

2) повторные качания имеют большое значение в смысле тренировки периферического рецептора к действию гравитационных сил;

3) реакция животных на тренировку — индивидуальна: одни из них

нуждаются в ежедневной тренировке, другие допускают более редкое ее применение;

4) значение тренировки, как профилактического метода против морской болезни, нужно считать экспериментально доказанным;

5) действительность лизата thalamus'a и „Вазано", как средств против морской болезни, подлежит дальнейшей проверке.

Вторым нашим заданием служила проверка возможности применить способ тренировки к людям, подверженным укачиванию. Преимущественно были испытаны профессионалы-летчики (6 чел.), у которых во время высшего пилотажа (действие гравитационных сил), или во время воздушной качки (болтанки) появлялся вегетативный симптомокомплекс, заканчивающийся рвотой. Приводим документальные данные одного из таких случаев тренировки. Гр-н С.: имелось три случая рвоты в воздухе (один после посадки). Был освобожден от полетов на $^1/_2$ года. Для проверки отолитовой функции направлен в нашу клинику и в течение девяти дней подвергался тренировке вестибулярного аппарата на 4 штанговых качелях. При первых качаниях появляется рвота в первые минуты. С каждым последующим опытом рвота появляется значительно позже, и наконец на 7 качании — рвоты не наступает. 8-е и 9-е качания исследуемый переносит совершенно свободно и заявляет даже о приятном самочувствии во время качания. По возвращении в часть спустя 19 дней исследуемый провел высший пилотаж в течении 30 мин. Чувствовал он себя при этом хорошо. Вегетативных симптомов рвоты, изменения пульса не было. Настроение бодрое. Желает работать на аэродроме. Одновременно с примерами положительной тренировки наблюдаются и обратные явления. Семья К., члены которой (два брата и сестра) легко укачиваются до рвоты при езде в автомобиле, в трамвае, при морском путешествии, при качании на качелях, при полете. Произведена попытка тренировать их. С каждым новым качанием на 4-штанговой качели время появления рвоты заметно укорачивается, после 8-го качания пришлось отказаться от дальнейших попыток закаливания.

Конечно, по столь малочисленным пробам нельзя еще составить суждения о степени полезности тренировки против укачивания, но мы думаем, что нашими опытами положено начало к разработке этой темы, которую при современной технике транспортного дела никак нельзя обойти молчанием.

Поступило в редакцию
14 января 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. W. Wojatschek. Passow's Beiträge, Bd. 11, H. 5 (рефер. в журнале ушных, горловых и носовых болезней. 1926 г. 434). — 2. Quix. F. H. Le mal de mer, le mal des aviateurs (Mongraphies oto-rhino-laryngologiques Internationales). — 3. Sjöberg. Acta oto-laryngologica. Suppl. XIV, 1931. — 4. Quix. F. H. Die Otolithentheorie der Seekrankheit. Zeitschr. f. Hals-, Nasen- und Ohrenhlk. Bd. 32, H. 3. J. 1932.

AN ATTEMPT OF EXPERIMENTAL STUDYING THE PROPHYLAXIS OF SEA-SICKNESS

By *V. I. Wojatschek* and *K. L. Chilov*

From the Clinic of Otolaryngology and Rhinology of the Military Medical Academy

Irritation of the otolythic apparatus and other receptors in a dog were caused by a four-poled swing which, under certain conditions of swinging, produced accelarations of speed varying from $2 \cdot 4$ to $4 \cdot 6$ m/sec^2.

The animals were found to react differently to the effect of such irritation. 6 dogs out of 10 developed acute sea-sickness with vomiting; in 2 dogs the complex of vegetative symptoms was incomplete (no vomiting), while 2 dogs remained absolutely inaffected notwithstanding their having beem rocked for two hours.

In an attempt of working out preventive measures against sea-sickness the group of dogs affected by seasickness were subjected to further experiments. The Vazano preparation being the most advertised of late has been administered. The result prooved unconvincing. The administration of thalamus lysate also prooved to be inefficient. Vestibular training produced the best effect. Dogs who had originally developed sea-sickness after 30—45 minutes of rocking, on repeated rocking were affected with vomiting considerably later, and finally remained entirely inaffected by a prolonged period of rocking (up to 3 hours).

The successfull result of tests on dogs led us to apply the method of vestibular training to man; aviators liable to air-sickmess under conditions of stunt flying were subjected to vestibular training on swings. While in the course of the first experiments the individuals under observation were affected with vomiting, repeated experiments failed to produce the vegetative symptomocomplex, nothwithstanding a prolonged period of rocking (up to 2-3 hours). When tested in air (stunt flying) the aviators who had undergone laboratory training no longer developed any vegetative symptoms.

О НЕКОТОРЫХ ОСОБЕННОСТЯХ ПРОЦЕССА НАКОПЛЕНИЯ ВЕЩЕСТВ В РЕТИКУЛО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ

Н. Н. Аничков

(Ленинград)

Одной из важнейших задач современной физиологии является несомненно исследование различных сторон обмена веществ в тканях. Среди приемов, применяемых с этой целью, значительный интерес представляет систематическое микроскопическое изучение тканевых элементов, накопляющих коллоидные вещества, как равно и частицы мелких взвесей, искусственно вводимые или непосредственно в ткани, или через системы циркуляции жидких сред организма. Сведения о последовательных этапах странствования этих веществ, их отношении к различным клеточным формам, их превращениях в тканях могут дать нам в порядке „модельных" опытов представление об аналогичных явлениях, происходящих в тканях при промежуточном обмене веществ.

На основе подобных опытов создалось, как известно, учение о так наз. „ретикуло-эндотелиальной" (р.-э.) системе или системе клеток „активной" мезенхимы. Среди разнообразных функций, приписываемых р.-э. системе, особый интерес представляет свойство ее клеток улавливать и накоплять различные вещества, находящиеся в жидкостях организма в коллоидально-дисперсном и мелко-взвешенном состоянии. С этой точки зрения р.-э. система может рассматриваться как орган, обеспечивающий в известных пределах постоянство коллоидального и корпускулярного состава жидкостей организма.

Некоторые стороны процесса поглощения коллоидных веществ и взвесей клетками р.-э. системы были мною очерчены на основании экспериментальных данных в докладе, читанном в Русском физиологическом о-ве им. Сеченова в 1927 г. Мною было указано, что функция поглощения данных веществ клетками р.-э. системы отличается чрезвычайно большим объемом, т. е., что количество поглощаемых веществ может быть необычайно велико (опыты М. И. Гессе). Далее было указано, что данная функция отличается большой чувствительностью, проявляясь в микроскопически видимой форме после введения в кровь некоторых коллоидных красок в концентрации даже 1 : 10 000 (опыты В. М. Константинова). Наконец, в том же докладе были приведены данные о сроках поглощения коллоидных веществ в различных отделах р.-э. системы, о влиянии некоторых патологических моментов на процесс поглощения и пр.

В настоящей статье я позволяю себе дать сводку дальнейших наблюдений, произведенных за последние годы моими сотрудниками над процессом поглощения коллоидных веществ (главным образом красок) и частиц грубых взвесей (главным образом туши) клетками р.-э. системы.

В работе А. М. Венслава (1924 г.) было показано, что после введения лягушкам под кожу взвесей, а также растворов некоторых

коллоидных красок, обычно применяемых для витальной окраски, в крови животных появляются многочисленные одноядерные клетки, содержащие зернистые включения этих веществ в большем или меньшем количестве. Наблюдая за кровообращением в легких in vivo, Венслав мог ad oculos демонстрировать указанное явление и проследить его динамику, в то время как прежде существование его допускалось лишь на основании исследований гистологических срезов и мазков крови.

Дальнейшее изучение данного явления, обозначенного как „гистиоцитемия", позволило обнаружить некоторые его существенные особенности (работа Ф. М. Халецкой). Так, оказалось, что клетки, нагруженные частицами краски или туши и занесенные в капилляры легкого, обнаруживаются в них еще в течение долгого времени после инъекции (30—40 дней). В периферической крови такие клетки появляются редко, и то лишь после повторных инъекций коллоидной краски или туши. Отсюда видно, что легкие действительно играют роль как бы фильтра, улавливающего из крови гистоцитарные клетки (макрофаги), наполненные частицами коллоидных веществ или взвесей.

Можно было бы думать, что такое „улавливанье" легкими из крови крупных гистоцитарных клеток происходит просто в силу застревания последних в легочных капиллярах по типу клеточной эмболии. Однако, непосредственное наблюдение указывает на то, что здесь, помимо механического застревания более крупных клеток в капиллярах легких, имеют место также и какие-то другие явления. Так, в капиллярах легких задерживаются не только крупные гистиоциты, но нередко также и сравнительно мелкие экземпляры гистиоцитарных и моноцитарных клеток, содержащие лишь незначительное количество зернышек введенных веществ. Эти клетки, судя по их небольшим размерам, казалось бы, могут свободно проходить с током крови через капиллярную сеть легких, между тем они часто задерживаются здесь у стенок капилляров на более или менее долгий срок.

Приведенное наблюдение говорит за то, что капиллярная сеть легких является участком сосудистой системы, где могут вылавливаться из крови некоторые клеточные формы в силу каких-то условий, вероятно, физико-химического характера, ведущих к приставанию этих клеток к стенкам капилляров. Как известно, в последнее время возможности оседания форменных элементов крови на стенках сосудов даже при отсутствии видимого повреждения последних, придают большое значение, особенно, при объяснении начальных явлений тромбоза. Иногда происходит при этом оседание преимущественно моноцитарных форм в столь большом количестве, что образуются настоящие моноцитарные тромбы. Некоторые авторы, особенно Дитрих, усматривают в этом процессе проявление измененных, напр. под влиянием инфекции или сенсибилизации, свойств эндотелиальных клеток и говорят об активации, сенсибилизации последних. С этой точки зрения, следовало бы считать, что эндотелий легочных капилляров обладает уже и при нормальных условиях особенно большей „активностью", т. е. особенно легко вступает во взаимодействие с клетками крови.

В связи с этим мне хотелось бы привести результаты и некоторых более давних опытов, поставленных Л. С. Бибиновой с целью проследить судьбу частиц туши после введения их в кровь. Эти опыты показали между прочим, что тушь после введения ее в достаточно концентрированных растворах образует осадки в капиллярной сети, особенно в капиллярах легких. Возможно, что и в данном случае дело идет не только о механической закупорке легочных капилляров коа-

гулятами туши, образовавшимися в крови, но и об осаждении частиц туши на стенках капилляров в силу тех же явлений, о которых речь шла выше.

Большой интерес представляет далее вопрос о дальнейшей судьбе гистиоцитарных клеток, наполненных частицами красок или взвесей и остановившихся в легочных капиллярах. По представлению Ашоффа и Кийоно, эти клетки просто разрушаются в просвете легочных капилляров. Однако, при непосредственном наблюдении за процессом in vivo видно, что явления, протекающие при этом в легких, гораздо сложнее. Помимо разрушения отдельных гистиоцитов, здесь происходит также отшнурование от них частиц протоплазмы, содержащих зернышки краски или туши, причем такие частицы уносятся затем током крови. Этот своеобразный процесс, детали которого можно легко проследить in vivo, не ведет к гибели всей клетки, остановившейся в просвете легочного капилляра, а лишь к освобождению ее от поглощенных веществ.

Капиллярная сеть легких является, таким образом, не только местом, где останавливаются и разрушаются некоторые форменные элементы крови, но и местом, где часть их освобождается от воспринятых включений. Вслед за выделением последних клетки могут вновь продолжать свой путь по кровеносной системе.

Приведенные сейчас наблюдения над процессом разгрузки гистиоцитарных клеток в легких получили полное подтверждение в только-что вышедшей работе Хамазаки (Hamazaki). Этот автор, на основании изучения фиксированных объектов, также приходит к представлению о возможности освобождения гистиоцитов от поглощенных ими веществ путем отшнурования отдельных частиц протоплазмы.

В связи с этими данными новейшего времени вспоминаются также старые наблюдения Ранвье, впервые описавшего гистиоциты в рыхлой соединительной ткани под названием клазматоцитов. Ранвье наблюдал у клазматоцитов явления отшнурования частиц протоплазмы и приписывал этому процессу секреторное значение. Впоследствии результаты наблюдений Ранвье были частью забыты, частью объяснялись несовершенством его методики. Однако, как ясно из вышеизложенного, эти старые наблюдения одного из основоположников современной гистологии заслуживают большего внимания.

По основному представлению, выдвинутому впервые Ашоффом и Кийоно, клетки р.-э. системы, наполненные частицами различных веществ, округляясь и переходя в кровь, переносятся в легкие, где и разрушаются. Однако, новейшие данные показывают, что освобождение гистиоцитов-макрофагов от содержащихся в них включений может происходить также и в других участках организма. В этом отношении представляют интерес результаты опытов Т. В. Чайки, проследившей судьбу частиц туши после введения последней в подкожную клетчатку и в брюшную полость. Оказывается, что в том и другом случае взвесь туши быстро подвергается флокуляции и образует обильные осадки в промежуточном веществе соединительной ткани, на поверхности брюшины, в сальнике.

Лишь спустя некоторое время после образования таких осадков начинается поглощение частиц туши гистиоцитами с превращением их в макрофаги. Последние образуют большие скопления крупных клеток, сплошь наполненных частицами туши. Интересно, что при этом из грубых аморфных осадков туши внутри клеток образуются отдельные мелкие зернышки, остающиеся на долгое время лежать в клеточной протоплазме. Однако, в позднейшие сроки такие зернышки появляются

в значительном количестве в промежуточном веществе, и можно ясно проследить, как отдельные макрофаги освобождаются от них, подвергшись, вероятно, частью разрушению.

Частицы туши освободившиеся из макрофагов рыхлой соединительной ткани, подвергаются снова поглощению со стороны новых гистиоцитов, еще не участвовавших в процессе. Последние также превращаются постепенно в макрофаги, снова распадаются и т. д. Кроме того, часть макрофагов, содержащих зерна туши, переносится током лимфы в регионарные лимфатические узлы, и здесь повторяется в общем тот же процесс освобождения клеток от зерен, нового поглощения последних ретикулоэндотелием лимфатических узлов и т. д.

Дальнейшее странствование частиц туши идет от одной группы лимфатических узлов к другой, и теоретически возможно наконец их распространение на всю р.-э. систему. Однако, при введении туши в подкожную клетчатку этого практически не бывает. Тушь не доходит до общей системы циркуляции и потому не откладывается всюду в р.-э. системе, как это бывает после введения данного вещества непосредственно в кровь. В этом случае внутренние барьеры организма оказываются весьма действительными. Главным из таких барьеров являются, однако, не регионарные лимфатические узлы, как это обычно считают, но сама соединительная ткань на месте инъекции туши. Наибольшие массы последней задерживаются именно здесь, сначала выпадая в промежуточном веществе, а затем скопляясь в протоплазме гистиоцитов-макрофагов. Регионарные лимфатические узлы имеют значение лишь вторичного „фильтра“ и по количеству задерживаемого ими вещества значительно уступают подкожной соединительной ткани.

Сопоставляя приведенные сейчас данные с результатами наблюдений над разрушением гистиоцитов-макрофагов в легких мы видим, что в сущности в обоих случаях этот процесс протекает одинаковым образом. Особенно интересно, что макрофаги, наполненные поглощенными частицами, потом снова освобождаются от них, не подвергаясь при этом обязательно разрушению, и что освободившиеся частицы поглощаются новыми макрофагами. Этот процесс повторяется много раз, что имеет, повидимому, существенное значение в смысле „тканевого переваривания“ различных веществ, так или иначе попавших в ткани. По ходу такого „переваривания“ одна и та же частица вещества подвергается последовательно обработке со стороны целого ряда макрофагов, и это, надо думать, обеспечивает наибольшую полноту разрушения введенных веществ.

По ходу описанных явлений в процессе поглощения введенных веществ втягиваются все новые и новые массы макрофагов. Вещества, поглощенные первоначально на месте инъекции сравнительно небольшим числом этих клеток, затем распределяются среди огромного количества их, вследствие чего степень насыщенности каждой отдельной клетки понижается, и все явления накопления зерен в клетках, освобождения их и вторичного поглощения постепенно затихают.

Следующий вопрос, который мне хотелось бы затронуть, касается так называемой „блокады“ р.-э. системы. Блокада, т. е. понижение функции вследствие загружения клеток частицами веществ, вводимых в организм в коллоидно-дисперсном или грубо взвешенном виде, является важнейшим методом при изучении разнообразных функций р.-э. системы. Однако, этод метод в руках отдельных исследователей давал крайне противоречивые результаты, так что доверие к нему было, наконец, в значительной мере подорвано. Поэтому, представляло значительный интерес поставить ряд исследований для выяснения во-

проса о том, можно ли путем блокады и при каких условиях достичь понижения способности клеток р.-э. системы поглощать последовательно вводимое коллоидное вещество.

Систематические исследования М. И. Гессе, произведенные в этом направлении, дали следующие главнейшие результаты: получить полную блокаду р.-э. системы, т. е. совершенно уничтожить способность ее клеток к воспринятию коллоидной краски путем предварительного загружения их частицами другой краски или взвеси, вообще не удается. Отдельные части р.-э. системы блокируются при этом в разной степени. Повидимому, в пределах самой системы имеется некоторая „специализация" функций, в силу которой одни участки системы поглощают одно и то же вводимое вещество в большей степени, другие — в меньшей.

Путем повторных инъекций коллоидных красок или взвесей удается вполне заблокировать, и притом на долгий срок, лишь отдельные клетки р.-э. системы. Вся система в целом остается незаблокированной и продолжает фиксировать последовательно вводимые вещества иногда даже в большем количестве, чем прежде. Даже и отдельные вполне заблокированные клетки остаются в таком состоянии лишь сравнительно недолгое время; постепенно они „разблокируются" и снова начинают поглощать различные коллоидные вещества и взвеси.

Интересно, что клетки ретикулоэндотелия даже в пределах одного и того же органа не в одинаковой степени поглощают введенные вещества. Даже после многократных инъекций мы всегда имеем наряду с клетками в резкой степени наполненными зернами введенного вещества и вполне „заблокированными", другие клетки, содержащие меньшие и даже совсем малые количества того же вещества. Эти последние клетки еще сохраняют способность к поглощению добавочно вводимых веществ, т. е. не являются заблокированными.

Повидимому, надо представлять себе ретикулоэндотелий как систему клеток, находящихся в самых различных стадиях фунцкиональной деятельности и кроме того обладающих чрезвычайно выраженной регенеративной способностью. Далее при опытах с блокадой необходимо учитывать также свойства тех веществ, какими производится загружение клеток р.-э. системы. Различные коллоидные вещества и взвеси обнаруживают в таких опытах несколько разные отношения, на что, к сожалению, авторы обращали слишком мало внимания в своих исследованиях.

Наконец, в опытах с блокадой особенно важное значение имеет фактор времени. Применяя в течение короткого срока большие дозы блокирующих веществ, можно, хотя сравнительно и на короткое время, понизить способность клеток р.-э. системы к воспринятию других последовательно вводимых субстанций. Однако, необходимо всегда иметь в виду, что при недостаточной дозировке вводимых веществ и через известные промежутки времени вместо блокады, хотя бы и частичной, получается обратный эффект, т. е. усиление поглотительной способности клеток р.-э. системы по отношению к вводимым веществам.

Из всего сказанного ясно, что опыты с блокадой могут дать в разных случаях весьма различные результаты, и что к выводам авторов, основанным на методе блокады, следует относиться вообще с большой осторожностью. И вообще, произведя блокаду с целью изучения той или иной функции р.-э. системы, следовало бы всегда иметь в виду и точно обозначать следующие моменты:

1) Вид животного, примененного в опыте, так как р.-э. система у

разных видов животных неодинаково загружается блокирующими веществами. Кроме того, даже у животных одного и того же вида возможны индивидуальные колебания в степени загружения клеток р.-э. системы в зависимости, вероятно, от возраста, питания и пр.

2) Характер веществ, примененных для блокады и для последующих инъекций, так как различные вещества поглощаются клетками р.-э. системы по-разному.

3) Количества вещества, введенного с целью блокады; точная дозировка вводимых веществ в опытах с блокадой необходима, потому что одно и то же вещество, вводимое в разных дозах, может дать совершенно различный эффект.

4) Способ введения блокирующего вещества, так как многие из применяемых веществ (особенно взвеси), например при подкожном или внутрибрюшинном введении, блокируют лишь местные клетки р.-э. системы, и действие их почти не распространяется на всю систему в целом. Для получения хотя бы неполной блокады р.-э. системы необходимо вводить применяемые вещества непосредственно в кровь.

5) Промежутки времени, в течение которых производится блокада, а также протекшие между ее окончанием и последовательным введением испытуемого вещества. Пренебрежение этими моментами может, как ясно из предыдущего, привести к совершенно неправильным выводам.

6) Возможность компенсаторных явлений в пределах самой р.-э. системы в течение блокады. Так, доказано, что при блокаде одних частей р.-э. системы, другие могут проявлять усиленную способность к захвату вводимых веществ.

7) Возможность блокады или во всяком случае поглощения вводимых веществ не только в р.-э. системе, но также и в других клетках, особенно в паренхиматозных клетках внутренних органов (печени, почек) с нарушением функции последних.

8) Возможность развития у „блокируемых“ животных мелких эмболических и воспалительных очагов вследствие выпадения из крови вводимых веществ (особенно более грубых взвесей, например в капиллярах легких).

9) Возможность чисто фармакологического воздействия вводимых веществ на организм, так как в сущности, вполне индиферентных веществ среди применяемых для блокады почти неизвестно.

Моменты, приведенные в пп. 7, 8 и 9, следует особенно подчеркнуть, так как на них обычно обращают слишком мало внимания при оценке опытов с блокадой. Если, например, вводят какую-нибудь коллоидную краску или другие вещества, откладывающиеся в клетках р.-э. системы, то учитывают обычно только этот факт при объяснении разных сдвигов, находимых потом со стороны обмена веществ, иммуно-биологических реакций, отношения к перевиваемым опухолям и пр. Между тем необходимо иметь в виду, что введенные вещества откладываются, например, и в печеночных клетках, а также в клетках почечного эпителия, и что таким образом получаемые результаты могут зависеть также и от нарушения функции паренхиматозных элементов соответствующих органов.

Здесь уместно привести особенно результаты недавних опытов Ф. М. Халецкой, показавших, что введение такого излюбленного блокирующего вещества, как коллоидная краска трипанблау, вызывает резкие сдвиги в морфологическом составе крови, в соотношениях альбуминной и глобулиновой фракций в кровяной плазме, в колло-

идно-осмотическом давлении кровяной сыворотки и пр. Эти сдвиги не могли быть объяснены только блокадой р.-э. системы, так как другие блокирующие вещества, например тушь, вызывают указанные изменения лишь в весьма слабой степени.

В заключение должен указать, что приведенные здесь результаты исследований и соображения, касающиеся поглощения различных веществ в р.-э. системе, не лишены также известного практического значения. Так, например, установлено, что некоторые лекарственные вещества, особенно применяемые при хемотерапии, откладываются в клетках р.-э. системы. Также вступают в связь с ретикулоэндотелием и всевозможные иммунные тела, вводимые для предохранения от развития инфекционных заболеваний или при их лечении. Несомненно, что исследование процессов поглощения различных коллоидов в р.-э. системе позволит сделеть некоторые выводы относительно действия всех этих веществ, а также и условий их применения.

Поступило в редакцию
28 марта 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков Н. Русск. физиол. журн. II, 307, 1928. — 2. Он же. Учение о р.-э. системе. Госиздат, 1930. — 3. Он же. Virchows Archiv 273, 93, 1930. — 4. Aschoff u. Kijono. Fol. haematol. 15, 383, 1913. — 5. Бибинова. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 71, 395, 1930. — 6. Венслав. Zieglers Beiträge z. path. Anat. 72, 710, 1924. — 7. Гессе. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 59, 15, 1928. — 8. Она же. Печ. в Ziegl. Beitr. z. path. Anat. — 9. Dietrich u. Schröder. Virchows Arch. 274, 1929. — 10. Hamazaki. Cbl. f. allg. Path. 59, 305, 1934. — 11. Константинов. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 55, 659, 1927. — 12. Ranvier. Arch. anat. micr. 3, 123, 1900. — 13. Халецкая. Z. f. d. ges. exp. Med. 89, 36, 1933. — 14. Она же. Цит. по рукописи. — 15. Чайка. Печ. в Zeitschr. t. d. ges. exper. Med.

UEBER EINIGE BESONDERHEITEN DES SPEICHERUNGSPROZESSES IM RETIKULO-ENDOTHELIALEN SYSTEM

Von *N. Anitschkow*

(Leningrad)

Die Arbeit enthält eine Zusammenfassung einiger Versuchsergebnisse der Mitarbeiter des Verfassers über die Speicherungsvorgänge im Retikuloendothel. Frau Dr. Chaletzkaia untersuchte die von Wentzlaff beschriebene Erscheinung der Histiocytämie bei Fröschen, die nach subkutaner Injektion verschiedener Kolloidfarbstoffe und Aufschwemmungen auftritt und in den Lungencapillaren in vivo verfolgt werden kann. Die Lungen spielen dabei die Rolle eines Filters den im Blute kreisenden gespeicherten Histiocyten-Makrophagen gegenüber, da die letzteren in den peripherischen Capillaren fast gar nicht nachweisbar sind. Die Haftung dieser Zellen in den Lungen geschieht nicht nur nach dem Typus einer Zellembolie, sondern auch infolge besonderer Wechselbeziehungen, die zwischen dem Endothel der Lungencapillaren und den erwähnten Zellen stattfinden. So werden in den Lungen z. B. auch solche Histiocyten bzw. Monocyten zurückgehalten, die infolge ihrer verhältnismässig geringer Grösse die Lungencapillaren leicht passieren könnten. Die in den Lungéncapillaren stecken bleibenden Histiocyten-Makrophagen unterliegen z. T. einer Zerstörung, z. T. aber befreien sie sich von den in ihnen enthaltenden körnigen Einschlüssen durch Abschnürung einzelner Protoplasmateile.

Der gleiche Vorgang spielt sich auch in den hochgradig mit Tusche gespeicherten Makrophagen im Untehautzellgewebe nach subkutaner Einführung dieser Substanz (Versuche von Frau Dr. Tschaika). In diesem

Falle wird die eingeführte Tuscheaufschwemmung zunächst in der Zwischensubstanz bzw. an den Bindegewebsfasern ausgeflockt, wonach eine Speicherung von Tusche in Körnerform in den Histiocyten erfolgt. Dann werden die Tuschekörner wieder frei und unterliegen von neuem der Phagocytose seitens anderer Makrophagen. Dieser Vorgang wiederholt sich mehrmals, wodurch wahrscheinlich die Zerstörung („Verdauung") verschiedener schwer zersetzbarer Substanzen in den Geweben gefördert wird.

Die ins subkutane Bindegewebe eingeführten Tuscheteilchen erscheinen nicht im Retikuloendothel der inneren Organe, indem sie hauptsächlich im Bindegewebe selbst gespeichert werden. Von diesem Standpunkt hat das subkutane Bindegewebe als Filter für kleinere Teilchen von Aufschwemmungen eine viel grössere Bedeutung als z. B. die regionären Lymphknoten.

Schliesslich wird vom Verfasser die viel diskutierte Frage der Blockade des Retikuloendothels besprochen. Die Möglichkeit einer vollständigen langdauernden Blockade des ganzen retikuto-endothelialen Systems wird auf Grund der Versuchsergebnisse von Frau Dr. Hesse abgelehnt. Es kommen in dieser Hinsicht nur einzelne Zellen des Systems in Betracht. Auch die einzelnen Abschnitte des retikuloendothelialen Systems werden in verschiedenem Grade blockiert. Eine mehr oder weniger hochgradige Blockade ist nur in akuteren Versuchen nach Einführung (direkt ins Blut) von grösseren Mengen blockierender Substanzen während einer kurzen Zeitspanne zu erreichen.

Die Resultate der Blockierungsversuche sind auch aus dem Grunde recht zweifelhaft, da bei ihnen nicht nur das Retikuloendothel, sondern auch die Parenchymzellen einiger Organe (vor allem der Leber und Nieren) durch Kolloidstoffe blockiert bzw. geschädigt werden. Ausserdem rufen manche blockierende Stoffe (besonders das Trypanblau) starke Veränderungen der Eiweissbestandteile des Blutplasmas (Verminderung der Albumine, Anwachsen der Globuline, Senkund des kolloidosmotischen Drucks) hervor, die nicht lediglich durch eine „Blockade" des Retikuloendothels zu erklären sind (Versuche von Frau Dr. Chaletzkaja).

АММОНИУМ-ПИКРАТ КАК ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ФИКСАЖ ДЛЯ „ПРИЖИЗНЕННОЙ ОКРАСКИ"

А. В. Леонтович

(Москва)

При фиксировании „прижизненной" окраски посредством метиленблау при помощи пикриновокислого аммония приходится считаться с большими трудностями, так как не всякий продукт воздействия едкого аммония на пикриновую кислоту оказывается пригодным для этого. При том аммониум-пикрат по почте не пересылается, и потому приходится уметь готовить его самому работнику.

Из литературных и личных сообщений нам давно известно, что фиксирующими свойствами обладает только оранжевый пикрат, и этот последний представляет собою аммиачную соль пикриновой кислоты с избытком аммония, так как нормальный пикрат имеет желтый цвет.

В литературе имеются два описания приготовления „хорошего пикрата" — Забусова и мой.

Приготовление пикрата по Забусову (1): „В большой фарфоровой чашке нагревают водный аммиак уд. в. 0,910 (25%) на водяной бане. Сюда всыпают до насыщения химически чистую пикриновую кислоту, при помешивании стеклянной палочкой. Все нагревают до образования кристаллической поверхностной пленки и дают постепенно остыть, не снимая с водяной бани. Тогда всегда образуется красный изомер пикриновой кислоты".

Наш рецепт (2) разнится в существенном тем, что мы вели процедуру просто на огне, в колбе, причем перед кристаллизацией остыванием добавляли значительный избыток едкого аммония и всю процедуру вели быстро.

Нам пришлось придумывать свой рецепт, так как рецепт Забусова у нас не давал полного желанного результата, так же, впрочем, как и наш собственный рецепт.

Первые поиски наши мы направили по линии получения более чистой пикриновой кислоты, так как 2-3 раза в жизни мы имели в руках какую-то „хорошую" пикриновую кислоту, которая давала нам „хороший" пикрат.

Когда, по израсходовании этого пикрата, нам самим пришлось готовить пикрат, мы взяли в качестве исходного материала лучший образчик кислоты, от Kahlbaum'a, ожидая и лучших результатов. К нашему изумлению, результат получился особенно мало удовлетворительный.

Тогда мы испробовали изомеры пикриновой кислоты, нами приготовленные по Henriques'y (3). β-пикрат оказался несколько лучше γ-пикрата и лучше тогда получавшегося нами обычного α-пикрата, но все же и этому было далеко до „хорошего" пикрата.

Кроме того, нами испробованы и забракованы: тринитрорезорцин

(суифниновая кислота), тринитротимол, тринитрокрезол и некоторые другие аналогичные соединения.

Некоторое время мы были в тупике, пока недавно случайно не наткнулись на давно известный факт, что те алифатические нитропроизводные, которые известны под названием нитроловых кислот, со щелочами дают (существующие там лишь в виде солей) так называемые эритронитроловые кислоты (4) красного цвета, аналогично тому, что мы имеем в области пикриновой кислоты. (Впрочем, у нас „хорошая" пикриновая кислота легко давала хороший пикрат, стало быть, если бы имела место указанная аналогия, то, видимо, могла существовать „эритропикриновая" кислота и в свободном виде).

Итак, нам показалось полезным поискать успеха по пути изменений пикриновой кислоты под влиянием щелочей.

Аммоний, по своей летучести, нами естественно был забракован, и мы испробовали едкий натрий, едкий и углекислый калий.

Оказалось, что 2 и 3 пая NaHO при кипячении с пикриновой кислотой в течение короткого времени и до получаса дают коричнево-красный раствор, из которого по остывании оседают коричневые кристаллы, обладающие хорошими фиксирующими свойствами; при этом почему-то улетает некоторое количество аммиака.

При выливании теплого раствора такого Na пикрата в 5% H_2SO_4 летит некоторое количество окислов азота.

Подобные же феномены отмечены и в ряду нитроловых кислот.

Так как мы не имели времени разобрать, хотя и интересный, но сложный, чисто химический вопрос об изменениях пикриновой кислоты от едких щелочей, а имели нужду в хорошем пикрате, то мы решили испробовать, как фиксаж, продукт различной силы воздействия едкого аммония на нашу чистую, забракованную пикриновую кислоту, но при такой постановке дела, когда можно было бы и с едким аммонием решить проблему количественного воздействия этого последнего.

Для этого мы вели приготовление пикрата аммония на водяной бане, в колбе с двумя обратными, друг над другом поставленными шариковыми холодильниками.

В литровую колбу всыпалась пикриновая кислота — 23 *г* (1 пай), прибавлялось 175 *см*³ воды и вливалось различное количество 25% едкого аммония: 1 пай, $1^1/_2$ пая, $2^1/_2$ пая, 4 пая, 10 паев, 30 паев.

Нагревание велось 45 мин. до полного растворения пикриновой кислоты.

По охлаждении всюду выпадали кристаллы и притом:

1 пай давал желтые кристаллы, $1^1/_2$ пая — оранжевые с небольшой примесью желтых, $2^1/_2$ пая — оранжевые, остальные — оранжево-красные, почти красные.

Проба на фиксаж показала прекрасные фиксирующие свойства $1^1/_2$ пая; 1 пай тоже оказался неплохим, особенно при ничтожной прибавке едкого аммония (1 капля $2^1/_2$% раствора на 50 *см*³), остальные оказались гораздо хуже; вообще прибавка аммония на холоду не имеет вредного действия на пикрат.

Таким образом, неожиданно для нас оказалось, что наша последняя процедура дала наилучшие и вполне удовлетворительные результаты.

1% раствор такого пикрата, приготовленный на теплой воде (60°), без прибавки аммиака, дает вполне удовлетворительные результаты, причем ткань не разбухает и не мацерируется.

Такой неподщелоченный пикрат фиксирует не только окраску посредством метиленблау, но также и окраску тиопиронином и акридиновыми красителями.

Итак, окончательный рецепт хорошего пикрата:

Пикриновой кислоты 230 *г* (1 пай),
Воды 1750 *см*³
25% едкого аммония 130 *см*³ ($1^1/_2$ пая).

Нагреть около часу на водяной бане в колбе с двумя друг над другом поставленными шариковыми обратными холодильниками.

Осевшие по охлаждении кристаллы отсасываются, сушатся на воздухе на фильтровальной бумаге и сохраняются в банке с плотной парафинированной корковой пробкой.

К этому простому и естественному при аккуратной химической работе рецепту сводится результат нашей многолетней и потому очень большой проделанной нами работы.

Очевидно, фиксирующими свойствами обладает именно нормальный пикрат, избыток же щелочи ведет к возникновению посторонних вредящих делу продуктов разложения пикриновой кислоты. В этом „хорошем“ пикрате имеется и хороший фиксаж или, вернее, предварительный фиксаж для химически весьма разнообразных витальных окрасок живой ткани.

Поступило в редакцию
28 февраля 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zabussow. Anat. Anzeiger, Bd. 44, S. 65. — 2. Леонтович. Журн. биозоолог. цикл ВУАН № 1. 1933.—3. Henriques. Liebig's Annalen, Bd. 215, S. 321. — 4. Graul und Hautsch. Ber. d. Chem. Gesellsch. Bd. 31, S. 2854, Wieland. Ber. Bd. 42, S. 806, Bd. 40, S. 418. См. также Демьянов и Вильямс. Изв. Акад. наук СССР. 1931. стр. 1123.

AMMONIUMPIKRAT ALS VORLÄUFIGES FIXIERBAD FÜR DIE „VITALFÄRBUNG“

Von A. W. Leontowitsch

(Moskau)

Der Verfasser schlägt ein Gewinnungsverfahren von Pikrat vor, welches von Alkaliüberschuss frei ist. und welches ein gutes Fixierbad für chemisch verschiedenartige Vitalfärbungen des lebenden Gewebes ist.

ВОДНЫЙ ОБМЕН И СНОТВОРНЫЕ

В. В. Савич

Отдел фармакологии ВИЭМ (Ленинград)

Давно имелись указания на угнетение кишечной секреции под влиянием морфия. Однако, эти опыты мало уяснили детали, давая лишь общий результат. Этот вопрос был вновь проработан в нашем отделе М. М. Горбуновой, которая использовала для анализа действие морфия на гиперсекрецию, вызываемую введением каломеля в изолированную кишку по Тири-Велла, благодаря чему можно было следить за малейшим колебанием сокоотделения. М. М. Горбунова показала чрезвычайную чувствительность кишки к морфию. Уже подкожное введение 0,5 *мг* морфия у собак в 15—20 *кг* вызвало почти полное уничтожение секреторного действия каломеля. Секреция от механического раздражения (дренаж) менее поддается действию морфия, чем секреция от влияния химических раздражителей (ртутные соединения) и тормозилась от бóльших доз (1-1,5 *мг*).

Вообще я должен очень рекомендовать этот способ исследования секреции кишечного сока помощью введения каломеля, так как: 1) гиперсекреция держится два часа, и на третьем часу отрезок кишки приходит к норме; 2) цифры отделения у каждой собаки получаются весьма однообразные; 3) многократное введение каломеля подряд не приводит кишку в патологическое состояние, при этом не имеется никакого угнетения ферментообразовательной функции кишки (см. мою дисс.); 4) методика работы отличается простотой, и возможен точный учет полученных результатов.

Работа Горбуновой о морфии вышла из плана обследования разностороннего действия морфия и не имела, так сказать, общего характера. Однако, она заставила нас обратить внимание на эту сторону дела. Поэтому нам пришлось коснуться вопроса о действии наркотиков на секрецию кишечного сока, так как наш отдел давно интересовался вопросами лечения эклампсии. Оттого мы должны были дать себе отчет в том, какие наркотики и как будут угнетать секрецию кишечного сока и этим препятствовать отдаче воды кишечником.

Первые исследованные с этой целью наркотики — спирт и хлорал — оказали относительно малое действие на секрецию кишечного сока, за то магний давал значительное и длительное снижение секреции в тех дозах, которые по опытам Сперанского еще не давали явного угнетения диуреза (неопубликованные опыты Горбуновой) (табл. 1).

Опыты велись так: сперва собирался сок в течение часа после введения дренажа. Затем в отрезок кишки вводился HgCl и через 5′ после этого вновь собирался сок. Спирт и хлорал вводились per rectum, $MgSO_4$ под кожу. От хлорала угнетение только отмечалось в течение 1 часа, от Mg оно держалось долго.

Нас поразило в этих опытах то обстоятельство, что исследованные нами вещества расположились в ряд, согласно теории Пика, который разделил наркотические вещества на две группы: 1) действующие в первую голову на кору мозга (Cortex-narcotica), 2) действующие на

ТАБЛИЦА 1

Сокоотделение по часам — в *см*³

Часы	Контр. опыт	Спирт 10 *см* клизмой	Хлорал по 0,25 *г* на *кг*	Магний по 0,1 *г* на *кг* под кожу
I	2,8 (Введен HgCl)	2,3 (Введен спирт и HgCl)	2,1 (клизма с хлоралом)	2,2 (Введен Mg)
II	5,0	4,0	0,9 (за 30′ введен HgCl)	1,7 (введен HgCl)
III	4,6	3,8	2,8	2,6
IV	3,1	2,4	4,9	(Через 4 часа вновь каломель)
V	—	—	2,1	2,5

центры среднего мозга (Hirnstamm-narcotica). Пик отмечает угнетение диуреза, как важный симптом первоначального действия наркотиков II группы на центры водного обмена, а вещества I группы вызывали угнетение лишь в больших дозах. В соответствии с этим спирт и в опытах Горбуновой (I группа) мог вызвать общее действие на собаку без резкого угнетения кишечной секреции после каломеля, зато 0,5-1 *мг* морфия у собаки не давал никакого общего воздействия, в то время как секреция кишечного сока очень сильно тормозилась. Некоторое расхождение можно было усмотреть лишь в том, что доза 0,1 *г* сульфата магния на *кг* веса тела вызвала уже резкое угнетение секреции кишечника, в то же время почти та же доза у Сперанской (0,08 *г* на *кг*) не оказывала еще ясного угнетения на диурез. Лишь после дозы 0,4 *г* это действие было резко. Однако, это расхождение понятно: при введении под кожу соли магния имеется мочегонное действие соли непосредственно на почку, помимо угнетающего влияния через центральную нервную систему. В случае секреции кишечника подобного антагонизма нет, имеется только одно угнетение со стороны центров. Оттого перед нами резкое торможение секреции кишек.

Эти совпадения наших результатов с теорией Пика заставили нас продолжать исследование, причем вопрос уже значительно расширился. Опыты Л. Г. Меркулова (неопубликованные) с препаратами барбитуровой кислоты дали опять подтверждение теории Пика. Мединал, особенно люминал, оказывали резкое угнетение секреции кишечного сока без заметного общего действия. При повторных дозах в последующие дни налицо была ясная кумуляция.

ТАБЛИЦА 2

Сокоотделение по часам (в *см*³)

Часы	Контр. опыт.	Первый день	Второй день	Третий день	Паральдегид 3,0 *г* per os
		Люми аль 0,025 *г*	Люминаль 0,025 *г*	Люминаль 0,025 *г*	
1	2,6 (HgCl)	2,4 (HgCl)	2,2 (HgCl)	2,3 (HgCl)	2,6 (HgCl)
2	5,0	3,8	3,0	1,9	2,9
3	4,1	2,9	2,4	2,1	2,4
4	3,4	2,5	—	—	(Чe ез 4 часа вновь HgCl)
5	—	—	—	—	2,5

Сопоставляя наши результаты, мы должны прежде всего отметить резкое влияние нервной системы на местный процесс секреции отрезка кишки. Так как эти явления происходят при очень малых дозах, то этим исключается действие через дыхание и кровяное давление: тут дело идет о действии центров на секрецию кишечного сока. Каким образом устанавливается эта связь между центральной нервной системой и местной секрецией отрезка кишки, мы сказать не можем. Во всяком случае необязательно итти импульсам исключительно через нервы. Припомним, что болевые раздражения вызывали анурию и у денервированной почки (Лейбсон, Генецинский и Лейбсон). Это действие центральной нервной системы на угнетение местной секреции кишечника и почек мы будем считать действием центров водяного обмена, согласно теории Пика, причем каломельный test может быть рекомендован, как более чувствительный.

Итак, мы видим сильное влияние этих центров и на почки, и на кишечник. Прежде всего надо подчеркнуть интересный факт влияния центральной системы на секрецию изолированной петли. Эти фармакологические факты вырисовывают весьма важные физиологические отношения — роль нервной системы в секреции кишек. Лишь при строго определенном состоянии организма мы видим резкое влияние местных условий на секрецию кишечного сока: изменяется состояние животного — и эффект получается другой. Таким образом я должен внести существенную поправку в свою диссертацию 1904 г., где подчеркивалась преимущественная важность местных влияний в деле секреции кишечного сока: сила местных реакций зависит от общего состояния нервных центров. Во время моих опытов над кишечной секрецией имелось определенное среднее состояние центров, оттого выступила на первый план роль местных воздействий. Это не только теоретические рассуждения, — но и важные указания для практики, и они хорошо согласуются с данными клиники о разном действии крепких растворов слабительных солей в целях уменьшения отеков при различных условиях. Так Тареев и Ратнер отмечают, что при отеках сердечного происхождения слабительными можно легко вывести из организма 2 и более литров воды в сутки, чего не удается при отеках почечного происхождения. Этот результат хорошо делается понятным, если мы примем во внимание разное состояние центров водного обмена: в одном случае получается задержка кишечной секреции и наряду с этим слабое действие крепких растворов слабительных солей, а в другом случае — все наоборот. Отсюда для обеспечивания проносного действия при отеках, связанных с уменьшением кишечной секреции, надо давать относительно слабые концентрации, при которых не будет отдачи воды через кишечник, но зато очищение его произойдет без замедления.

Роль центральной нервной системы в деле кишечной секреции хорошо согласуется с точкой зрения А. Д. Сперанского о значении центральной нервной системы в патологии, а следовательно и в физиологии в области трофических процессов. Несомненно, холера далеко не только местный процесс: холерные поносы зависят также и от центров, морфий их останавливает, причем процент смертности сильно увеличивается.

Дальнейшие опыты Л. Г. Меркулова, во-первых, хорошо согласуются с данными Пика о действии хлоретона, как сильно угнетающего вещества и по отношению к диурезу, и по отношении к секреции кишечного сока; во-вторых, показывают резкое расхождение этих двух функций при паральдегиде.

*

По Пику, паральдегид является типичным Cortex-narkoticum, мало влияющим на диурез. Даже больше: Молитор и Пик показали на кроликах, что паральдегид снижает антидиуретическое действие подкожного введения питуитрина и доводит диурез до нормы и даже выше. Надо обратить внимание также и на другую работу этих авторов, где угнетение диуреза, вызванное хлоретоном, снималось паральдегидом. Все это объяснялось авторами с точки зрения центрального действия паральдегида.

Итак, паральдегид, по Пику, должен восстанавливать до обычного уровня возбудимость центров водяного обмена, а опыты Л. Г. Меркулова ясно указали на угнетающее влияние паральдегида на секрецию кишки. Получается существенная разница в показаниях этих двух test'ов. Сделаем попытку разобраться.

Прежде всего припомним случаи с магнием, где было тоже расхождение, которое легко понять, если принять в соображение действие солей на почку. Затем обратим внимание на опыты Бонсмана о тормозящим действии люминала (1932) и фанодорма (1933) на диурез. В первом случае резкое угнетение диуреза является лишь в первые сутки, при даче на другой день — торможения почти нет, а на третий уже нельзя вообще говорить об антидиуретическом влиянии. При этом общее действие нарастает совершенно аналогично угнетению секреции кишечного сока при дачах на другой день тех же доз (опыты Л. Г. Меркулова). В случае фанодорма угнетение диуреза держится еще меньше; через 6 часов вторая дача уже не тормозит мочеотделения (1933). Фанодорм есть люминаль, у которого фенольная группа гидрогенизирована, и оттого он скорее разрушается в организме. Предварительная дача веронала нисколько не сказывается на изменении антидиуретического действия люминала.

Таковы факты. Как можно их понять? Проще всего они понимаются, если мы примем, что при разрушении люминала образуются диуретически действующие осколки. Тогда будет ясно, что фанодорм, который скорее разрушается, скорее дает эти вещества. В этом толковании меня особенно поддерживает наблюдение Молитора и Пика, что паральдегид снимает угнетение диуреза от хлоретона. Будь тут только центральное действие, совершенно нельзя понять подобных соотношений: наркоз должен увеличиться, если не благодаря потенцированию, то, по крайней мере, благодаря суммации. Совершенно непонятно, как наркотическое вещество может стимулировать центры водяного обмена, угнетенные хлоретоном. По-моему, единственное приемлемое объяснение состоит в том, что паральдегид в главной своей массе выделяется почками (Кешни) и, местно раздражая почку, вызывает диурез.

С этой точки зрения можно понять все факты: и усиление диуреза от паральдегида и угнетение секреции кишки от него. Но это является сильным возражением на теоретические соображения Пика: его деление относит паральдегид в рубрику типичных Cortex-narkotica, причем одним из существенных доводов в пользу этого является именно центральное действие паральдегида на диурез. А мы видим, что этого никак нельзя признать: тут, несомненно, перед нами местное действие на почку. Таким образом, Пик в своей классификации местное действие на почку относит к роли центров водного обмена. Мне кажется, параллельное исследование диуреза и секреции кишечного сока лучше выяснит положение дела и предохранит от поспешных заключений.

В заключение вообще надо сказать несколько слов о теоретических обоснованиях Пика. Сейчас имеется уже разнородный материал,

который никак не укладывается в схему Пика. Укажу только на Гирндта (Girndt). Последний использовал для характеристики глубины наркоза ряд рефлексов по Магнусу и взял в качестве представителя первой группы неодорм, второй — веронал.

Окончательный вывод автора: нет никакого основания для принятия того положения, что представители Cortex-narcotica действуют на функции мозгового ствола менее сильно или действуют иначе, чем представители Hirnstamm-narcotica. В дальнейшей своей работе Гирндт доказывает, что нельзя принять положение Пика о том, что Cortex-narcotica в малых дозах не влияют на функции подкорковых центров. Повышение рефлекторной функции при хлоралозе Пик объяснял устранением тормозящего действия коры, а Гирндт видел такое же усиление и от тех же доз после удаления коры. Опять тут Пик делает ту же ошибку, как в случае паральдегида, относя явление к определенным центрам без соответственного анализа. Любопытно также и то, что Гирндт относит отсутствие потенцирования при совместном действии паральдегида и хлоретона к доказательству против различных точек приложения их действия на мозг, ибо в подобных случаях наблюдается обычно не только суммация, но и усиление эффекта. Наконец надо помнить и то, что сам Пик пишет в своей первой работе о разделении наркотических веществ на две группы. Говоря о действии на тепловой центр, Пик говорит, что хлорал и веронал одинаково сильно угнетают тепловой центр. А это — типичные представители по Пику I и II группы. Итак, и тут Cortex-narcoticum — хлорал приблизительно одинаково действует на подкорковые центры, как веронал — Hirnstamm-narcoticum.

Итак, никак нельзя считать схемы Пика научно-обоснованными. Тем не мене я считаю большой заслугой его попытку классификации наркотических веществ. В действии на диурез морфия и барбитуровой кислоты, с одной стороны, спирта и хлорала — с другой, имеется большая разница. Однако, деление на Cortex- и Hirnstamm-narcotica не может быть удержано ни в каком случае. Заслугой Пика является постановка вопроса, но не его решение.

Другая заслуга Пика есть привлечение внимания фармакологов к влиянию наркотических на диурез. Конечно, и раньше было много указаний: так Гинзбер еще в 1912 г. отметил угнетение мочеотделения от хлорала. Однако, этот вопрос шел мимо широкого внимания фармакологов и только благодаря Пику получил, наконец, право гражданства. До сих пор не говорится об антидиуретическом действии морфия и других наркотиков не только в Lehrbuch, но даже и в Handbuch.

Выводы

1. В виду сильного угнетения секреции кишечного сока, под влиянием малых доз морфия и барбитуровых производных, надо признать регулирующее действие центральной нервной системы на секрецию кишечного сока.

2. Можно рекомендовать каломельный test, как удобный и чувствительный показатель при работе по изучению кишечной секреции.

3. Стимулирующее действие паральдегида на угнетение диуреза, вызванное питуитрином или хлоретоном, надо отнести на местное действие на почку при выделении паральдегида.

4. Нельзя согласиться со схемой разделения Пика наркотиков на Cortex- и Hirnstamm-narcotica. Вопрос поставлен, но не решен.

Поступило в редакцию
25 февраля 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bonsmann. Arch. Pharm. u. exp. Pathol. t. 161, s. 46, 1931; idem t. 165, s. 649, 1932; idem t. 172, s. 645, 1933. — 2. Гинецинский и Лейбсон. — Русск. физиол. журнал, 1929., стр. 159.—3. Girndt. a) Arch. Pharm. u. exp. Path., t. 164, 1932; b) доклад в Deutsche Pharm. Ges. 1932. — 4. Ginsberg. Arch. Pharm. u. exp. Pathol., t. 69, s. 381, 1912. — 5. Горбунова-Николаева — Арх. биол. наук, т. 93, стр. 509, 1933. — 6. Кешни. Руководство по фармакологии. Русск. перев. 1930. — 7. Лейбсон. Русск. физиол. журн. 1926, стр. 265. — 8. Molitor u. Pick, Arch. Pharm. u. exp. Pathol. t. 107 a) s. 180, b) s. 185. 1925. — 9. Pick. a) Sonderverlage zu Wien. Klin. Woch., t. 40, H, 23, b) Zeitschr f. Nervenheilkunde, t. 105, s. 238. 1928. — 10. Савич. Отделение кишечного сока. Дисс. 1904. — 11. Сперанская a) Нервная трофика в патологии, 1930 г. b) Нервная трофика в теории и практике медицины 1934. — 12. Тореев и Ратнер. Терапевтич. архив, 1933, вып. 6.

WATER EQUILIBRIUM AND NARCOTICS

By *V. Savich*

A pronounced inhibition by morphine of hypersecretion produced by the injection of HgCl was shown in M. M. Gorbunova's experiments with Thiry-Sella fistula in dog.

A subcutaneous injection of so small a dose as from 0,5 to I mg. already produced marked inhibition of the intestinal secretion.

Thes led to the idea of experimenting with other narcotics such as chloral, alcohol and magnesium.

Alcohol was found to produce intoxocation influencing the secretion but slightly; chloral slightly inhibits the secretion but only during the first hour after the introduction of HgCl; magnesium inhibited the secretion both strongly & lastingly (M. M. Gorbunova's experiment).

These substances range according to Pick's scheme. In view of the above we began to investigate systematically the effect of the narcotics on intestinal secretion produced by HgCl.

The products of barbituric acid & chloretone greatly inhibited the intestinal secretion which coincides with scheme.

However paraldehyde produced considerable inhibition of intestinal secretion (L. G. Merculov's experiments) though whereas Pick observed under the like conditions only a certain definite condition of the water balance centres determines the marked effect of local irritation.

Other conditions of the centres may either increase (as in the case of choleric diarrhea) or decrease (as in that of morphine administration) the intestinale secretion.

As regards Pick's scheme it should be mentioned that in the case of paraldehyde administration, he attrihuted its local effect on kidneys to the nervous system activity.

This accounts for his belief in narcotic (paraldehyde) being able to decrease the ettect of another (chloretone) on diuresis through aid of the nervous system.

We, therefore, consider that his merit consists only in advancing the question of narcotic classification, but not in solving it.

In conclusion we must state that the administration of HgCl for the purpose of exciting intestinal juice secretion is a very practicable method: 1. the intestine returns to its initial condition within 3 hours without developing any pathological symptoms; 2. the volume of secretion is very constant; 3. all the above considerations make it possible to estimate with precision the effect of these or the other factors influencing the intestine.

РОЛЬ ЭРИТРОЦИТОВ В ОБМЕНЕ БЕЛКОВ

Сообщение I

Б. И. Збарский

(Москва)

Большинство авторов, занятых изучением белкового обмена, все более и более приходит к убеждению, что в белковом обмене главную роль играют аминокислоты. Так, например, Э. Абдергальден в своем известном учебнике физиологической химии говорит: „Аминокислоты стоят в центре обмена белков, который правильнее было бы называть обменом аминокислот". К подобному выводу приходит и О. Нойбауер. В своей монографии о межуточном белковом обмене он замечает: „Построение, распад и перестройка белковых тел идет (в организме) главным образом, если не исключительно, через аминокислоты". Эти авторы и стали уже употреблять выражения белковый обмен и аминокислотный обмен, как синонимы.

В самом деле, вряд ли кто-нибудь сейчас сомневается, что белки питания, проходя через пищеварительный канал, и подвергаясь там постепенному воздействию протеолитических ферментов, появляются в кишечнике главным образом в виде смеси аминокислот. Кроме того, после многочисленных работ Фолина, Дениса, Абдергальдена, Рона, Лондона и др. можно считать установленным, что аминокислоты попадают через стенки кишечника неизменными в кровь. Организм, таким образом, получает в сущности не белки, а преимущественно продукты их распада и главным образом аминокислоты.

О. Нойбауер в своей монографии приходит к выводу, что „в настоящее время можно считать твердо установленным, что белки не всасываются в неизменном виде". Абдергальден по этому же поводу замечает: „В кровь и далее к тканям попадают преимущественно, если не исключительно, аминокислоты". Вполне понятно поэтому, что придя к выводу, что в центре белкового обмена стоят аминокислоты, исследователи этого вопроса все свое внимание обратили на выяснение судьбы аминокислот по ту сторону кишечника. Целым рядом авторов, действительно, установлено постоянное присутствие аминокислот в крови, количество которых заметно повышается после приема белков в пище. Достаточно указать на работы Ван-Слайка (1), Костантино (2), Лондона (3), Бокк (4) и др.

Количество аминокислот в крови в норме держится обычно на определенном уровне, незначительно колеблясь в ту или другую сторону. В крови млекопитающих все авторы находили, в зависимости от животного и от метода определения, цифры колеблющиеся между 4 — 10 *мг* % аминоазота. В человеческой крови натощак находили 6 — 8 *мг*%, а у животных с ядросодержащими эритроцитами (голуби, утки, куры) в 2-3 раза больше, чем у млекопитающих.

Что касается распределения аминокислот в крови между его

элементами, красными кровяными шариками и плазмой, то впервые Костантино (5) обратил внимание на то, что эритроциты всегда содержат больше аминокислот, чем окружающая их плазма. Это было впоследствии подтверждено и другими авторами. Gyögy и Цунц (6) находили в плазме собаки в среднем 2,7 *мг*%, а в шариках в среднем 7,6 *мг*%. Бокк нашел в крови рогатого скота 3,20 *мг*% в плазме и 4,79 *мг*% в шариках, а у гуся в цельной крови 22,23 *мг*%, из них в плазме 7,13 и в эритроцитах 15,10. Фолин и Берглунд в человеческой крови в среднем определяли 5,3 *мг*% в плазме и 8,2 *мг*% в эритроцитах, а Ву — 5,52 в плазме и 9,47 в эритроцитах. Збарским найдено у кроликов, что концентрация аминоазота в эритроцитах в два раза больше (140 — 160), чем в плазме (60 — 80).

Костантино, впервые наблюдавший это явление, объяснил его тем, что эритроциты проницаемы (permeabel) для аминокислот.

Подробным изучением этого вопроса занялся Збарский, которому в сотрудничестве с Мухамедовым (7), Михлиным (8), Зубковой (9) удалось установить, что эритроциты крови обладают способностью как in vitro, так и in vivo адсорбировать продукты распада белка, в том числе и аминокислоты.

В литературе имеется еще несколько работ, посвященных изучению этого же явления. Так, Абдергальден и Кюртен (10) приходят к выводу, что это явление подчиняется закону Фройндлиха. Подобные результаты получил и Хойслер (11). Последний не только подтвердил явление адсорбции, но и установил, что в небольших концентрациях связывание эритроцитами аланина идет по адсорбционной кривой. Такие же результаты получил и Культюгин (12).

Можно таким образом считать установленным, что наши предположения (13) об адсорбционном характере связывания эритроцитами аминокислот подтвердились.

Концентрация аминокислот в эритроцитах в нормальном организме всегда больше, чем в окружающей плазме.

Еще Костантино поставил перед собой вопрос: является ли это накопление аминокислот в эритроцитах результатом собственного обмена веществ у последних, или же оно имеет значение для белкового обмена всего организма? Не подвергнув этот вопрос экспериментальному обследованию, он считает возможным допустить последнее.

Интересно отметить, что еще задолго до указанных экспериментальных работ Эрлих (14) в своей статье „Ueber den Receptorenapparat der roten Blutkörperchen", появившейся в 1901 г., пришел к следующему выводу:

„Все эти факты приводят нас к выводу, что красные кровяные шарики обладают громадным количеством самых разнообразных рецепторов. Это тем более поражающе, что находится в противоречии с существующими до сих пор взглядами на функции кровяных шариков. Нельзя себе представить, чтобы для кислородного обмена, который является чисто химической функцией гемоглобина, необходим был такой сложный аппарат. По моему мнению, эритроцитам свойственны еще и другие, до сих пор неизвестные нам функции. Если мы вспомним, что рецепторы воспринимают питательные вещества или продукты внутреннего обмена, то весьма вероятно, что рецепторный аппарат эритроцитов несет ту же службу. Но так как, насколько нам известно, собственная жизнь красных шариков весьма кратковременна, нам придется признать, что воспринятые эритроцитами вещества не потребляются ими, а передаются другим органам. Красные кровяные шарики служат поэтому местами запаса в том смысле, что они своими гаптофорными группами воспринимают на время различные вещества из питания или внутреннего обмена. Нелишне будет добавить, что эритроциты содержат рецепторы первого порядка, т. е. такие, которые воспринимают вещества, но дальше их не перерабатывают".

Мы видим из этой цитаты, что Эрлих с исключительной прозорли-

востью предвидел значение эритроцитов в промежуточном обмене веществ.

Мы показали в прежних наших работах, что эритроциты, адсорбируя аминокислоты, легко отдают их без изменения обратно. На основании этих работ и литературных данных мы пришли к выводу, что это свойство эритроцитов играет важную физиологическую роль.

Мы позволили себе построить гипотезу, дающую возможность представить установленное нами явление адсорбции эритроцитами аминокислот, как участие эритроцитов в промежуточном белковом обмене. В существенных чертах наша гипотеза сводится к следующему:

Аминокислоты белков питания, попадая через капилляры кишечника в плазму крови, адсорбируются в значительной части эритроцитами. Вот почему концентрация аминокислоты в эритроцитах выше, чем в плазме. Эта повышенная концентрация в эритроцитах по отношению к плазме сохраняется во всех частях кровяного русла. Питание тканей аминокислотами происходит путем диффузии их из плазмы через стенки сосудов. Но по мере обеднения плазмы аминокислотами, последние поступают из эритроцитов в плазму, пополняя в ней содержание аминокислот.

Эритроциты, согласно этой гипотезе, являются как бы движущимися складочными местами снабжения аминокислотами омывающей их плазмы, поддерживающими в ней более или менее постоянную концентрацию. Эритроциты, являясь транспортерами аминокислот, принимают таким образом важное участие в промежуточном белковом обмене.

Эта гипотеза и руководила нами в постановке целого ряда экспериментальных работ, результаты которых мы приводим в следующих сообщениях.

Поступило в редакцию
26 декабря 1933 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. v. Slyke u. Meyer. J. of biol. Chem. 13, 141, 259, 1912. — 2. A. Costantino. Bioch. Zeitschr. 55, 411, 419, 1913. — 3. E. London u. Dobrowolskaia. Zeitschr. phys. ch. 68, 1910. — 4. Bock. I. ot. biol. Chem. 28, 359, 1916. — 5. A. Costantino. Bioch. Zeitschr. 51, 395, 1912; 55, 402, 411, 1913. — 6. Györgyu. Zunz. J. of biol. Chem. 21, 511, 1915. — 7. B. Sbarsky u. Muchamedoff. Bioch. Zeitschr. 155, 495, 1925. — — 8. B. Sbarsky u. D. Michlin. Bioch. Zeitschr. 141, 37, 1923. — 9. B. Sbarsky u. L. Zubkowa. Bioch. Zeitschr. 161, 405, 1925. — 10. E. Abderhalden u. Kürten. Pflüg. Arch. 189, 311, 1921. — 11. H. Häusler. Arch. f. exp. Path. 116, 133, 1926. — 12. А. Культюгин. Журн. эксперим. биологии и медицины. 1, № 1, 1925. — 13. B. Sbarsky. Bioch. Zeitschr. 135, 21, 1923; 141, 33, 1923. — 14. P. Ehrlich. Nothnagels Ndb. d. spez. Path. u. Ther. Bd. 8, S. 163, 1901.

UEBER DIE ROLLE DER ERYTHROCYTEN IM INTERMEDIÄREN EIWEISSSTOFFWECHSEL

(I Mitteilung).

B. Sbarsky (Moskau).

Erscheint in der Biochemischen Zeitschrifft, 1934.

БИБЛИОТЕКА

РОЛЬ ЭРИТРОЦИТОВ В ОБМЕНЕ БЕЛКОВ

Сообщение II.

Распределение аминоазота между эритроцитами и плазмой in vitro

Б. И. Збарский и Л. Р. Зубкова

(Москва)

Руководствуясь изложенной в предыдущем сообщении гипотезой Б. Збарского о роли эритроцитов в промежуточном белковом обмене, мы приступили к экспериментальной ее проверке, прежде всего in vitro.

Свойство эритроцитов адсорбировать аминокислоты, как мы видели выше, подтверждено работами ряда авторов и едва ли вызывает теперь сомнение. Збарский (1) также установил возможность обратного получения адсорбированных эритроцитами продуктов распада белка, но достигал этого путем разрушения эритроцитов кипячением.

Эта часть его работы являлась недостаточно доказательной. В самом деле, кипячение крови могло вызвать повышение количества аминокислот в окружающей жидкости не только вследствие возвращения их эритроцитами, но и другим путем. Так, возможно предположить, что даже минутное кипячение вызывает гидролиз белков эритроцитов, или отщепление от белков отдельных аминокислот. В этих случаях повышение аминоазота после кипячения не доказывало бы снятие адсорбированных аминокислот с эритроцитов.

Другим недостатком в работах Збарского и др. авторов, работавших над адсорбцией эритроцитами аминокислот, являлось то обстоятельство, что они употребляли в своих опытах не цельную кровь, а эмульсию эритроцитов в физиологическом растворе.

Работы производились обычно с изолированными эритроцитами, отмытыми от плазмы и взвешенными затем в физиологическом растворе, а аминокислоты прибавлялись к эритроцитам также в физиологическом растворе хлористого натрия. Все это вместе создавало условия, весьма далекие от физиологических: измененные эритроциты адсорбировали в чуждой им среде отдельные, прибавленные аминокислоты.

В настоящей работе мы изменили постановку опытов, стараясь провести их в условиях возможно более близких к физиологическим. Определенную порцию крови мы центрифугировали, и затем удаляли пипеткой только часть плазмы, и таким образом эритроциты оставались нетронутыми. Для того чтобы выяснить, происходит ли движение аминокислот от эритроцитов к плазме и обратно, мы заменяли снятую плазму в таком же количестве другой, более богатой или более бедной аминокислотами. Последнее мы достигали не прибавлением отдельных аминокислот к плазме, а заменой одной

плазмы другой, взятой из крови голодающей собаки или у собаки на высоте пищеварения. Такая плазма содержала натуральные продукты распада белка, всосавшиеся из кишечника; вокруг эритроцитов создавались более физиологические условия.

Опыты велись следующим образом: часть собак подвергалась полному голоданию, получая только воду в течение 3—6 суток. К этому времени содержание аминоазота в крови собак доходило до известного минимума, в среднем 7,5 *мг*% аминоазота. Другая серия собак в течение того же времени получала усиленное белковое питание, а за несколько часов до взятия крови большую порцию мяса (съедали более 1 *кг*). У этих собак содержание аминоазота в крови достигало в среднем 10,5 *мг*%. Затем, в каждом опыте, у одной голодной и у одной сытой собаки бралась кровь либо из venae jugularis, либо через фистулу из venae portae. В отдельных порциях той и другой крови производилось (по методу Фолина) определение аминоазота как в цельной крови, так и в плазме. Далее одинаковое количество крови голодной и сытой собак центрифугировалось, и снималось определенное количество (6—8 *см*^{3}) плазмы как с „голодной" крови, так и с „сытой". Эти плазмы сейчас же прибавлялись вновь к эритроцитам, но наперекрест, т. е. к „голодным" эритроцитам прибавлялась „сытая" плазма, а к „сытым" эритроцитам — „голодная" плазма. Так как „сытые" эритроциты и соответствующая им плазма — более богатая аминокислотами, чем „голодные" эритроциты и их плазма, то мы, замещая одну плазму другой, приводили эритроциты в соприкосновение с плазмой, содержащей в одном случае больше, а в другом случае меньше аминокислот, чем та, которая до этого их окружала. В такой постановке опыта эритроциты оставались нетронутыми, а в плазме присутствовала физиологически нормальная смесь аминокислот. После обмена плазмами кровь взбалтывалась и оставалась в термостате или при комнатной температуре в течение 15—20 мин. После обмена плазмами вновь определялся аминоазот в отдельных порциях крови; объем эритроцитов определялся гематокритом. На основании этих данных вычислялась концентрация аминоазота в эритроцитах и плазме до и после обмена плазмами.

Ниже мы приводим, в качестве примера, протоколы нескольких опытов.

Опыт № 1. Одна собака голодала в течение 4 суток (получала только воду), другая получала усиленное питание и за 5 часов до взятия крови съела 1 *кг* мяса. Кровь взята из venae jugularis. Центрифугировалось по 20 *см*^{3} крови и обменено по 8 *см*^{3} плазмы. После обмена плазмами — взбалтывание и стояние в термостате в течение 30 мин. при 37°.

Результаты анализов крови до и после обмена плазмами помещены в табл. 1.

Прежде всего мы замечаем, что в крови голодающей собаки содержание аминоазота всегда меньше (в среднем 7,5 *мг*%), чем у нормальной сытой собаки (в среднем 10,6 *мг*%). Но всегда как у нормальной, так и у голодающей концентрация аминоазота в эритроцитах неизменно выше, чем в окружающей их плазме. После замены части плазмы в „сытой" крови плазмой из „голодной" крови, содержащей меньше аминоазота, происходит снятие некоторого количества аминокислот с эритроцитов и переход их в плазму. Концентрация аминоазота в эритроцитах при этом падает, а в плазме соответственно повышается. Так, в опыте № 1 количество аминоазота в эритроцитах сытой крови, до обмена плазмы, было 6,75 *мг*%, а концентрация соответственно 159, но после обмена плазмы содержание аминоазота упало до 5,34 *мг*%, а концентрация до 123. Обратное явление в го-

ТАБЛИЦА 1

Содержание аминоазота в *мг*%

Собака „Джимми“ (Сытая)					Собака „Джек“ (Голодная)				
Цельная кровь	Эритроциты	Плазма	Концентрация		Цельная кровь	Эритроциты	Плазма	Концентрация	
			Эритр.	Плазма				Эритр.	Плазма
10,8	6,75	4,05	159	70	7,9	4,72	3,18	118	53
„Сытые“ эритроциты + „голодная“ плазма.					„Голодные“ эритр. + „сытая“ плазма				
9,6	5,34	4,26	123	73	9,6	5,8	3,8	139	65

Опыт № 3. Голодание в течение 6 суток. Стояние в термостате при 37° в течение 10 мин., а затем при комнатной температуре 20 мин. Остальное, как в опыте 1. Результаты в табл. 2.

ТАБЛИЦА 2

Содержание аминоазота в *мг*%

Собака „Шарик“ (Сытая)					Собака „Ральф“ (Голодная)				
Цельная кровь	Эритроциты	Плазма	Концентрация		Цельная кровь	Эритроциты	Плазма	Концентрация	
			Эритр.	Плазма				Эритр.	Плазма
10,6	5,29	5,31	129	90	7,38	3,79	3,59	92	60
„Сытые“ эритроциты + „голодная“ плазма.					„Голодные“ эритр. + „сытая“ плазма				
8,64	4,08	4,56	95	80	9,46	4,68	4,78	109	84

Dпыт № 5. Собаки с фистулами из venae portae. Голодание 3 суток. „Сытая“ съела (до взятия крови) 1200 *г* мяса. Обменено по 6 $см^3$ плазмы. Остальное как в опыте I. Результаты в табл. 3.

ТАБЛИЦА 3

Содержание аминоазота в *мг*%

Собака „Рыжий“ (Сытая)					Собака „Пестрый“ (Голодная)				
Цельная кровь	Эритроциты	Плазма	Концентрация		Цельная кровь	Эритроциты	Плазма	Концентрация	
			Эритр.	Плазма				Эритр.	Плазма
10,6	6,39	4,21	166	68	7,6	4,62	2,98	107	52
„Сытые“ эритроциты + „голодная“ плазма.					„Голодные“ эритр. + „сытая“ плазма				
9,21	5,59	3,62	146	59	9,99	6,03	3,96	140	69

лодной крови. Здесь голодные эритроциты получили плазму из сытой крови более богатую аминокислотами, чем та, которая их раньше окружала, и концентрация аминоазота в эритроцитах повысилась с 118 до 139.

То же явление и в других опытах, независимо от того, бралась ли кровь из venae jugularis или venae portae, голодала ли собака 3 дня или 6 дней.

Во всех наших опытах мы имели неизменно один и тот же результат; красные кровяные шарики либо извлекают, либо отдают аминокислоты, в зависимости от того, как изменяется содержание аминокислоты в окружающей их плазме, причем это не простое уравнивание концентрацией между эритроцитами и плазмой, так как эритроциты всегда содержат аминоазот в значительно большей концентрации, чем плазма.

Мы можем таким образом считать, что в наших опытах, поставленных в условиях весьма близких к физиологическим, подтверждается движение аминокислот от плазмы к эритроцитам и обратно, в зависимости от концентрации аминоазота в плазме.

Поступило в редакцию.
26 дек. 1933 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. B. Sbarsky, Bioch. Ztschr. 135 (1923); 141 (1923).

UEBER DIE ROLLE DER ERYTHROCYTEN IM INTERMEDIAREN EIWEISSSTOFFWECHSEL

(2 Mitteilung)

B. Sbarsky und *L. Subkowa* (Moskau)

Erscheint in der Biochemischen Zeitschrifft. 1934

О РОЛИ АММИАКА В ЖИВОТНОМ ОРГАНИЗМЕ

Ю. М. Гефтер

(Ленинград)

Первые же работы С. С. Салазкина наметили ту область, которую он продолжал разрабатывать в дальнейшем; он занимался изучением вопросов азотистого обмена, причем его внимание преимущественно привлекало исследование механизма и места образования мочевины и мочевой кислоты, роль печени и значение аммиака в этих процессах.

Остановлюсь в связи с работами С. С. Салазкина на рассмотрении роли аммиака в животном организме. Этот вопрос как-раз за последние годы получил новое освещение благодаря ряду исследований и связанному с этими работами открытию неизвестных ранее фактов.

Вопрос об аммиаке чрезвычайно сложен и запутан. Главным источником аммиака несомненно являются продукты белкового обмена — аминокислоты. При распаде аминокислот в животном организме в качестве конечных продуктов образуются мочевина, углекислота, вода, что указывает на то, что на какой-то промежуточной ступени должно наблюдаться отщепление азота, так как в мочевине $CO\begin{smallmatrix}NH_2\\NH_2\end{smallmatrix}$ находится два атома N вместо одного, содержащегося в большинстве аминокислот. Что это отщепление происходит сравнительно рано в организме видно из того, что при введении белков азот очень скоро выделяется в виде мочевины, между тем как относящийся к аминокислотам углерод может быть задержан. Уже при разборе вопросов дезаминирования мы сталкиваемся с весьма трудной областью. Изучение дезаминирования потому сложно, что до сих пор лишь в очень редких случаях (напр. образование NH_3 при действии глицериновой вытяжки печени на гистидин [Эдльбахер и Краус (Edlbacher u. Kraus)] удавалось получить отщепление NH_3, или достигнуть дезаминирования вне организма. Если бы возможно было наблюдать дезаминирование in vitro при воздействии тканей, то благодаря выделению образующихся продуктов превращения легче было бы подойти к выяснению механизма дезаминирования. Поэтому нам приходится преимущественно основываться на наблюдениях над переживающими органами [Салазкин, Борнштейн (Bornstein)] при пропускании через них аминокислот, на целом организме и на моделях. Повидимому, имеются различные пути дезаминирования; возможно, что распад у различных аминокислот идет неодинаково.

Разные возможности распада аминокислот.

1. $R.CH(NH_2).COOH \rightarrow NH_3 + RCH_2COOH$ — жирная кислота.

2. $R.CH(NH_2).COOH + H_2O \rightarrow NH_3 + R.CH(OH).COOH$ — α — оксикислота.

3. $2\,(R.CH(NH_2).COOH) + O_2 \rightarrow 2NH_3 + 2R.C(=O).COOH$ — кетокислота.

4. $R.CH(NH_2).COOH + H_2O - H_2 \rightarrow NH_3 + R.C(=O).COOH$ — кетокислота.

Как видно, во всех случаях углеродный радикал остается без изменения; но наверно самый процесс дезаминирования в действительности протекает сложнее. Большинство фактов говорит в пользу дезаминирования путем образования α-кетонокислот, причем дезаминирование, повидимому, начинается с дегидрирования.

$$R.CH(NH_2).COOH - H_2 \rightarrow R.C(=NH).COOH$$

$$R.C(=NH).COOH + H_2O \rightarrow R.C(OH)(NH_2).COOH$$

$$R.C(OH)(NH_2).COOH \rightarrow NH_3 + R.C(=O).COOH$$

При окислении аминокислот in vitro наблюдались иминокислоты в качестве промежуточных продуктов.

Помимо аминокислот аммиак может еще образоваться из других источников: из оснований, входящих в состав фосфатидов, из коламина и холина, из сфингозина, из пуриновых и пиримидиновых оснований. Источником NH_3 в организме могут быть и пирролы, входящие в состав молекул гемоглобина, и, наконец, в небольшом количестве аммиак вводится в предобразованном виде с пищевыми веществами. Но количество аммиака, образующееся вышеуказанным образом, резко отступает на задний план по сравнению с аминокислотами. Кроме того, белковая молекула содержит некоторое количество NH_3 в виде амидного азота, т. е. в такой форме, при которой NH_3 легко может отщепиться путем гидролиза.

В пользу того, что действителкно N отщепляется от аминокислот в виде NH_3, говорит большое количество NH_3, которое, повидимому, может находиться в организме и, кроме того, появление в моче при некоторых обстоятельствах неизмененного углеродного скелета, например оксифенилмолочной кислоты, появление в моче оксифенил — уксусной кислоты при введении о-тирозина. Другим доказательством является выделение гомогентисиновой (гидрохинонуксусной кислоты) при кормлении алькаптонурика тирозином и фенилаланином.

Таким образом, аммиак, без сомнения, нужно рассматривать как важный промежуточный продукт при образовании мочевины.

Учение об образовании и распределении аммиака в организме в настоящее время находится в стадии пересмотра: прежние методы исследования оказались несовершенными, что особенно выявилось со времени исследований Парнасом (Parnas) веществ, являющихся непосредственным источником NH_3 — Ammoniakmuttersubstanz.

Первые наиболее обстоятельные, ставшие классическими исследования содержания аммиака в крови и органах, были произведены школой Павлова-Ненцкого на собаках; в этой области не мало поработал и С. С. Салазкин, бывший учеником Ненцкого.

Залеский, Ненцкий и Павлов, определяя содержание NH_3 в крови и органах животных, при различных условиях питания, нашли наибольшее количество аммиака в венах, составляющих систему v. portae; они нашли, что в крови воротной вены содержится в 3,4 раза больше аммиака, чем в артериальной крови и в 3,5 раза больше, чем в v. hepaticae (в воротной вене 3,7—8,4 мг %, в среднем 5,4 мг %, в артериальной крови 1,3—1,7 мг %, в среднем 1,5 мг %, в печеночной вене 0,5—2 *мг* %, в среднем 1,4 *мг* % у собак кормленных мясом); еще большее содержание NH_3, чем в воротной вене, авторы нашли в ее ветвях: в v. pancreatica — 11,2 *мг* %, в v. mesenter. 6,8 *мг* %, в v. gastrica 6,7 *мг* %. Авторы высказали мнение, что аммиак, притекающий из пищеварительного тракта к печени, двоякого происхождения: часть его образуется при разложении пищи в кишечнике, другая же часть зависит от химических процессов (особенно во время периода секреции) в слизистых оболочках пищеварительного тракта, особенно желудка (содержание NH_3 в желудочном содержимом 16,9 *мг* на 100 *г* вещества). Работы С. С. Салазкина с аммиаком подтвердили результаты этих исследований, а также опытов с Экковской фистулой, произведенных Ненцким, Павловым и Залеским, которые в свою очередь являются продолжением работ Павлова, Ненцкого, Гана и Массена. Салазкин на основании собственных исследований и данных вышеуказанных авторов разбирает причину интоксикации, наблюдающейся у собак с Экковской фистулой при кормлении их мясом.

Сущность отравления у Экковских собак при кормлении их азотистой пищей Салазкин представляет себе следующим образом: нормальная сначала собака получает пищу богатую азотом; аммиак, образовавшийся в пищеварительных железах, попадает в систему v. portae; сюда же попадают продукты переваривания из желудочно-кишечного тракта: альбумозы, пептоны, аминокислоты и аммиак. Аммиак из воротной вены, минуя печень, поступает в общий круг кровообращения; аминокислоты, окисляясь, также образуют аммиак. Организм наводняется аммиаком, часть выделяется почками, часть поступает через art. hepatica в печень, превращается в ней в мочевину, некоторое количество NH_3 скопляется в центральной нервной системе и других органах. В это время ни в крови, ни в моче не наблюдается избытка NH_3, скопление же аммиака в мозгу вызывает явления интоксикации. Если животное оправляется, то ткани отдают аммиак печени, если же наступает смерть, то получаются различные результаты в содержании аммиака в моче, крови и в разных органах в зависимости от момента, когда наступает смерть. Несколько противоречивые результаты, полученные при исследовании Экковских собак, Салазкин считает возможным примирить таким объяснением.

Исходя из предположения, что уремические явления вызываются отравлением карбаминовокислым аммонием, Салазкиным были исследованы в двух случаях уремической комы мозги, но уклонений от нормы не наблюдалось. Им же совместно с Городынским и Зале-

ским было найдено, что содержание NH_3 в артериальной крови довольно постоянно независимо от условий опыта. В воротной вене содержание NH_3 в 3-4 раза больше, чем в артериальной крови. Содержание аммиака в артериальной крови Экковских собак повышено. При голодании количество аммиака в тканях и органах, за исключением мозга, повышается, причем степень увеличения аммиака находится в прямой зависимости от длительности голодания; распад белков органов, которые потребляются при голодании, идет параллельно отщеплению аммиака.

Еще в 1886 г. Гиршлер (Hirschler) нашел, что при действии трипсина на фибрин от него отщепляется аммиак. Штадельман (Stadelmann) доказал, что это не есть процесс гниения. Салазкин и Дзержговский исследовали в 1901 г. вопрос об отщеплении аммиака под влиянием естественных пищеварительных соков в строго антисептических условиях, чтобы исключить возможность бактериального разложения. Оказалось, что отщепление аммиака происходит как при пептическом, так и триптическом переваривании фибрина, вареного белка, кристаллического яичного альбумина и казеина. Количество образующегося аммиака из различных белковых веществ не одинаково; причем оно всегда больше, чем при настаивании с разведенными кислотами или щелочами без фермента, но количество аммиака меньше, чем при полном расщеплении кислотами соответственного белка. Следовательно, количество NH_3, отщепляющегося при постепенном переваривании белков, никогда не совпадает с общим количеством „амидного" азота последнего.

В противоречии с работами Петербургской школы, т. е. работами о роли аммиака в животном организме, Ненцкого, Павлова, Залескогo и Салазкина оказались экспериментальные исследования Бидля и Винтерштейна (Biedl и Winterstein), которые, желая проверить наблюдения и выводы Петербургской школы, произвели определение содержания NH_3 в различных участках крови собак при различных условиях питания. Полученные ими результаты резко отличались от данных русских авторов: количество NH_3 найденное ими, было ниже, и кроме того содержание NH_3 в артериальной крови мало отличалось от крови воротной вены и ее ветвей. Снесясь по этому поводу с Ненцким и применив для определения аммиака метод Ненцкого и Залескогo, авторы пришли к выводу, что получаемые для содержания аммиака в крови числа зависят от отношения количества крови, взятого для анализа, и количества прилитой известковой воды; поэтому соизмеримые числа получаются лишь в том случае, если для определения берутся всегда одинаковые количества крови с одинаковым количеством реактива. Ненцкий и Залескийй, убедившись в справедливости высказанных соображений Бидля и Винтерберга и исходя из наблюдений Салазкина и Залескогo, что в аппарате Ненцкого и Залескогo трехчасовой перегонкой при температуре 31-32° можно вытеснить весь аммиак из сернокислого аммония при помощи окиси магния вместо первоначально применявшейся известковой воды, видоизменили соответственно свой метод.

Несмотря на заслугу Бидля и Винтерберга, открывших недостатки первоначального метода Ненцкого и Залескогo для определения содержания аммиака в крови, что побудило последних в связи с вышеуказанной работой Салазкина заменить известковую воду окисью магния, тем не менее числа, полученные по старому методу, оказавшись слишком высокими абсолютно, сохранили свое

относительное значение. Многочисленные опыты Бидля и Винтерберга в общем по фактическому материалу мало отличаются от результатов, полученных Ненцким, Залеским и Салазкиным. При условии применения нового метода, произведенные работы Городынского, Салазкина и Залеского подтвердили прежние выводы о том, что причина отравления Экковских собак находится в зависимости от накопления аммиака. Абсолютные числа для аммиака, полученные при прежних определениях, отличаются от вновь полученных, но соотношения между ними не изменились.

Городынский, Салазкин и Залеский нашли, что введением аммиачных солей в желудок повысить содержание NH_3 в воротной вене не удается, что авторы объясняют медленным всасыванием аммиака из пищеварительного тракта, вследствие чего печень успевает переработать поступающий через воротную вену аммиак в мочевину.

Фолин и Денис (Folin u. Denis) новым усовершествованным методом определения аммиака подтвердили, что в v. portae количество аммиака повышено. Однако, они считали, что это увеличенне NH_3 главным образом происходит из крови, притекающей из толстых кишек, что позднее было опровергнуто Парнасом (Parnas). Наш и Бенедикт (Nash u. Benedikt) в 1921 г. отметили, что в крови почечной вены особенно высоко содержание NH_3; в ней содержится 0,17 *мг* % против 0,07 *мг* % в v. cava и 0,04 *мг* % в art. femoralis. На основании этого наблюдения, Наш и Бенедикт высказали мнение, что образование аммиака происходит в почках. Данные Наша и Бенедикта были подтверждены Парнасом и Клизицким (Kliesicki), а также Блиссом (Bliss); последний, однако, возражает против установки, что почки являются центральным органом образования аммиака, так как он находил у собак после удаления почек из общего круга кровообращения путем перевязки сосудов повышение NH_3 в крови. Те же результаты он получил при поражении почек ураном.

Важным фактом явилось открытие Парнасом в крови присутствия вещества, являющегося источником образования аммиака,— Ammoniakmuttersubstanz. Парнас и Геллер (Heller) нашли при помощи усовершенствованного метода определения аммиака (тотчас после взятия крови перегонка с водяным паром под уменьшенным давлением) очень низкие количества NH_3 — 0,025—0,035 *мг* % преформированного или актуального аммиака. При стоянии количество NH_3 быстро увеличивается; они предположили, что прирост NH_3 происходит из какого-то неизвестного исходного „материнского вещества". Между тем как количество аммиака, находящегося в виде иона, по исследованиям Парнаса и его школы, соответствует 0,026—0,015 *мг* % (в виде N[1]), гораздо больше количества недиссоциированного соединения, в котором ион аммиака находится в маскированном состоянии и только при продолжительном стоянии сыворотки отщепляется; количество этого аммиака колеблется в пределах около 2 *мг* % (выражен. в виде N). Это вещество идентифицировано позже как аденинну клеотид и является источником аммиака в моче. У кроликов, например, при стоянии крови увеличение аммиака с нескольких сотых *мг* % постепенно достигает 2,2 *мг* %. Разность между первоначальным и конечным количествами аммиака является мерилом содержания

[1] Это низкое количество, может быть, и является причиной, почему некоторые авторы, Генрикес и Готлиб (Henriques u. Gottlieb), совсем не находили NH_3 в текущей крови.

материнского вещества. Парнас и его сотрудники, изучая топографическое распределение аммиака в различных сосудах, нашли, что у кроликов в воротной вене количество NH_3 доходит до 0,8 *мг* % (особенно богата кровь v. mesentericae coeci, где количество NH_3 доходит до 1,58 *мг* %), превышая, следовательно, в 30—40 раз количество аммиака в артериальной крови. Холопов нашел на ангиостомированных собаках в артериальной крови 0,01—0,02 *мг* % аммиака, в крови воротной вены содержание больше, особенно после кормления мясом (до 0,055 *мг* %).

Таким образом эти наблюдения, произведенные при помощи несравненно более усовершенствованной методики, чем та, которой пользовались Ненцкий, Салазкин и Залеский, несмотря на разницу в абсолютных числах, совпадают по существу с результатами Петербургской школы, рассматривавшей кишечник как главный источник аммиака крови. Парнас и его сотрудники считают, что этот аммиак экзогенного происхождения, а не образуется из „материнского вещества" (AMS), так как в тех участках, где количество аммиака доходит до 1,57 *мг*%, количество AMS не является соответственно пониженным. Однако, аммиак образуется не только в кишечнике, но и в других органах: это видно из того, что венозная кровь обычно содержит больше аммиака, чем артериальная. Например, у собак Парнас находил в a. carotis 0,04 *мг*%, в v. jugularis 0,08 *мг*%. Нервы и мышцы и в изолированном состоянии образуют аммиак, о чем будет еще сказано дальше. Ясно, что прежние авторы, не знавшие еще о существовании AMS, всегда определяли наряду с преформированным аммиаком и часть NH_3 образующегося из AMS; в зависимости от применяемого метода, поэтому, содержание NH_3, образующегося из AMS, колебалось.

Содержание аммиака в периферических сосудах довольно постоянно. В опытах с аноксэмией, независимо от ее происхождения (удушение, окись углерода или циан), отмечается увеличение количества аммиака в крови; оно снова возвращается к норме при исчезании явлений аноксэмии. По Парнасу, это зависит от недостаточности печени, вследствие которой портальный экзогенный NH_3 беспрепятственно переходит в большой круг кровообращения. Путем отщепления печеночной артерии можно тоже вызвать гипераммониэмию в периферических сосудах. В соответствии с этими экспериментальными наблюдениями Адлерсберг и Таубенгауз (Adlersberg и Taubenhaus) находили большие количества аммиака в крови при циррозе печени, катаральной желтухе. Эти авторы отмечают при заболеваниях печени уменьшение AMS, считают, что последнее образуется в печени. В противоположность прежним воззрениям оказалось, что при состояниях, когда содержание NH_3 в моче повышено, аммиак в крови остается неизменным. Аммиак в нормальной моче находится в ионизированном виде; при обычном смешанном питании его выделяется 0,4—1,0 *г* в сутки. При патологических условиях эти количества могут значительно повышаться. Большинство авторов считает существенным отношение азота аммиака к общему количеству азота мочи (аммиачное число); у здоровых людей процентное содержание азота аммиака колеблется от 3 до 5% общего количества азота. Мюллер (Fr. Müller) обратил внимание на то, что существенное значение имеет не аммиачное число, но абсолютная величина выделения аммиака, так как отношение $\frac{NH_3 - N}{N}$ в моче не является функцией разложившегося в обмене белка, но количество NH_3 зависит от подлежащих нейтрализации кислот. В связи с вопросом о выделении NH_3 мочой необходимо несколько де-

тальнее остановиться на роли почек при этом. Прежде полагали, что аммиак как межуточный продукт — продукт обмена подобно другим межуточным продуктам, выделяется с мочой. Высказывалось мнение, что вследствие ограниченной синтетической способности организма, особенно печени, часть аммиака, образовавшаяся в межуточном обмене, не переходит в мочевину и выделяется в неизмененном виде мочой (Винтерберг). Соответственно этой точке зрения следовало бы рассматривать появление аммиака в моче, как известную недостаточность образования мочевины. Но физиологически встречающийся в моче аммиак не может быть истолкован таким образом: — известно, что способность организма образовать мочевину далеко не исчерпана, наоборот — при введении очень больших количеств белка, аминокислот или аммиачных солей может быть образовано значительное количество мочевины.

Еще Сальковский (Salkowski) в 1873 г. указал на то, что при введении кислот в организм они при выделениии увлекают с собой части оснований. Впервые нейтрализующее действие аммиака было доказано экспериментально Вальтером (Walter) в 1877 г.; он наблюдал у собак при введении в желудок кислот сильное увеличение выделяемых в моче аммиачных солей, так что, по его расчету, $^3/_4$ введенной кислоты могли быть нейтрализованы аммиаком, а остальная $^1/_4$ отчасти обусловливает увеличение кислотности мочи, отчасти нейтрализуется нелетучими основаниями из крови. Аммиак, выделяющийся при вышеуказанных условиях, можно рассматривать как нейтрализационный аммиак. Для доказательства нейтрализационных свойств аммиака Жанней (Janney) давал здоровому человеку большие дозы щелочей — $NaHCO_3$ и снижал вследствие этого суточное количество аммиака до 0,0086 *мг* в сутки, что составляло 0,12% общего количества азота мочи, причем выделение аммиака не повышалось и в случае введения мочевины, если только удавалось одновременной дачей щелочей нейтрализовать кислоты. Жанней указал ясно на изменение в одном направлении кривой аммиака и кислотности мочи.

Зависимостью выделения аммиака от образования кислот в организме объясняется также влияние питания на содержание аммиака в моче. При пище богатой мясом, „кислой пище“, когда из белков и нуклеинов образуются при нормальном обмене H_2SO_4, H_3PO_4 и др. кислоты, выделяется сравнительно много аммиака, между тем как при питании „основной“ пищей, овощами, фруктами, при котором в организме образуются из органических кислот углекислые соли, реагирующие щелочно, количество выделяющегося аммиака значительно меньше.

Салазкин с Ковалевской исследовали содержание аммиака в крови и в экскрементах у гусей, нашли его значительно более высоким, чем у млекопитающих (3,45 *мг*% и 2,55 *мг*% в артериальной крови гусей, 0,35 *мг*% у собак). Они ставят это высокое содержание NH_3 в зависимость от присутствия больших количеств молочной кислоты, циркулирующих в организме птиц; они доказывают это тем, что дачей соды как нормальным, так и лишенным печени гусям, можно сильно понизить процент аммиачного азота в выделениях и крови. Обратно, введением кислоты достигается повышение процентного содержания аммиака в крови и экскрементах.

Гендерсону (Henderson) принадлежит заслуга более глубокого исследования регуляторных приспособлений, поддерживающих реакцию крови, а также изучения выделения кислот и щелочей в моче. Он пришел к выводу, что почечная регуляция реакции крови (не ка-

саясь других регуляторных приспособлений) зависит от двух факторов: от выделения кислот почками, что является преимущественно процессом физико-химическим, и от выделения аммиака, которыми сберегается эквивалентное количество нелетучих оснований. Общее количество выделенных кислот определяется поэтому из кислотности мочи и из количества выделенного аммиака. Оба фактора, по мнению автора, различны, химически независимы, и потому свойства их аддитивны. По Кребсу (Krebs) кислоты циркулируют в виде натриевых солей; проходя через почки ион натрия замещается ионом аммония, сохраняя, следовательно, ион натрия в организме. Благодаря обменному разложению то же количество ионов натрия может постепенно нейтрализовать в крови на пути к почкам много эквивалентов кислоты. Он считает, что замена натрия аммиаком в почках относится к жизненноважным регуляторным приспособлениям щелочно-кислотного равновесия.

Прежде полагали, что почки, как экскреторный орган, выделяют аммиак подобно другим веществам. То, что аммиак находится в виде следов в крови и выделяется в большей концентрации мочой, конечно не является противоречием, так как и другие вещества, например мочевина, выделяются в значительно концентрированном виде мочой. Вышеупомянутые исследования Наша и Бенедикта внесли новую точку зрения в этот вопрос. При увеличении количества аммиака в моче при искусственном ацидозе или уменьшении аммиака при введении щелочей не находили аналогичных изменений в содержании аммиака крови. Удаление почек (вырезывание их или перевязка мочеточников) не вызывало повышения аммиака в крови. Эти исследования и привели к выводу, что почками не только выделяется NH_3, но и образуется вновь аммиак. Исследования Наша и Бенедикта были подтверждены Парнасом и его сотрудниками, они нашли для преформированного аммиака у собаки в почечной вене 0,19 *мг*%, между тем как в v. jugularis содержание аммиака составляет лишь 0,08 *мг*%, в art. carotis 0,042 *мг*%. К тому же взгляду присоединились и Амбар и Шмидт (Ambard и Schmidt); они мотивируют свою точку зрения тем, что выделение аммиака не находится в закономерной зависимости от его содержания в крови, как это наблюдается в отношении других составных частей мочи. Фонтес и Иованович (Fontès и Jovanowitsch) в циркулирующей крови вообще не находили аммиака и потому естественно приходят к тому же выводу, что аммиак образуется в почках. При тяжелых поражениях почек (наблюдения Омельяновича-Павленко в руководимой мною лаборатории), сопровождающихся ацидозом, содержание аммиака в моче может быть очень невелико или совсем исчезнуть без того, чтобы количество его в крови повысилось. Следовательно, в пораженных почках не образуется совсем NH_3 или в недостаточном количестве. Этим отличается почечный ацидоз от диабетического ацидоза, при котором резко повышается количество NH_3 нейтрализующего образовавшиеся в патологическом количестве ацетоновые тела.

В качестве источника образования NH_3 в почках рассматривали мочевину, аминокислоты и гипотетическую AMS Парнаса.

Наш и Бенедикт, затем Больман и Ман (Bollmann и Mann) предполагали, что веществом, из которого образуется аммиак, служит мочевина. Больман и Ман для доказательства приводили опыты на собаках, лишенных печени. У этих собак выделение аммиака мочой понижалось параллельно понижению мочевины в крови и повышалось после внутривенного введения мочевины, но опыты Кребса

на срезах почек с очевидностью доказали, что никогда в почках из мочевины аммиак не образуется. Эмбден и Шумахер (Embden и Schumacher) на опытах с вырезанной почкой наблюдали, что адениловая кислота отщепляет аммиак; однако, количество образующегося аммиака не может быть всецело отнесено за счет имеющейся адениловой кислоты. Авторы полагали, что отщепление аммиака должно происходить еще из другогого неизвестного вещества, не идентичного с мочевиной.

В 1932 г. Кребс показал, что процесс дезаминирования происходит в почках с бóльшей скоростью и в бóльшей степени, чем в печени, и вывел отсюда заключение, что разложение аминокислот происходит преимущественно в почках. Автор считает, что главным источником образования NH_3 являются аминокислоты. Еще до него Борнштейн и Будельман (Bornstein и Budelmann), а также Патей и Гольмес (Patey и Holmes) показали при пропускании гликоколла через почки, что от него отщепляется NH_3, но в виду отсутствия количественных измерений трудно было решить, в какой мере принимают участие аминокислоты в образовании аммиака в почках.

Однако, хотя почки, повидимому, и являются главным местом образования NH_3, выделяемого мочой, но не следует упускать из вида, что всем клеткам организма присуща в той или иной степени способность образовать NH_3.

В 1922 г. Таширо (Taschiro) показал, что нервы лягушки (10 *мг*) в покоящемся состоянии в течение 10 мин. выделяют 0,32—10^{-7} *г* NH_3; нервы, раздраженные слабыми индукционными ударами в течение 10 мин., выделяют на тот же вес в 10 *мг* 0,68. 10^{-7} *г* NH_3, т. е. приблизительно вдвое больше покоящихся. Винтерштейн и Гиршберг (Winterstein и Hirschberg), раздражая нервы индукционным током в течение 3—8 час., обнаружили выделение NH_3 в количестве 280.10^{-7} *г* на 1 *г* нерва в час.; покоящиеся же нервы выделяли при тех же условиях $83{,}1.10^{-7}$ *г* — продукция аммиака при раздражении увеличивалась в три раза. Правдич-Неминский наблюдал, что при раздражении индукционным током количество аммиака увеличивается в 3,3—4,3 раза, сравнительно с покоящимся нервом; в течение часа покоящимся нервом при температуре 12,5—20°С продуцировалось 0,23 *мг*% NH_3; раздраженным нервом при тех же условиях 0,938—1,214 *мг*%. Усиленная продукция NH_3 в нерве может вызываться разнообразными раздражителями: механическими, осмотическими, тепловыми и др.

Наибольшее значение имеет образование аммиака в мышцах. В 1919 г. Гад-Андерсен (Gad-Andersen) наблюдал в анаэробных условиях в мышцах крыс образование NH_3. Мейергоф (Meyerhof) констатировал образование аммиака при анаэробиозе покоящейся диафрагмы. В 1927 г. Эмбден и вскоре, независимо от него, Парнас открыли зависимость между образованием аммиака и деятельностью мышц. Эмбден и Парнас со своими сотрудниками разрабатывали вопрос об условиях образования аммиака в мышцах. Эмбден сделал открытие, что веществом, из которого образуется NH_3 в мышцах, является аденозинфосфорная (адениловая) кислота. Путем отщепления NH_3 из адениловой кислоты образуется инозиновая кислота, открытая еще Либигом (Liebig) в мясном экстракте. Как позднее было показано Ломанном (Lohmann), аденинну клеотид находится в соединении с пирофосфорной кислотой — аденинпирону клеотид. В мышцах от аденинпирону клеотида отщепляется NH_3, в результате чего образуется гипоксантинпирону клеотид. В вопросе об отщеплении аммиака и обра-

тимости этой реакции, а также об относительных количествах аммиака, содержащихся или образующихся в мышечной ткани, взгляды Эмбдена и Парнаса резко расходятся. Эмбден отмечает большие различия в содержании NH_3 покоящихся мышц у различных лягушек; абсолютные количества NH_3 колеблются при различных физиологических условиях (изменение температуры, света). У Парнаса эти колебания меньше. В исследованиях Эмбдена хорошо совпадают числа NH_3 для обеих конечностей, чего у Парнаса не наблюдалось. Эмбден считает реакцию отщепления и присоединения NH_3 обратимой. Парнас это отрицает. По Парнасу, коэфициент образования NH_3 с увеличением утомления понижается по отношению к одной и той же работе, по Эмбдену коэфициент этот повышается. Во время алактацидного сокращения мышц при отравлении моноиодуксусной кислотой количество образующегося NH_3 больше, чем в нормальной мышце. Согласно мнению Эмбдена, это говорит в пользу того, что отщепление NH_3 есть процесс, сопровождающий деятельность мышц и не может быть рассматриваем как явление отмирания мышц, как это делает Парнас. Противоречия касаются также вопроса о времени отщепления NH_3. Обе школы упрекают друг друга в методических неточностях. На подробностях дискуссии обеих школ дальше останавливаться не буду.

Подводя итоги приведенных выше данных следует на основании целого ряда позднейших работ различать образование NH_3 в почках, с одной стороны, в тканях и крови, с другой стороны.

Аммиак мочи образуется преимущественно в почках из адениловой кислоты и аминокислот.

В кровь аммиак притекает из трех различных источников: со стороны кишечника, почек и других органов. Почки играют побочную роль, но постольку, что часть NH_3, образующегося в них через почечную вену, попадает в общий круг кровообращения. Кишечник является главным источником образования NH_3, что видно по высокому содержанию NH_3 в крови воротной вены. Как видно, что хотя методы исследования со времени классических работ Павлова, Ненцкого, Залескогo и Салазкина изменились, но основные выводы их до сих пор остаются в силе. Что касается непосредственных источников образования NH_3 в крови, то таковыми также являются аминокислоты и аденозиновая кислота.

Судьба образовавшегося NH_3 — главным образом он переходит в мочевину, незначительная часть выделяется мочой. Выделения NH_3 легкими, как это было доказано Салазкиным, не наблюдается.

Поступило в редакцию
31 марта 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ган, Массен, Ненцкий, Павлов. Арх. биол. наук I, 400 (1892). Arch. f. exp. Path. и Pharm. *32*, 161 (1892). — 2. Ненцкий, Павлов, Залеский. Арх. биол. наук IV, 191 (1895). Arch. f. exp. Path. и Pharm. *37*, 26 (1895) — 3. Ненцкий и Залеский. Арх. биол. наук. IV, 253 (1895). Arch. f. exp. Path. и Pharm. *36*, 385 (1895). — 4. Ненцкий и Залеский. Арх. биол. наук IX 322 (1901) Н.—S. *33*, 193 (1901). — 5. Салазкин. К вопросу о роли печени в образовании мочевины у млекопитающих животных Дисс. 1897 H. S. *25*, 128, 449 (1898)— 6. Салазкин и Залеский H. S. *29*, 517 (1900).— 7. Салазкин и Ковалевская. Н.—S. *33*, 210 (1901): Н.—S. *35*, 552 (1902). 8. — Дзержговский и Салазкин Zbl. f. Physiol. *15*, 249 (1901). — 9. Городинский, Залеский, Салазкин. H. S. *35*, 246 (1902). — 10. Biedl u. Winterberg. Pflüg. Arch. *88*, 140 (1902). — 11. Folin и Denis. J. of biol. Chem. *11*. 161 (1912).— 12 Nash a. Benedikt. J. of biol. Chem. *48*, 463 (1921). — 13. Parnas u. Heller. Bioch. Ztschr. *152*, 1 (1924).—14. Parnas. Bioch. Ztschr. *155*, 247 (1925). — 15. Parnas u. Klisiecki. Bioch Ztschr. *169*, 255 (1926). — 16. Ablersberg u. Taubenhaus. Bioch. Ztschr. *159*,

298 (1925).—17. Bliss. J. of biol. Chem. *67,* 109 (1926).—18. Henriques. Gottlieb H. S. *138,* 254 (1924).—19. Fontès и Jovanovitsch. C. r. Soc. biol *92,* 1406 (1925); *93,* 271 (1925) Jl. of biol. Chem. *60,* 1406 (1924).—20. Холопов. Русск. физиол. журн. *10,* 135 (1927) Pfl. Arch. *214,* 320 (1926).—21. Salkowski Arch f. exp. Path. и Pharm. *7,* 421 (1877).—22. Salkowski u. Munk. Virch. Arch. *71,* 500 (1877).—23. Waller. Arch. f. exp. Path. и Pharm. *7,* 148 (1877).—24. Janney. H. S *76,* 90 (1912).—25. Krebs H. S. *218,* 157 (1933) Krebs u. Henseleit H. S. *210,* 33 (1932) K. W. *11,* 1744 (1932s) Embden u. Schumacher. Pfl. Arch. *223,* 487 (1929).—26. Embden. H. S. *179* (1928).—27. Bornstein und Budelmann. Bioch. Ztschr. *218,* 64 (1928).—28. Patey a. Holmes. Biochem. Journ. *24,* 1564 (1930).

UEBER DIE ROLLE DES AMMONIAKS IM ORGANISMUS

Julie Hefter

Leningrad

Es wird eine Uebersicht der Arbeiten über Ammoniak gegeben.

Durch die klassischen Arbeiten von Pavlow, Nencki, Salaskin, Zaleski wurde festgestellt, dass in den verschiedenen Blutbezirken sich das Ammoniak verschieden verhält; in der Portalvene ist er am höchsten; das NH_3 kommt aus dem Magendarmkanal u. zwar spielt dabei eine grosse Rolle die Schleimhaut. Die Intoxikationserscheinungen bei Fütterung von Eckhunden mit Fleisch werden durch Speicherung von Ammoniak im Gehirn erklärt.

Spätere Untersuchungen anderer Autoren mit einer besseren Methodik der Ammoniakbestimmung ausgeführt, haben die Resultate der Petersburger (Leningrader) Schule bestätigt.

Entdeckung von Parnas einer AMS in Blut.

Es wird die Frage der Entstehung des Ammoniaks im Urin diskutiert. Bildung von Ammoniak in der Niere-Neutralisations-ammoniak. Die Bildung von Ammoniak in der Niere aus Adenylsäure und Aminosäuren.

Die Bildung von Ammoniak in den Nerven; Ammoniak wird in grösserem Umfang bei der Reizung als im Ruhezustand gebildet.

Wichtige Rolle des Ammoniaks in der Muskelphysiologie. Es wird in Kürze über die Ansichten von Embden und Parnas berichtet.

ИССЛЕДОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ СОБАКИ

III. О приспособлении молодых щенков к изменениям обычной обстановки

И. Беритов, М. Церетели и *М. Ахметели*

Из физиологического отделения Института экспериментальной биологии при Тифлисском университете

I. Введение и методика

При исследовании поведения щенков в нашей лаборатории по методу свободных движений был изучен также вопрос о приспособлении их к изменениям внешней опытной обстановки.

Наши опыты производились на двух-трехмесячных щенках „Додо" и „Буля", которые с момента рождения были объектом нашего исследования. Данная работа производилась на большом столе, который был огорожен металлической сеткой и разделен особой перегородкой на два отделения. В перегородке были проходы, которые по желанию могли быть открыты. (См. подробное описание этого стола, а также рисунок в первом сообщении данной серии исследования. Физиол. журн. СССР, т. XVII, № 2.).

У обоих щенков было выработано индивидуальное пищевое поведение на звонок. Для развития его мы поступали таким образом: через несколько секунд от начала звучания подавали щенку через сетку в одном и том же месте молоко из соски. Спустя 10—15″ отнимали соску и одновременно прекращали звонок. После ряда кормлений во время звонка щенок сам подбегал на звонок к сетке, еще раньше, чем экспериментатор показывал соску. У „Додо" было выработано аналогичное пищевое поведение также на звук тонвариатора Штерна на 300 кол. в 1″.

У обоих щенков было также выработано защитное индивидуальное поведение на стук метронома. Это поведение вырабатывалось так: на переднюю лапу щенка навязывались электроды из мягкого провода. При фарадическом раздражении щенки визжали, поднимали ногу, двигались с места на место. Электрическое раздражение производилось всегда в первом отделении, и щенок, обычно, убегал в другое отделение. Это поведение самозащиты сопровождалось стуком метронома. Сначала производился стук метронома, а затем к нему присоединялось электрическое раздражение. После нескольких таких опытов стук метронома вызывал такое же поведение, как электрическое раздражение: собака визжала, поднимала ногу и переходила из первого отделения в другое.

При выработке того и другого индивидуального поведения интервал времени между кормлениями или электрическими раздражениями равнялся 3—10 мин. В течение дня производилось до 15 таких опытов.

Наша задача состояла в установлении:

1) Как меняется поведение щенков в случае переноса индивидуальных сигналов с обычного своего места в необычное.

2) Каково поведение щенков, если посадить их на пол и там дать индивидуальные сигналы.

3) Как меняется поведение в случае изменения прохода в картонной перегородке.

2. Об изменении поведения щенков при переносе индивидуальных сигналов в необычное место

Обычно, звучание звонка производилось на столе экспериментатора. Где бы щенок ни был, он направлялся на это звучание к перед-

ней стенке первого отделения, карабкался на нее, просовывал морду и передние ножки в сетку, все время безпокойно двигался и пищал. После еды щенок сейчас же успокаивался и отходил от сетки, затем здесь же ложился или переходил во второе отделение и там ложился.

На стук метронома щенок пищал, беспокойно двигался, поднимал переднюю ногу, на которой были электроды, затем переходил во второе отделение.

Оба эти акта поведения были достаточно автоматизированы: щенки безошибочно шли прямо к проходу и проходили через него в другое отделение.

Мы производили следущее изменение в местоположении звонка и метронома. Мы ставили звучащий инструмент в первом или во втором отделении. Как видно из протокола № 1, при звучании звонка щенок приближался к звонку, пристально глядя на него, иной раз лизал его. В то место, где он обычно получал соску, он не шел. При стуках же метронома, щенок давал обычную реакцию самозащиты. Смотря по тому, где были щенок и метроном в момент стука, защитное поведение характерно менялось. Если щенок и метроном находились в первом отделении, то при стуках метронома щенок с визгом перебегал во второе отделение и там скрывался за картоном; если же щенок и метроном находились во втором отделении, тогда щенок визжал и переходил в первое отделение; когда же щенок находился в первом отделении, а метроном во втором, тогда щенок при стуке метронома визжал и беспокойно двигался в первом отделении и не переходил во второе, где стоял метроном.

Протокол № 1 29/V 1932 г. Щенок „Додо". При звучании звонка наступает пищевое поведение, при стуке метронома — поведение самозащиты. В протоколе приводятся опыты с изменением обычного местоположения звонка и метронома. В четвертом столбце первая цифра показывает порядок применения данного раздражения в день опыта, а другая цифра — с самого начала выработки данного поведения. При этом счет сигнального раздражения в сочетании с едой или электрическим раздражением и одного сигнального раздражения без этого сочетания ведется раздельно.

Мы изучали поведение щенков и при более существенном изменении опытной обстановки. Мы перенесли звонок на пол и на пол же усадили щенка. Когда щенок был в нескольких метрах от звонка, мы произвели звучание звонка. Щенок сейчас же побежал к звонку, и смотрел на экспериментатора. Такой же опыт был произведен с метрономом. В одном случае метроном стоял на столе, щенок был там же на полу у ног экспериментатора. Когда экспериментатор пустил метроном, щенок сейчас же убежал прочь от стола и спрятался за предметами.

Мы поставили этот опыт и в другой комнате, совершенно в новой обстановке. Из прежней опытной обстановки были лишь экспериментатор и индивидуальный сигнал. Метроном поставили рядом с необычной для щенка кормушкой. Щенок был предварительно накормлен из этой кормушки. Сам щенок лежал в отдалении, и метроном не был ему виден. Как только начался стук метронома, щенок поднялся, начал визжать и отходить в сторону, противоположную метроному; затем убежал и спрятался за стоящими тут же шкафами.

Когда же мы звонок поставили рядом с кормушкой, на его звучание щенок сейчас же побежал к кормушке.

Таким образом, индивидуальные сигналы дают на щенках пищевое и защитное поведение при всяком местоположении этих сигналов, как в обычной обстановке, так и в совершенно новой. Не может быть сом-

Протокол № 1.

Поряд. опыт.	Время	Характер раздраж.	Порядок раздражений	Продолж. сигн. раздр.	Продолж. осн. раздр.	Положение собаки перед раздражен.	Характер реакции
	8 ч. 20′						Щенок ставится на стол во втором отд.
1	„ 25′	Звонок + еда	2/98	20″	15″	Сидит во втором отд.	Сейчас же переходит в первое отд. и карабкается на сетку в том месте, где дается соска с молоком. После еды сходит с сетки и садится там же.
2	„ 30′	Метрон. + электр. раздраж.	1/53	20″	5″	Сидит в 1 отд.	На 2 секунде встает, ползком бежит во 2-ое отд., попутно поднимает ногу и пищит. Вскоре после метронома обратно выходит в 1 отд. и ложится около самого прохода
		(Звонок ставится во втором отделении)					
	34′	Звонок	1/25	20″	—	Сидит в 1 отд.	Сейчас же встает и бежит к проходу. Здесь останавливается и затем переходит во 2-е отд. Смотрит на звонок, машет хвостом, но близко не подходит, затем переходит обратно в 1 отд. По прекращении звонка вновь идет во 2-е отд. и лижет звонок.
		(Звонок переносится обратно на обычное место)					
4	„ 39′	Звонок + еда	2/99	20″	10″	Лежит в 1 отд. и щиплет электроды на ноге	Сейчас же встает и смотрит в сторону звонка на экспериментатора. Подходит к сетке. Сосет молоко. После еды там же садится.
5	8 ч. 42′	Метрон + электр. раздраж.	2/54	15″	5″	Сидит в 1 отд.	Сейчас же встает, ползком идет к проходу. От электр. тока визжит, движет ногой и переходит во 2-е отд. После метронома вскоре возвращается обратно в 1-е отд.
		(Метроном ставится во 2-м отделении)					
6	„ 46′	Метрон.	1/32	15″	—	Сидит в 1 отд.	Вращается, визжит, идет к проходу, но не проходит. Здесь ложится, затем вновь встает и визжит, ходит в 1-м отд. Вновь ложится и встает, трясет ногу и беспокоится.
		(Метроном переносится обратно в обычное место)					
7	„ 50′	Метрон + электр. раздраж.	3/55	15″	5″	Лежит в 1 отд.	Встает на 6″ и идет во 2-е отд., затем возвращается обратно в 1-е отд. На электр. ток трясет ногу, визжит и вновь переходит во 2-е отд.
8	„ 54′	Звонок + еда	3/100	20″	10″	Лежит во 2-м отдел. прохода	Встает на 5″ и переходит на 1-е отд. Карабкается на сетку и смотрит. После еды остается в 1-м отд.

Поряд. опыт.	Время	Характер раздраж.	Порядок раздражений	Продолж. сигн. разд.	Продолж. осн. разд.	Положение собаки перед раздражен.	Характер реакции
		(Звонок ставится в 1-м отделении)					
9	5 ч. 31′	Звонок	2/26	14″	—	Нюхает, смотрит и лижет звонок	Смотрит на звонок, затем отходит и вновь подходит к нему. Отвернулся вновь. В это время замечает эспериментатора и идет в обычное место для еды. Карабкается на сетку. Звонок прекращается.
		(Звонок переносится в обычное место, а метроном ставится в 1-м отдел.)					
10	9 ч. 02′	Метрон.	2/33	15″	—	Карабкается на сетку и смотрит на экспериментатора.	На стук метронома вздрагивает. Продолжает смотреть. На 4 сек. сходит и быстро бежит во 2-е отд. Вскоре возвращается и вновь убегает во 2-е отд. и прячется за картоном.
11	9 ч. 06′	Звонок + еда	4/101	25″	20″	Лежит во 2-м отд.	Бежит прямо во 2-е отд. и карабкается на сетку. Получает еду.

нения, что эти акты поведения при измененной обстановке опыта не протекают по типу рефлекса, т. е. вызов и своеобразное течение этих актов поведения не определяются всецело индивидуальными сигналами и данной внешней средой. По нашему мнению, целесообразное течение пищевого поведения во всех указанных случаях всецело определяется представлением о местоположении пищи. Так как звучание звонка и подача молока производились с одной стороны, с одного места, то поэтому в представлении местоположение звучания тесно было связано с пищей. Точно так же стук метронома и электрическое раздражение производились на одной стороне опытного стола, и раздражение прекращалось при убегании щенка во 2-е отд., поэтому в представлении щенка местоположение того и другого раздражения также тесно было связано. Поэтому в случае звонка щенок шел к звонку, согласно представлению о местоположении пищи, а при стуке метронома щенок убегал от него — также согласно представлению о местоположении своего врага.

3. О поведении щенков при изменениях обычного пути

Обычно щенки переходили из одного отделения в другое через один и тот же проход, который был сбоку в картонной перегородке. Щенки беспрепятственно пролезали через него. Мы закрыли этот проход и сделали новый проход с другой стороны. После этого щенок был посажен во 2-е отделение и дан был звонок. Щенок сейчас же бросился к старому проходу, остановился, но не коснулся закрытой двери, не пытаясь ее открыть. Спустя несколько секунд он стал карабкаться на картон на той же стороне, где был проход, пытаясь перелезть через перегородку.

Карабкание продолжалось долго — десятки секунд. Но как только он заметил новый открытый проход, он сейчас же перестал карабкаться

и перелез через него в другое отделение. При повторении опыта щенок опять пошел к старому закрытому проходу, но вскоре повернул к новому проходу и прошел через него. В следующий раз он уже пошел прямо к новому проходу. Но бывало, что уже во второй раз он без задержки пролезал через новый проход.

Такие же результаты были получены, когда щенок был посажен в первом отделении. На стук метронома щенок бросался к старому закрытому проходу, но не пытался пролезть через него; он здесь же стал карабкаться на перегородку, пытаясь перелезть через нее. Как только он заметил открытый новый проход, он сейчас же прошел через него в другое отделение. При повторении опыта щенок мог пойти прямо к новому проходу.

Означенные опыты ставились нами много раз периодически, но каждый раз мы меняли условия опыта. В одном случае мы поступили так: в перегородке были сделаны два прохода, один проход совсем маленький на месте старого прохода. Щенок не смог бы пролезть через него. Другой же проход с противоположной стороны был большой. Когда щенок находился во 2-м отделении, мы дали пищевой сигнал. Щенок бросился к старому месту и здесь многократно пытался просунуть голову через находящуюся здесь щель, затем стал карабкаться здесь же на перегородку. Но как только он заметил большой проход на другом краю, он прошел через него.

Характерно, что если щенок начал ходить через новый проход во время одного поведения, то он пользовался этой опытностью и для другого поведения. Следовательно, если щенок приспособился к новым условиями при исполнении одного поведения, он этим приспособлением вообще пользуется при всех нужных случаях. Так, например, щенок „Додо" был приучен ходить через новый проход во время пищевого поведения. После этого он и во время защитного поведения, вызванного метрономом, проходил прямо через новый проход.

Описанное быстрое приспособление щенков к новым условиям, именно, к беспрепятственному прохождению по новому пути после одного испытания, не может произойти рефлекторным путем, не может быть обязано своим происхождением деятельности временных связей. Отсюда заключаем, что означенное приспособление происходит путем представления о всей обстановке и местоположении пищи или врага. Это представление определяет направление движения. Кроме того, из этих опытов видно, что само автоматическое поведение, приводящее к старому проходу, не лишено представления о цели поведения, т. е. представления о местоположении пищи или врага, ибо если проход оказывается закрытым, щенок сейчас же начинает карабкаться на перегородку, пытаясь перелезть через нее. Очевидно, у щенка в одном случае возникает представление, что за перегородкой имеется пища, а в другом случае — представление о том, что за перегородкой нет врага.

Заключение

Мы изучали на двухмесячных щенках пищево-двигательное и защитное поведение в связи с изменением обычной обстановки опыта. Опыты производились на большом столе, огороженном проволочной сеткой и разделенном на две разные половины перегородкой. В перегородке были проходы, которые закрывались дверью.

В одной серии опытов мы переносили индивидуальный сигнал с обычного места на другое. В другой серии закрывали обычный проход и открывали другой.

1. Обычно, на пищевой сигнал-звонок щенок, где бы он ни был, бежал по направлению к звонку, как-раз к тому месту первого отделения, где ему подавали молоко: здесь он карабкался на проволочную ограду и визжал. Если он находился в другом отделении, он сейчас же переходил через боковой проход в первое отделение. На защитный сигнал-стук метронома он беспокойно двигался, визжал, поднимал раздражаемую лапку и затем уходил в противоположном от метронома направлении. Если он находился в первом отделении, тогда он переходил в другое отделение.

2. Индивидуальные сигналы вызывали пищевое или защитное поведение не только при их действии на своем обычном месте, но и в том случае, если они звучали с другой стороны стола. Они также вызывали соответствующее поведение, если щенки находились не на столе, а на полу той же комнаты или в другой комнате. Именно, при стуке метронома щенки беспокойно двигались, визжали, а затем убегали в противоположную от метронома сторону, скрываясь там за каким-либо предметом. При звуках же звонка они бежали прямо к звонку, нюхали и даже лизали его. Очевидно, звучание звонка входило в представление о местонахождении еды, и щенки бежали к звонку, как к своему обычному месту еды, а стук метронома входил в представление о местонахождении повреждающего агента, и поэтому щенки убегали от метронома.

3. Когда мы закрывали боковой проход в перегородке, через который щенки, обычно, переходили из одного отделения в другое, то на пищевой сигнал все наши щенки, если они находились в другом отделении, первоначально всегда бежали к закрытому проходу, но они не пытались его открыть, а там же карабкались на перегородку, чтобы перелезть в другое отделение. То же самое щенки делали при защитном сигнале, если они находились в первом отделении. Они бежали к обычному проходу, но не пытались открыть его. Но если при этом в перегородке был открыт какой-либо другой проход, щенки сейчас же перелезали через него, как только его замечали.

Поступило в редакцию
13 марта 1934 г.

INVESTIGATIONS ON INDIVIDUAL BEHAVIOR IN DOGS

III. On puppies' adaptation to alterations in the usual situation

J. Beritoff, M. Tsereteli, M. Akhmeteli

From the Physiological Department of the Institute of expenimental Biology attached to the Tiflis State University

We etudied food-motor and defence behavior in connection with an alteration of the usual experimental situation in puppies of 2-3 months old. These experiments were performed on a large table fenced with a wire netting and partitioned into two equal parts. The partition was provided with doors that could bo opened.

In one series of experiments we used to transport the individual signals from its usual place to another one. In another series we used to close the usual door and open another one.

1. Usually the puppy used to respond to the food signalbell by running towards the bell, just to that very place of the first compartment

where it received milk; here it used to climb the wire fence and shriek. When the puppy was in the other compartment it used to immediately pass through the side door to the first one. In response to a defence signal metronome it used to restlessly move, shriek, raise its stimulated paw and then go in a direction opposite to the metronome. When the puppy was in the first compartment it used to pass to the other one.

2. Individual signals used to evoke food and defence behavior not only when acting at their usual place, but also when sounding at the other side of the table. They used to evoke a corresponding behavior when the puppies were not on the table, but on the floor of that very or another room. During the metronom run the puppies used to restlessly move, shriek and them run in a direction opposite to the metronome and hide behind seme object. During the sound of the bell they used to run directly towards the bell and smell and even lick it. Probably the sound of the bell was included into their imagination regarding the location of food and the puppies used to go to the bell as to their usual place of food; the run of the metronom was included into immagination regarding the location of a harmfull agent and the puppies used to run away from it.

3. When we used to close the side-door of the partition through which the puppies usualy passed from one compartment into another, they, in response to the food signal, used to initially always run towards the closed door, however they used not to try to open it, but used to climb on the partition in order to reach the other compartment by climbing it over. When the puppies were in the first compartment they used to respond to a defence signal in a similar manner; they used to run to the usual door but used not to try to open it. If, however, there was some other door in the partition, the puppies used to, upon noticing, pass through it.

СЕКРЕЦИЯ ПОДЧЕЛЮСТНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РАЗДРАЖЕНИЯХ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО НЕРВА ИНДУКЦИОННЫМ ТОКОМ

П. С. Купалов и *Г. В. Скипин*

Из физиологического отдела Государственного института экспериментальной медицины и физиологической лаборатории 1-го ЛМИ (зав. — проф. П. С. Купалов)

В настоящее время наше понимание деятельности коры больших полушарий настолько продвинулось вперед, что в работах по условным рефлексам приходится считаться не только с абсолютной величиной условного секреторного рефлекса, но и с подробностями хода условного слюноотделения. Сейчас, почти как правило, работающие по условным рефлексам применяют или сплошную регистрацию слюноотделения на кимографе, по методу Ганике, или же отмечают условную секрецию по шкале каждые 5—10 секунд. Однако, детальный анализ кривой условного слюноотделения очень затрудняется недостаточностью наших знаний о функционировании как ближайшего слюнного центра в продолговатом мозгу, так и самой слюнной железы. При каких условиях слюнная железа дает секрецию с постоянной скоростью, при каких условиях имеются колебания скорости, и как они протекают, как долго продолжается секреция после короткого потока раздражающих импульсов? Эти и другие подобные вопросы не получили в физиологии достаточного освещения.

С целью собрать материал в этом направлении мы и предприняли настоящее исследование. Из методических соображений мы остановились сначала на изучении деятельности подчелюстной слюнной железы собаки, предполагая в последующем заняться и изучением околоушной железы.

Методика

Работа выполнена на собаках в форме острых опытов. Для обездвижения животного применялось или внутривенное введение хлоралозы, или децеребрация, или же перерезка спинного мозга под продолговатым с последующим искусственным дыханием. В проток подчелюстной железы ввязывалась стеклянная канюля, соединявшаяся затем с резиновой трубкой. Осторожно отпрепаровывался отходящий к железе n. chordae tympani и заключался в погружные серебряные электроды типа Людвига. Затем производилась глубокая перерезка n-vi lingualis, а также n. vago-sympathici на шее соответствующей стороны. После этого рана закрывалась и, обычно, никаких дальнейших перемещений электродов во время опыта не производилось.

Для раздражения индукционным током мы пользовались индукционной катушкой фирмы Циммерман в 5000 витков вторичной обмотки. В качестве источника тока служил один аккумулятор с электродвижущей силой в 2 вольта. Для получения коротких индукционных раздражений мы применяли прерыватель Люкаса в том видоизменении его, которое было предложено Паркинсоном (Parkinson). Прерыватель включался во вторичную цепь и производил размыкание сначала замкнутой на короткое вторичной обмотки, а затем тока в первичной цепи. В последующем мы пользовались также одиночными индукционными ударами, применяя прерыватель Бовдича.

Для регистрации слюноотделения была принята следующая методика: вставленная в проток канюля, соединялась при помощи резиновой трубки со стеклянной трубкой, укрепленной на градуированной шкале. В нашем распоряжении имелось несколько стеклянных трубок различного диаметра. Одно деление самой большей трубки соответствовало 0.01 *см*³ слюны, а одно деление самой меньшей 0.00125 см³ слюны. К кимографу с закопченной бумагой укреплялись часы Жаке, отмечающие секунды и пятые доли секунды, и электромагнитный отметчик Депре. В цепь отметчика вводился ключ телеграфного типа, быстрое замыкание и размыкание которого давало черточку на закопченной бумаге. Наблюдатель следил за движением жидкости по шкале и в зависимости от скорости движения отмечал при помощи ключа или каждое делене, или каждые два, пять делений. После фиксации записей производился подсчет интервалов между отдельными черточками с точностью до одной десятой доли секунды, а по этим данным воспроизводилась и полная кривая секреции. При небольшом навыке в однообразных манипуляциях этот метод дает очень точные результаты.

Результаты

1. Короткие индукционные раздражения.

Испытывались раздражения индукционным током продолжительностью от 0,05 до 1.0 секунды. Сила тока бралась только-что достаточная для получения отчетливой секреции при самых коротких раздражениях, позволяющая вести отсчет по наименьшей шкале. Расстояние вторичной катушки от первичной в разных опытах колебалось от 23 до 14 *см*. Нерв после укладывания на электроды покрывался кусочком ваты, смоченной физиологическим раствором, что создавало различные условия для ветвления тока, и поэтому расстояние между катушками является лишь относительным критерием раздражающей плотности тока.

Результаты во всех опытах получились вполне одинаковые. Короткое индукционное раздражение вызывает секрецию, начинающуюся через несколько секунд и длящуюся с постепенным замедлением в течение минуты, иногда даже значительно больше. Однако, слишком продолжительная секреция, затянувшаяся минуты на две, всегда оставляет сомнение. Возможно, что возбужденная раздражением железа является более чувствительной к тем стимулам, которые иногда дают небольшую спонтанную секрецию.

Приводим несколько кривых из опыта № 2 для раздражений различной продолжительности: 0.05 сек. (рис. 1), 0,1 сек. (рис. 2), 0,25 сек. (рис. 3), 0,5 сек. (рис. 4). Число прерываний в первичной цепи тока для данного опыта равнялось 50 в секунду, таким образом при раздражении в течение 0.05 сек. дело идет приблизительно о трех индукционных ударах. В указанных кривых по оси ординат отложено количество слюны, выделившейся к данному моменту времени. Масштабы взяты произвольные. Для раздражения, длившегося 0.25 сек. мы даем, кроме того, отдельно вычерченную кривую скорости секреции (рис. 5). Вид кривых имеющих совершенно правильную форму, не оставляет сомнения в том, что мы имеем дело с явлением, протекающим с большой закономерностью.

При более длительном раздражении, в 1,0 сек. и больше, кривая секреции в течение значительного времени представляет прямую линию, а затем начинается замедление. Эти данные вполне отвечают цифрам Гейденгайна (Heidenhain), применявшего длительные раздражения n. chordae tympani индукционным током в течение нескольких секунд, а также кривым, полученным Бабкиным при помощи волюминометра. В виду этого мы считаем излишним приводить наши данные.

2. Повторные короткие индукционные раздражения.

При повторных раздражениях, длящихся от 0,1 до 0,2 сек. и повторяемых каждые 4-5 или 8-9 сек., получается сплошная секреция

слюны с резкими волнообразными изменениями скорости. Ускорения и замедления слюноотделения в основном точно соответствуют вре-

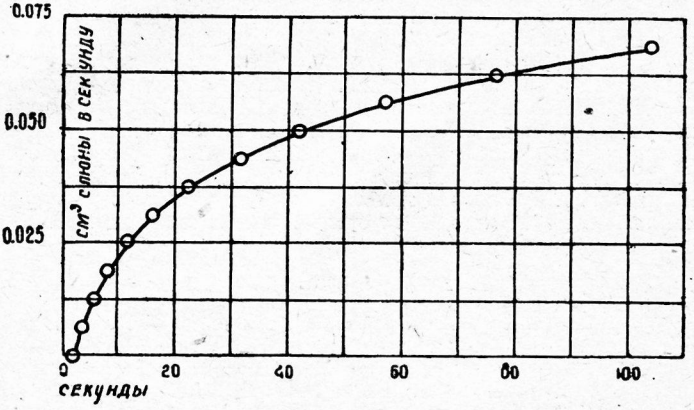


Рис. 1. Опыт № 2, 12 декабря, 1931 г. Собака под хлоралозовым наркозом. Правая железа. Раздражение хорды индукционным током в продолжение 0,1 сек. По оси абсцисс время в секундах, по оси ординат количество слюны в *см.*³

мени применения раздражения; однако, размахи изменений скорости на протяжении одного цикла раздражений не одинаковы. В начале каж-

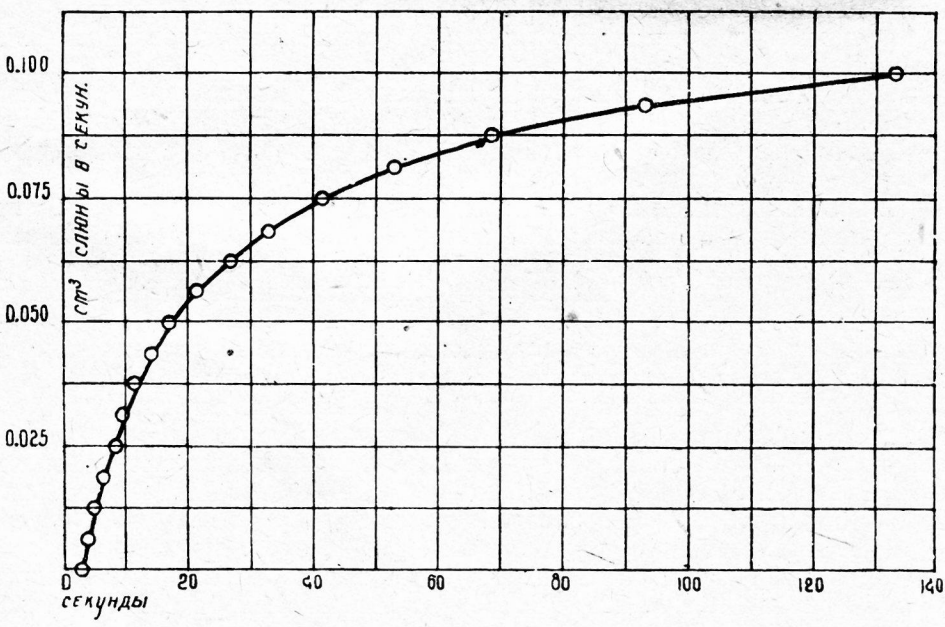


Рис. 2. Опыт № 2. Раздражение хорды индукционным током в продолжение 0,25 сек. Остальные данные указаны в примечании к рис. 1.

дое новое раздражение ведет к более или менее правильно возрастающим волнам секреции. После того как скорость секреции приобретает некоторую постоянную среднюю величину, часто бывают периоды значительного, иногда внезапного увеличения скорости, или реже пе-

риоды замедления секреции. Иногда имеется только одна волна увеличенной секреции, начинающаяся вскоре вслед за раздражением, иногда же секреция держится на высоких цифрах более долгий срок, давая 2—4 высоких подъема. Ускорение секреции часто наступает настолько внезапно и резко, что прежде всего приходит мысль о наличии методической погрешности. Первое, о чем следует думать, это о возможном смещении электродов. Однако, при абсолютной неподвижности животного и спокойном дыхании, не вызывающем движения шейных мышц, смещение электродов как причину ускорений секреции

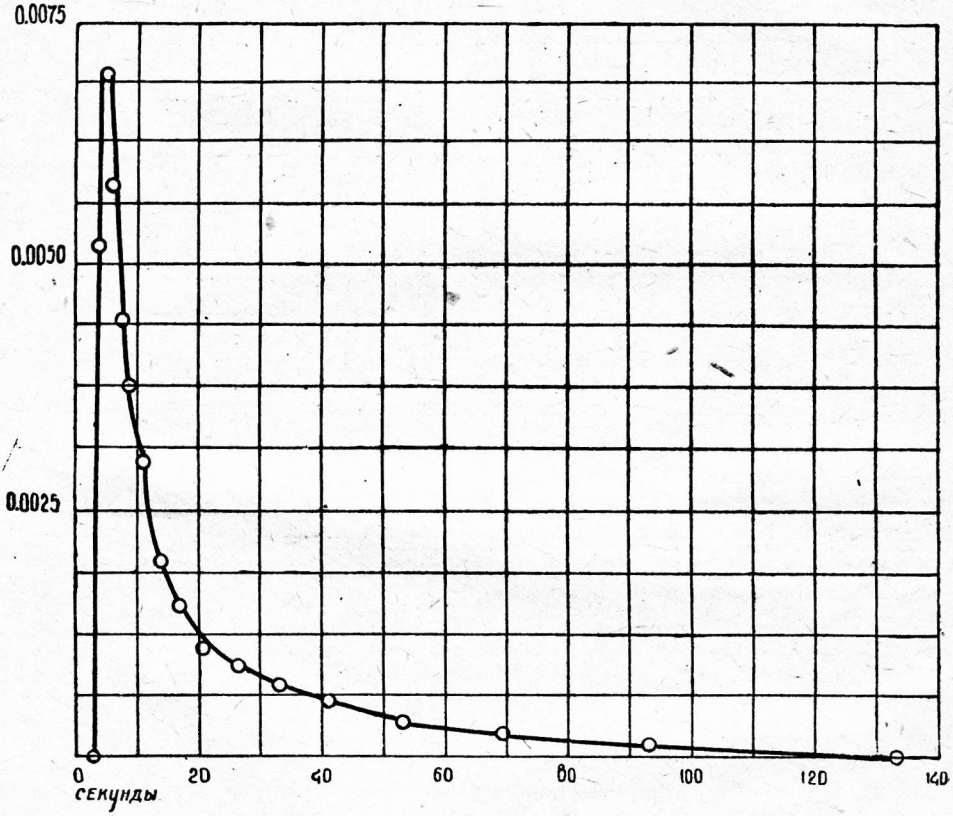


Рис. 3. Опыт № 2. Кривая скорости секреции при раздражении хорды в продолжение 0,25 сек. По оси абсцисс время в секундах, по оси ординат количество слюны в $см^3$ в течение одной секунды.

можно исключить. Далее, можно искать причину внезапных ускорений секреции в неодинаковом числе индукционных ударов, приходящихся на каждую серию раздражений. Если мы включаем нерв в цепь индукционного тока на одну десятую секунды, то при частоте прерываний в первичной цепи — 50 в секунду мы должны иметь в идеальном случае 5 замыкательных и 5 размыкательных раздражений. Практически же число раздражений будет меняться. Во-первых, могут быть изменения в зависимости от того, в какой момент периода колебаний прерывающего молоточка будет замкнута и разомкнута первичная цепь. Во-вторых, следует принять во внимание и неизбежную неточность прерывающего механизма. Благодаря этому число индукционных ударов при повторных раздражениях может быть развличным, и при

длительности раздражения в 0,1 сек. число раздражений может варьировать в пределах от 9 до 11, а быть может даже и больше. Это

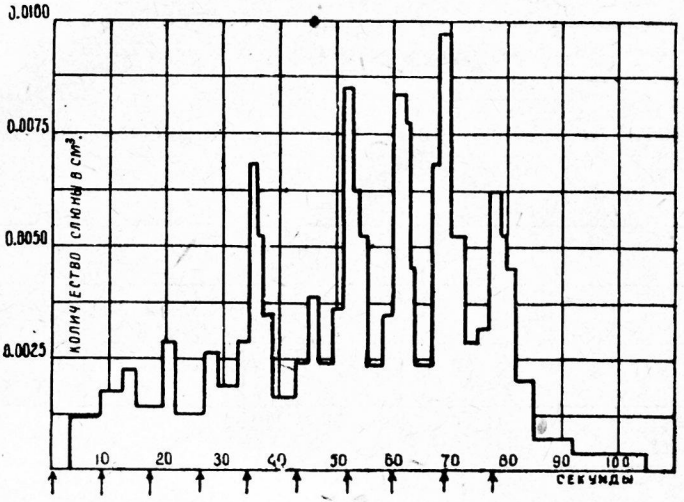


Рис. 4. Опыт № 4. 25 Января 1931 г. Собака. Перерезка спинного мозга под продолговатым. Искусственное дыхание. Левая железа. Раздражение индукционным током каждые 8,7 сек. в течение 0,1 сек. Частота прерываний в первичной цепи 50 в секунду. Расстояние вторичной спирали от первичной 15 *см*. По оси абсцисс время в секундах, по оси ординат средняя скорость секреции в *см*³ слюны в секунду. Стрелки внизу указывают момент приложения раздражения.

обстоятельство и могло бы объяснить неравномерные подъемы скорости слюноотделения в ответ на повторные индукционные раздражения.

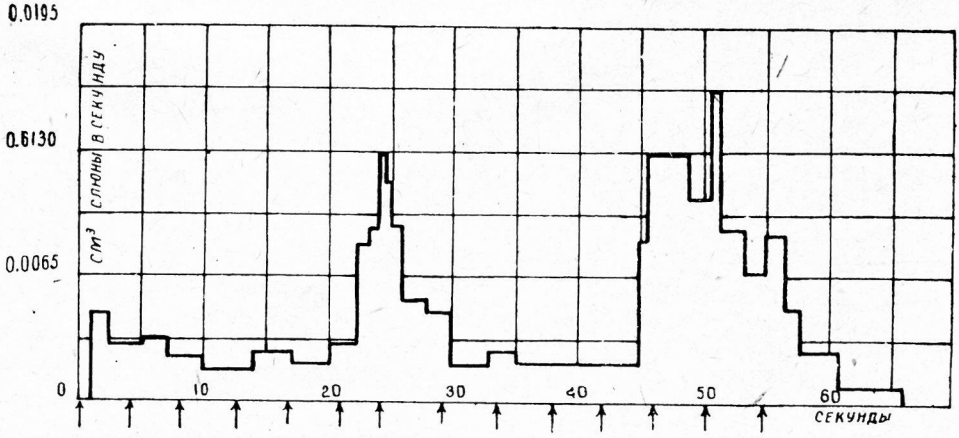


Рис. 5. Опыт № 5. 1 Марта 1931 г. Собака под хлоралозой. Правая железа. Раздражение индукционным током в течение 0,1 сек. каждые 4,2 сек. Расстояние вторичной спирали 20 *см*. Частота прерываний 50 в секунду. По оси абсцисс время в секундах, по оси ординат средняя скорость секреции в *см*³ слюны в секунду. Стрелки внизу указывают момент приложения раздражения.

Однако, следует отметить, что все явление разыгрывается так, что настойчиво хочется думать о меняющейся возбудимости слюнной

железы. Механизм таких изменений возбудимости, если они имеют место, пока представить трудно. Во всяком случае, как показали наши последующие исследования, нельзя объяснять данные факты, как результат тех явлений, которые для нерва и мышцы описаны под названием супернормальной фазы возбудимости.

Приводим несколько кривых, иллюстрирующих эту серию опытов.

3. Размыкательные индукционные раздражения

Применение размыкательных индукционных ударов не отличается существенно от обычно применявшегося раздражения с помощью индукционной катушки и механического прерывателя в первичной цепи. Особенностью нашей работы явилось то, что мы испытывали раздражения с различными ритмами, включая и очень медленные. Медленный ритм раздражения имеет прежде всего то преимущество, что позволяет производить раздражение в течение долгого времени, не нарушая жизненных свойств нерва. При раздражении размыкательными индукционными ударами сначала имеется период быстрого нарастания скорости секреции, приблизительно в течение одной минуты. Затем, на короткое время, се-

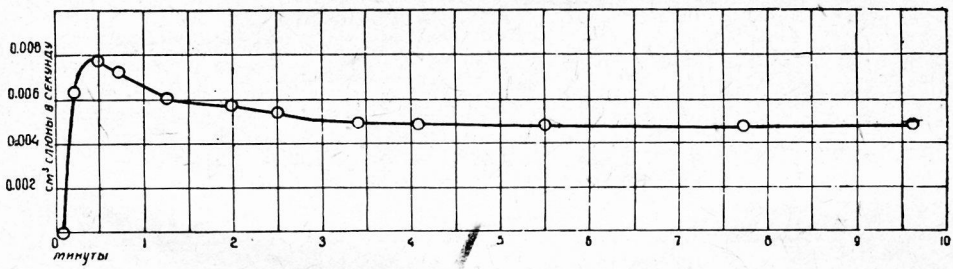


Рис. 6. Опыт № 11. 2 апреля 1931 г. Собака. Децеребрация. Расстояние катушек 18 *см*. Раздражение индукционными размыкательными ударами с ритмом 2,2 удара в секунду.

креция может оставаться постоянной, и, наконец, следует длинный период постепенного уменьшения секреции. При более редких ритмах убывание скорости секреции идет медленнее. В одном опыте (рис. 6) при ритме 2,2 удара в секунду мы имели практически неуменьшающуюся секрецию в продолжение 10 минут. Так как мы применяли обыкновенные серебряные электроды, то возможно, что при частых ритмах, от 10 до 20 в секунду, и длительном раздражении — от 5 до 20 минут, на результат оказывала влияние поляризация электродов. Наши данные нуждаются в проверке с применением более тщательной методики.

Если в тот период, когда при данном ритме раздражения устанавливается практически постоянная скорость секреции, произвести в течение одной, двух секунд учащение ритма индукционных раздражений и затем вернуться к прежней частоте раздражения, то получается, как это и понятно, кратковременное ускорение секреции. Получающиеся при этом записи значительно напоминают то неравномерное слюноотделение, которое часто наблюдается в работах по условным рефлексам. Учащение ритма в течение 1-2 сек. на фоне постоянного раздражения с правильными интервалами фактически означает применение дополнительных, быстро следующих друг за другом индукционных ударов. Это вполне соответствует опытам с применением коротких индукционных раздражений, с той разницей, что теперь эти раз-

дражения адресуются к железе, находящейся в деятельном состоянии, дающей слюноотделение с некоторой постоянной скоростью. Ускорение секреции в ответ на дополнительные индукционные удары протекает с большой закономерностью. Происходит совершенно правильное суммирование постоянного слюноотделения с тем слюноотделением, которое вызвано дополнительным раздражением. Вычерчивая кривые, мы имеем здесь крутой подъем скорости секреции с последующим

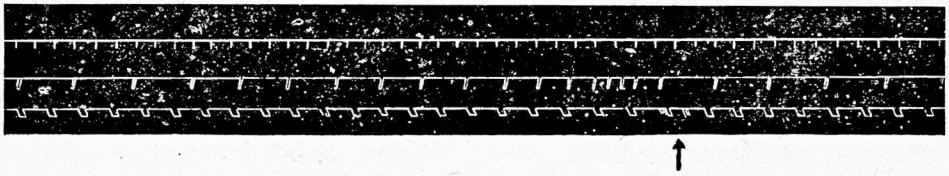


Рис. 7. Опыт № 7. 8 марта 1931 г. Собака. Перерезка спинного мозга. Оба блуждающих нерва на шее перерезаны. Раздражение индукционными ударами с частотой 0,63 удара в секунду. Расстояние катушек 17 *см*. Верхняя строка — момент нанесения раздражения. Средняя строка — регистрация слюноотделения; отмечаются каждые 0,00625 *см* слюны. Нижняя строка — время в секундах. Стрелка сверху указывает момент нанесения пяти дополнительных индукционных раздражений.

правильным уменьшением, в точности соответствующий кривым скорости при коротких раздражениях индукционным током (ср. рис. 8 и рис. 3).

Приводим примеры подлинных записей (рис. 7) и соответствующей кривой скорости секреции (рис. 8).

Обсуждение результатов

Полученные нами данные относятся к деятельности подчелюстной

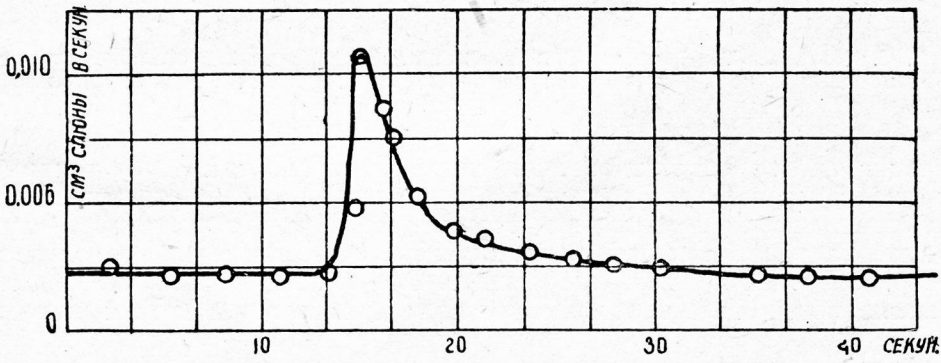


Рис. 8. Кривая скорости секреции, вычерченная на основании записи рис. 7. По оси абсцисс время в секундах, по оси ординат количество слюны в $см^3$.

слюнной железы. В настоящее время в работах по условным рефлексам регистрируется исключительно секреция околоушной слюнной железы. Однако, прежние работы по условным рефлексам, когда следили одновременно за слюноотделением как слизистых желез, так и околоушной, показывают, что принципиальной разницы в деятельности этих желез при условных рефлексах не имеется. Точно также нет существенной разницы в деятельности этих желез и при безусловном слюноотделении, если интересоваться только количественной стороной секреции и брать те соотношения, которые имеются между силой определенного раздражителя и величиной секреторного эффекта. Таким

образом, мы имеем известное право уже сейчас обсуждать наши опыты с точки зрения их интереса для работ по условным рефлексам.

Первый факт, — это значительный период секреторного последействия в ответ на короткое раздражение. Деятельность слюнной железы, вызванная раздражением в течение 0,1—0,2 сек., продолжается очень долго, до одной минуты и больше. Можно поэтому думать, что и кратковременные импульсы, идущие из центральной нервной системы, будут давать длительную, постепенно затухающую секрецию. Такая секреция часто наблюдается при условном слюноотделении, в особенности при действии тормозных условных раздражителей. Очевидно, в этом случае, дело идет лишь об очень кратковременном потоке импульсов, притекающих к эффекторному центру слюнной железы. Мы думаем, что сравнение кривых условного слюноотделения с полученными нами в настоящей работе кривыми представит несомненный интерес, в особенности в связи с работой Купалова и Лукова, выдвигающей вопрос о функционировании коры полушарий в форме коротких разрядов импульсов.

Далее, наши данные подтверждают то представление, которое принимается в настоящее время, что ровно протекающая секреция указывает на регулярный непрерывный поток импульсов, притекающих к слюнной железе, и что ускорение секреции зависит от увеличения числа нервных разрядов, а замедление — от уменьшения. В случае замедления условной секреции, по анализу хода этого замедления, повидимому, можно будет сказать, идет ли дело об уменьшении числа приходящих импульсов, или об их прекращении. Для этого дает основание закономерно и всегда одинаково протекающее затухание секреции как после коротких индукционных раздражений, так и после длительного раздражения секреторного нерва.

Результаты, полученные нами при применении индукционных раздражений через правильные промежутки времени в 4—8 сек., также представляют интерес. Секреция слюны при таких повторных раздражениях протекает с резкими волнообразными изменениями скорости. Причину этих изменений скорости следует прежде всего искать в том, что число индукционных ударов в каждую серию раздражений не вполне одинаково. Если раздражение длится в течение 0,1 сек. с частотой прерываний 50 в секунду, то, принимая во внимание некоторую неточность приборов, число индукционных ударов, прикладываемых к нерву, может колебаться от 8 до 11, а быть может даже и в больших пределах. Таким образом, двух или трех дополнительных одиночных ударов достаточно, чтобы вызвать значительный сдвиг в скорости слюноотделения. Условная секреция очень часто протекает волнообразно. Можно с полным правом считать, что в этом случае дело идет о периодических группах нервных импульсов, приходящих к слюнной железе. Мы видим, что правильная волнообразность с равными подъемами может иметь место только в том случае, если число нервных импульсов в каждой группе будет совершенно одинаково. Было бы излишней претензией ждать такой машинообразности от нервных центров, заведующих деятельностью слюнной железы, тем более, что для этого в отношении такой реакции, какой является слюнная, нельзя найти и достаточного биологического смысла. Но тогда мы легко будем иметь такое положение, когда нервные центры практически будут функционировать одинаково, в то время как секреция слюны может значительно варьировать. Это может быть в особенности тогда, когда при условной секреции вмешивается процесс торможения, нарушая равномерное поступление нервных импульсов к слюнной железе.

Все вышеизложенное показывает, насколько важно знание подробностей механизма деятельности слюнной железы при изучении условных рефлексов с помощью слюнной методики. Большие преимущества секреторного компонента условной пищевой реакции, как показателя деятельности коры полушарий, несомненны и исторически оправданы. Однако, инертность органа, деятельность которого мы регистрируем, естественно ограничивает наши возможности. Расширить их благодаря более детальному знакомству с условиями функционирования слюнной железы является заслуживающей внимания задачей.

Выводы

1. Раздражения индукционным током n. chordae tympani продолжительностью от 0,05 до 0,1 сек. вызывают секрецию подчелюстной слюнной железы, длящуюся в течение минуты, а иногда и дольше. Кривые секреции имеют форму экспоненциальных кривых. Скорость секреции после скрытого периода различной продолжительности сначала быстро возрастает, а затем правильно убывает до нуля.

2. Длительные раздражения индукционным током или одиночными размыкательными индукционными ударами дают после начального периода нарастания практически ровную секрецию, которая уменьшается очень медленно. При медленных ритмах раздражения секреция может протекать на ровных цифрах в течение 10 минут и больше.

3. При повторных раздражениях индукционным током в течение 0,1—0,2 сек., с интервалами в 4—8 сек. секреция протекает волнообразно.

4. Результаты работы подвергнуты обсуждению с точки зрения их интереса для физиологии условных рефлексов.

Поступило в редакцию
5 января 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Babkin B. P. Amer. Journ. of Physiol. V. 81, 143, 1927. — 2. Heidenhain R. Studien des physiol. Inst. zu Breslau. H. 4, S. 89. 1868. — 3. Купалов П. С. и Луков Б. Н. Архив Биол. Наук. т. 33, 1934. — 4. Parkinson I. L. Journ. of Scient. Instruments V. III, 303, 1926.

SECRETION OF THE SUBMAXILLARY SALIVARY GLAND UNDER VARIOUS STIMULATIONS OF THE CEREBRAL NERVE BY INDUCTION CURRENT

By *P. S. Kupalov* and *G. V. Skipin*

From the Physiological Department of the State Institute for Experimental Medicine and Physiological Laboratory of the First Leningrad Medical Institute. (In charge of professor P. S. Kupalov

In studying the higher nervous activity with the method of food conditioned reflexes, the conclusions drawn, are based on the analysis of conditional salivation.

With the view of obtaining the full value of the data on secretory reaction, it is necessary to possess detailed knowledge of the course which the secretion of saliary gland developes under various conditions.

Hence, the present paper deals with the study of salivary gland activity under different stimulations, and with the analysis of salivary secretion curves.

Essentially the results of the present investigation are as follows:

Stimulation of the n. chordae tympani by an induction current varying from 0,05 to 1,0 sec. excites a secretion of the submaxillary salivary gland, lasting for a minute and sometimes even more.

The secretion kurves are exponential in form. Following a latent period of various duration the rate of secretion first increases rapidly, and then decreases gradually to nought.

Prolonged stimulations by an induction current or by series of single stocks produce, after an initial period of increase, a practically uniform secretion which decreases gradually.

Slow rhythms of stimulations cause secretion to show unvarying figures within ten minutes and more.

Repeated stimulations, by means of an induction current lasting from 0,1 to 0,2 seconds with intervals of from 4 to 8 seconds, show an undulated secretion curve.

The results obtained have been discussed from the point of view of the interest they present in connection with the physiology of conditional reflexes.

О ВЛИЯНИИ РАЗДРАЖЕНИЯ СИМПАТИКУСА НА ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ [1]

В. Борсук, Н. Вержбинская, Е. Крепс, Н. Михельсон и *В. Стрельцов*

Из кафедры физиологии Военно-медицинской академии (начальник кафедры — проф. Л. А. Орбели)

В работе (1), опубликованной двумя из нас в 1928 г., было показано, что буферные свойства Рингеровского раствора после перфузии его через сосуды мышцы задней конечности лягушки изменяются под влиянием воздействий на симпатическую иннервацию конечности. Характер кривых потенциометрического титрования перфузионной жидкости позволил сделать выводы, что исключение симпатической иннервации путем перерезки и дегенерации или путем эрготаминного отравления повышает выход веществ (в том числе молочной кислоты и фосфатов) в сосудистое русло. Наоборот, раздражение симпатических волокон ограничивает выход буферных веществ из мышцы.

Увеличение или уменьшение выхода лактатов, фосфатов и других веществ в перфузионную жидкость может иметь причиной или увеличение и уменьшение их концентрации внутри мышцы, или изменение проницаемости мышечных и сосудистых мембран, или, наконец, совокупность обоих этих моментов. Для дальнейшего анализа полученных фактов надо было перейти к прямому химическому и физико-химическому исследованию мышечного вещества, дабы установить, что следует отнести за счет химических изменений в мышечных волокнах и что за счет изменения процессов обмена между мышечной тканью и капиллярами.

Прямое изучение влияния симпатической иннервации на химические процессы в мышце естественно является одним из участков того систематического и глубокого исследования, которое направлено к анализу адаптационной роли симпатической нервной системы и которое таким широким фронтом и с таким успехом ведется в лабораториях профессора Л. А. Орбели.

Настоящая работа была проделана в течение 1928—30 гг. и охватывает более сотни опытов по влиянию симпатической иннервации на химические изменения в мышце. Так как по ходу работы методика опытов подвергалась изменениям, совершенствовалась как в своей экспериментально-физиологической, так и в аналитической химической части, то мы ограничимся изложением методики и рассмотрением результатов только последней серии, охватывающей 49 экспериментов. Эта серия однотипных опытов, относящихся к 1929/30 г., дает результаты, не противоречащие результатам всей предшествующей работы, но материал этой серии представлен в более полной и чистой форме.

[1] Доложено в Лнгр. о-ве физиологов им. Сеченова 28 июня 1930 г.

Методика опытов. Для опытов шли осенние и зимние лягушки (R. temporaria), преимущественно крупные самцы. Приготовление препарата велось следующим образом. Животное быстро обезглавливалось, снималась кожа и удалялись передняя стенка живота и внутренности. Препарат помещался в особую ванночку из парафина и прочно фиксировался булавками. На одной конечности перерезалось Ахиллово сухожилие и соединялось ниткой с изометрическим рычагом. Весь plexus lumbo-sacralis на этой же стороне укладывался на платиновые электроды. При раздражении его вся мускулатура этой лапки, будучи фиксированной, работала в условиях изометрии. Запись изометрической работы напряжения икроножной мышцы давала оценку работы всей мускулатуры конечности и позволяла производить сравнение величины работы в отдельных опытах в относительных величинах. В качестве раздражителя мы применяли раздражение индукционным током от вторичной спирали, т. е. тетаническое раздражение. Раздражение продолжалось определенное время, обычно 12-15 секунд, и на высоте тетануса препарат быстро фиксировался жидким воздухом. Величина работы измерялась площадью миограммы (напряжение × время), что при работе мышцы в виде сплошного тетануса могло быть сделано достаточно легко и точно. Вторая конечность оставалась покойной и служила для получения „покойного" фона.

Раздражение симпатикуса производилось никотином. В опытах с раздражением симпатикуса за 1 минуту до начала раздражения двигательных нервов на узлы симпатической цепочки одной стороны накладывалась ватка, смоченная 0,25% раствором никотина, которая продолжала лежать и в течение двигательного раздражения конечности этой стороны.

Непосредственно перед окончанием двигательного раздражения, на высоте тетануса, весь препарат (обе лапки) быстро заливался обильной струей жидкого воздуха, для того чтобы фиксировать химическое состояние мышц. В сильно замороженном состоянии мышцы бедра отделялись от бедренной кости, что не трудно, так как при сильном и быстром замораживании мускулатура бедра дает продольные трещины, и вместе с икроножной мышцей мелко растирались в замороженной ступке, при приливании время от времени небольших порций жидкого воздуха. Навески замороженного мышечного порошка брались для определения молочной кислоты, „свободного" сахара, общих углеводов, фосфорных соединений и для потенциометрического титрования.

Для молочной кислоты и для фосфорных соединений мышцы навеска мышечного порошка бросалась в колбочку с охлажденной 5% трихлоруксусной кислотой. Колбочка с кислотой предварительно взвешивалась на аналитических весах. По приросту веса устанавливалась величина навески. Добавлялось 5% трихлоруксусной кислоты до получения соотношения 1 *г* мышцы на 20 *см*³ трихлоруксусной кислоты. Экстрагирование молочной кислоты и фосфатов производилось в течение 10 минут в шюттель-аппарате, причем для замедления гликолиза и распада фосфорных соединений шюттель-аппарат загружался снегом, в который и закапывались колбочки. Короткое, одноминутное центрифугирование ускоряло фильтрование, которое делалось также на холоду, через быстро фильтрующий фильтр Шлейхер и Шюлля (Schwarzband).

Часть безбелкового трихлоруксуснокислого фильтрата шла на определение молочной кислоты. Эти порции подвергались обычной обработке для осаждения углеводов по van Slyke — раствором $CuSO_4$ и сухим $Ca(OH)_2$ в слабо щелочной среде. Определение молочной кислоты велось по Clausen'y — окисление кислым перманганатом до ацетальдегида, связывание последнего бисульфитом, иодометрическое определение связанного бисульфита. Мы пользовались техникой, предложенной Friedemann, Cotonio и Schäffer. Каждый анализ шел параллельно на двух приборах.

Другая часть кислого фильтрата шла на определение фосфора. Фосфорные соединения определялись по методу предложенному Eggleton (1929). Трихлоруксуснокислый фильтрат быстро, при низкой температуре, нейтрализовался сухим мелко истолченным $Ba(OH)_2$ до слабо-развитого окрашивания на фенолфталеин и оставался стоять в центрифужной пробирке 30 минут. За это время фосфорные соединения, дающие нерастворимые бариевые соли, выделялись в виде осадка. До нейтрализации фильтрата надо действовать быстро и при охлаждении, так как в кислой среде фосфаген весьма нестоек, теперь же можно дальше не торопиться.

Центрифугированием прозрачная жидкость отделялась от осадка, осадок промывался двумя *см*³ 5% трихлоруксуснокислого бария, снова центрифугировался. Промывная жидкость присоединялась к прозрачной жидкости — фракция А, объем которой доводился до определенной величины.

Осадок растворялся в 1-2 каплях 8 *n* соляной кислоты и доводился до объема 15 *см*³ — фракция В. Фракция А содержит фосфаген и те фосфорные эстеры, которые дают растворимые бариевые соли, например гексозо-монофосфат. Фракция В содержит свободный ортофосфат и аденило-пирофосфат (аденозинотрифосфат).

Фракция А разделялась на две фракции: A_1 и A_2. Порция A_1 служила для определения креатино-фосфата. К порции A_2 в мерной колбочке, емкостью в 25 *см*³, прибавлялось 4 *см*³ 2,5% молибденовокислого аммония в 5 *n* серной кислоте и оставлялось стоять на час. В этих условиях фосфаген быстро распадается на ортофосфат и креатин. Через час добавлялось 2 *см*³ раствора эйконогена, приготовленного согласно указаниям

Fiske и Subbarow (1929), объем доводился до черты, осадок сернокислого бария отделялся центрифугированием и в прозрачном растворе фосфор определялся в колориметре Дюбоска.

Порция A_2 сжигалась для определения всего фосфора фракции А. Сжигание производилось по Эггльтону: 5 *см*³ раствора + 2 *см*³ 5.5 n H_2SO_4 выпаривалось почти досуха на песчаной бане. Прибавлялась 1 капля перекиси водорода, осторожно нагревалось еще несколько минут. Затем добавлялось 10—15 *см*³ воды, энергично кипятилось несколько минут для разрушения персульфатов, охлаждалось, прибавлялись прочие реактивы (молибдат, эйконоген): объем доводился до 25 *см*, центрифугировалось, и производилось колориметрирование. A_2 минус A_1 дает содержание растворимых фосфорных эстеров во фракции А.

Фракция В делилась на три порции B_1, B_2, и B_3. Порция B_1 определялась без дальнейшей обработки и давала свободный предсуществующий ортофосфат. Порция B_2 давала кроме того легко гидролизуемый, легко отщепляющийся фосфат, например, пирофосфат, который, повидимому, связан в мышце с адениловой кислотой. Пирофосфат определяется по Lohmann'у (1928) — порция B_2 нагревалась в n HCl в течение 7 минут на кипящей водяной бане. $B_2 - B_1$ дает содержание пирофосфата.

Наконец сжиганием третей порции (В) мы получаем весь фосфор фракции В. B_3 минус B_2 дает количество трудно гидролизуемого фосфора, например, фосфор адениловой кислоты (третий фосфорный атом аденозинотрифосфорной кислоты).

На методике определения свободного сахара и общих углеводов мы тут не будем останавливаться, так как результатов этих определений мы в этой статье касаться не будем.

Методика измерения буферных свойств мышцы была следующая. 0,1 *г* замороженного мышечного порошка помещалась в 5 *см*³ охлажденной до 0° дестиллированной воды и в течение 5 минут производилось при стоянии в снегу помешивание стеклянной палочкой. Затем смесь выливалась в сосудик для потенциометрического титрования, и pH измерялось хингидронным способом. Непосредственно вслед за этим начиналось титрование. Кислота (0,75n HCl) прибавлялась порциями по 0,1 *см*³. Всего прибавлялось 12 порций т. е. 1,2 *см*³. Каждое прибавление кислоты сопровождалось 30-секундным продуванием пузырьков воздуха через жидкость, что вело к равномерному перемешиванию жидкости и уносило избыток свободной угольной кислоты. Тотчас после этого измерялась величина потенциала.

Пока производилось титрование одной порции (от покойной мышцы), вторая дожидалась своей очереди в замороженном охладительной смесью состоянии, без добавления хингидрона. На потенциометрическое титрование одной порции требовалось около 40 минут. Стояние в течении этого срока, даже при температуре ниже 0°, вело к некоторому сдвигу pH в кислую сторону. Таким образом титрование второй порции, — а второй титровалась всегда „рабочая“ порция — начиналось при несколько более кислой реакции, чем было бы при немедленном титровании. Всего поставлено 20 опытов по изучению буферных свойств мышцы.

Результаты работы. Как известно, симпатические эффекты на скелетную мускулатуру лучше всего получаются, если предварительно привести мышцу в гиподинамическое состояние, например в состояние утомления. В наших условиях опыта, где целью было уловить химические изменения в работающей мышце, наступающие под влиянием раздражения симпатикуса, нельзя было длительным раздражением доводить мышцу до состояния утомления, так как такое утомление вызывало бы в ней столь сильные химические сдвиги, что в них утонули бы, по всей вероятности, те незначительные по своему объему (по сравнению с влиянием двигательного раздражения) влияния, которые могли вызываться раздражением симпатикуса. Далее, нашей целью было также сопоставить химические изменения в мышце с величиной произведенной работы и проследить влияние симпатикуса на это соотношение. Для этого надо было иметь форму работы, легко поддающуюся количественному учету. Такой формой был одиночный сплошной изометрический тетанус.

В каждом опыте одна мышца оставалась покойной, другая подвергалась двигательному раздражению. Так как размеры лягушек, и следовательно длина мышц, были в серии опытов без симпатического раздражения (1 серия) и в серии с раздражением симпатикуса (2 серия) в среднем одинаковы — опыты обычно чередовались, то величиной, которую интересно было сопоставлять с размером химических пре-

вращений в мышце, было произведение из напряжения на время, другими словами площадь миограммы.

Величина работы. Если мы сравним величину работы в опытах 1 и 2 серии, то увидим, что она колеблется от опыта к опыту, но какой-нибудь заметной разницы между опытами 1 и 2 серии обнаружить не удается (табл. 1).

В среднем величина работы в опытах 1 серии несколько выше, чем величина работы в опытах 2 серии — относительные величины 26 и 23,4, но этой разнице не следует придавать значения, так как колебания в пределах каждой серии много выше этой разницы. Если взять отдельно последнюю доставленную партию лягушек, на которых поставлены последние 14 опытов, то средняя величина работы и для 1 и для 2 серии измеряется величиной 34. Итак, раздражение узлов симпатической цепочки за несколько минут до и во время двигательного раздражения в наших условиях опыта не оказывало влияния на величину произведенной работы.

ТАБЛИЦА 1

I серия — без раздражения симпат.					II серия — с раздражен. симпатикуса				
№ опыта	Величина работы	d молочн. кислоты мг/г	d мол. к. / работа	d pH	№ опыта	Величина работы	d молочн. к-ты мг/г	d мол. к. / работа	d pH
72	18 · 0	0 · 20	0 · 10	— 0 · 15	76	15 · 0	0 · 46	3 · 00	+ 0 · 03
73	46 · 0	0 · 60	1 · 30	—	79	21 · 0	0 · 20	0 · 95	— 0 · 12
74	25 · 0	0 · 46	1 · 84	— 0 · 22	80	20 · 0	0 · 60	3 · 00	— 0 · 15
75	42 · 0	0 · 77	1 · 80	— 0 · 14	82	17 · 0	1 · 50	8 · 81	— 0 · 44
77	14 · 0	0 · 80	5 · 80	— 0 · 29	84	18 · 0	0 · 24	1 · 32	— 0 · 10
78	15 · 0	0 · 45	3 · 00	— 0 · 12	88	5 · 5	0 · 06	1 · 10	— 0 · 07
81	17 · 0	0 · 31	1 · 82	— 0 · 14	90	17 · 0	0 · 40	2 · 35	— 0 · 04
83	9 · 0	0 · 36	4 · 00	— 0 · 08	92	9 · 8	0 · 49	5 · 00	0 · 00
85	20 · 0	0 · 17	0 · 85	— 0 · 22	94	8 · 2	0 · 83	10 · 00	— 0 · 34
89	19 · 6	1 · 04	5 · 30	—	95	25 · 5	0 · 80	3 · 10	— 0 · 21
91	25 · 3	0 · 42	1 · 70	— 0 · 22	96	15 · 1	0 · 78	5 · 20	—
93	24 · 2	0 · 45	1 · 88	+ 0 · 06	97	20 · 0	0 · 48	2 · 40	— 0 · 07
98	23 · 0	0 · 40	1 · 70	— 0 · 12	100	22 · 3	0 · 43	1 · 90	+ 0 · 16
102	35 · 0	0 · 43	1 · 20	— 0 · 13	101	24 · 2	0 · 31	1 · 28	+ 0 · 03
103	27 · 0	0 · 60	2 · 50	— 0 · 29	104	33 · 1	0 · 18	0 · 54	+ 0 · 02
105	50 · 7	0 · 67	1 · 30	— 0 · 15	106	61 · 0	0 · 87	1 · 40	— 0 · 45
108	33 · 0	0 · 49	1 · 50	— 0 · 19	107	57 · 4	0 · 36	0 · 61	— 0 · 37
Среднее	26 · 0	0 · 51	2 · 26	— 0 · 16	Среднее	23 · 0	0 · 53	3 · 05	— 0 · 13

Молочная кислота. Среднее содержание молочной кислоты в покойных мышцах для обеих серий одинаково. Для сравнения 1 и 2 серии с точки зрения влияния раздражения симпатикуса на накопление молочной кислоты во время деятельности мышцы, мы берем разницу (d) содержания молочной кислоты в покойной и „рабочей" мышцах для каждого опыта. На табл. 1 даны величины d молочной кислоты в отдельных опытах. Среднее d молочной кислоты равняется для 1 серии 0,51, для 2 серии — 0,53. Таким образом, судя по средним величинам для всей серии, разницы в накоплении молочной кислоты под влиянием раздражения симпатикуса обнаружить не удалось.

Единственное, что можно заметить, — это большие размахи в накоплении молочной кислоты в опытах симпатической серии. В 1 серии из рамок молочной кислоты 0,30 — 0,80 *мг* на 1 *г* мышцы выходят

только 2 опыта (№№ 85 и 89), во 2 серии семь опытов (№№ 79, 84, 88, 82, 94, 104 и 106).

Отношение d молочной кислоты к произведенной работе почти одинаково в обеих сериях. Средние величины равны: для 1 серии — 2,2, для симпатической серии — 3,0. По сравнению с колебаниями между отдельными опытами эта разница едва ли что-либо говорит. Несколько более высокая средняя цифра для 2 серии происходит от того, что в этой серии среднее накопление молочной кислоты выше, а средняя величина работы несколько ниже, чем в 1 серии. Такие же отношения были получены в опытах первого периода работы.

Таким образом и абсолютная величина накопления молочной кислоты и величина эта, отнесенная к единице произведенной работы, не показали в наших опытах сколько-нибудь значительного изменения под влиянием раздражения симпатической системы.

Влияние на pH. Так как молочная кислота является, несомненно, самым мощным фактором, влияющим на концентрацию водородных ионов в мышце (при длительности работы, превышающей несколько секунд), то, пожалуй, сейчас будет уместно остановиться на сдвигах pH, наблюдавшихся в обеих сериях опытов. Для сравнения опять берется разница в pH между покойной и работающей мышцами — d pH. Работающая мышца, как правило, кислее покойной. Из описания методики нашей работы ясно, что наша величина pH — есть pH суспензии мышечного порошка в дестиллированной воде, суспензии, приготовленной при строго определенных стандартных условиях. Таблица 1 дает как величину d pH для каждого опыта, так и средние d pH для 1 и 2 серий. Из таблицы мы видим, что эти средние величины равны 0,16 pH в I серии и 0,13 pH во II серии — величины очень близкие между собой. Разница в средних pH незначительна по сравнению с индивидуальными колебаниями отдельных опытов и, пожалуй, не заслуживает внимания.

Материал по pH представляет интерес в другом отношении. В первой серии колебания pH совершаются в довольно узких пределах, и всегда наблюдается сдвиг в кислую сторону после работы (исключение составляет 1 опыт № 93). Все d pH в 17 опытах этой серии укладываются в узкие рамки: d pH в результате работы больше 0,08 и меньше 0,29.

Во второй серии, наоборот, большинство опытов лежит вовсе вне этих рамок. Из 17 опытов второй серии в 4 опытах (№№ 82, 94, 106, 107) d pH $>$ 0,29. В 8 опытах d pH меньше 0,08 (№№ 76, 88, 90, 92, 97, 100, 101, 104) и только в 5 опытах разница pH лежит в тех границах, которые являются предельными для 1 серии.

Далее, в 1 серии только один опыт не дал сдвига pH в кислую сторону по сравнению с покойной мышцей. Во второй серии в 5 опытах pH осталось или без изменения (№ 92), или даже сдвинулось в щелочную сторону (№№ 76, 100, 101, 104). Таким образом, мы можем констатировать, что во 2 серии, несмотря на одинаковое с 1 серией накопление молочной кислоты, сдвиги pH обычно заметно меньше, чем в 1 серии, иногда же значительно больше. Забуференность мышцы под влиянием раздражения симпатической иннервации повышена, или наоборот, может быть снижена. К этому вопросу мы еще вернемся при обсуждении кривых потенциометрического титрования мышцы.

Фосфорные соединения мышцы. Огромное значение фосфорных соединений в химической динамике мышечной дея-

тельности общеизвестно. Мы еще, однако, далеко не знаем всех форм, в которых фосфор встречается в мышечной ткани, и еще менее знаем функциональное значение всех этих фосфорных соединений.

Нами велось исследование только над кислоторастворимым фосфором, над теми соединениями, которые переходят из мышцы в экстракт трихлоруксусной кислоты. В этом экстракте определялись 5 фракций: 1) ортофосфат, 2) фосфаген, 3) пирофосфат, 4) устойчивая фракция, дающая растворимую бариевую соль и не распадающаяся в кислом молибдате — гексозомонофосфат и 5) устойчивая фракция, дающая нерастворимую бариевую соль и не распадающаяся при кипячении 7 минут в n HCl — адениловая фракция.

В наших опытах, как и у большинства других авторов, только фосфаген и ортофосфат давали вполне определенное постоянное изменение в связи с деятельностью мышцы: фосфаген уменьшался и ортофосфат нарастал. Поведение остальных фракций не отличалось таким постоянством и давало колебания в ту и в другую сторону.

В покойных порциях обеих серий содержание фосфорных соединений дает естественное совпадение. Рассмотрим, каковы изменения в концентрации P в отдельных опытах. Экспериментальные данные приведены в табл. 2. Цифры выражают разницу между покойной и рабочей порциями в *мг* P на грамм мышцы. Знак + означает прирост в рабочей порции, знак — уменьшение.

ТАБЛИЦА 2

I серия — без раздражения симпатикуса						II серия — с раздражением симпатикуса					
№ опыта	Фосфаген	Ортофосфат	Пирофосфат	Гексозофосфат	Аденилфосфат	№ опыта	Фосфаген	Ортофосфат	Пирофосфат	Гексозофосфат	Аденилфосфат
73	—0·14	—0·01	—	—	—	76	—0·14	+0·08	+0·03	—0·05	—0·11
74	—0·08	0·0	—	—0·03	—	79	0·0	0·0	0·0	+0·04	0·0
75	—0·34	+0·12	—	—	—	80	—0·15	+0·29	+0·27	—0·04	—0·17
77	—0·08	+0·17	—0·04	—0·07	0·0	82	—0·10	—0·01	+0·12	0·0	—0·08
78	—0·21	+0·18	—0·06	—0·09	+0·03	84	—0·17	+0·25	+0·01	—0·23	—0·03
81	—0·23	0·0	+0·06	+0·02	—0·06	88	—0·06	+0·20	+0·04	—0·03	—0·31
83	—0·14	—0·04	+0·09	+0·03	+0·01	90	—0·22	—0·04	—0·18	—0·09	+0·10
85	—0·18	+0·16	—0·10	0·0	+0·17	92	—0·20	+0·03	—0·03	+0·12	+0·04
87	—0·07	+0·23	—	—	—	94	—0·23	+0·12	—0·02	+0·12	+0·05
89	—0·18	+0·23	—0·05	—0·04	+0·09	95	—0·15	+0·07	+0·16	+0·01	+0·01
91	—0·31	+0·12	—0·07	+0·26	—0·05	96	—0·21	+0·19	—0·41	+0·04	—0·13
93	—0·29	+0·25	—0·03	+0·17	—0·02	97	—0·26	—	—0·07	+0·14	+0·08
98	—0·25	+0·41	—0·04	+0·06	—0·10	99	—0·10	+0·11	0·0	0·0	—0·06
102	—0·26	+0·24	—0·04	—0·14	0·0	100	—0·18	+0·21	—0·04	+0·06	—0·02
103	—0·21	+0·22	—0·01	+0·11	0·0	104	—0·24	+0·20	—0·07	—0·08	—0·09
105	—0·28	+0·16	—0·01	—0·07	+0·10	106	—0·17	+0·17	—0·10	—0·12	+0·15
108	—0·08	+0·09	0·0	+0·01	—0·10	107	—0·19	+0·28	—0·10	+0·07	+0·05
Среднее	—0·19	+0·15	—0·02	+0·016	+0·054	Среднее	—0·16	+0·14	—0·02	+0·03	—0·03

Фосфаген, как мы уже указывали, во всех опытах уменьшен после работы. Колебания d-фосфагена в 1 и во 2 сериях очень похожи, и средние величины d-креатинофосфата весьма близки — 0,188 *мг* P на *г* мышцы в 1 серии и 0,164 *мг* P во 2 серии. Таким образом в отношении распада фосфагена раздражение узлов симпатической цепочки не сказалось.

Ортофосфат, как правило, всегда увеличивается после работы. Мы знаем, что распад всех фосфорных соединений мышцы ведет к

освобождению ортофосфата и к увеличению этой фракции. В каждой серии есть, правда, по одному опыту, когда ортофосфорный фосфор оказался незначительно уменьшенным (№№ 83 и 90). Кривые d-ортофосфата для обеих серий очень похожи, и средние для них близки: в 1 серии ортофосфат нарастает на 0,147 *мг* Р на *г* мышцы, во 2 серии — на 0,137 *мг* Р на *г*. Таким образом и в отношении нарастания концентрации ортофосфата обе серии не отличаются.

В сущности неопределенной остается картина изменений гексозомонофосфорной и аденилловой фракций. В части опытов эти фракции возрастают, и другой — уменьшаются, иногда остаются без изменения. Влияние раздражения симпатикуса не позволяет себя обнаружить.

Более интересные результаты дает пирофосфорня фракция, т. е. фосфор, отщепляемый в виде двух молекул ортофосфата при 7' кипячения в n HCl по Ломанну. Предположительно отщепление происходит от аденило-пирофосфата.

На таблице видно, что в 1 серии пирофосфат дает обычно снижение после работы и только в двух опытах (№№ 81 и 83) обнаруживает повышение. Во 2 серии наблюдается много чаще повышение пирофосфата после работы: в 6 опытах пиро повышен и в 2 остается без изменения. Только в половине опытов пирофосфат снижен.

Далее, колебания пирофосфата в 1 серии более ограничены, т. е. d пирофосфата укладывается в более узкие рамки, чем во 2 серии. В первой серии изменение этой фракции не выходит из границ $\pm 0{\cdot}10$ *мг* Р на *г* мышцы. Во 2-ой серии из 17 опытов, в которых определялся пиро, только в 10 опытах колебания лежат внутри этих границ, в двух — на границе и в 5 опытах — выходят за их пределы.

Еще более существенное наблюдение можно сделать, сопоставляя одновременные изменения в содержании пиро- и ортофосфатов. В 1 серии никогда не наблюдается одновременное увеличение орто- и пиро. Всегда, если орто повышен, то пиро снижен. Если орто без изменения или снижен (что есть исключение), то пиро повышен (№№ 81 и 83). Наоборот, во 2 серии наблюдается в 6 опытах из 16, в коих определялись орто и пиро, одновременное увеличение или уменьшение и орто- и пирофосфата (опыты №№ 76, 80, 84, 88, 95 — увеличение и № 90 — уменьшение). Таким образом симпатические опыты отличаются от опытов без раздражения симпатикуса, во-первых, тем, что в них увеличение пирофосфорной фракции после работы встречается гораздо чаще, и, во-вторых, тем, что это образование пирофосфата может итти наряду и параллельно с накоплением свободного ортофосфата, происходящего из распада различных фосфорных соединений мышцы.

О кривых титрования мышцы

Потенциометрическое титрование мышечного вещества, взвешенного в измельченном состоянии в дестиллированной воде, производилось в 20 опытах. Из них 8 относятся к 1 серии, без раздражения симпатикуса, и 12 — ко 2-ой серии, с раздражением симпатикуса. Изучение буферных свойств мышцы, их изменение под влиянием работы и раздражения узлов симпатической цепочки дало результаты, не лишенные интереса.

Полученные кривые потенциометрического титрования были в общих своих чертах похожи одна на другую. Типичные кривые приведены на рис. 1 и 2.

По сравнению с кривыми титрования мышечной перфузионной жидкости (2) они отличаются более пологим ходом, отсутствием столь ясного

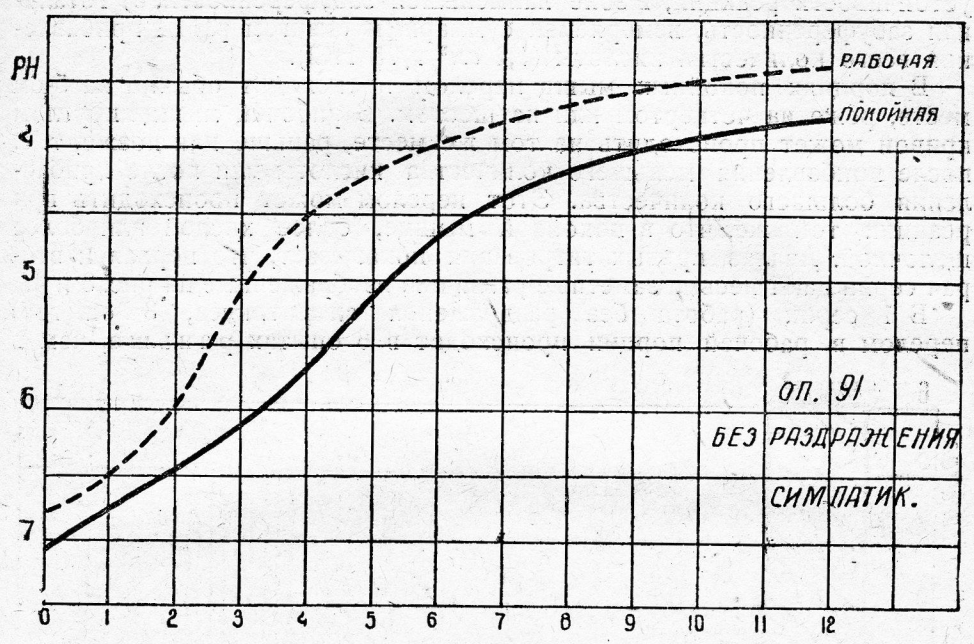


Рис. 1.

перегиба и общей большей забуференностью. Отсутствие ясного перелома говорит о большем количестве и разнообразии буферов.

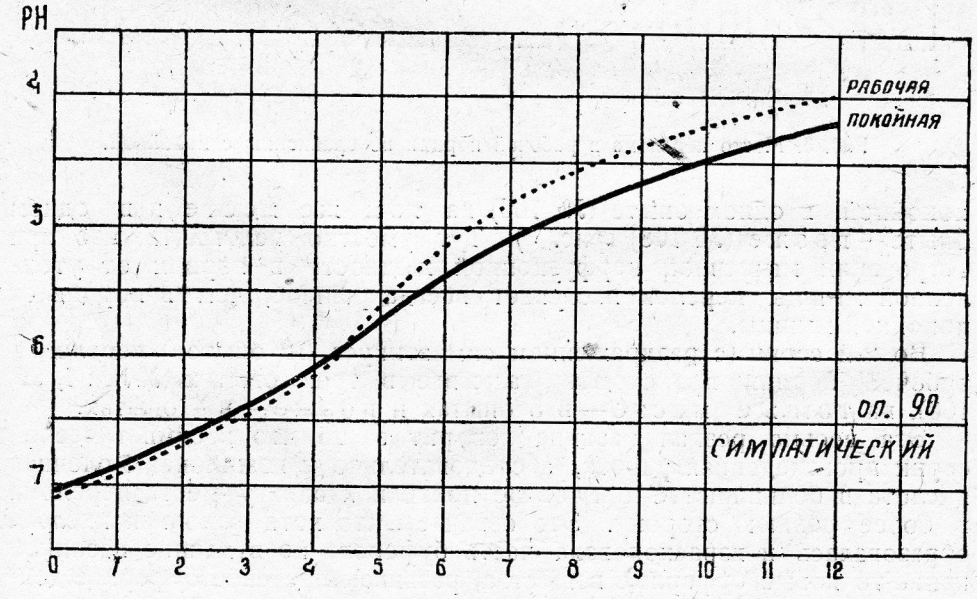


Рис. 2.

Для оценки материала применялись наши обычные критерии: 1) Место перелома т. е. место максимального сдвига pH, получившегося от прибавления очередной порции кислоты. Место перелома указывает, от

которой порции кислоты получился максимальный сдвиг pH. 2) pH места перелома, т. е. концентрация H-ионов в зоне минимальной устойчивости реакции, в зоне наименьшей забуференности. 3) Тотальная забуференность, измеряемая суммарным сдвигом pH от прибавления всего количества кислоты (1,2 *см*³ n/75 HCl).

В порциях покойных мышц перелом происходит обычно на 5-ом месте, реже на четвертом или на шестом. В рабочей мышце перелом кривой может происходить на том же месте, раньше или позже, т. е. после прибавления меньшего количества кислоты или после прибавления большего количества. Этот перелом может происходить при реакции той же, что в покойной мышце, более кислой или более щелочной. Анализ кривых титрования показывает, что первая и вторая серии дают весьма заметные различия, изображенные на рис. 3 и 4.

В 1 серии (работа без раздражения симпатикуса, 8 опытов) перелом в рабочей порции происходит в 6 опытах раньше, чем в

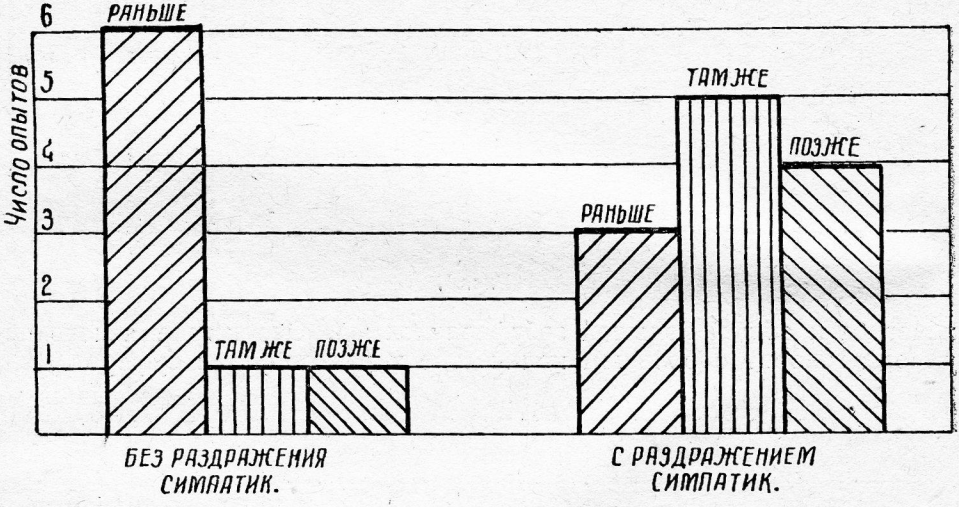


Рис. 3. Место перелома в рабочей порции по сравнению с покойной.

покойной, в одном опыте (№ 102) на том же месте и в одном опыте — позже (№ 108) (рис. 3). Тут уместно вспомнить, что при титровании мышечной перфузионной жидкости в порции от утомленной мышцы перелом наступает всегда раньше, чем в порции от покойной мышцы.

Во 2-й серии (с раздражением симпатикуса, 12 опытов) перелом в рабочей порции происходит раньше в трех опытах (№№ 94, 95, 106), на том же месте — в 5 опытах и позже — в 4 опытах.

Эта весьма резкая разница говорит за то, что в симпатической серии произведенная работа, а следовательно и возникшая молочная кислота в большинстве опытов не привели к сдвигу места перелома в более раннюю сторону. Это означает, что хотя молочная кислота образовалась и израсходовала часть буферов, но в мышце возникли какие-то новые буферные вещества, развивающие свое буферное действия в районе места перелома и не дающие ему сдвинуться в более раннюю сторону. Эти вещества должны иметь константу диссоциации бóльшую, чем фосфаты (2-я $K = 8 \cdot 8 \times 10^{-8}$) и угольная кислота ($K = 3{,}0 \times 10^{-7}$) и меньшую, чем молочная кислота ($K = 1{,}4 \times 10^{-4}$).

Еще больше материала дает pH места перелома. Перелом кривых

всегда происходит между pH 5 и pH 6. Но внутри пределов pH 5—6 наблюдаются существенные отличия между 1 и 2 сериями. Отмечая небольшую абсолютную величину (в единицах pH) колебаний, надо всегда помнить, что мы имеем дело с чрезвычайно забуференным материалом, в котором даже ничтожные сдвиги сигнализируют значительные изменения в химическом составе или физико-химических свойствах буферной смеси.

В 1 серии перелом в рабочей порции совершается при несколько более щелочной реакции, чем в покойной (5 опытов, см. рис. 4), или при несколько более кислой (3 опыта). Перелом при более щелочной реакции после работы, чем в покойной мышце, говорит за то, что

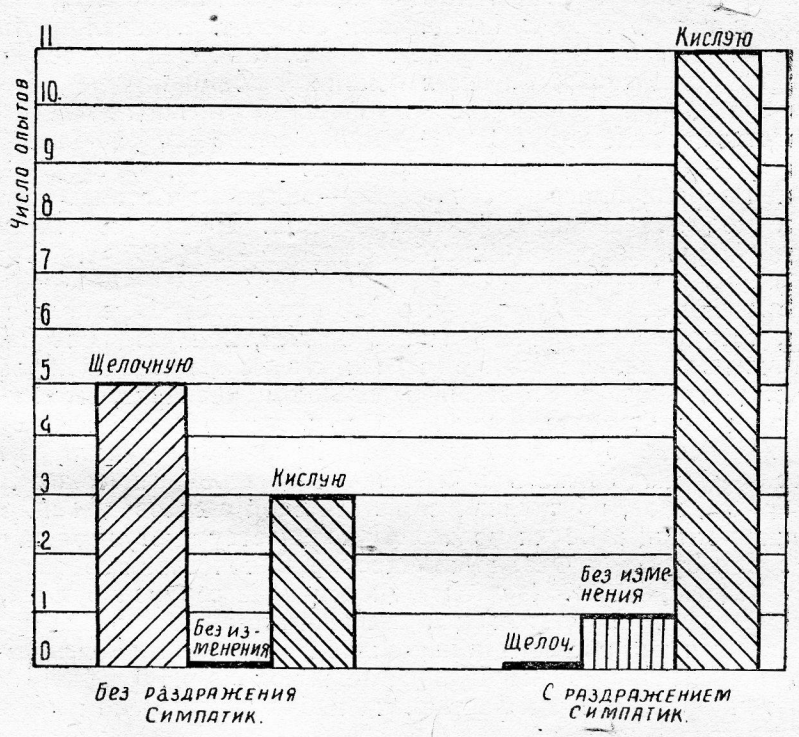


Рис. 4. pH места перелома сдвинуто в сторону.

буфера, действующие в щелочной зоне — ортофосфат, бикарбонат, белки, отчасти, истощены, а замены им достаточной нет.

Во 2-й серии во всех без исключения опытах (12) перелом в рабочей порции совершается при более кислой реакции, чем в покойной, или, в 1 случае, при той же реакции. Таким образом для симпатической серии характерны два момента: 1) перелом кривой совершается в рабочей мышце чаще после прибавления большего количества кислоты, чем в покойной мышце, и 2) перелом происходит при более кислой реакции. Это все говорит за накопление какого-то буфера, стабилизирующего реакцию в щелочной зоне наших кривых. Наоборот, в 1-й серии перелом в рабочей порции совершается, во-первых, раньше и, во-вторых, при более щелочной реакции, чем в покойной порции.

Если мы вспомним, что рабочая порция всегда титруется после

стояния, что во время стояния накопляется некоторое количество молочной кислоты, а прибавление молочной кислоты сдвигает место перелома в более раннюю сторону, то станет ясно, что выявление особенностей симпатической серии — запаздывание места перелома — поставлено в неблагоприятные условия.

Мы говорили, что из полученных нами данных по химическому составу мышц только пирофосфорная фракция позволила проследить влияние раздражения симпатических узлов. Интересно отметить, что единственный опыт в 1 серии, где при нарастании ортофосфата не наблюдалось уменьшение пирофосфата (опыт 108), т. е. опыт, который был бы обычен для симпатической серии, этот опыт при изучении буферных свойств оказался также единственным опытом, который вел себя и тут по типу симпатической серии, т. е. перелом кривой в рабочей порции совершался у него позже (после прибавления большего количества кислоты), чем в покойной порции.

Это совпадение результатов позволяет предполагать наличие причинной связи между ними. Синтез пирофосфатов или уменьшение гидролиза их, — другими словами, несколько большая концентрация их в рабочей порции симпатической серии — могла бы частично объяснить наблюдаемое изменение буферных свойств. Третья константа диссоциации пирофосфорной кислоты равна 2.9×10^{-7} по Abbot и Bray (4).

Но мы отнюдь не думаем, что все изменения буферных свойств мышцы, которые выступали в наших опытах, при раздражении узлов симпатической цепочки, можно свести к влиянию одних пирофосфатов. Концентрация пирофосфатов слишком невелика, чтобы среди смеси мощных буферов мышечного вещества обусловить наблюдавшееся изменение буферных свойств. Мы склонны думать, что главную причину надо искать в изменении физико-химических свойств белковых буферов, во влиянии симпатической иннервации на состояние белков мышцы. Белки по своему количеству выступают на первое место среди буферов. Физико-химические их константы соответствуют такому предположению. Константа диссоциации серумальбумина, которую Мейергоф принимает и для мышечных белков, равна 2×10^{-6}. Интересующая нас тут зона минимальной способности связывать кислоты для мышечного белка миозина лежит около pH 6 (Edsall 1930) (3), т. е. в той зоне, где мы фактически наблюдали перелом кривой забуференности.

Попутные наблюдения над осаждением белков, которые мы вели при определении углеводных фракций (на них мы в настоящем сообщении не останавливаемся) показывали, что скорость коагуляции и физические свойства осаждаемых белков заметно отличались в опытах с раздражением и без раздражения симпатикуса.

Подводя итоги работы по потенциометрическому титрованию, можно результаты сформулировать так. Потенциометрическое титрование показало, что раздражение симпатических узлов производит существенное влияние на буферные свойства мышцы. Это изменение буферных свойств — прежде всего увеличение забуференности именно в той зоне, которая является зоной физиологических колебаний pH в мышце, — может иметь само по себе физиологическое значение, являясь одним из компонентов симпатического эффекта на мышцу. Во-вторых, это изменение буферных свойств указывает, что под влиянием симпатического раздражения в мышце происходят химические сдвиги, какие-то вещества образуются за счет других или претерпевают какие-то химические изменения. Параллельные наблюдения над

некоторыми химическими соединениями, имеющими большое значение в химической динамике мышечной деятельности, как молочная кислота, углеводы, фосфаген, ортофосфат, аденило-пирофосфат и др., не позволили пока что установить точный химический смысл наблюдавшихся изменений в буферных свойствах. Мы предполагаем, что главную роль должно играть изменение в свойствах белков мышцы, кроме того очень возможно участие пирофосфатов.

В кривых потенциометрического титрования *перфузионной жидкости* не были заметны те особенности, которые отличают кривые титрования самой мышцы в опытах первой и второй серий. Это говорит за то, что предполагаемые буферные вещества не диффундируют в сосудистое русло, что отвечает нашему предположению о белковой природе их.

Сопоставляя результаты изучения буферных свойств перфузионной жидкости, с одной стороны, и самого мышечного веществ — с другой, мы делаем вывод, что симпатическое влияние должно сказываться и на свойствах проницаемости мембран в мышце (сосудистых или мышечных), и на самом химическом составе и физико-химических свойствах мышечного вещества.

Выводы

1. Раздражение узлов симпатической цепочки никотином на фоне изометрической деятельности оказывает влияние на химические процессы в мышце, могущие быть обнаруженными химическим и физико-химическим анализом мышечного вещества.

2. Раздражение симпатикуса в условияя опыта а) не вызывало изменения в содержании молочной кислоты, б) не вызывало изменения в содержании и распределении фосфагена, ортофосфата, аденилофосфата и гексозомонофосфата.

3. Раздражение симпатикуса в условиях опыта вызывало изменение в распределении фосфора между ортофосфорной и пирофосфорной фракциями, причем проявилась тенденция к накоплению пирофосфата в мышце.

4. Раздражение симпатикуса в условиях опыта оказывало влияние на буферные свойства мышцы, которые проявлялись: 1) в величине сдвига реакции мышцы после изометрической деятельности, которые обычно заметно меньше, чем без раздражения симпатикуса, иногда же значительно больше, 2) в характере кривых потенциометрического титрования.

5. Данные потенциометрического титрования указывают на повышение буферных свойств мышцы в случае симпатического раздражения, на возникновение в мышце под влиянием симпатического раздражения дополнительных буферных материалов, действующих в зоне физиологических колебаний pH в мышце.

6. Сравнение с данными химических анализов мышечного вещества позволяет предполагать, что накопление пирофосфатов является одной из причин изменения буферных свойств.

7. С большой долей вероятия можно предполагать также, что раздражение симпатикуса ведет к изменению физико-химических свойств белков мышцы, что и приводит к описанному изменению буферных свойств.

8. Сопоставление результатов настоящей работы с данными потенциометрического титрования мышечной перфузионной жидкости заставляет сделать вывод, что симпатикус оказывает влияние и на про-

ницаемость мышечных мембран, и на химические свойства самого мышечного вещества.

Поступило в редакцию
26 марта 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Крепс и В. Стрельцов. Журн. Эксп. Биол. и Медиц. кн. 27, 1928. — 2. Е. Крепс и В. Стрельцов Ibidem. — 3. Edsall. Journ. of Biol. Chem. 89, 1930. — 4. Landolt Börnstein. Phys.-Chem-Tabellen, 2, 1121, 1923.

THE EFFECT OF THE STIMULATION OF THE SYMPATHETIC CHAIN UPON THE CHEMICAL COMPOSITION AND PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF STRIATED MUSCLE

By *V. Borsuk, E. Kreps, N. Michelson, V. Strelzov* and *N. Verjbinsky*

From the Physiological Laboratory of the Military Medical Academy

The stimulation of the sympathetic chain with nicotine applied before and during the isometric contraction of the muscles of the frog legs produces some chemical changes in the muscles, which may be detected by chemical and physico-chemical means.

The stimulation of the sympathetic does not show any marked influence upon the lactic acid as well as upon the content in phosphocreatin, inorganic phosphate, hexosemonophosphate, or adenilic acid of the muscle.

On the other side, the sympathetic stimulation proved to exert an influence upon the distribution of phosphorus between the ortophosphate and the pyrophosphate fractions, with a tendency towards an accumulation of pyrophosphates in the muscle tissue.

Further, the stimulation of the sympathetic exerts a marked influence upon the buffer capacities of muscle, which manifests itself in 1) a lesser shift of the H-ion concentration in the muscle after an isometric tetanization in the case the sympathetic was stimulated, simultaneously with the excitation of the motor nerves and 2), in the shape of the titration curves.

The potentiometric titration of a suspension of muscle powder in water with a quinhydrone electrode gives clear evidence of a rise in buffer capacity in the case of sympathetic stimulation. This may be understood as a result of some changes in the chemical composition and physico-chemical properties of the muscle constituents. Some possibilities are discussed, and a rise in pyrophosphate content, as well as a change in the properties of muscle proteins are suggested.

К МЕТОДИКЕ СТРУННОГО ГАЛЬВАНОМЕТРА

Д. С. Воронцов

Из физиологической лаборатории Казанского гос. университета

Исследования Л. А. Орбели и его сотрудников по симпатической иннервации показали, что в различных тканях (скелетных мышцах, нервных центрах, а также и в нервных волокнах), помимо тех процессов, которые выявляются в форме специфической деятельности данной ткани, происходят еще и другие важные изменения, которые регулируются симпатической нервной системой, или на которые во всяком случае оказывает влияние эта система. Само собой разумеется, что познание как природы этих процессов, так и механизма влияния на них симпатической системы было бы значительно облегчено, если бы нам удалось найти такие признаки, которые непосредственно выражали бы собой их наличие, степень их интенсивности и т. д. При этом невольно возникает предположение, что те слабые, медленно протекающие и трудно уловимые электромоторные изменения, которые особенно легко возникают при длительном раздражении нерва и мышцы и которые описывались различными исследователями под разными названиями („положительное колебание", „отрицательное последействие"), как-раз и выражают собой эти подведомственные симпатической системе процессы.

У меня это предположение укреплялось теми наблюдениями, которые в нашей лаборатории неоднократно делал С. М. Свердлов при своих опытах с влиянием симпатического нерва на утомление скелетной мышцы. Именно он нередко видел, что в ответ на раздражение симпатического нерва со значительным скрытым периодом происходит слабое, но совершенно ясное изменение тока покоя мышцы.

Все это побудило меня к попытке повысить чувствительность струнного гальванометра, не уменьшая значительно его подвижности, до такой степени, чтобы непосредственно, без всяких усилителей можно было улавливать эти слабые электромоторные изменения. С результатами, правда очень скромными, этой попытки я и присоединяюсь к тому заслуженному чествованию Л. А. Орбели, которым наша физиология отмечает 30-летие его научной деятельности.

Прошло уже 30 лет с тех пор, как Эйнтговен изобрел и ввел в физиологическую практику струнный гальванометр. Этот прибор за это время получил применение в различных областях физиологических и клинических исследований и обогатил науку чрезвычайно ценными результатами. В последнее время, однако, в связи с бурным развитием электротехники вообще и особенно радиотехники физиология обогатилась новыми аппаратами для исследования биоэлектрических токов, аппаратами, которые, казалось бы, далеко оставляют позади себя струнный гальванометр и в отношении чувствительности, а главное в отношении быстроты реагирования, так что они оказываются почти совершенно безинертными. Такими аппаратами, позволившими уже обнаружить такие особенности электрических реакций и нервов, и нервных центров, и мышц, которые до этого были недоступны прежним приборам, а в том числе и

струнному гальванометру, являются катодный осциллограф, техника применения которого к электрофизиологии разработана американскими исследователями (Erlanger, Gasser, Bishop), осциллограф Matthews'a, изобретенный в лаборатории Эдриана и с большим успехом им применяемый для изучения процессов возбуждения в отдельных нервных и мышечных волокнах при натуральном их возбуждении, и осциллограф Сименса (Schleifenoscillograph), применяемый в лаборатории Кремера его учеником Розенбергом. Все эти аппараты применяются в физиологии в связи с усилителями. При помощи усилителей чувствительность этих аппаратов может быть доведена до коллосальных размеров при сохранении их чрезвычайно высокой подвижности.

Применением этих аппаратов, и особенно катодного осциллографа, была с полной точностью установлена форма тока действия нерва, полный цикл развития которого в некоторых случаях завершается в течение 0,5 σ. Усиление достигает такой степени, что изменение потенциалов в несколько микровольт (10^{-6} вольта) легко улавливается в нервной ткани.

Казалось бы, что при таких достижениях электрофизиологической техники прежние аппараты и их принципы должны быть сданы в архив, отойти в область истории, а в том числе и струнный гальванометр, отпраздновав свой 30-летний юбилей. И, несомненно, многие физиологи так и думают. Но такой взгляд на деле является слишком поспешным.

Все эти аппараты, применение которых основано на усилителях, являются, конечно, электрометрами, т. е. они дают нам возможность очень тонко измерить разницу потенциалов и притом такую разницу, которая является сравнительно кратковременной. В тех же случаях, когда нам нужно измерить силу тока или когда мы имеем дело с медленно изменяющимися разницами потенциалов, эти аппараты, по крайней мере при современных методах усиления, непригодны. Поэтому А. Гилл со своими сотрудниками при своих мио- и нейротермических исследованиях стремился повысить прямую чувствительность гальванометра и достиг в этом отношении предела, которого уже нельзя перешагнуть в физиологии (см. речь Гилла на XIV Международном конгрессе физиологов). При помощи высокочувствительного гальванометра, несмотря на его большую инертность (время отклонения около 1 сек.), в лаборатории Гилла удалось обнаружить такие стороны электрической реакции нерва при одиночном его раздражении, которые ускользали до этого от наблюдений при применении осциллографов с очень бильшим усилением. Я имею в виду ту низковольтную часть тока действия нерва, которая следует за обычным током действия („afterpotential") и которая впервые для одиночного раздражения была описана Амберсоном и Даунингом (1), применявшими для этого сконструированный Даунингом в лаборатории Гилла очень чувствительный гальванометр, но значительно уступавший струнному в своей подвижности; именно он имел время отклонения свыше 1 сек; тогда как у струнного гальванометра время отклонения может быть доведено до 0,001 сек. и меньше, правда, при гораздо более низкой чувствительности.

Эти исследователи нашли, что ток действия нерва в ответ на одиночное раздражение длится около 2 сек. и даже более, тогда как Erlanger, Gasser и Bishop (2) с катодным осциллографом и усилителем установили, что ток действия нерва продолжается от 0,5 до 2—3σ (в зависимости от вида животного и других условий). На их кривых токов действия нерва не было заметно с ясностью этой низковольтной части тока действия, которую я называю следовой отрицательностью. Только лишь после того как были опубликованы наблюдения Амберсона и Даунинга, Эрлангер и Гассер (3), еще более повысив чувствительность своего прибора путем значительно повышенного усиления, могли наблюдать следовую отрицательность, продолжительность которой, по их наблюдениям, оказалась значительно меньшей, чем это вытекало из наблюдений Амберсона и Даунинга. Именно американские исследователи установили продолжительность следовой отрицательности максимум в 50σ, тогда как английские исследователи нашли ее равной, примерно, 1 сек. Незаметно этой следовой отрицательности на кривых и других исследователей, работавших с усилителями при высокой чувствительности [Эдриан (3), Розенберг (5)] и не только в случае отдельных одиночных импульсов, но и в тех случаях, когда они регистрировали длинный ряд быстро следующих друг за другом импульсов. А между тем эта следовая отрицательность очень легко наблюдается при тетанизации нерва, даже при применении сравнительно мало чувствительных гальванометров. Так, ее замечал еще Дюбуа Реймон со своей буссолью. После этого с ней имели дело Э. Геринг и др. с зеркальным гальванометром; Гартен и ряд других исследователей со струнных гальванометром, хотя никто из них не считал это явление за выражение электроотрицательного изменения на поверхности нерва в результате его раздражения. Мне (6) впервые удалось при анализе так называемого положительного колебания нервного тока с помощью струнного гальванометра обнаружить, что при тетанизации нерва, если t^0 не очень низка, на его продольной поверхности развивается стойкая и довольно длительная элекроотрицательность, которая довольно медленно (в течение нескольких секунд) исчезает по прекращении раздражения.

Чувствительность струнного гальванометра при этих моих исследованиях была такова, что 1 *мм* отклонения соответствовал, примерно, $3 \cdot 10^{-8}$ ампера. Позднее в

лаборатории А. Гилла сначала Левин (7), а затем Фурузава (8) с зеркальным гальванометром обнаружили у нервов ракообразных при тетанизации чрезвычайно сильное развитие стойкой и долго длящейся по прекращении раздражения электроотрицательности на продольной поверхности нерва.

Почему же столь легко наблюдаемая с гальванометрами, даже при сравнительно не очень высокой их чувствительности, следовая отрицательность вовсе не улавливается, или с трудом улавливается осциллографами через усилители? Нет никакого сомнения в том, что это обусловливается недостатками усилительных систем. Эти недостатки могут быть двух родов. Либо степень усиления недостаточна, чтобы уловить ту разницу потенциалов, которая соответствует следовой отрицательности, хотя это усиление может быть вполне достаточно для обнаружения начальной части тока действия, так как потенциал начальной части тока действия, примерно, в 20—50 раз больше потенциала следовой отрицательности. (Это именно обстоятельство и не обнаруживает следовой отрицательности на кривых Эрлангера, Гассера и Бишопа, а также Розенберга); либо при очень высоком усилении кривая тока действия искажается усилительной системой. Именно усилительные системы, довольно точно воспроизводя быстро протекающие изменения потенциалов, повидимому, не могут точно воспроизвести медленно идущие изменения. Этим нужно объяснить, что на фотограммах у Эдриана и при однофазном отведении следовая отрицательность незаметна. Этим же объясняется и то, что Эрлангер и Гассер и их сотрудники, применившие очень высокое усиление специально для исследования следовой отрицательности, нашли ее продолжительность значительно короче, чем исследователи, работавшие с гальванометрами без всяких усилений.

Указанные здесь соображения выдвинули передо мной вопрос: нельзя ли повысить чувствительность струнного гальванометра до такой степени, чтобы он мог улавливать следовую отрицательность у одиночной волны возбуждения нерва? Конечно, чувствительность струнного гальванометра, как еще показал сам Эйнтговен, может быть доведена до высокой степени, во всяком случае, до такой, при которой совершенно легко можно улавливать ток, вызываемый следовой отрицательностью. Эйнтговен в 1903 г. (9) указывал, как высшую чувствительность его гальванометра, 1 мм. $= 10^{-12}$ амп. А. Гилл улавливает теплопродукцию нерва при помощи гальванометра с чувствительностью 10^{-13} амп. (10). Но такая высокая чувствительность оказывается в отношении исследования следовой отрицательности нерва, а также и других очень низких потенциалов сравнительно короткой продолжительности, бесполезной потому, что при этой чувствительности подвижность гальванометра, время отклонения струны становится очень большим.

Когда проходивший через гальванометр ток прекращается сразу, то тем не менее стрелка гальванометра не сразу возвращается в нулевое положение, а постепенно, и через такое время, которое равно его периоду отклонения. Если бы ток не сразу прекращался, а так же постепенно, как отклоняется гальванометр, или после начального крутого падения затем в форме очень слабого тока постепенно исчезал в течение более короткого времени, чем период отклонения, то этого с таким гальванометром обычным путем обнаружить нельзя было бы. Следовательно, для таких случаев нужно наряду с высокой чувствительностью иметь и большую подвижность гальванометра, либо прибегать к некоторым дополнительным приспособлениям, например в роде реотома Бернштейна или маятника по Амберсону (11).

В струнном гальванометре его чувствительность можно повышать различными путями. Наиболее простой это — расслабление струны, но это увеличивает время ее отклонения. Некоторого увеличения чувствительности можно достигнуть усилением электромагнитного поля, но этот способ дает очень малый эффект и в то же время увеличивает время отклонения струны. Очень большое значение имеет для повышения чувствительности струнного гальванометра уменьшение массы струны, но этот путь, хотя и очень важный и выгодный, сам

по себе не может дать очень большого эффекта. Но кроме этих путей, или, вернее, наряду с ними, имеется еще один очень важный путь — это увеличение изображения струны, а вместе с тем и ее отклонений.

Теоретически говоря, этот путь является безграничным. Свет, пройдя через оптическую систему гальванометра, выходит из него расходящимся. Следовательно, чем дальше от гальванометра мы будем наблюдать изображение струны, тем больше оно будет, т. е. тем выше чувствительность. И если мы будем наблюдать или регистрировать изображение струны на бесконечно большом расстоянии от гальванометра, то при этом будем иметь бесконечно высокую чувствительность гальванометра, так как увеличение изображения струны и ее отклонений будет прямо пропорционально этому расстоянию.

Однако, на деле это не вполне так. Этого рода увеличение есть увеличение окуляром. А окуляр может увеличить лишь то, что дает объектив. Если мы возьмем слабый объектив, то все те отклонения струны, которые не улавливаются объективом, которые являются ниже его разрешающей способности, при этих условиях не могут быть восприняты. Следовательно, прежде всего нужно применить возможно более сильный объектив. Силой объектива в значительной степени определяется предел повышения чувствительности струнного гальванометра. Здесь мы можем применить лишь сухие системы и затем не с очень коротким фокусным расстоянием, ибо иначе объектив придется так близко приближать к струне, что она может очень легко к нему прилипнуть и затем порваться. Апохромат Цейсса 4 мм в проекционном микроскопе дает уже очень хорошие результаты. Теперь то изображение струны, которое дает этот апохромат, нужно подвергнуть дальнейшему увеличению. Для этого можно воспользоваться сильными компенсационными окулярами, но очень большого увеличения можно достигнуть обычным проекционным окуляром IV, при условии, что регистрирующий аппарат отставляется возможно дальше от гальванометра.

При наблюдении на-глаз можно применить очень большое расстояние. Но для фотографирования движения струны для этого расстояния кладется предел чувствительностью фотографической пластинки, пленки или бумаги, которые мы применяем для регистрации. Чем дальше мы удаляемся от гальванометра, тем больше расходятся лучи света и тем меньше, конечно, становится интенсивность света. Ясное дело, что чем чувствительнее регистрирующая поверхность и чем больше время экспозиции, тем большее увеличение можно применять.

Для регистрации токов действия нервов и скелетных мышц я применяю увеличение в 6—6,5 тыс. раз в зависимости от объектива, вместо увеличения в 500—700 раз, которое обычно применяется в струнном гальванометре. Для этого при вышеуказанной оптике я отодвигаю фотографический аппарат от гальванометра на 4-5 метров.

Происходящее при этом ослабление интенсивности света можно значительно уменьшить следующим путем. Так как для нас важно оптическое увеличение для того, чтобы воспринять самые незначительные отклонения струны, то, следовательно, только увеличение в направлении, перпендикулярном к струне, имеет значение, тогда как увеличение в направлении параллельном струне не имеет значения. Поэтому те лучи света, которые расходятся не в перпендикулярном к струне направлении, напрасно для нас теряются. Чтобы их использовать, я ставлю возможно ближе к проекционному окуляру цилиндрическую линзу, которая, не изменяя хода лучей в плоскости перпен-

дикулярной струне, собирает лучи, расходящиеся в других направлениях.

Эта линза должна быть достаточно сильной и во избежание сферической аберрации задиафрагмирована. Тогда мы получаем на экране, на котором проецируем изображение струны, не круг света, а довольно яркую длинную полосу света, поперек которой проходит изображение струны. Это изображение ее будет сильно увеличено в поперечном направлении (струна будет казаться толстой) и также будут увеличены ее отклонения, но она будет очень слабо увеличена в продольном направлении.

Это обстоятельство несколько мешает делу, если струна имеет неровности, так как в этом случае ее края оказываются недостаточно резко очерченными, но зато мы сильно выигрываем в интенсивности освещения. Это дает возможность при применении „осциллографной" бумаги фотохимтреста получать совершенно отчетливые снимки с увеличением струны в 6500 раз при скорости движения бумаги в 50 *см* в секунду. Полученный таким образом пучок света направляется на щель фотоаппарата, перед которой ставится еще одна цилиндрическая линза.

Таким путем можно достигнуть очень больших увеличений. Однако, это не значит, что вместе с тем можно безгранично повышать чувствительность гальванометра. Как бы мы ни увеличивали изображение струны, мы тем не менее не увидим тех ее отклонений, которых она не производит. Если струна имеет значительную массу, то лишь достаточно сильный и продолжительный ток, протекающий по ней, может преодолеть ее инертность и отклонить ее. Те токи, которые не в силах преодолеть ее инертность, конечно, не будут ею восприниматься. Следовательно, наиболее важным моментом, определяющим чувствительность гальванометра, особенно при кратковременных токах, какими являются токи действия нервов и мышц, будет масса струны. Если применять очень тонкие струны из легкого материала (кварц, алюминий), то при увеличении в 6000 раз можно легко достигнуть чувствительности в 10^{-12} амп. А теперь изготовляются кварцевые струны толщиной в 0,1 μ. К сожалению, я не имел возможности приобрести такие струны, а потому и не имею личного опыта в работе с ними. Те струны, с которыми мне приходилось работать, были сравнительно грубы, именно кварцевые в 2 μ толщиной, покрытые золотой обкладкой, или же платиновые, приготовленные из воллостоновой нити, толщиной около 2 μ и около 9 *см* длиной.

С платиновыми струнами, в виду большого удельного веса платины нельзя получить очень высокой чувствительности. Кварцевые струны являются в этом отношении значительно лучшими, но золотая обкладка, которая теперь почти исключительно применяется, снижает их качество, по сравнению с посеребренными, которые раньше обыкновенно употреблялись.

С кварцевой позолоченной струной в 2 μ с сопротивлением около 8000 омов при силе тока в электромагните в 2,5 амп. и при увеличении в 6000 раз уменьшением натяжения струны можно очень легко достигнуть такой чувствительности, при которой получается отклонение в 6 *см* на 0,1 mV, или 60 *см* на 1 mV.

Это соответствует чувствительности гальванометра $2 \cdot 10^{-10}$ амп. = = 1 *мм*. При этой чувствительности отклонение струны происходило в течение 0,09 сек., если сопротивление в цепи гальванометра было представлено лишь струной, т. е. около 8000 омов. Если же сопротивление цепи гальванометра увеличивалось включением пре-

парата, то время отклонения струны значительно уменьшалось. Оказалось, что уменьшение времени отклонения струны при увеличении сопротивления в цепи гальванометра может достигнуть значительной степени, время отклонения может быть уменьшено до 3 и более раз, в зависимости от увеличения сопротивления и качества струны.

На рис. 1 представлена электрограмма, полученная таким образом, что на одной и той же бумаге один раз снято отклонение струны на 0,1 mV, когда сопротивление цепи гальванометра представлено было только струной. Второй раз на той же бумаге методом наложения снято отклонение струны на 1,2 mV при включении в цепь гальванометра нерва с неполяризующимися электродами, все прочие условия остались прежними (натяжение струны, ток в электромагнитах, увеличение и т. д.) Моменты включения тока в гальванометр в обоих случаях на снимке строго совпадают, и мы ясно видим, что разница во времени отклонения струны получается большая. В первом случае струна совершает свое полное отклонение в течение, примерно, 0,12 сек., а во втором, примерно, 0,04 сек. Отметчик времени дает 80 колебаний в секунду.

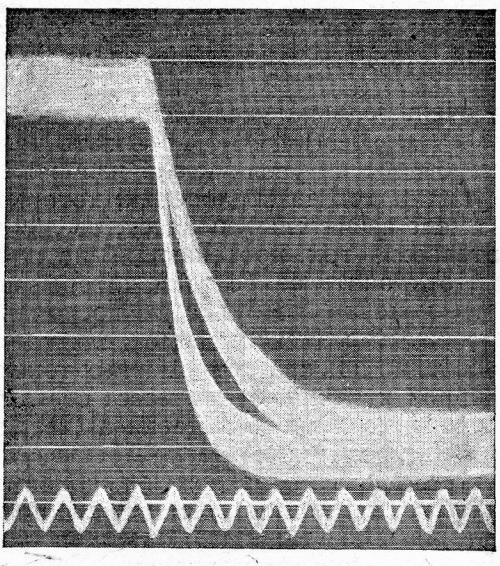


Рис. 1.

В этом случае чувствительность гальванометра была: 1 *мм* $= 3 \cdot 10^{-10}$ амп., струна платиновая.

Отчего же происходит такая разница во времени отклонения струны, если ее натяжение и магнитное поле остаются без изменения? Это обуславливается, конечно, изменением в электромагнитном заглушении. Когда струна под влиянием проходящего по ней электрического тока отклоняется в магнитном поле, то это ее движение возбуждает в ней токи обратного направления, которые задерживают ее отклонение, так как эти токи сами по себе должны были бы отклонять ее в противоположную сторону. Чем меньше сопротивление в цепи струны, тем сильнее будут эти индуцированные токи и тем сильнее они будут задерживать отклонение струны. Наоборот, чем сопротивление цепи струны больше, тем слабее будут эти токи и тем в меньшей степени они будут глушить колебания струны, тем быстрее она может совершить свое отклонение.

Пренебрежение этим обстоятельством может привести к серьезным ошибкам. В практике струнного гальванометра обычно определяют и чувствительность гальванометра, и подвижность его струны без включения в цепь гальванометра исследуемого препарата и затем считают, что найденные таким образом подвижность струны и характер ее остаются и тогда, когда регистрируют токи действия того или иного препарата. Между тем, конечно, такое заключение неправильно. Включение препарата в цепь струны ускоряет ее отклонения, делает ее гораздо более подвижной. И если она без препарата отклонялась

апериодично, или была на границе периодичности, то после включения препарата может стать периодичной. В этом случае очень легко при однофазном отведении можно получить двухфазный ток действия, хотя в действительности второй фазы нет, а она имитируется периодичностью струны, обусловленной ослаблением электромагнитного заглушения. На это обстоятельство в свое время указал Самойлов (12) по поводу одной работы Цибульского, но тем не менее оно не учитывалось последующими исследователями в достаточной мере.

Для нас оно особенно важно в том отношении, что мы можем в чрезвычайно сильной степени повышать чувствительность струнного гальванометра без того, чтобы значительно увеличивать время отклонения струны, т. к. его применение в электрофизиологии всегда связано с большим сопротивлением ткани. Чем меньше масса струны, тем сильнее выступает влияние сопротивления цепи на уменьшение ее отклонения.

В нашей совместной с А. М. Шерешевским (13) работе мы пользовались кварцевой струной, с сопротивлением около 8000 омов. Мы ее расслабляли до такой степени, что она на 0,1 mV давала отклонение до 10 *см.*, т. е. 100 *см* на 1 mV. Такое отклонение без дополнительного сопротивления протекало, приблизительно, в течение 0,1 сек. Включение же препарата в цепь струны значительно укорачивало время отклонения, именно до 0,03 сек. Однако, с расслабленной до такой степени струной было трудно работать, так как она при этом является очень чувствительной к сотрясениям и движениям воздуха. Поэтому мы применяли менее слабое натяжение. Обычно мы пользовались таким натяжением, при котором струна отклонялась на 1 mV на 40—45 *см*. Это отклонение без дополнительного сопротивления протекало в течение 0,065 сек., а при включении препарата (один нерв с неполяризующимися электродами), время отклонения укорачивалось до 0,01 сек. Таким образом, довольно простым способом можно довести чувствительность струнного гальванометра до $3 \cdot 10^{-10}$ амп. на 1 *мм* отклонения струны, причем отклонение струны протекает в течение 0,01 сек.

При такой чувствительности струнного гальванометра получается громадная кривая тока действия от одного нерва лягушки, на которой совершенно явственно выступает следовая отрицательность даже в том случае, если нерв не подвергался предварительной тетанизации.

На рис. 2 представлен однофазный ток действия нерва лягушки, зарегистрированный струнным гальванометром при чувствительности его в 2.10^{-10} амп. $= 1$ *мм*, время отклонения струны равняется 0,04 сек. Высота кривой достигает 8 *см*, продолжительность всего тока действия равняется 0,15 сек, продолжительность же восходящего колена кривой равняется 0,004 сек. Скорость движения фотографической бумаги, как и на рис. 1. Следовательно, вся остальная его продолжительность падает на нисходящую часть тока действия. Если бы ток действия прекратился сразу, то струна должна была бы вернуться к нулевому положению через 0,04 сек., как это мы видим на 1 рис.; в действительности же она возвращается к нулевому положению лишь, примерно, через 0,14 сек. Струна под конец так постепенно подходит к нулевому положению, что трудно точно установить этот момент. Ясное дело, что эта задержка обусловливается следовой отрицательностью тока действия („after-potential"), которая в этом случае длится около 0,15 сек., т. е. в три раза дольше, чем это устанавливают Эрлангер и Гассер (3) с катодным осциллографом.

На рис. 3 изображена кривая тока действия нерва, полученная при несколько иных условиях. В этом случае чувствительность гальванометра была равна $2 \cdot 5 \cdot 10^{-10}$ амп. $= 1$ *мм*, но так как струна была кварцевой, то ее подвижность была более высокой; именно она свершила при этой чувствительности свое отклонение в течение 0,012 сек. И однако, мы видим, что струна возвратилась к нулевому положению лишь через 0,11 сек. (отметчик времени делает 80 кол. в секунду). Следовательно, и в этом случае, где точно также нерв не подвергался предварительной тетанизации, следовая отрицательность длится более 0,1 сек, хотя температура в этом опыте была 12° С.

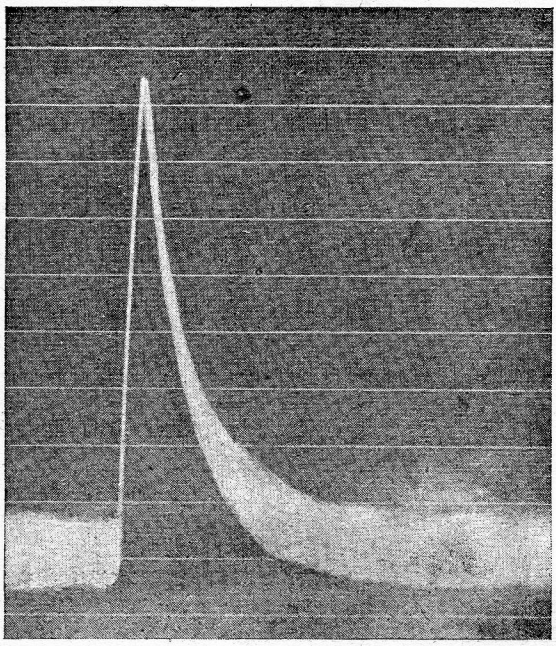


Рис. 2.

На рис. 4 изображены три тока действия „а", „в", и „с", полученные от одного и того же нерва, но при различных условиях. Ток действия 4а получен при однофазном отведении при чувствительности гальванометра $0,5 \cdot 10^{-10}$ амп. $= 1$ *мм*. Время отклонения струны при этом равняется 0,007 сек. Мы имеем высокую и быстро протекающую начальную часть („Spike"), за которой следует слабый, но совершенно явственный вторичный медленно протекающий подъем струны, обусловленный следовой отрицательностью. Продолжительность его около 0,08 сек. Точно ее установить трудно, так как в этом случае струна слегка колебалась под влиянием индукции и не была точно взята в фокус. На фиг. 4в представлен ток действия от того же нерва при более высокой чувствительности гальванометра. Теперь струна была ослаблена, так что чувствительность стала $0,3 \cdot 10^{-9}$ амп. $= 1$ *мм*. Время отклонения струны равняется 0,01 сек. Несмотря на значительное повышение чувствительности гальванометра, получился меньший ток действия в своей начальной части, но зато значительно явственнее высту-

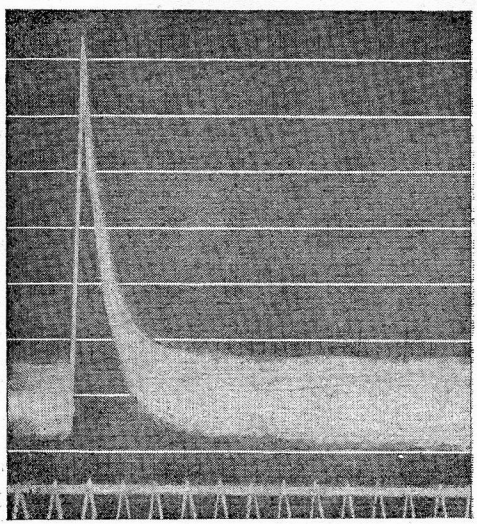
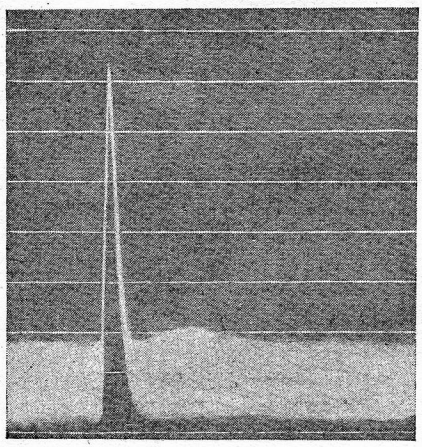


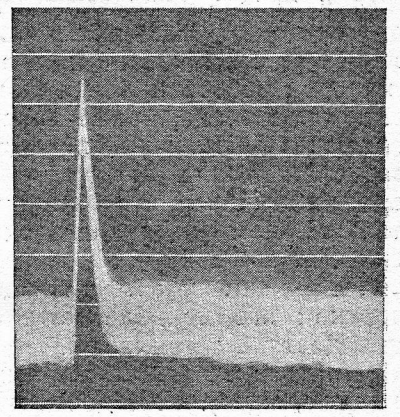
Рис. 3.

пила следовая отрицательность, которая здесь оказывается гораздо продолжительнее, чем в предыдущем случае, именно она продолжается больше, чем 0,13 сек. Уменьшение высоты начальной части тока действия обусловливается исключительно увеличением времени отклонения струны, как это мною уже показано раньше (14).

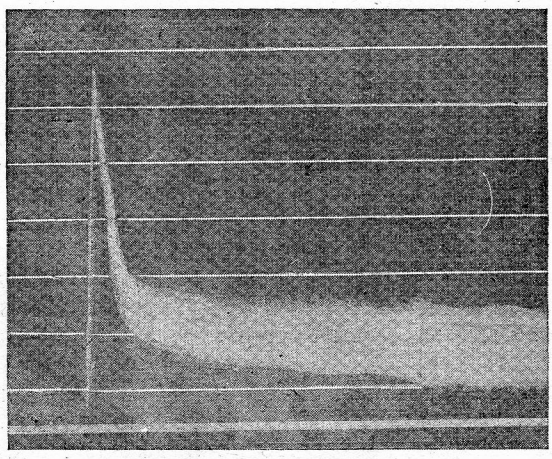
Наконец, на рис. 4с представлен ток действия от того же нерва при той же чувствительности гальванометра и подвижности струны,



а



в



с

Рис. 4.

что и в предыдущем случае, но после предварительной тетанизации нерва в течение 2 минут. Здесь мы имеем некоторое увеличение начальной части тока действия и некоторое замедление нисходящего колена, приблизительно на 0,003 сек., но наряду с этим значительное усиление и удлинение следовой отрицательности. Ее продолжительность здесь достигает 0,2 сек.

В этих кривых мы видим, что достигнутая нами чувствительность струнного гальванометра достаточна для того, чтобы улавливать такие слабые токи, которые развиваются следовой отрицательностью

нерва. Эта чувствительность может быть значительно более повышена и доведена, по крайней мере, до такой степени, какую имеет гальванометр Downing'a, но с тем преимуществом, что период струнного гальванометра при этом будет значительно меньше, чем у Даунинговского. Чувствительность гальванометра Даунинга равняется $1{,}4 \cdot 10^{-11}$ амп. на 1 *мм* при периоде в 1-2 сек. В последнее время эта чувствительность еще более увеличена, но без уменьшения его периода.

Уже при тех грубых струнах (платиновая в 2*мм* толщиной), которыми я теперь располагаю, чувствительность гальванометра легко довести до $2{,}5 \cdot 10^{-10}$ при периоде в 0,04 сек. (5). Следовательно, по сравнению с Даунинговским гальванометром в той его модификации, с которой работали над токами действия Амберсон и Даунинг в 1930 г., я имею, примерно, в 20 раз меньшую чувствительность, но зато раз в 50 меньший период отклонения. При сравнительно толстой кварцевой струне (2μ) я имел чувствительность в $1{,}2 \cdot 10^{-10}$ амп. при периоде отклонения в 0,02 сек., т. е. чувствительность была в 10 раз меньшей, чем у Даунинговского гальванометра, но зато период у меня был раз в 50—100 раз меньше.

Несомненно, чувствительность струнного гальванометра при очень коротком его периоде можно во много раз повысить, если бы нам были доступны тонкие кварцевые струны, какие, например, можно применить в струнном гальванометре Эйнтговена модели 1926 г.[1] (фирмы „Eiga"). Уже достигнутая мною чувствительность струнного гальванометра приближается к той, которую применяли Гассер и Эрлангер с очень большими усилениями. Они указывают, что их осциллограф при том высоком усилении, которое они применяли, давал отклонение до 26 см на 1 mV. При этом получалось отклонение на начальную часть тока действия („Spike") от 2 до 4 метров. Если мы примем среднее напряжение, развиваемое нервом в токе действия в 15 mV, а среднее отклонение осциллографа на ток действия в 3 метра, то, следовательно, имеем отклонение на 1 mV тока действия 20 *см*. При чувствительности же гальванометра $1{,}2 \cdot 10^{-10}$ амп., когда сопротивление в его цепи равно 40000 омов, 1 mV даст отклонение 20 *см*. Следовательно, если бы струна отклонялась при этой чувствительности мгновенно, то мы также точно имели бы ток действия в его начальной части в 3 *м* высотой. Что же касается следовой отрицательности, то она при этой чувствительности должна быть сильнее выражена, чем у Гассера и Эрлангера, так как на наших кривых при чувствительности в 2 раза меньшей она выступает в более сильной степени, чем у этих авторов и оказывается гораздо более продолжительной, чем у них, хотя значительно короче, чем у Амберсона. Вот почему я и думаю, что усилительные системы искажают медленно изменяющиеся слабые потенциалы.

Такую высокую чувствительность гальванометра мы применили не только для изучения токов действия нервов, но и для токов действия мышц и некоторых других биоэлектрических явлений. Я не буду здесь вдаваться в подробности относительно тока действия скелетной мышцы, так как об этом будет сообщено в специальной статье д-ром Ф. Серковым. Скажу только, что ток действия мышцы обнаруживает такую же низковольтную часть („after-potential"), как и нерв, но более

[1] Эйнтговен (16) довел струнный гальванометр до высшей чувствительности (10^{-10} амп.) при небольшом периоде (0,003—0,004 сек.), помещая очень тонкую струну в вакуум.

сильно выраженную, которая продолжается, постепенно ослабевая, не только во время сокращения, но и длится некоторое время после прекращения сокращения. Эта следовая отрицательность мышцы выражена неодинаково во всех ее частях, а особенно ярко выступает в невральной ее части и гораздо слабее на концах мышцы, в безнервных ее частях. Так же, как и у нерва, следовая отрицательность мышцы сильно увеличивается и удлиняется при утомлении.

По предложению А. Г. Гурвича, мы пытались обнаружить какие-либо электромоторные изменения в нерве при облучении его митогенетическими лучами; однако, нам не удалось заметить каких-либо изменений, хотя мы применяли чрезвычайно высокую чувствительность гальванометра и облучали отводимый нерв не только лучами от нерва, но и от мышцы, и облучали нерв не только вне отводимого участка, но и непосредственно над отводящим электродом. Возможно, что этот отрицательный результат обусловлен нашей неопытностью в деле техники облучения. Но я думаю, что если бы оказалось, что и при совершенно безукоризненном облучении, когда в нерве действительно возникает процесс, сопровождаемый вторичным излучением, все-таки этот процесс не сопровождается электромоторными изменениями, то это, конечно, ни в коей мере не ставило бы под сомнение самое наличие излучения в нерве. Электромоторные явления в живых тканях, по современным представлениям, обусловливаются изменениями поляризации поверхностной мембраны, в то время, как митогенетические излучения вызываются различного рода химическими реакциями. И вовсе не обязательно, чтобы все протекающие внутри нерва реакции сопровождались изменениями мембраны.

Я ни в какой мере не склонен отрицать или умалять той роли, которую сыграли и будут еще играть в электрофизиологии усилительные системы. Только благодаря им мы знаем теперь истинную форму и величину тока действия, благодаря им мы имеем важную классификацию нервов в отношении их основной функции — проводимости и возбудимости, благодаря им установлена зависимость между формой волокон и их деятельностью. Применение усилительной системы дало возможность Эдриану установить важные свойства рецепторов, нервных центров и самих нервных волокон при естественных условиях их возбуждения. Однако, работа с усилительными системами связана, повидимому, с большими трудностями, так как только лишь небольшое число лиц овладело этой техникой (Эрлангер и Гассер в Америке, Эдриан в Англии и Розенберг в Германии, не считая их непосредственных учеников). У нас, в СССР, повидимому, применялись усилительные установки пока лишь для воспроизведения телефонических эффектов с нерва. На последних наших физиологических съездах выступал с докладами об усилительных системах для электрофизиологических целей В. Е. Делов, но до сих пор он не опубликовал ни одной работы, выполненной на них. Очевидно, эта методика связана с большими трудностями, которые необходимо преодолеть, так как усилители, в связи с быстро реагирующими регистрирующими инструментами, дают в руки исследователя могучее орудие для изучения самых деликатных иннервационных взаимоотношений в организме при естественном возбуждении нервной системы. Но наряду с этим струнный гальванометр не теряет своего значения, так как в его компетенции остается вся та обширная и только лишь вступающая в сферу исследования область биоэлектрических явлений, которая характеризуется очень слабыми и сравнительно медленно изменяющимися потенциалами. Преимущество струнного гальваноме-

тра в этой области определяется не только его высокой чувствительностью и простотой его методики, но и той непосредственностью, с которой он выявляет медленно протекающие электромоторные изменения.

Поступило в редакцию
15 января 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amberson and Downing. Journal of Physiol. vol. 68, p. I and 19, 1929. 2. Erlanger. Gasser and Bishop. Amer. Journ. of Physiol. 1922. 3. Erlanger and Gasser. Amer. Journ. of Physiol. vol. 94, p. 247 1930. 4. Adrian. Journ. of Physiol., начин. с 1926 г. 5. Rosenberg. Pflüger's Archiv, Bd. 216, S. 300, 1927: Bd. 223, S. 582 602 und 717, 1930. — 6. Woronzow. Pflüger's Arch. Bd. 206, S. 1, 1924. — 7. Lewin. Journ. of Physiol. vol. 63, p. 113, 1927. — 8. Furusawa. Journ. of Physiol. Vol. 67, p. 325, 1929. — 9. Einthoven. Annal. d. Physik, Bd. 12, 1903. — 10. Brank. Journ. of Physiol, vol. 71, p. 131, 1931. — 11. Amberson, Parpat and Sanders. Amer. Journ. of Physiol., vol. 97, p. 154, 1931. — 12. Самойлов. Pflüger's Archiv, Bd. 149. 1913. — 13. Воронцов и Шерешевский. „Учен. Зап. КГУ", Вып. 1—2, стр. 69, 1932. — 14. Woronzow. Pflüger's Arch. Bd. 227, S. 132, 1931. — 15. Воронцов и Юденич. „Сборник работ Каз. Мединст.", IX—X, № 3—4, стр. 108, 1933 г. — 16. Einthoven und Hoogerwerf. Pflüg. Arch. Bd. — 215. S. 443, 1927.

ZUR METHODIK DES SAITENGALVANOMETERS

Von *D. S. Woronzow*

Aus dem Physiologischen Laboratorium der Universität Kazan.

Hier wird es gezeigt, wie man die Empfindlichkeit des gewöhnlichen Saitengalvanometers (Edelmann's grosses Modell) so erhöhen kann, dass er jetzt die negative Nachschwankung der einzelnen Nervenerregungswelle zu registrieren erlaubt. Dies Erhöhen der Empfindlichkeit (bis zu $1{,}2 \cdot 10^{-10}$ Amp. pro 1 *mm*) bei relativ kurzer Periode (0,01 — 0,04 Sek.) wird durch optische Vergrösserung (6.500 Mal) des Saitenbildes erreicht.

О ВЛИЯНИИ АЛКАЛОИДОВ ГРУППЫ СТРИХНИНА НА СЕРДЦЕ ЛЯГУШКИ

(Электрографическое исследование)

А. Г. Гинецинский и А. А. Линдберг

Из физиологической лаборатории I-го Ленингр. медицинского ин-та (зав. — проф. Л. А. Орбели [1])

Замедление ритма сердечной деятельности у лягушки при отравлении стрихнином впервые наблюдали Кёлликер (Köliker) и Амброзоли (Ambrosoli). Штейнер (Steiner), Гайнеман (Heinemann) и Левит (Loewit) наблюдали замедление ритма и остановку сердца в диастоле как при подкожном введении стрихнина, так и при непосредственном приложении его на обнаженное сердце лягушки. Ферворн (Verworn), основываясь на резком нарушении сердечной деятельности во время стрихнинного отравления, сделал известную попытку истолковать паралитическую фазу действия стрихнина на центральную нервную систему как следствие кислородного голодания, вызванного прекращением кровеснабжения. Игерсгеймер (Igersheimer), исследовавший действие различных доз стрихнина на сердце лягушки при подкожном введении и при перфузии в аппарате Вилльямса (Williams), описал резкое замедление ритма, нарушение проводимости, выражавшееся в наступлении сердечного блока, и диастолическую остановку сердца и отметил, что при этом сохраняется возбудимость по отношению к механическим и электрическим раздражениям.

В 1920 г. Фрей (Frey) наблюдал замедление течения контрактильного процесса в сердечной мышце лягушки и замедление проведения возбуждения, выражавшееся в увеличении промежутка между сокращением предсердия и желудочка, в случае отравления стрихнином. А. Б. Тонких, повторяя опыты Фрея, также нашла удлинение атриовентрикулярного интервала и показала, что этот интервал укорачивается под влиянием раздражения симпатического нерва; А. В. Тонких отмечает, что стрихнин быстро парализует действие сердечных симпатических волокон.

Относительно действия бруцина на сердце лягушки имеется, сколько нам известно, лишь одно указание Лидтке (Lidtke), который наблюдал при подкожном введении бруцина замедление ритма и остановку сердечной деятельности через 20—30 часов после введения яда.

Нам не встретилось ни одной работы, касающейся влияния стрихнина и бруцина на электрокардиограмму лягушки. Ротбергер и Винтерберг (Rothberger u. Winterberg), изучавшие выпадение функции блуждающих нервов на сердце теплокровных при стрихнинном отравлении, пользовались электрографическим методом; эти авторы установили, что выпадение функции блуждающих нервов является следствием нарушения проводимости в Гиссовском пучке и наступления желудочкового ритма, который блуждающими нервами не регулируется. При этом авторы не отмечают никаких специфических особенностей в электрограммах, которые были бы свойственны стрихнинному отравлению, и самих электрокардиограмм не приводят.

Нас интересовал вопрос об изменении проведения возбуждения в сердце лягушки под влиянием алкалоидов группы стрихнина и об отношении к этим изменениям симпатических нервов сердца.

Данные Фрея, установившего удлинение интервала A — V, а также данные А. В. Тонких, показавшей влияние на это удлинение симпатического нерва, получены по методу регистрации механической деятельности сердца. Рассчитывая уточнить эти данные, мы повторили опыты этих исследователей, изучая, кроме механической, также и электрическую реакцию сердца.

---

[1] Работа выполнена в бытность проф. Л. А. Орбели заведывающим кафедрой физиологии в 1 м Мед. ин-те в Ленинграде.

Методика

У лягушки (rana temporaria) после разрушения головного и спинного мозга устанавливалась перфузия сердца Рингеровским раствором in situ через v. abdominalis или через v. cava infer. (Работа проведена в течение марта и апреля на зимних лягушках). Сокращения предсердий и желудочков регистрировались рычажками Энгельманна; тени рычажков проецировались на щель регистрирующего прибора и фотографировались. Токи сердца отводились от синуса и от верхушки сердца к струнному гальванометру (большая модель Эдельманна). Для предотвращения смещения нитяных электродов по поверхности сердца во время его сокращения мы пользовались следующим способом фиксации: от глиняных электродов Дюбуа-Реймона к местам отведения тока шли достаточной длины нити, смоченные раствором Рингера; концы этих нитей фиксировались застывающей на поверхности сердца желатиной.

Чувствительность гальванометра, регулируемая натяжением струны и изменением силы тока в электромагнитах, устанавливалась так, чтобы получить электрограмму достаточной величины; (в среднем мы обычно устанавливали таким образом, чтобы 1 mv соответствовал 5 мм).

Стрихнин применялся в концентрациях от 1 : 1000 до 1 : 20 000, а бруцин — в концентрациях от 1 : 1000 до 1 : 10 000.

Опыты с перфузией стрихнином

После установления ритма и силы сокращений предсердий и желудочка при перфузии раствором Рингера начиналась перфузия сердца раствором стрихнина. Через короткое время после начала перфузии стрихнином ритм сердцебиений начинает замедляться; быстрота наступления этого явления зависит при прочих равных условиях от концентрации раствора яда. Сокращения предсердий и, особенно, желудочка делаются все более и более растянутыми. При глубоких степенях отравления величина систол прогрессивно уменьшается и, наконец, сердце останавливается в диастоле. Желудочек и в особенности предсердия оказываются при этом максимально растянутыми перфузионной жидкостью, поступающей в сердце под давлением от 10—15 *см* водяного столба. Если по прошествии нескольких минут после остановки сердца возобновить перфузию раствором Рингера, не содержащим стрихнина, то во всех без исключения случаях наступает полное восстановление сердечной деятельности, даже тогда, если предшествовавшее отравление было очень глубоким. Восстановление происходит в следующем порядке: прежде всего восстанавливается тонус сердечной мышцы, сердце уменьшается в объеме; затем наступают сначала очень слабые, далее все более усиливающиеся сокращения желудочка, а потом предсердий. После длительного отмывания Рингером восстановление ритма и силы сокращений обычно происходит до исходного уровня.

Особого упоминания заслуживает реакция предсердий; необходимо отметить, что еще в той стадии отравления, когда тонус желудочка сохранен, тень рычажка, соединенного с предсердиями, вследствие сильного растяжения последних, настолько смещалась, что в большинстве опытов совершенно уходила за пределы щели. Регистрируемые рычажком и просто видимые глазом сокращения предсердий прекращались еще в то время, когда систолы желудочка были ослаблены в лишь очень незначительной степени. При отмывании яда чистым раствором Рингера сначала появляются сокращения желудочка, и только после достижения ими значительной силы возникают сокращения предсердий. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что в период прекращения видимой механической реакции предсердий на электрограмме всегда можно установить наличие зубца P; нередко этот зубец имеет, однако, атипическую форму — раздвоенная форма, чрезвычайно низкая и растянутая волна, крупные дрожания струны

и т. д.; в иных случаях при этом остается хорошо выраженный типический зубец P. Таким образом очевидно, что здесь речь идет не об установлении желудочкового ритма, так как импульсы попрежнему возникают в обычном месте.

Более раннее прекращение сокращений предсердий при отравлении, а также более позднее восстановление их деятельности после прекращения притока стрихнина могут быть объяснены более сильным поражением мускулатуры предсердий указанным ядом, наступающим вследствии тонкости стенок предсердий, которая облегчает диффузию яда.

Наличие зубца P при прекращении видимой механической реакции свидетельствует, как и во всех аналогичных случаях, лишь о значительно большей чувствительности электрической регистрации по сравнению с механической [Эйнтховен (Einthoven)].

Интервалл P — R в большинстве опытов был сильно увеличенным по сравнению с нормой (см. таблицу). Вместе с тем в известном проценте опытов прекращение сердечной деятельности наступало ранее, чем удавалось установить удлинение атриовентрикулярного интервала (при примененной нами скорости движения фотографической бумаги). Нередко перед остановкой сердца можно было видеть развитие прогрессирующего сердечного блока с выпадением ряда импульсов, как на механограмме, так и на электрограмме желудочка (рис. 1 и 2).

Во время отмывания стрихнина мы наблюдали полный блок проводимости с установлением самостоятельного атриального и вентрикулярного ритмов (рис. 5 и описание опыта 19). Таким образом, наши наблюдения над изменениями проведения возбуждения от предсердий к желудочку под влиянием стрихнина совпадают с данными Фрея, отметившего увеличение A — V-интервала, а также с данными Ротбергера и Винтерберга, которые получили у теплокровных животных блок с установлением желудочкового ритма.

Весьма резкие изменения вызывает отравление стрихнином в электрограмме желудочкового комплекса. В большистве опытов эти изменения с известной закономерностью и постоянством развертываются следующим образом. Зубец R делается все более растянутым и уменьшается в величине; одновременно увеличивается и делается более растянутым зубец S; зубец T извращается; так в тех случаях, если зубец T до отравления был положительным, то при отравлении он становится отрицательным; если же T до отравления был отрицательным, то он при отравлении становится положительным. Необходимо здесь же отметить, что в первые минуты после начала перфузии стрихнином зубец T нередко уменьшается, но по мере хода отравления зубец T все время возрастает и, наконец, оказывается много больше, чем в норме (рис. 2 и 3).

При развившейся картине отравления комплекс RST имеет следующий вид (рис. 1): R едва намечается в виде маленького зубчика, не превышающего по величине P; S резко растянуто и равняется по величине и протяженности во времени T. Весь комплекс утрачивает типическую форму и превращается в двухфазную кривую ST, если T оказывается положительным, или в двухвершинную кривую ST, если T становится отрицательным. Нередко эта типическая картина не развивается в полной мере, так как сердце останавливается еще в фазе прогрессирующего изменения R и S.

При отмывании яда электрокардиограмма возвращается к исходной, переходя в обратном порядке через все стадии, наблюдавшиеся во время отравления. При этом в некоторых опытах постепенное восста-

новление сердечной функции сопровождается весьма сложными изменениями в электрограмме.

Ниже мы приводим два опыта, в которых отразились все наиболее существенные изменения, наступающие в электрограмме сердца при стрихнинном отравлении.

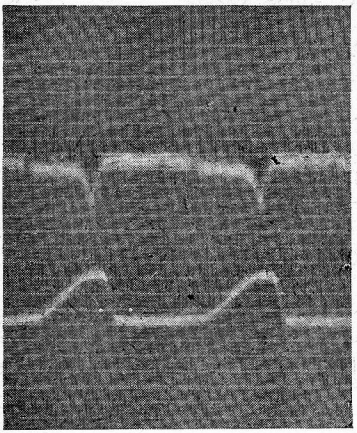


Рис. 1. Опыт 18. ЭКГ и механограмма желудочка при промывании сердца чистым Рингером. P — R = 0,5 сек.; R = 3 *мм*; S — отсутствует; T — отрицательное = 5 *мм*. R — T = 1,7 сек. Ритм сердечных сокращений — 20 в 1 мин. Время в секундах. Все рисунки следует читать слева направо.

Опыт 18.

Электрограмма до начала отравления имеет следующие особенности: интервал P — R = 0,5 сек.; R = 3 *мм*; S — отсутствует; T — отрицательное = 5 *мм*; промежуток R — T = 1,7 сек. Ритм сердечных сокращений = 20 в 1 мин.; величина систолы желудочка = 7 *мм* (рис. 1). Через 2 мин. после начала перфузии сердца стрихнином (раствор 1 : 5000) снова произведена съемка, и в электрограмме могут быть отмечены следующие данные: первые 5 зарегистрированных сокращений разделены промежутками времени в 4,25 сек.; величина сокращений остается еще почти без изменений; P — R = 1 сек.; вместо зубца R небольшое закругление; S = 7 *мм*; и продолжается 0,5 сек.; T — положительное = 6 *мм*, промежуток R — T = 2,2 сек. Равенство S и T при отсутствии R дает характерную для стрихнинного отравления двухфазную электрограмму (рис. 2). На 6-м сокращении наступает частичный атрио-вентрикулярный блок.[1] Через $^1/_2$ минуты по окончании съемки и через $3^3/_4$ мин. после начала отравления деятельность сердца прекращается, причем электрограмма последних сокращений не представляет никаких новых изменений.

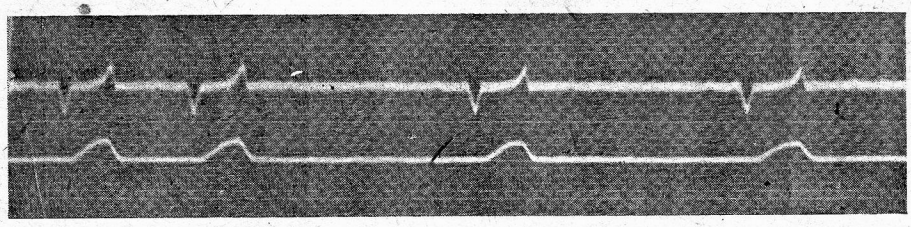


Рис. 2. Опыт 18. То же сердце, как в рис. 1 через 2 мин. после начала промывания раствором стрихнина 1 : 5000. Первые 5 комплексов: P — R = 1 сек.; R — в виде небольшого закругления. S — 7 *мм* очень растянуто — 0,5 сек.; T — положительное = 6 *мм*; R — T = 2,2 сек.

Характерная для стрихнинного отравления двухфазная экг. На 6 сокращении атрио-вентрикулярный блок. Через $^1/_2$ мин. после окончания этой съемки и через $3^3/_4$ мин. после начала отравления остановка сердца; через 3 мин. начато отмывание чистым Рингером, длившееся 40 мин. и вызвавшее полное восстановление сердечной деятельности, после чего вторичное отравление стрихнином в той же концентрации — см. рис. 3.

[1] При этом одно сокращение желудочка падает сначала на 2, а затем на 3 сокращения предсердий.

После 3-минутной остановки сердца начато отмывание сердца чистым раствором Рингера. Через 5 мин. после этого производится новая съемка, которая отличается следующими данными: P — R = 0,7 сек.; R = 2 *мм*; S = 4 *мм*; T — отрицательное = 3 *мм*; R — T = 2,5 сек; механическая реакция еле заметна. Через 16 мин. после начала отмывания яда электрограмма принимает нормальный вид, но все зубцы очень малы: R — T = 1,7 сек., T — отрицательное.

Отмывание длится в течение 40 минут. Ритм сокращений восстанавливается за это время полностью, высота сокращений желудочка достигает 5 *мм* (против 7 *мм* до отравления). При съемке электрограмма обнаруживает положительное T, очень малые зубцы R и T; интервал P — R = 0,5 сек.; R — T = 1,2 сек. Произведенное вторичное отравление сердца тем же раствором стрихнина (1 : 5000) дает остановку сердца через 1 мин. после начала пропускания яда. На электрограмме (рис. 3) видно, что переход к двухфазной кривой вследствие уменьшения R и увеличения S развертывается на протяжении 4 сокращений.

Опыт 19.

Величины, характеризующие электрограмму в норме и во время двукратного отравления стрихнином (растворы 1 : 5000 и 1 : 2500), приведены в табл. 1, из которой виден также и весь ход опыта.

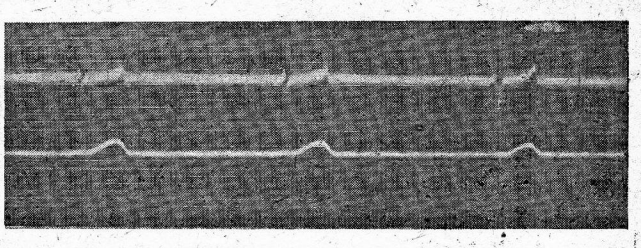


Рис. 3. Опыт 18. То же сердце, как в рис. 1 и 2 — через 30 сек. после начала вторичного отравления стрихнином 1 : 5000. Переход к двухфазной кривой на протяжении 4 сокращений. Через минуту остановка сердца.

Следующая заснятая кривая (рис. 4.), части которой приводятся ниже, получена через 6 мин. после начала отмывания (7 ч. 58 мин.), т. е. в период постепенного восстановления сердечной деятельности.

Процесс восстановления нормальных соотношений в этом опыте протекает в весьма сложной форме. В момент съемки сокращения предсердий достигают уже нормальной величины и происходят в правильном ритме (34 в 1 мин.); сокращения желудочка в это время еле заметны; они совершаются группами по 4 сокращения, разделенными продолжительными паузами. Электрограмма (рис. 4) в этот момент носит характерные черты стрихнинного отравления: закругленное, растянутое и незначительно выраженное R и большое растянутое S, положительное T. В последнем комплексе каждой группы из четырех сокращений зубец T значительно выше и более растянут, чем в предыдущих трех комплексах. В промежутках, разделяющих группы сокращений, струна гальванометра дает комплекс из двух положительных колебаний (рис. 4). Первое из них по характеру и по отношению к механограмме можно считать за P, природа второго (который мы обозначаем буквой x) не ясна. Не исключена возможность, что это второе колебание является второй фазой электрограммы предсердий (соответствующее T в желудочковом комплексе). Группы сокращений желудочка повторяются совершенно стереотипно 4 раза, и затем сокращения желудочка переходят в правильный ритм; одновременно R увеличивается, а S уменьшается. На снимке, произведенном через 1 мин. после предыдущего, предсердия и желудочек сокращаются в отношении 1 : 2. На электрограмме отмечаются большие и растянутые

зубцы R и отрицательное T; зубец S отсутствует; добавочный зубец x выражен очень отчетливо: ему предшествует маленький зубчик, по форме и размерам напоминающий зубец P (рис. 5). Через $^1/_2$ мин. наступают новые изменения в механограмме и в электрограмме. Явления нарушения проводимости постепенно сглаживаются; переход к восстановлению проводимости осуществляется таким образом, что время от времени возникают группы сокращений, в которых систолы желудочка и предсердий относятся как 1 : 1. В такой группе вторая и третья систолы меньше первой. Первой систоле группы соответствует на электрограмме нормальный желудочковый комплекс; следующим уменьшенным систолам соответствуют колебания струны, среди которых можно различать зубец P и совершенно атипический желудочковый комплекс (рис. 6). На кривой, снятой через следующие 2 мин., функция проводимости возбуждения оказывается восстановленной: после каждой систолы предсердий наступает систола желудочка; ритм 33 в 1 мин. Электрограмма имеет нормальный вид; зубец R растянут, T — очень мало. Время от времени ровный ритм перебивается добавочными систолами, которые несколько меньше основных; им соответствует нормальный цикл электрограммы с тем лишь отличием, что зубец T из положительного переходит в отрицательный (рис. 7).

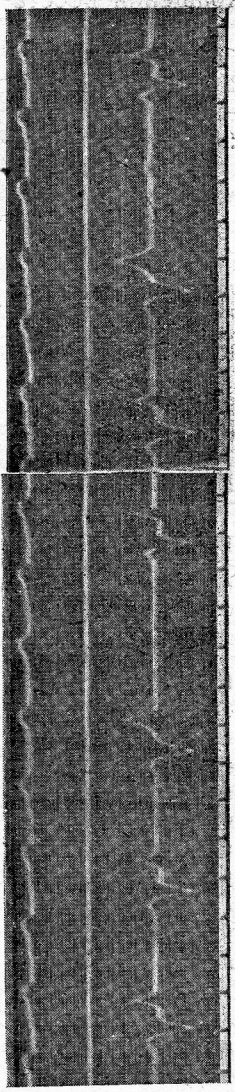


Рис. 4. Механо- и электрограмма сердца во время восстановления сердечной деятельности после отравления. Опыт 19. Ход опыта см. в табл. I. Съемка в 7 час. 58 мин.—через 6 мин. после начала отмывания чистым Рингером. T—положительное; S — очень большое; R — едва заметно. Групповой характер сокращений — по 4 сокращения с последующей увеличенной паузой, во время которой отмечаются два добавочных зубчика. Зубец T в каждом 4-м сокращении больше, чем в предыдущих. Верхняя кривая — предсердия, средняя — желудочек, нижняя — экг.

Обсуждение описанных данных

Относительно механизма действия стрихнина на сердце лягушки существуют, как известно, две точки зрения. Геринг (Hering) считает, что причиной прекращения сердечной деятельности является поражение контрактильного аппарата желудочков. Фрелих и Пик (Fröhlich u. Pick), напротив, считают, что первично стрихнин действует на проведение возбуждения. В доказательство правильности этой точки зрения они приводят результаты следующего опыта: сердце лягушки, изолированное по Штраубу (Straub) при действии стрихнина 1 : 2000 дает немедленную остановку; то же самое сердце после отмывания и наложения второй лигатуры Станниуса сохраняет желудочковый ритм после 22-минутного воздействия стрихнина в той же концентрации.

Фактическая сторона опытов Фрелиха и Пика совпадает с бо-

лее давними наблюдениями Штейнера, который нашел, что при местном приложении стрихнина отделенный венозный синус быстро утрачивает как автоматическую деятельность, так и возбудимость к механическим раздражителям; отрезанный же желудочек сохраняет способность отвечать на механическое раздражение по Мунку серией ритмических сокращений в течение 10—15 минут. Фрей присоединился к точке зрения Геринга и объясняет данные Фрелиха и Пика с точки зрения поражения мышечного аппарата желудочка.

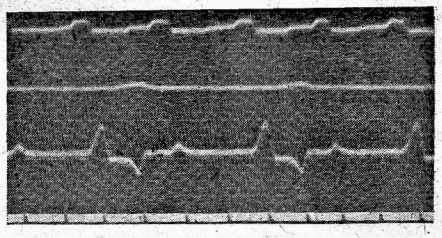


Рис. 5. Опыт 19. Через одну минуту после съемки 4 при продолжающемся отмывании чистым Рингером. Предсердия — 34 в 1 мин., желудочек — 14 в 1 мин. (как на рис. 4). T — отрицательное; S — отсутствует; R — очень большое. В интервалах отмечается новый зубец x.

Наши опыты приводят нас к тому заключению что функция проведения возбуждения поражается раньше и в более сильной степени, чем контрактильный механизм сердца.

Изменения в проведении возбуждения, возникающие под влиянием отравления стрихнином, не ограничиваются удлинением интервала P—R; весь желудочковый комплекс электрограммы претерпевает весьма существенные изменения. В настоящее время было бы затруднительно попытаться исчерпывающе объяснить, какие, именно, изменения хода возбуждения обусловливают вид электрограммы отравленного стрихнином сердца. Резкое растяжение во времени желудочкового комплекса свидетельствует во всяком случае о замедлении распространения возбуждения в сердечной мышце. Исходя из развиваемого Льюисом (Lewis) и Эйнтховеном (Einthoven) представления о сердце не как о мышечной единице, а как о конгломерате отдельных мышечных сегмен-

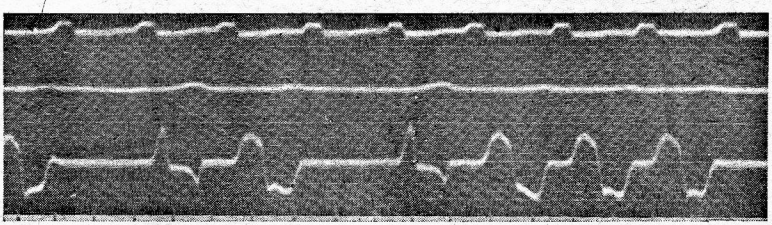


Рис. 6. Опыт 19. — Через $^1/_2$ мин. после рис. 5. Переход сокращений желудочка к более частому ритму; атипические желудочковые комплексы.

тов, можно думать о том, что растянутость желудочкового комплекса происходит вследствие нарушения относительной синхронности электроотрицательности в отдельных сегментах, что в свою очередь может иметь своей причиной замедление проведения возбуждения.

Опыты с перфузией бруцином

Действие бруцина на изолированное сердце лягушки во многом совпадает с тем эффектом, который вызывает стрихнин. Точно так же, как и при стрихнине, результатом отравления бруцином является

ТАБЛИЦА 1

Опыт 19. Цифровые выражения ЭКГ сердца лягушки до и после отравления стрихнином

Время	P—R в сек.	R в мин.	S мин.	T мин.	R—T в сек.	Примечания
7 ч. 00 м.	0,2	6	—	7—	1	
—02 м.	Начало отравления стрихнином 1 : 5000					
—05 м.	0,3	6	1	2+	1,4	
—08 м.	0,4	4	3	3+	1,4	
—12 м.	0,7	4	10	6+	1,4	
—20 м.	0,7	5	5	6+	1,4	
—21 м.	Начало отмывания чистым Рингером					
—45 м.	0,3	6	—	8—	1	
—46 м.	Начало отравления стрихнином 1 : 2 500					
—47 м.	0,4	4	6	1—	1	Предсердия не сокращаются
—48 м.	0,5	2	8	2+	1,2	
—50 м.	0,8	2	10	4+	1,4	
—51 м.	Остановка сердца					
—52 м.	Начало отмывания чистым Рингером					

Примечание. Наблюдавшиеся во время восстановления сердечной деятельности изменения в экг представлены далее на рис. 4—7.

ТАБЛИЦА 2

Опыт 42. Изменение в механограмме предсердий и желудочка, а также в интервалах A—V и P—R (экг) под влиянием бруцина

Время	Предсердия		Желудочек		Пауза между двумя систолами в сек.	A—V	P—R	Примечания
	Высота в *мм*	Протяженность в сек.	Высота в *мм*	Протяженность в сек.				
12 ч. 42′ м.	9	1,0	13	1,4	2,6	0,6	0,4	
— 43 м.	Начало отравления бруцином 1 : 1000							
— 46 м.	11	1,2	18	1,8	2,8	0,8	0,6	
— 48 м.	10	1,2	18	2,2	3,0	0,8	0,6	
— 51 м.	10	1,8	18	2,8	4,2	1,0	0,8	
— 53 м.	9	1,8	18	2,8	4,2	1,0	0,8	
— 55 м.	9	1,8	18	2,8	4,4	1,0	0,8	
— 58 м.	8	2,0	17	3,2	5,4	1,0	0,8	Групповые сокращения
1 ч. 01 м.	8	2,2	17	3,4	5,8	1,2	0,8	
— 05 м.	5	2,0	17	3,2	6,8	1,2	0,8	

резкое растяжение во времени сократительного акта и замедление ритма. Электрограмма показывает, так же, как и при стрихнине, заметное увеличение интервала P—R, уменьшение зубца R, появление большого и растянутого зубца S и извращение T.

Токсичность бруцина для изолированного сердца значительно меньше, чем токсичность стрихнина. Так, концентрация стрихнина 1 : 20 000 еще вызывает остановку сердца через 15 мин. после начала перфузии, концентрация 1 : 5000 дает остановку сердца через 2-3 мин., а концентрация 1 : 1000 в течение первой минуты после начала пер-

фузии вызывает полную остановку сердца. При отравлении сердца бруцином мы не получали прекращения сердечной деятельности даже при отравлении раствором в концентрации 1 : 1000 в течение 25 минут. В большинстве опытов величина систолы при этой концентрации в начале отравления даже заметно возрастает при одновременном замедлении ритма сердечных сокращений. Весьма характерной чертой бруцинового отравления является появление групп сокращений, разделенных длинными промежутками (от 20 до 30 сек.). Растянутость отдельного сердечного сокращения, свойственная и стрихнинному отравлению, в особенности резко выражена при отравлении бруцином.

Изменения, которые претерпевают систола предсердий и желудочка, а также интервалы A-V и P-R, даны в виде цифрового выражения в таблице 2[1].

Изменения в электрограмме сердца, как уже сказано, полностью соответствуют наблюдаемым при стрихнинном отравлении данным с той лишь разницей, что растянутость зубцов R и S не всегда достигает той степени, которая свойственна отравлению стрихнином. Во всех опытах с перфузией бруцином очень отчетливо выступает удлинение интервала P — R, которое свидетельствует о поражении проводящей системы сердца. В одном из опытов (46) мы наблюдали это поражение в своеобразной форме: через 20 мин. после начала перфузии бруцина развился частичный атрио-вентрикулярный блок; каждое четвертое сокращение предсердий не распространялось на желудочек; при этом в каждой группе из трех сокращений интервал P — R первого сокращения был меньше, чем в двух следующих. Создавалось впечатление, что в проводящей системе создалось такое состояние, которое могло быть охарактеризовано как состояние чрезвычайно быстрой утомляемости: отдыха вследствие выпадения одного импульса было достаточно, чтобы интервал P — R сделался короче (рис. 8).

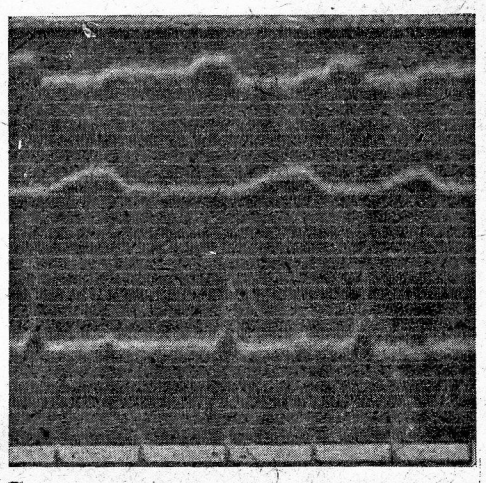


Рис. 7. Опыт 19. Через 2 мин. после рис. 6 при продолжающемся отмывании чистым Рингером. Частота сердечных сокращений — 33 в 1 мин., еще не полная равномерность; при добавочных систолах отмечается отрицательное T.

На основании наших опытов с бруцином мы приходим к нижеследующим выводам. Несмотря на меньшую, по сравнению со стрихнином, токсичность, бруцин поражает некоторые стороны сердечной деятельности в более сильной степени, чем стрихнин. Так удлинение сократительного акта предсердий и желудочка встречается во всех опытах и выражено более резко, чем в случае действия стрихнина. Для сравнения следует, конечно, брать те опыты, в которых стрихнин и бруцин действовали в одинаковых концентрациях. При этом не следует упускать из вида, что отравление сердца бруцином 1 : 1000 может происходить в течение 20 минут, не давая остановки сердца, тогда

[1] Чтобы не перегружать наше краткое сообщение электрографическими кривыми, мы по возможности избегаем приведения кривых, заменяя их таблицами.

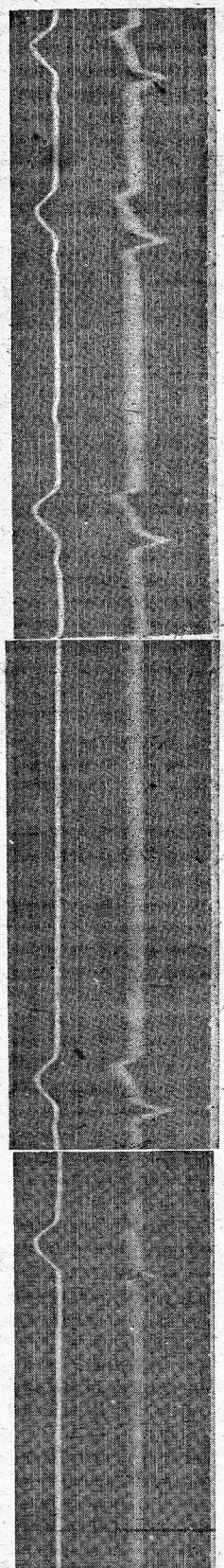


Рис. 8. Опыт 46. ЭКГ и механограмма предсердий и желудочка через 20 мин. после начала отравления бруцином в концентрации 1 : 1000. Частичный атрио-вентрикулярный блок. Удлинение P — R. Время в 1/5 сек.

как стрихнин в этой концентрации дает остановку в течение первой минуты. Концентрации, в которых стрихнин допускает более продолжительную перфузию (1 : 15 и 20 тысяч), являются для бруцина не деятельными. Можно допустить, что раннее поражение сердечного автоматизма высокими концентрациями стрихнина не оставляет времени для развития полной картины изменений в контрактильном процессе (так как наступает полная остановка сердца), меньшие же концентрации стрихнина для этого недостаточны. Это соображение несомненно следует иметь в виду при сравнительной оценке токсического эффекта обоих алкалоидов как в отношении сократительного акта, так и в отношении других сторон сердечной деятельности.

Интервалы A — V и P — R при бруциновом отравлении увеличиваются во всех без исключения опытах с растворами бруцина высокой концентрации. Изменения желудочкового комплекса электрограммы не отличаются от изменений, описанных в опытах с отравлением сердца стрихнином. Амплитуда сокращений обоих отделов сердца в большинстве опытов возрастает. Весьма возможно, что это увеличение не является выражением специфического влияния бруцина на сократительные свойства сердечной мышцы, так как это увеличение может быть естественным следствием замедления ритма сокращений при оставшихся неизмененными свойствах сердечной мышцы.

Во всяком случае, в противоположность стрихнину, бруцин не оказывает резкого отрицательного влияния на амплитуду сердечных сокращений. При бруциновом отравлении не наблюдается также столь характерной для стрихнинного отравления атонии сердечной мышцы.

Опыты с раздражением симпатического нерва во время отравления сердца

Данные Фрея и Тонких, а также и наши наблюдения свидетельствуют о том, что стрихнин вызывает резкие нарушения в проводящей системе сердца. А. В. Тонких, как известно, установила, что удлинение интервала A — V, наступающее вследствие стрихнинного отравления, может подвергнуться укорочению путем раздражения сердечных симпатических нервов. Нам представлялось интересным, исследовать влияние симпати-

ческих нервов на измененную стрихнином электрограмму сердца и попытаться получить подтверждение данных А. В. Тонких о восстановлении функции проводящей системы, применив наблюдения над более прямым показателем этой функции, над интервалом P — R.

При непрекращающемся действии стрихнина мы раздражали фарадическим током[1] сердечные нервы симпатического нерва, еще не присоединившиеся к стволу блуждающего нерва (Gaskell, Gaskell and Gadow, Langley and Orbeli), как это неоднократно применялось в лабораториях Л. А. Орбели, Тен-Катэ (А. В. Тонких, Василенко и др.).

Результаты этой серии опытов сводятся к следующему. Прежде всего мы можем полностью подтвердить данные А. В. Тонких о том, что при отравлении сердца стрихнином, еще при сохраненном автоматизме, раздражение симпатического нерва оказывается безрезультатным. Эта особенность действия стрихнина, именно, выпадение функции симпатического нерва при ранних степенях отравления, делала получение искомых нами данных весьма затруднительным. В громадном большинстве опытов, еще прежде чем электрограмма получает характерный для стрихнинного отравления вид, раздражение симпатического нерва уже не оказывает никакого влияния на сердечную деятельность, — ни сила, ни ритм сердцебиений не изменяются. Вследствие этого только в относительно небольшом проценте опытов мы могли наблюдать изменения в электрограмме отравленного стрихнином сердца лягушки, вызываемые раздражением симпатического нерва. В ряде опытов очень отчетливое ино- и хронотропное действие симпатикуса не сопровождалось никакими изменениями в электрограмме. В тех опытах, в которых при этом наступали изменения в электрограмме, мы могли отметить следующее: изменения чаще всего ограничиваются зубцом T, вызывая резкое увеличение этого зубца. В некоторых опытах, в которых производилось раздражение симпатикуса, зубец T из положительного превращался в отрицательный, делаясь снова положительным, как только симпатический эффект прекращался. Эти случаи не совпадают с данными Боненкампа (Bohnenkamp), который считает, что раздражение симпатикуса всегда увеличивает электроположительность зубца T. Против нашего ожидания раздражение симпатического нерва не только ни разу не возвратило к нормальным отношениям извращенную отравлением стрихнином электрограмму, но, наоборот, в нескольких случаях, наряду с отчетливым хроно- и инотропным действием, ускорило усиленное развитие зубца S и уменьшение R, что, как показали наши опыты, является характерным для глубоких степеней отравления (рис. 9).

Так, в опыте 22 раздражение симпатического нерва оказало ясное хронотропное действие, особенно сказавшееся на предсердиях: непосредственно перед раздражением симпатикуса на протяжении 15 сек. сердце сократилось 2 раза, причем ритм сокращения предсердий и желудочка был одинаков. В стадии последействия после раздражения симпатического нерва в пятнадцатисекундный период последовало три сокращения желудочка и пять сокращений предсердий. Очевидно, в данном случае хронотропное действие симпатического нерва превалировало над дромотропным. В электрограмме желудочкового комплекса

[1] В момент раздражения симпатического нерва фарадическим током гальванометр выключался. Съемка электрограммы после раздражения происходила таким образом в период последействия после раздражения; она начиналась через 5—15 сек. после прекращения раздражения.

выступили следующие изменения: зубец R резко уменьшился, зубец S оказался сильно растянутым и увеличенным, T — растянутым и увеличенным. По окончании симпатического эффекта установился ритм сокращений: 3 в 1 минуту. На электрограмме первого сокращения после прекращения симпатического эффекта попрежнему отчетливо выступало R, а S и T по форме и величине приближались к соответствующим зубцам комплекса, зарегистрированного до раздражения симпатического нерва (рис. 9а).

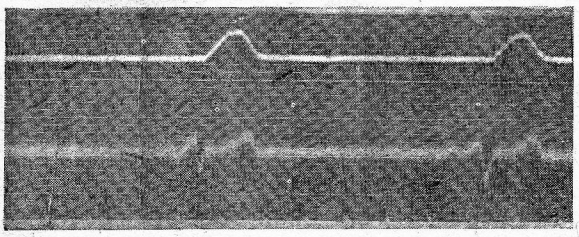


Рис. 9а. Влияние раздражения сердечных ветвей симпатических нервов на отравленное стрихнином сердце. Экг. и механограмма желудочка. Опыт 22. До раздражения — 2 сокращения за 15 сек. После окончания — 3 сокращения желудочка и 5 сокращений предсердий за 15 сек. После окончания симпатического эффекта 3 сокращения в 1 мин. Изменения в экг. после раздражения и возврат к исходной форме — см. текст. Время в сек. Раздражение симпатикуса фарадическим током в течение 50 сек.

При втором раздражении симпатикуса нам удалось установить постепенное уменьшение R и увеличение S и T, наступившие во время симпатического эффекта при одновременном учащении ритма сердечной деятельности с 3 сокр. в 1 мин. до 10 в 1 мин. (рис. 9б).

Описанное действие симпатического нерва может быть объяснено, если принять, что во время симпатического эффекта удлиняется фаза электроотрицательности основания желудочка, в то время как электроотрицательность верхушки почти не меняется.

Точка зрения, допускающая неодинаковое по силе влияние симпатического нерва на различные отделы желудочка, не заключает в себе ничего невероятного и логически вытекает из воззрений Гаскелла, рассматривающего различные стороны функциональных изменений сердечной деятельности в случае воздействия автономных нервов, как результат локализации соответствующих эффектов в различных частях сердца (синусный узел, проводящая ткань и т. д.).

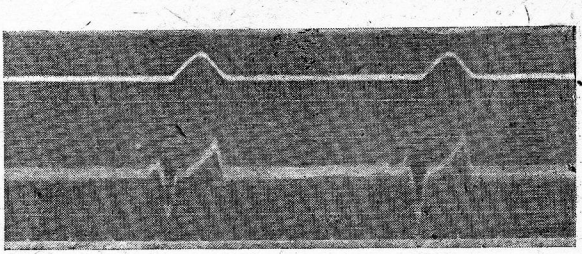


Рис. 9б. Влияние симпатикуса на отравленное стрихнином сердце. Опыт 22. Через 3 мин. после съемки 9а. Заметное хронотропное действие; изменения в экг.

Отчетливого укорочения интервала P — R после раздражения симпатического нерва в условиях наших опытов нам ни разу наблюдать не удалось.

Заключение

При отравлении сердца лягушки стрихнином наступает резкое замедление ритма сердечной деятельности, увеличение амплитуды сокращений, замедление сократительного акта и, наконец, остановка сердца в диастоле.

На электрограмме при этом выступает удлинение интервала P — R, уменьшение зубца R и увеличение зубца S; зубец T оказывается извращенным в направлении и увеличенным.

При отравлении сердца бруцином наступают аналогичные изменения, но действие этого яда выражено менее резко; особенно это относится к контрактильному механизму сердца.

Наблюдающиеся изменения свидетельствуют о резком замедлении проведения возбуждения в сердце под влиянием отравления алкалоидами группы стрихнина. Это замедление имеет место не только в специфической проводящей ткани, но, повидимому, и в самой сердечной мышце.

Раздражение симпатического нерва на электрограмме отравленного стрихнином сердца вызывает резкое увеличение зубца S и уменьшение зубца R; при этом хроно- и инотропное действие симпатикуса может быть либо сохранено, либо может отсутствовать.

Поступило в редакцию
25 февраля 1933 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kölliker. Virchow's Archiv, 1856, Bd. 10, S. 231. — 2. Ambrosoli. цит. по Штейнеру. — 3. Steiner. Arch. f. Anat. u. Physiol, 1874, S. 474. — 4. Heinemann. Virchow's Archiv 1865, Bd. 33, S. 394, и Pflüger's Archiv 1884, Bd. 34, S. 279. — 5. Loewit, Pflüger's Archiv, 1882, Bd. 28, S. 312. — 6. Verworn. Arch. f. Anat. u. Physiol, 1901, S. 105, — 7. Igersheimer. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 54, S. 73. — 8. Frey. Ibidem, 1920, Bd. 87, S. 377. — 9. А. В. Тонких. Русск. физиол. журн. т. 6, 1923. 10. Liedtke. Dissert. Königsberg, 1871, — 11. Rothberger u. Winterberg. Pflüger's Archiv 1910, Bd. 132, S. 233, — 12. Hering H. E. Centralbl. f. Physiol. 1901, Bd. 15, S. 165 und Pflüger's Archiv 1902, Bd. 89, S. 283. — 13. Fröhlich und Pick. Arch. f. exp. Path. 1918, Bd. 84. — 14. Lewis. The Mechanism and graphic registration of the heart beat, London 1920. — 15. Einthoven. Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. Bd. 8/2. 16. Bohnenkamp. Pflüger's Archiv 1923, Bd. 201, S. 130.

UEBER DIE WIRKUNG VON STRYCHNIN U. BRUZIN AUF DAS FROSCHHERZ

Von *A. G. Ginezinsky* u. *A. A. Lindberg*

Aus dem Phisiologischen Laboratorium des I. Medizinischen Instituts zu Leningrad, (Vorstand damals — Prof. Dr. L. A. Orbeli).

Mit Hilfe der mechanischen u. elektrographischen Registrationsmethoden haben Verff. die Veränderungen in der Tätigkeit des Froschherzens untersucht, die bei der Vergiftung des Herzens mit Strychnin u. Bruzin auftreten, u. haben nachstehende Versuchsergebnisse erhalten.

Bei der Vergiftung des Herzens mit Strychnin erfolgt eine deutliche Verlangsamung des Herzschlagrhythmus, wobei im Anfangsstadium der Vergiftung die Hubhöhen grösser werden; die Kontraktilität des Herzens erleidet eine starke u. fortschreitende Verzögerung u. schliesslich bleibt das Herz in der Diastole stehen. Auf dem Ekg lassen sich während der Strychninvergiftung folgende Erscheinungen beobachten: der Zeitabstand zwischen der P- u. R-zacke wird grösser, die R-zacke kleiner u. die S-zacke dagegen bedeutend grösser als in der Norm; die T-zacke erleidet eine Richtungsumkehr u. wird bedeutend grösser.

Bei der Vergiftung des Herzens mit Bruzin treten analoge Veränderungen auf, doch ist die toxische Wirkung dieses Gifts bedeutend schwä-

cher; die Kontraktilität wird durch Bruzin weniger beeinflusst, als durch Strychnin.

Die beobachteten Erscheinungen zeugen von einer deutlich ausgesprochenen Verzögerung der Erregungsleitung im Herzen unter dem Einflusse der Alkaloide der Strychningruppe. Diese Verzögerung findet wahrscheinlich nicht nur in spezifischen Elementen des Reizleitungssystems, sondern auch im Herzmuskel statt.

Die Reizung der sympatischen Herznerven während der Strychninvergiftung ruft auf dem EKG eine starke Vergrösserung der S-zacke u. eine bedeutende Verkleinerung der R-zacke hervor; dabei kann die chrono- u. inotrope Wirkung des Sympathikus erhalten sein oder ausbleiben.

ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ТЕМПЕРАТУРЫ КРОВИ НА ВЕГЕТАТИВНЫЕ ЦЕНТРЫ МЕЖУТОЧНОГО МОЗГА

Т. П. Гугель-Морозова, Д. Н. Душко, Е. И. Синельников и Р. О. Файтельберг

Из физиологической лаборатории Психо-неврологического института (г. Одесса) (зав.—проф. Е. И. Синельников)

В данное время среди физиологов сушествуют два взгляда на значение и способ действия вегетативных центров. Одни рассматривают вегетативные центры, как строго морфологически ограниченные образования. Они стараются анатомически локализовать центр в каком-либо определенном ядре и найти его отношение к определенному виду обмена веществ, считая, что экспериментальное или болезненное разрушение или выключение определенного центра влечет за собою выпадение определенных вегетативных функций.

За последнее время наблюдается критическое отношение к указанному взгляду среди некоторых физиологов и клиницистов, занимающихся изучением вегетативной нервной системы.

Кроетц. считает, что вегетативный нервный центр не представляет собою, как правило, анатомически замкнутого обособленного образования, он распространяется на обширные отделы центральной нервной системы, в нем принимают участие как разбросанные группы ганглиозных клеток, так и ограниченные образования центрального серого вещества. Шпигель считает искусственным ограничение определенных центров для белкового, углеводного и жирового обмена. По Шпигелю, существует однородное нервное влияние на обмен веществ, оно происходит при участии симпатической нервной системы. При нормальном нервном и гуморальном механизме характер обмена регулируется проникновением веществ в клетки, а скорость обмена определяется нервной системой, которая может влиять на деятельность клеток прямо или через изменение кровообращения.

Еще решительнее выступает против значения вегетативных центров в обмене веществ проф. А. А. Богомолец. Он считает, что специфическая роль вегетативных центров сводится к роли центров сочетательных рефлексов, возникающих под влиянием изменения химизма периферических клеток в процессе жизнедеятельности, клеток, находящихся при посредстве вегетативных нервных проводящих путей в тесной анатомо-физиологической связи с вегетативными нервными центрами. Вегетативно-нервная и эндокринная системы, при осуществлении регуляции жизненных отправлений организма, играют роль исполнительную, законодательная же роль целиком принадлежит периферии, рабочим клеткам так называемых „исполнительных органов".

Большинство же физиологов убеждены в существовании в межуточном мозгу важных вегетативных центров, расположенных в определенных ядрах, а именно: теплорегуляции, сосудодвигательных, пото- и слюноотделения, центров, регулирующих все виды обмена веществ белкового, жирового и углеводного, а также содержание воды и солей в организме и, наконец, центра сна.

Эту группу экспериментаторов можно назвать представителями „локализационной" теории за их стремление анатомически локализовать каждый вегетативный центр в каком-либо определенном ядре. Работами их определенно установлено важное значение межуточного мозга в регуляции вегетативных процессов организма. Что же касается распределения вегетативных центров в строго ограниченных скоплениях нервных клеток, то тут имеется много противоречий, требующих дальнейших исследований при помощи новых методов. Прежде всего остается неразрешенным вопрос, происходят ли

различные нарушения в области вегетативных функций, которые обнаруживаются при повреждении и раздражении различных областей межуточного мозга, вследствие разрушения определенных центров, или же проходящих и тесно переплетающихся, особенно в области межуточного мозга, нервных путей, или же, — вследствие разрушения клеток передаточных инстанций. Так, например, повышение t° при уколе иглой в зрительный бугор, полученное Айзенштатом, надо рассматривать как поранение клеток передаточной станции, передающей раздражение с чувствительных путей по бугровому тракту (tractus tuberis) (Гревинг) в серый бугор.

Наибольшие затруднения встречаются при стремлении локализовать процессы теплорегуляции в каком-либо определенном ядре межуточного мозга. Метод уколов показал, что можно получить значительное повышение температуры тела на продолжительное время при поранении иглой различных отделов мозгового ствола: полосатое тело (Аронсон и Закс), зрительный бугор (Айзенштат), серый бугор (Отт). Отт доказал возможность вызывать гипертермию уколами в различные отделы мозгового ствола. Он указывает на шесть термогенных пунктов в каждом полушарии.

Долгое время высшими центрами теплорегуляции на основании работ, главным образом, Аронсона и Закса, считали полосатое тело. Изеншмид и Крель, применившие для решения поставленного вопроса метод экстирпации, исходили из мысли, что удаление теплорегулирующего центра должно полностью нарушить теплорегуляцию. Они нашли, что при отделении переднего мозга от мозгового ствола (причем разрез должен проходить непосредственно за передней спайкой по задней части зрительного перекреста) теплорегуляция полностью расстраивается. В то же время Отт получил наивысшую температуру тела у животных, при поранении их иглой в серый бугор. Эти данные позволяли Изеншмиду и Крелю утверждать о нахождении теплового центра в сером бугре. На основании современных данных можно предположить, что процессы теплорегуляции осуществляются при помощи следующих путей и центров. Раздражения кожи холодом, воспринимаемые холодовыми тельцами Краузе, расположенными в поверхностных слоях кожи, а тепла — тепловыми тельцами Руфини, лежащими в более глубоких слоях, передаются в спинной мозг через задние корешки, тотчас проходят по перекресту на другую сторону и затем идут вверх, главным образом, по передне-боковому восходящему тракту (tract. spino-thalamic.) до зрительного бугра. От зрительного бугра часть волокон идет к коре головного мозга, где получается сознательное ощущение тепла и холода, другая часть волокон подходит к тепловым центрам. На основании наших исследований надо предположить, что имеются нервные связи между различными сензорными центральными и тепловыми центрами, при помощи которых осуществляется условно-рефлекторная теплорегуляция в организме.

На основании данных миэлоархитектоники установлено, что имеется прямая связь между полосатым телом и серым бугром в виде пучка волокон, носящих название лобно-бугрового тракта (tract. fronto-tuberalis). Прямых связей между зрительным бугром и вегетативными центрами межуточного мозга анатомически не установлено. Они идут через полосатое тело. Нет также прямых связей между бугровым ядром (nuclei tuberis) и подбугровым (Люизовым) телом, т. е. между тепловыми центрами и предполагаемыми сосудодвигательными и потоотделительными центрами межуточного мозга.

Ближайшей научной задачей в области теплорегуляции является выяснение значения и взаимной связи двух тепловых центров, расположенных в полосатом теле и сером бугре. Большинство авторов полосатое тело считает высшим тепловым центром („übergeordneten"), серый бугор — главным распределительным, где, например, происходит переключение с химической на физическую теплорегуляцию и обратно. Тепловые рефлексы с чувствительных путей, возможно, передаются через зрительный бугор к серому бугру по тому же принципу, как болевые раздражения через зрительные бугры проходят к симпатическим центрам межуточного мозга и сопровождаются такими явлениями, как расширение зрачков, вазомоторными явлениями, отделением пота и сокращениями мочевого пузыря.

Регулирующее воздействие на вегетативные центры может осуществляться двумя путями: рефлекторным и гуморальным или, иначе, изменением химических и физических свойств крови. Гормоны желез внутренней секреции, продукты обмена веществ, изменения температуры крови могут рассматриваться как нормальные возбудители вегетативных центров.

Взгляды физиологов на способы участия вегетативных центров в регуляции физиологических процессов расходятся. Одни, кроме рефлекторных раздражений, признают специфическую чувствительность вегетативных центров к химическим и физическим колебаниям в составе крови.

Гуморальный путь раздражения вегетативных центров можно заподозрить при теплорегулирующих явлениях, наблюдающихся при повышении обмена веществ, при приеме пищи и мышечной работе.

Другие физиологи, к числу их принадлежат А. А. Богомолец, Гесслер, держатся в вопросе о способах действия вегетативных центров противоположного взгляда. А. А. Богомолец признает только рефлекторный путь раздражения вегета-

тивных центров. Он считает, что „центральная нервная система по возможности тщательно защищена от всех других влияний, кроме рефлекторных".

Гесслер в обзорной статье по теплорегуляции у человека, помещенной в „Ergebnisse der Physiologie", приходит к заключению, что изменения температуры крови нельзя считать за нормальный раздражитель тепловых центров.

Вопросом о влиянии изменений температуры крови на тепловые центры занимались Барбур, Хашимото, Канн. Барбур вводил в тепловые центры (полосатое тело) кролика тонкие двухходовые канюли. При пропускании теплой и холодной воды через канюли, он получил резкие изменения температуры тела. Хашимото эти данные подтвердил. При дальнейшей работе Барбур и Принс при помощи той же методики получили при охлаждении тепловых центров повышение обмена веществ, при нагревании — понижение. В опытах Барбура и Хашимото обращает на себя внимание, что только очень резкие колебания температуры воды, пропускаемой через тепловые центры, колебания, которые в нормальных условиях в организме не бывают, имеют указанное влияние на температуру тела.

Попытки нагревать головной и продолговатый мозг до температуры выше нормы были сделаны давно, начиная с 80-х годов, но они, главным образом, ограничивались изучением изменения дыхания и пульса под влиянием нагревания центральной нервной системы.

Гольдштейн, Мерчинский и Зилер в острых опытах при нагревании крови в сонных артериях у собак наблюдали ускорение дыхательных движений. Они справедливо называют это явление тепловым мозговым диспноэ, или тахипноэ. Более детально этим вопросом занялся Канн в 1904 г. Он показал в острых опытах с кроликами, что через одну минуту после нагревания каротид дыхание у кролика изменяется с 53 в 1 минуту до 150, через 5 минут до 348 в минуту, пульс несколько ускоряется, кровяное давление незначительно повышается, причем кожные сосуды суживаются, а сосуды внутренностей расширяются, секреция мочи уменьшается. У кошки на ступнях лапок замечается значительное потоотделение. Канн получал эти явления при повышении температуры в ротовой полости до 40—42° С, причем после опыта части сонных артерий, соприкасающиеся с металлическими нагревательными приборами, оказывались сваренными. Канн на основании своих опытов приходит к выводу, что центры продолговатого мозга являются центрами, регулирующими температуру тела. О существовании тепловых центров в полосатом теле ему не было ничего известно, хотя Аронсоном и Заксом они были открыты значительно раньше (в 1885 г.). Пробы охлаждать кровь каротид ледяной водой оказались неудачными, ибо просвет сосудов сильно суживался и по ним мало протекало крови к мозгу и, кроме того, артерии легко выскальзывали из металлических трубочек для охлаждения.

Гесслер в обзорной статье по теплорегуляции у человека приходит к заключению, что работы Барбура, Канна и других авторов, произведенные в острых опытах, не позволяют нам считать изменения температуры крови за нормальный возбудитель тепловых центров, регулирующий температуру тела, ибо в опытах Барбура и Канна оказывали влияние на теплорегуляцию только очень резкие колебания температуры воды или температуры крови мозга, которых в нормальных условиях в организме не бывают.

Указанные расхождения во взглядах, существующие в литературе, по вопросу об изменениях температуры крови, притекающей к мозгу, как специфическом раздражителе тепловых центров, заставили нас разработать новую методику и поставить ряд опытов в этом направлении. В виду возражений против острых опытов, вызывающих резкое снижение температуры тела и не дающих полной картины теплорегуляции, наблюдаемой у животного в естественной обстановке, нами была разработана новая методика нагревания крови, протекающей в сонных артериях, заключенных в кожные стебли в обстановке хронического опыта (описание методики см. в „Физиолог. журн. СССР, т. XVII, вып. 2).

Для выяснения процессов теплорегуляции под влиянием нагревания крови, притекающей к мозгу, нами производилась термометрия в прямой кишке и в ротовой полости, а иногда измерение кожной температуры, изучение изменений основного обмена при помощи метода Дуглас-Хольден, пневмография, исследование крови на содержание сахара по Хагедорн-Иенсен. При помощи нашего метода мы могли следить за изменениями кровяного давления.

Приступая к постановке хронических опытов, мы прежде всего

*

озаботились получением нормальной температурной кривой. Животное ставилось почти каждый день в станок на $1^1/_2$—3 часа и у него каждые 15—20 минут измерялась температура тела в прямой кишке и в ротовой полости. Как известно, первое время станок оказывает возбуждающее влияние на животное (Парфеновская реакция), t° тела в станке повышается на несколько десятых выше нормы, а у некоторых собак дает колебания в ту или другую сторону (см. контрольные опыты № 20), затем возбуждение сменяется подавленностью (торможение), t° тела на несколько десятых градуса падает (см. контрольные опыты №№ 75, 250), и только через $1^1/_2$-2 месяца, когда животное окончательно привыкает к лабораторной обстановке, мы можем у него получить нормальную температурную кривую (см. контрольные опыты с „Нонсиком“ №№ 35 и 41).

Первые же наблюдения, сделанные нами в обстановке хронических опытов, убедили нас, что изменения температуры крови, притекающей к мозгу, являются специфическими раздражителями тепловых центров. Как видно из опытов (см. табл. опытов №№ 45, 49), охлаждение крови в сонных артериях на 0,2-0,3°, путем пропускания через приборчики воды 2° С, вызывает падение температуры в ротовой полости, доходя-

ТАБЛИЦА 1

КОНТРОЛЬНЫЕ ОПЫТЫ

№ 20. Первый контрольный опыт с собакой, поставленной в станок („Нонсик“)

Время	t°
1 ч. 40 м. дня	38,8
1 „ 50 „ „	38,9
2 „ 10 „ „	38,9
2 „ 30 „ „	39,0
2 „ 50 „ „	39,0

Примечание. К концу пребывания в станке собака начала беспокоиться.

№ 35. Спустя $1^1/_2$ месяца („Нонсик“) (t° комнаты + 18° С)

Время	t° в пол. рта	t° в прямой кишке
1 ч. 35 м.	37,7	38,8
1 „ 50 „	37,7	38,8
2 „ 15 „	37,75	38,75
2 „ 40 „	37,8	38,7
2 „ 50 „	37,8	38,7
3 „ 20 „	37,85	38,7
3 „ 35 „	37,8	38,65

Примечание. Собака во все время наблюдения стоит спокойно.

№ 41. Спустя 2 мес. от начала наблюдений („Нонсик“)

Время	t° в пол. рта	t° в прямой кишке
4 ч. 20 м.	37,9	38,9
4 „ 45 „	38,0	38,9
5 „ 05 „	37,9	38,8
5 „ 25 „	37,8	38,8
5 „ 50 „	37,8	38,75
6 „ 10 „	37,8	38,7

№ 75. („Жучок“) 2.IV.33

Время	t° в пол. рта	t° в прямой кишке
11 ч. 45 м.	36,1	38,7
12 „ 45 „	35,6	38,4
1 „ 15 „	35,6	38,4
1 „ 45 „	35,3	38,2
2 „ 15 „	35,4	38,1

Примечание. Пример понижения температуры при состоянии сильной подавленности животного

№ 250. („Тигрушка")

Время	t° в пол. рта	t° в прямой кишке	Пульс
12 ч. 10 м.	37,8	39,2	105
12 „ 35 „	38,0	39,05	
12 „ 50 „	37,85	38,9	
1 „ 20 „	37,5	38,8	106
2 „ 00 „	37,0	38,7	
2 „ 15 „	36,9	38,6	
2 „ 35 „	36,8	38,55	100
2 „ 50 „	37,05	38,6	106

Примечание. Собака в этот день не кормлена. Поставлена в станок в 12 часов дня. Стояла в станке 2 ч. 40 м. Стояла все время спокойно, в подавленном состоянии. В станок поставлена в первый раз.

щее до 1° С, в прямой кишке — на 0,4° С, по сравнению с данными контрольного опыта, таким образом достаточно незначительного изменения силы специфического раздражителя для получения соответствующей реакции. По окончании охлаждения температура тела быстро возвращается к норме.

ТАБЛИЦА 2

Опыт с охлаждением („Нонсик")

№ 49			№ 45. 21/XII-32 г.		
Время	t° в пол. рта	t° в прямой кишке	Время	t° в пол. рта	t° в прямой кишке
11 ч. 30 м.	37,7	38,4	10 ч. 25 м	37,6	38,5
12 „ 00 „	37,3	38,4	12 „ 10 „	37,8	38,6
12 „ 30 „	37,3	38,2	12 „ 15 „	Начало охлаждения	
12 „ 45 „	Начало охлаждения		12 „ 30 „	37,3	38,2
1 „ 00 „	36,7	38,8	12 „ 50 „	36,8	38,4
1 „ 25 „	36,6	38,2	1 „ 15 „	36,8	38,2
1 „ 45 „	36,65	38,2	1 „ 35 „	36,8	38,3
2 „ 00 „	36,65	38,2	1 „ 45 „	—	—
2 „ 15 „	Охлаждение снято				

Примечание. Сравнить с контрольным опытом № 35.

Примечание. Температура вливаемой воды + 2° С (сравнить с контрольным опытом № 41).

Собака, в отличие от человека, преимущественно животное с химической теплорегуляцией, т. е. в обыкновенных условиях она регулирует тепло путем изменения химических реакций. Главными термогенетическими очагами организма являются печень и мышцы. Наиболее подвижной частью обмена веществ признается углеводистый обмен. Обмен углеводов связан с химической теплорегуляцией. Еще Ролли показал, что при голодании и исчезновении гликогена из печени, тепловой укол становится недействительным. На основании указанных фактов, невольно возникает мысль о получении количественных изменений сахара в крови при химической теплорегуляции, в ответ на охлаждение крови, притекающей к мозгу. Это заставило нас произвести целую серию опытов с определением сахара в крови при охлаждении животного.

Количество сахара в крови определялось по способу Хагедорна и Иенсена. Кровь бралась из вены ноги животного до начала опыта и после охлаждения крови каротид в течение 1 или $1^1/_2$ часов ледяной водой (2° С). Кровь брали у животного натощак, причем вена не перетягивалась резиновым жгутом. При производстве определения делались параллельные анализы крови до и после охлаждения и так называемые „пустые" определения на содержание сахара в реактивах; таким образом, в каждом опыте производились анализы 6 проб. Предварительные наблюдения на подопытной собаке „Нонсик" показали, что нормальное количество сахара в крови колебалось от 75 до 85 *мг*%.

Как видно из опытов, охлаждение крови каротид вызывает гипергликемию.

ТАБЛИЦА 3

Определение сахара в крови по методу Хагедорна и Иенсена
(количество *мг* сахара на 100 $см^3$ крови)
(„Нонсик")

I Опыты с охлаждением (t° воды + 2° С)

Дата опыта	Содержание сахара		Продолжит. охлаждения
	До охлажд.	После охлаждения	
9 VI—1932 г.	86,0	140,0	1 ч. 10 м.
17. VI „	75,0	93,0	1 „ 20 „
8. VII „	86,0	100,0	1 „ 10 „
11. VII „	82,0	96,0	1 „ 10 „
16. XII „	77,0	83,0	1 „ 25 „

II Опыты с нагреванием

Дата опыта	Содержание сахара		Длительность нагревания	t° С Воды	t° С Комнаты	t° С На дворе
	До нагрев.	После нагревания				
15. I—1933 г.	95,0	79,0	1 ч. 30 м.	+ 60°	+ 13°	— 10°
17. I „	93,0	81,0	1 „ 20 „	+ 65°	+ 13°	— 5°
27. I „	82,0	76,0	1 „ 10 „	+ 55°	+ 14°	— 3°
4. II „	77,0	73,0	1 „ — „	+ 55°	+ 15°	0°
16. II „	75,0	74,0	1 „ — „	+ 60°	+ 15°	0°
22. II „	84,0	50,0	1 „ 45 „	+ 55°	+ 14°	— 2°
28. II „	94.0	71,0	1 „ 20 „	+ 60°	+ 14°	— 3°

Как объяснить механизм констатированных нами фактов? Несомненно, охлажденная кровь, притекающая к мозгу, оказывает влияние на вегетативные центры, расположенные в мозговом стволе. В данное время мы не можем еще сказать, влияет ли охлажденная кровь как адекватный раздражитель на тепловые центры и через них на соподчиненные отделы мозга, регулирующие количество сахара в крови, или же непосредственно на сахарные центры, существование которых в межуточном мозгу признают Ашнер, Лешке, Дрезель и Леви.

Вне зависимости от места локализации центров углеводного обмена мы констатируем факт, что изменения температуры крови, притекающей к мозгу, в сторону ее понижения, вызывают явления гипергликемии, путем повышения гликолитической функции печени. В этом случае процессы углеводного обмена тесно связаны с тепловым обменом в организме. Здесь мы подходим к решению проблемы о механизме

химической теплорегуляции, не касаясь пока спорного вопроса, требующего дальнейшей разработки, о происхождении указанных процессов неврогенным или неврогуморальным путем.

ТАБЛИЦА 4

Опыты с нагреванием сонных артерий, заключенных в кожные стебли

9 ч. 30 м. („Нонсик")

27/I-33 г. t° на дворе —3° R t° комнаты +14° R

Животное кормлено накануне. Взята кровь для исследования количества сахара в крови по Хагедорну. Собака поставлена в станок, надет пневмограф, дыхание регистрируется при помощи Мареевской капсулы на барабане кимографа. Число дыханий 14 в минуту (см. рис. 1). Животному надевается дыхательная маска для изучения газообмена по методу Дуглас-Гольдена. Вентиляция легких 20 литров в минуту, температура воздуха в газовом мешке при пропускании через газовые часы + 15°. Барометрическое давление 770,5 *мм*, CO_2—2,6%, O_2— 17,3%.

Время	Температура тела		Пульс	Дыхание	Примечание
	в полости рта	в прямой кишке			
10 ч. 45 м.	37,4	38,4	82	14	
11 ч. 20 м.	—	—	—	—	Начато нагревание: t° вливаемой воды + 50° C t° вытекающей воды + 46° C
11 ч. 35 м.	37,5	38,4	—	28	Сонное состояние животного; по временем проглатывает слюну, позевывает, изо рта выделяется слюна.
11 ч. 55 м.	—	—	—	—	Начинаются явления полипное и тепловой саливации (рис. 1).
12 ч. —	37,5	38,3	—	—	Взята вторая проба выдых. воздуха: вентиляция за 5 мин. — 26 литров, t° воздуха + 16° C, баром. давление — 770,5 *мм*., CO_2 = = 2,5%, O_2 = 17,5%.
12 ч. 05 м.	—	—	—	—	Полипное продолжается.
12 ч. 30 м.	—	—	—	—	Нагревание прекращено. При снятии приборов кожные стебли на ощупь очень теплые. Взята вторая проба крови на сахар: количество сахара до нагревания — 82%, после нагревания 76%. По снятии приборов полипное продолжается $1^1/_2$—2 мин. Результаты исследования газообмена приведены ниже в табл. 6.

t° комн. + 12° R („Нонсик") 20/V-32 г.

Время	t° в пол. рта	t° в прямой кишке	Примечание
12 ч. 00 м.	37,7	38,3	
12 „ 30 „	37,6	38,4	
	Начало нагревания		
12 „ 45 „	37,9	38,5	t° воды + 50 — + 55°
1 „ 00 „	37,7	38,45	
1 „ 20 „	37,8	38,45	
1 „ 40 „	37,9	38,6	
2 „ 05 „	37,8	38,5	Продолжительность нагревания 1 ч. 40 м.
2 „ 10 „	Конец нагревания		Дыхание ускоряется с 18 в минуту до 40 — 50 в минуту

t° комнаты + 13 R 15/I-33 г.

Время	t° в пол. рта	t° в прямой кишке	Примечание
1 ч. 20 м.	37,6	38,6	
2 „ 00 „	37,3	38,3	
	Начало нагревания		
2 „ 15 „			
2 „ 45 „	37,2	38,2	t° воды + 55° С
2 „ 55 „	37,2	38,1	Продолжительность нагревания
3 „ 15 „	37,2	38,1	1 ч. 40 м.
	Конец нагревания		Полипное ясно выражено, сопровождается выделением слюны.
3 „ 25 „	37,0	38,1	

Мы можем, на основании наших опытов, разбить на периоды явления, происходящие в организме под влиянием повторного нагревания крови, притекающей к мозгу. В первый период опытов с нагреванием, при условии производства опытов каждые 2-3 дня, у животного повышается t° как в ротовой полости, так и в прямой кишке. В ротовой полости повышение температуры выражено более отчетливо, в прямой кишке — незначительно (см. опыты 20/V). В это время физическая теплорегуляция отсутствует совершенно или же проявляется путем изредка появляющегося ускорения дыхания. Теплопроизводство увеличено, что объясняет нам повышение температуры тела.

Второй период характеризуется появлением полипное (см. опыт от 27/I-33 г.), причем полипное впервые появляется через 35 минут от начала нагревания (см. рис. 1). В это время температура во рту остается повышенной, по сравнению с нормой, температура в прямой кишке нормальна. Путем физической регуляции восстанавливается нарушенное равновесие между теплопроизводством и теплоотдачей. Обращает на себя внимание позднее появление полипное и тепловой саливации от начала нагревания. Позднее полипное было констатировано нами и в прежних опытах при нагревании животного в тепловых ящиках — первые признаки полипное появлялись через 30 мин. от начала нагревания, при грязевых аппликациях — через 20 минут, при

нагревании крови в сонных артериях — через 35 мин. На основании современных данных появление учащенного дыхания и тепловой саливации при нагревании животного можно считать результатом раздражения центра дыхания и центра слюноотделения гуморальным путем, вследствие повышения концентрации свободных ионов водорода в крови. Это предположение подтверждается исследованиями сотрудников лаборатории И. П. Разенкова [1], обнаружившими при нагревании у собак в крови увеличение молочной кислоты и понижение щелочных резервов, определяемых по Ван-Слейку.

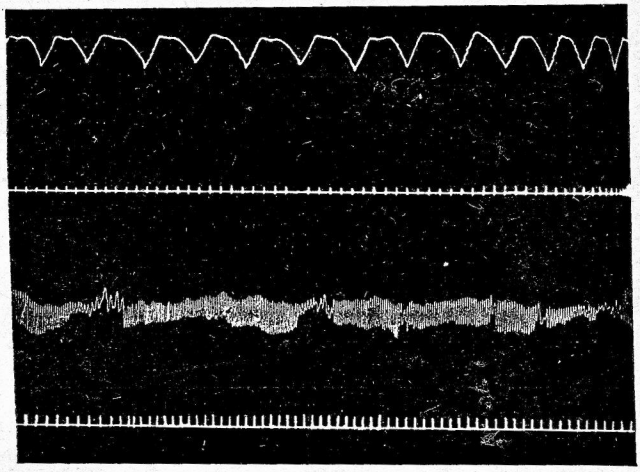


Рис. 1. Опыт от 27. I. 1933 г. Собака „Нонсик". Явления полипное, вызванные нагреванием крови, протекающей в сонных артериях. До нагревания число дыханий 14 в 1 мин., после нагревания 240 в 1 мин. Обращают на себя внимание уменьшение амплитуды и характерные перерывы дыхания.

Человек освобождается от кислых соединений крови усиленным потоотделением. В виду отсутствия потовых желез у собаки увеличенная концентрация H'-ионов в крови раздражает центр дыхания и вызывает явления полипное. В результате усиленной легочной вентиляции, из крови удаляется значительное количество CO_2, и нарушенное равновесие между углекислотой и бикарбонатами крови $\left[\frac{H_2CO_3}{NaHCO^3}\right]$ восстанавливается. Дыхательный центр приводит реакцию крови к нормальному уровню.

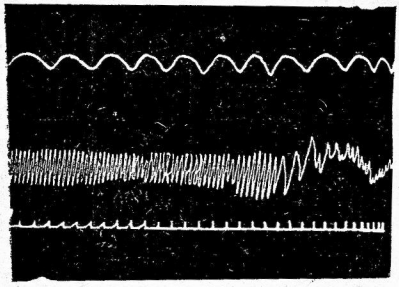


Рис. 2 Опыт от 4. II. 1933 г. Собака „Нонсик". Нагревание крови, протекающей в сонных артериях, до t° + 55° C вызвало явления полипное и увеличило число дыханий с 20 до 140 в 1 мин.

Правильность этого положения подтверждается данными, полученными нами при изучении вентиляции легких и анализа выдыхаемого воздуха по методу Хольдена (см. табл. 5). При нагревании крови в сонных артериях увеличивается вентиляция легких и повышается количество выводимой CO_2 в выдыхаемом воздухе.

Таким образом, ацидоз крови является одним из регуляторов тепла в организме животного, повышением кислых продуктов крови у собаки пускается в действие физическая теплорегуляция. У человека явления диспное мы наблюдаем при очень высокой температуре тела 40—41° R; возможно, что в этих случаях диспное вызывается ацидозом крови, в обыкновенных условиях при повышении окружающей температуры кислые продукты человек выделяет потом.

[1] Работа цитируется со слов автора.

Конечно, очень высокая t° крови может раздражать непосредственно дыхательный центр, как вообще все другие центры головного мозга. Канн на острых опытах с кроликами показал, что при повышении t° в ротовой полости до 41—42°С полипное появляется через 1—5 минут. В этом случае полипное происходит без участия теплового центра. Наши же многочисленные опыты с большим количеством животных при нагревании их в тепловых ящиках, при помощи грязевых аппликаций и при нагреваний крови каротид, показали, что явления полипное проявляются через определенный скрытый период, и именно через 20—40 минут (см. табл. 6).

Эти данные позволяют сделать предположение о возможности отсутствия у собаки прямых нервных связей между тепловыми и дыхательным центрами.

ТАБЛИЦА 5

Исследование газообмена по методу Дуглас-Хольден при нагревании сонных артерий, заключенных в кожные стебли („Нонсик")

Дата опыта	Продолж. нагревания	t° воды		Лег. вентил. в 1 *м* при 0° и 760 *мм*	Потребление O_2 в 1 мин.	Выведение CO_2 в 1 мин.	Дыхат. коэф.	Расход энергии в бол. калор.
27/I-33	1 ч. 10 м.	55°	Полипное	3,78	147,9	98,2	0,66	0,68
				4,89	171,5	122,5	0,68	0,79
4/II-33	1 ч. 00 м.	55°	Полипное ярко выраж.	4,24	139,07	110,24	0,81	0,67
				6,05	139,15	121,0	0,90	0,68
				4,58	122,28	91,6	0,76	0,57
16/II-33	1 ч. 00 м.	60°	Полипное ярко выраж.	3,13	123,85	90,77	0,73	0,58
				6,58	226,44	165,00	0,73	1,06
				6,39	220,75	170,1	0,77	1,05
28/II-33	1 ч. 20 м.	60°	Полипное	3,14	128,1	91,0	0,71	0,60
				4,81	153,4	139,4	0,90	0,75

В нормальных условиях жизни физическая теплорегуляция, кроме гуморального пути, пускается в действие, как показали наши прежние опыты, при помощи условно-рефлекторного механизма. Казалось бы, при повторных нагреваниях, явления полипное должны были бы наступать через определенные промежутки времени от начала нагревания, когда кислотность крови повысится до определенной границы, необходимой для возбуждения дыхательного центра. Однако, как нам показали опыты прежних наблюдений, при повторных нагреваниях происходит закономерное изменение скрытого периода времени появления полипное. Скрытый период постепенно укорачивается, у некоторых собак доходит до 1 мин. (1). Постепенное сокращение скрытого периода полипное и тепловой саливации указывает, что при повторных нагреваниях центральный механизм теплорегуляции переключается на условно-рефлекторный, как более быстро действующий. В обстановке обыденной жизни летом на солнце появление полипное у собак

ТАБЛИЦА 6

Опыт с нагреванием обеих сонных артерий, заключенных в кожные стебли („Нонсик")

4. II 33. t° на дворе 0° С, t° в комнате +15° С. Собака натощак.
Собака поставлена в станок в 10 часов утра. Баром. давление — 763 *мм*.

Время	Температура тела: в полости рта	Температура тела: в прямой кишке	Дыхание (в 1 мин.)	Легочная вентиляция в 5 мин.	t° выдых. воздуха	Содержание CO_2	Содержание O_2	Седержание сахара в крови	Примечание
10 ч. 05 м.	—	—	18	23 *л*	18° С	2,6%	17,8%	77,0 *мг*%	Взята 1-ая проба выдых. воздуха
10 „ 15 „	37,4	38,5	—	—	—	—	—	—	
10 „ 45 „	—	—	—	—	—	—	—	—	Начато нагревание, t° вливаемой воды 55°, t° „вытекающей" 48-49.°
11 „ 10 „	—	—	72	—	—	—	—	—	
11 „ 12 „	—	—	140	—	—	—	—	—	Взята 2-ая проба выдых. воздуха
11 „ 15 „	—	—	28	33 *л*	19° С	2,0%	18,7%	—	(Маска изменяет ритм дыхания, делая его более глубоким).
11 „ 30 „	37,4	38,4	—	—	—	—	—	—	
11 „ 35 „	—	—	240	—	—	—	—	—	Полипное резко выражено, язык ярко-красный, пасть широко открыта, значительное выделение жидкой слюны.
11 „ 40 „	—	—	24	25 *л*	19° С	2,0%	18,4%		Взята 3-я проба выдых. воздуха.
11 „ 45 „	—	—	—	—	—	—	—	73 *мг*%	Конец нагревания. Полипное быстро прекратилось.

обусловливается при помощи условно рефлекторных тепловых рефлексов.

Опыты с определением газообмена (по Хольдену) показали, что в период физической теплорегуляции окислительные процессы в организме повышены (см. табл. газообмена, опыты от 27/I; 16/II и 28/II). Происходит, повидимому, усиленное сгорание углеводов, на что указывает повышение дыхательного коэфициента в опыте от 22/II с 0,79 до 0,88; в опыте от 28/II с 0,71 до 0,90, увеличение молочной кислоты в крови — опыты лаборатории И. П. Разенкова (2), некоторое понижение сахара в крови (табл. 6). Гипогликемию можно объяснить действием центра углеводного обмена на главный орган химической теплорегуляции — печень. Возможно, что гликолитическая функция печени при нагревании тормозится. Теплопроизводство в этот период увеличено, но одновременно усилена и теплоотдача путем испарения воды с поверхности дыхательного тракта (пар выделяется изо рта клубами, жидкость капает с языка). Теплоотдача в этот период превосходит теплопроизводство, и потому температура тела животного часто падает. Понижение температуры зависит от индивидуальных особенностей животного. Если у животного явления физической теплорегуляции ярко выражены, имеется сильное и продолжительное полипное и обильная саливация, то мы обнаруживаем значительное падение температуры тела. Если саливация слабо выражена, — t° в прямой кишке может не изменяться, как у собаки „Нонсик", служившей нам для опытов. У одного животного („Топсик") мы почти не видели при нагревании ни полипное, ни саливации, но у него температура тела повышалась.

При дальнейших нагреваниях, если тепловые процедуры производить каждые 2-3 дня, „латентный период" появления полипное и тепловой саливации начинает вновь изменяться с 1 до 30 минут и наступает сонное состояние животного. Как нам неоднократно приходилось наблюдать, собаки в станке дремлют, некоторые даже спят. В конце-концов явления физической теплорегуляции, несмотря на длительное нагревание животного, совершенно исчезают и могут быть обнаружены путем растормаживания случайными внешними раздражителями. Несмотря на торможение всех процессов физической регуляции, температура тела животного в этот период нагревания остается или нормальной, или пониженной, но не повышается. Путем тренировки при повторных нагреваниях, животное получает возможность регулировать температуру тела химическим путем, понижая теплообразование. Происходит процесс переключения организма с физической теплорегуляции на химическую.

Полученные нами данные о механизме теплорегуляции у собаки нельзя непосредственно перенести на человека. Собака, как мы уже упомянули, преимущественно животное с химической теплорегуляцией, человек в условиях обыденной жизни поддерживает температуру тела при помощи физической теплорегуляции. Кожа животного, по сравнению с человеческой кожей, в функциональном отношении гораздо менее совершенный орган. Для человека при средней температуре сосудистая реакция является важнейшим фактором для сохранения температуры тела. У собаки сосудистая реакция кожи выражена в очень слабой степени и практически не имеет значения. Даже после сильного действия ультрафиолетовых лучей не получается покраснения кожи. Собака реагирует на повышение окружающей температуры вместо потоотделения усилением слюноотделения и учащением дыхания. Полипное и увеличение выделения легкими водяных паров явля-

ются основными факторами физической теплорегуляции у собаки. У человека подобного механизма нет. Увеличение числа дыханий при нагревании у человека незначительно и не связано с теплорегуляцией.

Сделанные сопоставления указывают на существование значительных различий способа теплорегуляции у человека и собаки, но это не значит, что мы не должны изучать сравнительно-физиологическим методом процессы теплорегуляции. Напротив, анализ указанных различий дает возможность глубже проникнуть в изучение способов действия теплорегуляции и других вегетативных центров.

Выводы

1. Нами разработана новая методика нагревания крови, протекающей в сонных артериях, которые заключены в кожные стебли. Эта методика позволяет концентрировать все снабжение мозга кровью через сонные артерии и направить нагретую кровь непосредственно на вегетативные центры межуточного мозга для изучения влияния изменений температуры крови на тепловые центры в обстановке хронического опыта.

2. Изменения температуры крови, притекающей к мозгу, являются специфическими раздражителями тепловых центров. Достаточно незначительного изменения силы этого раздражителя для получения соответствующей тепловой реакции.

3. Понижение температуры крови, притекающей к мозговому стволу, вызывает значительное понижение температуры в ротовой полости, мало изменяет температуру в прямой кишке, пускает в действие химическую теплорегуляцию, вызывая явление гипергликемии, путем повышения гликолитической функции печени.

4. Повышение температуры крови, притекающей к мозгу, вызывает повышение температуры в ротовой полости, пускает в ход физическую теплорегуляцию, вызывая явления полипное и саливации, усиление легочной вентиляции и увеличение выделения угольной кислоты. При этом окислительные процессы повышены, повидимому, вследствие усиления сгорания углеводов, на что указывает повышение дыхательного коэфициента и явления гипогликемии.

5. При повторных нагреваниях у животного наблюдается ряд сложных последовательных переключений в отношении теплорегулирующего механизма:

а) вначале, при приеме тепловых процедур, повышение содержания кислых продуктов в крови раздражает центры дыхания и слюноотделения, вызывает явления полипное и тепловой саливации и гуморальным путем пускает в действие механизм физической теплорегуляции, который вовлекается у собак в случае крайней нужды при угрозе перегревания организма;

в) при повторном приеме процедур гуморальный механизм действия на тепловые и соподчиненные им нервные центры переключается на условно-рефлекторный, как более быстро действующий. Скрытый период появления полипное и саливации сокращается с 20—30 мин. до 1 минуты.

с) при дальнейшей тренировке, путем повторных нагреваний, животное получает возможность регулировать температуру тела химическим путем, понижая теплообразование, и потому механизм физической теплорегуляции тормозится. Скрытый период появления полипное и саливации снова удлиняется, наступает сонное состояние животного,

процессы физической теплорегуляции исчезают и могут быть обнаружены путем растормаживания внешними раздражителями.

Поступило в редакцию
10 февраля 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Богомолец. О вегетативных центрах обмена. Изд. Наркомздрава РСФСР, 1928.—2. Е. И. Синельников и Т. П. Гугель-Морозова. Физиол. Журнал СССР, 34 г., в. 2.—3. Е. И. Синельников. Pflüger's Archiv, Bd. 221, H. 5, S. 549 (1929).—4. Christian Kroetz. Handbuch der norm. u. pathol. Physiologie. Bd. XVI, T. II, S. 1730 (1931).—5. Spiegel E. A. Die Zentren des autonomen Nervensystems. Berlin. 1928.—6. Greving. Die vegetativen Zentren im Zwischenhirn, S. 115. Цитир. из L. R. Müller „Die Lebensnerven", 1931.—7. Aronson und Sachs. Pflüger's Archiv 1885, Bd.XXXVII.—8. Eisenstat. Archiv für Anatomie und Physiologie, 1910.—9. Ott. „Relation of the nerv system to the headproduction. „Journal nerv. dis. 1893.—10. Isenschmid R. und Krehl. Archiv f. exper. Pathol. Bd. 70, H. 2 (1912).—11. Gessler. Die Wärmeregulation des Menschen. Ergebnisse der Physiologie, Bd. 26, 1928.—12. Barbour. Arch. f. Exper. Pathol. Bd. 70, S. 1, 1912.—13. Haschimoto. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 78, S. 370, 1915.—14 Kahn. Archiv f. Physiologie. Suppl. Bd. 81, 1904.—15. Barbour and Prince. Journ. of Pharmac. and exper. Therapy, vol. 6, P. I, 1924.—16. Goldstein. Ueber Wärmedyspnoe. 1872, Цитиров. По Kahn'y.—17. Mertschinsky Beitrag zur Wärmedyspnoe. Dissertation. Würzburg. 1881.—18. Sibler. Chr. Journal of Physiology, vol. II, P. 192, 1879—1880.—19. Hirsch und Rolly. Deutsches Archiv für klin. Medizin, 1903. Bd. LXXV, S. 287.—20 Aschner B. Zur Physiologie des Zwischenhirns. Wien, Klin. Wsch. (1912). S. 1042; Pflüger's Archiv, Bd. 1460, S. 1 (1912); Berlin. Klin. Wschr. (1916), S. 772; Münch. Mediz. Wschr. Bd. 64, S. 81 (1916).—21. Leschke. Zeitschr. f. Klin. Medizin, Bd. 87, S. 201 (1919); Biochem. Zeitschr. Bd. 96, S. 50 (1919).—22. Brugsch, Dresel und Lewy. Zeitschr. exp. Pathol. und Therapie, Bd. 21, S. 2 (1920); Z. exp. Medizin, Bd. 25, S. 262 (1921).

DIE WIRKUNG DER VERÄNDEDUNGEN DER TEMPERATUR DES BLUTES AUF DIE VEGETATIVEN ZENTREN DES ZWISCHENHIRNS

Von *D. N. Duschko, R. O. Faitelberg* und *T. P. Gugel-Morosowa*, und *E. I. Ssinelnikow*

Aus der Physiologischen Abteilung des Psycho-Neurologischen Instituts zu Odessa.
(Vorstand—Prof. E. I. Ssinelnikow)

Die Veränderungen der Temperatur des Blutes, welches dem Gehirn zufliesst, sind ein spezifisches Reizmittel der Wärmezentren. Eine unbedeutende Veränderung der Stärke dieses Reizmittels genügt, um die entsprechende Wärmereaktion zu erhalten.

Die Herabsetzung der Temperatur des Blutes, welches dem Gehirn zufliesst, ruft eine bedeutende Herabsetzung der Temperatur in der Mundhöhle hervor, sie verändert wenig die Temperatur im Rectum, führt die Wirkung der chemischen Wärmeregulation herbei, wobei sie Erscheinungen der Hyperglykämie durch Erhöhung der glykolytischen Funktion der Leber hervorruft.

Die Erhöhung der Temperatur des Blutes, welches dem Gehirn zufliesst, ruft eine gewisse Erhöhung der Temperatur in der Mundhöhle hervor, sie führt die Wirkung der physischen Wärmeregulation herbei, wobei sie Erscheinungen des Polypnoe und der Salivation, eine Verstärkung der Lungenventilation, eine Vergrösserung der Ausscheidung von Kohlensäure bedingt.

Dabei sind die Oxydationsprozesse gesteigert, wie es scheint, infolge der verstärkten Verbrennung der Kohlenhydrate, wovon die Erhöhung des Atmungsquotienten und die Erscheinungen der Hypoglykämie zeugen.

МАТЕРИАЛЫ К СРАВНИТЕЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЫ КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Сообщение 1. Физиологическая характеристика гладкой мускулатуры кишечника амфибии в различные периоды индивидуального развития

Х. С. Коштоянц, В. А. Музыкантов и *Р. Л. Митрополитанская*

Из отделения сравнительной физиологии животных Биологического института им. Тимирязева (зав. отд. — Х. С. Коштоянц). Москва

Сравнительно-физиологическое исследование двигательной функции кишечника различных позвоночных животных показывает значительные отличия в физиологической характеристике двигательных элементов стенки кишечника этих животных. В нашей лаборатории, в частности, была установлена существенная разница в особенностях реакции гладкой мускулатуры амфибий и рыб. Как показали наши опыты, а также наблюдения в нашей лаборатории Пегеля (Томск), у рыб имеется положительная реакция на пилокарпин по ходу всего тонкого кишечника (рис. 1). Что касается лягушки, то положительная реакция на пилокарпин сужена в пределах пищевода и желудка и отсутствует на всех участках тонкого кишечника (рис. 2). Сопоставление кривых рис. 1 и 2 показывает ту существенную разницу, которая имеется между физиологической характеристикой кишечника рыбы (карась) и лягушки в отношении к ваготропному яду, что предположительно могло указывать и на различный предел распространения иннервации кишечной трубки по всему его тракту у двух исследованных животных, со стороны блуждающего нерва.

Первичное предположение о природе этих качественных отличий исходило из представления о зависимости особенностей реакции гладкой мускулатуры кишечной стенки этих животных от типа дыхания их. Имея перед собой факты различия в физиологической характеристике кишечника рыб и взрослых амфибий, мы искали ответ на вставший перед нами вопрос в общебиологических источниках. Известно, что существенным, ведущим отличием в типе организации рыб и амфибий является форма дыхания, стоящая в связи с формой существования их (водного и земноводного). При смене форм дыхания, жаберное дыхание заменяется легочным, т. е происходит глубокое изменение по линии реконструкции дыхательного аппарата. Дыхательный аппарат (жабры, легкие), является образованием генетически связанным с кишечной трубкой. Само-собой разумеется, что эти биологические моменты связи двух систем — дыхательных органов, — дериватов кишечной трубки и самой системы пищеварительных органов, связи, обусловленной историей развития животных, не могут быть опущены

при решении частных физиологических вопросов, затрагивающих одну из этих систем. Процессы реконструкции дыхательных органов при смене типов дыхания должны дать (на основе онто- и филогенетических связей изучаемых систем) соответственные сдвиги (количественные и качественные) в физиологической характеристике тех или иных участков пищеварительного аппарата. Исходным при этом теоретическим положением являлось представление о функциональной корреляции, высказанное Х. Коштоянцем и выражающееся в том, что функциональная характеристика одного органа связана с функциями другого, генетически с ним связанного (1).

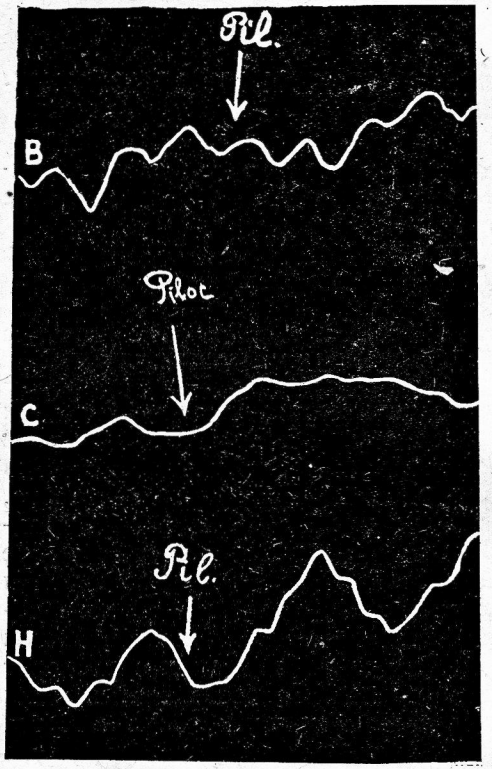


Рис. 1. Карась

B — верхний
C — средний
H — нижний
} участки кишечника

Стрелка отмечает момент прибавления пилокарпина к среде. Разведение $2 \cdot 10^7$ Пилокарпин вызывает повышение тонуса гладкой мускулатуры различных участков кишечника рыб.

Перед нами стояла задача в прямом эмбрионально-физиологическом эксперименте показать, что смена типов дыхания в онтогенезе, смена органов дыхания в связи с этим даст соответствующие коррелятивные сдвиги и в генетически связанных с ними образованиях других дериватов кишечной трубки (кишечного тракта).

Данная работа излагает материал по анализу физиологической характеристики различных участков кишечной трубки у амфибий (аксолотль) до и после метаморфоза, вызванного тироксином.

Методика

Для изучения моторики пищеварительного тракта объектов нашего исследования мы воспользовались методикой Магнуса. Питательной жидкостью служил обычный Рингер-Локковский раствор для лягушек. Для эксперимента брались отрезки тонкого кишечника, в среднем равные 1,5-2 *см*. Пищевод, желудок и клоака брались целиком. Нагрузка колебалась в пределах от 0,1 до 0,5 *г*; для желудка — от 0,5 до 1,0 *г*. Питательная жидкость снабжалась кислородом. Исследовалась нормальная спонтанная моторика изолированных отрезков пищеварительного тракта, характер реакции на адреналин (адр.) и пилокарпин (пил.), и специально исследовался порог чувствительности к указанным веществам. В нашем распоряжении были аксолотли разных возрастов (от нескольких месяцев до нескольких лет). Для получения амблистом мы пользовались сухим порошком gl. thyroidea, который приготовляли сами. Купленная на бойне щитовидная железа освобождалась от жира и от соединительной ткани, разрезалась на мелкие куски и высушивалась в сушильном шкафу при 60° в течение 24 часов. Высушенные куски щитовидной железы растирались в ступке, полученный порошок просеивался через мелкое сито и на один литр воды брался 1 *г* такого мелкого порошка. Полное превращение аксолотля в амблистому происходило через 30—40 дней. Всего в опыте у нас было 25 аксолотлей и 10 амблистом.

Факты. Обсуждение их

Приступив к опытам, мы прежде всего констатировали, что тонкий кишечник аксолотля обнаруживает „извращенную" реакцию на адреналин (адр.). Закономерно, во всех случаях применения адреналина, мы наблюдали значительное повышение тонуса мускулатуры тонкого кишечника аксолотля (рис. 3). Верхний участок тонкого кишечника аксолотля обнаруживает наибольшую величину амплитуды и в то же время наименьшую стойкость тонической реакции на адр. Как известно, на других объектах адр. обычно вызывает понижение тонуса гладкой мускулатуры тонкого кишечника. Как видно из рис. 3, этот „нормальный" тип реакции тонкого кишечника на адр., наиболее распространенный среди животных, имеет место также у амфибий (лягушка) (рис. 4), но здесь мы наблюдаем „извращенную" реакцию на адр. с желудка.

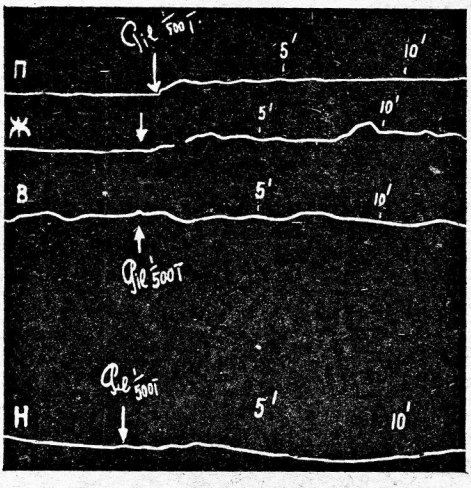


Рис. 2. Лягушка

П — Сокращения пищевода
Ж — „ желудка
В — „ отрезка из верхнего } участков тонкого кишечника
Н — „ отрезка из нижнего }

Стрелки отмечают момент прибавления пилокарпина к среде (разведение пилокарпина $2 \cdot 10^{-6}$). Пилокарпин не вызывает никакого эффекта с тонкого кишечника, в то же время повышает тонус мускулатуры пищевода и желудка.

Пищевод аксолотля в большинстве случаев не обнаруживает реакции на адр. или дает слабое повышение тонуса; желудок и клоака отвечают расслаблением тонуса (рис. 5). Таким образом, по ходу пищеварительного тракта так же, как и в отношении других животных, у аксолотля мы имеем качественное отличие в физиологической характеристике различных (морфо-физиологических) участков кишечного тракта: кишечник аксолотля имеет особые черты и по линии резко отличной реакции на адр. тонкого кишечника и типа ответа реакции других участков. Именно это своеобразие бросается в глаза при сравнении типа реакции на адр. пищевода, желудка и верхнего участка тонких кишек аксолотля и лягушки (рис. 3 и 4).

Изучение реакции пищеварительного тракта аксолотля на пилокарпин (пил.) для нас имело особое значение. В опытах оказалось, что у аксолотля пил. вызывает так же, как у многих других позвоночных животных, повышение тонуса мускулатуры некоторых участков пищеварительного тракта. Но замечателен тот факт, что имеется ярко выраженная реакция на пил. со стороны верхнего участка тонкого кишечника и что средний и нижний сегменты тонкого кишечника аксолотля не реагируют на пил. (рис. 6). Итак, у лягушки не реагирует на пил. весь тонкий кишечник, у аксолотля же имеется типичная реакция на пил. с верхнего участка тонкого кишечника (рис. 2 и 6).

Таким образом, первое предположение о возможности связи типа

физиологической характеристики кишечника, в частности, в отношении предела распространения реакции на пил. с типом дыхания животного, получили свое экспериментальное подтверждение. Значительно более низкое распространение действия ваготропных веществ на кишечнике личинок амфибий с жаберным типом дыхания, в сравнении с лягушкой, с ее воздушными легочными полостями, говорило именно об этом. Стоял вопрос, какие сдвиги наступят в кишечнике в случае экспериментальной смены жаберного типа дыхания на воздушный у исследуемых амфибий?

В связи с этим исследование было расширено опытами на амблистомах. Исследование пищеварительного тракта амблистомы дало следующие результаты: тип сокращений и тип реакций с различных

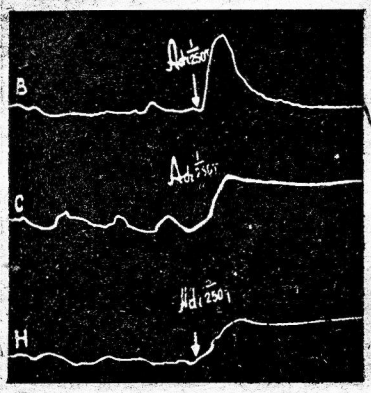


Рис. 3. Аксолотль

В — Сокращ. отрез. из верхнего
С — Сокращ. отрез. из среднего
Н — Сокращ. отрез. из нижнего
} участков тонкого кишечника

Стрелки отмечают момент прибавления адреналина к среде. Разведение адреналина $4 \cdot 10^{-6}$. Повышение кишечного тонуса под влиянием адреналина.

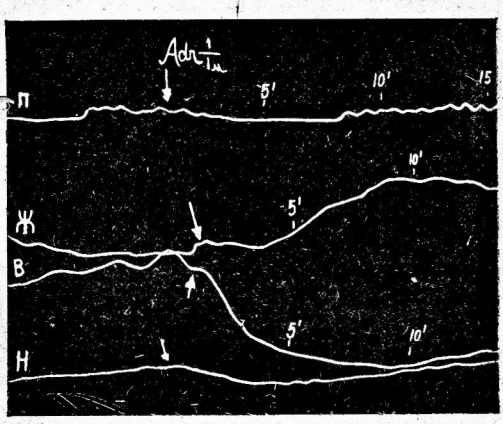


Рис. 4. Лягушка

П — Сокращение пищевода
Ж — „ желудка
В — Сокращ. отрез. из верхнего
Н — „ „ „ нижнего
} участков тонкого кишечника

Стрелки отмечают момент прибавления адреналина к среде. Разведение адреналина $1 \cdot 10^{-6}$. Адреналин не вызывает никакого эффекта с пищевода, повышает мышечный тонус желудка и понижает мышечный тонус кишечника.

участков пищеварительного тракта амблистомы сходны в основном с типом сокращений и типом реакций соответствующих участков пищеварительного тракта аксолотля. На адреналин — изменилась величина тонической реакции и последующего расслабления с верхнего участка тонкого кишечника амблистомы (рис. 7).

Основной показатель — предел распространения действия ваготропных веществ (пил.), специально реакция на пилокарпин верхнего участка тонкого кишечника, и здесь дал картину, резко отличную от той, которая имеется у лягушки и схожую с картиной у аксолотля. Верхний участок тонкого кишечника аксолотля и после его метаморфоза (у амблистомы) сохраняет положительную пилокарпиновую реакцию (рис. 8). Однако, это не является противоречием для установки настоящей работы. Смена форм дыхания в индивидуальном развитии изучаемых амфибий не дала сужения (или расширения) областей действия на кишечнике изучаемых веществ, в частности,

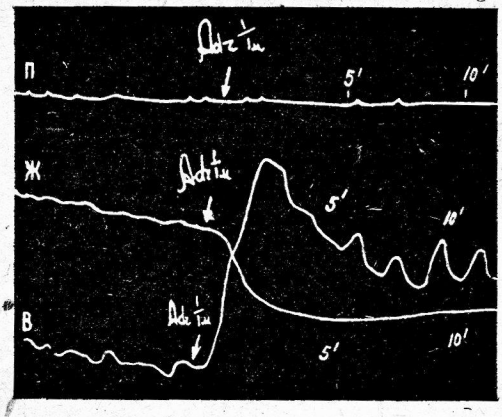


Рис. 5. Аксолотль

П — Сокращение пищевода.
Ж — „ желудка.
В — „ отрезка из верхнего участка тонкого кишечника.

Стрелки отмечают момент прибавления адреналина к среде. Разведение адреналина $1 \cdot 10^{-6}$. Адреналин не вызывает никакого эффекта с пищевода, понижает мышечный тонус желудка и повышает мышечный тонус кишечника.

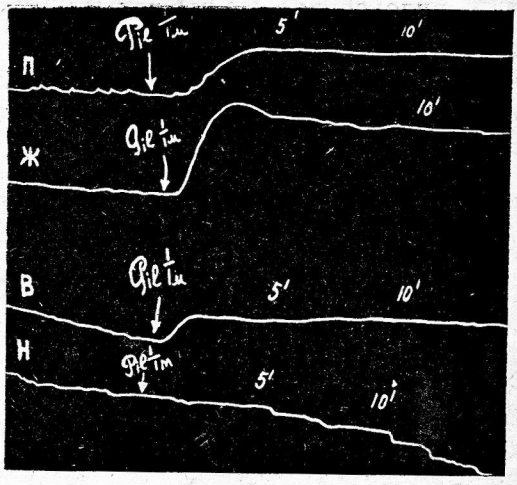


Рис. 6. Аксолотль

П — Сокращения пищевода.
Ж — „ желудка.
В — „ отрезка из верхнего участков тонкого
Н — „ отрезка из нижнего, кишечника

Стрелки отмечают момент прибавления пилокарпина к среде. Разведение пилокарпина $1 \cdot 10^{-6}$. Пилокарпин вызывает повышение тонуса мускулатуры пищевода, желудка и верхнего участка тонкого кишечника.

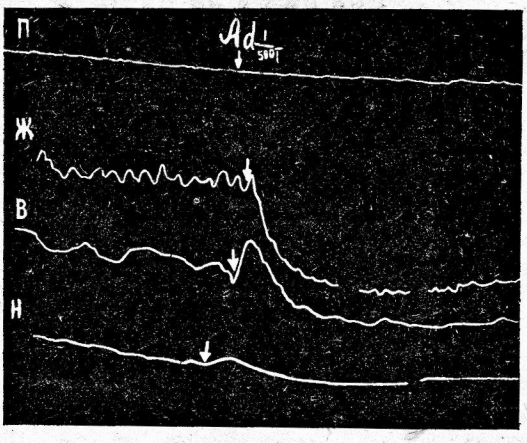


Рис. 7. Амблистома

П, Ж, В, Н — обозначения те же, что на предыдущих рисунках

Стрелки отмечают момент прибавления адреналина к среде. Разведение адреналина $2 \cdot 10^{-6}$. Адреналин не вызывает никакого эффекта с пищевода, понижает мышечный тонус желудка и повышает мышечный тонус кишечника.

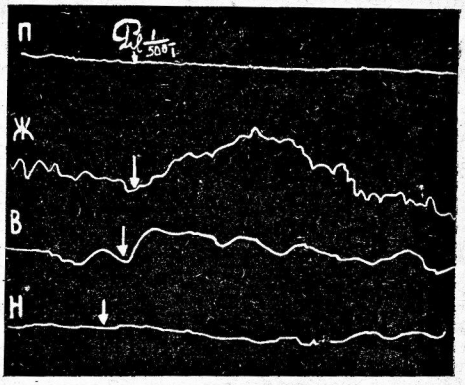


Рис. 8. Амблистома

П, Ж, В, Н — обозначения те же, что на предыдущих рисунках.

Стрелки отмечают момент прибавления пилокарпина к среде. Разведение пилокарпина 2.10^{-6}. Пилокарпин вызывает повышение тонуса мускулатуры желудка и верхнего участка тонкого кишечника.

пилокарпина. Но что для нас особенно важно, в условиях метаморфоза, при явлениях смены одного типа дыхания другим при реконструкции дыхательных органов наступают глубокие физиологические сдвиги во всем кишечном тракте, выражающиеся в резких сдвигах в порогах чувствительности к адреналину и к пилокарпину различных участков кишечника у аксолотлей и амблистомы. Это ясно изображено на рис. 9 и 10. Из рассмотрения диаграмм видно, что у амблистомы по сравнению с аксолотлем по всем участкам пищеварительного тракта (исключая пищевод) чувствительность к адреналину повышается, чувствительность же к пилокарпину понижается или остается неизменной.

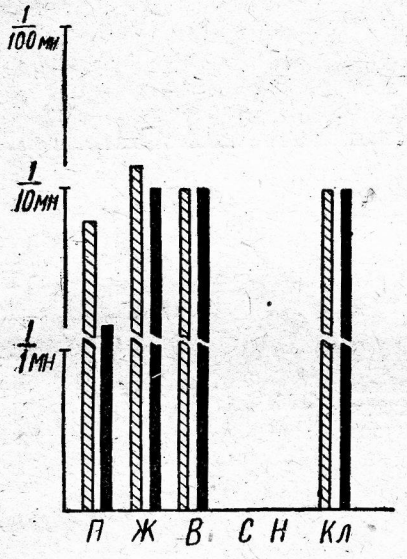


Рис. 9.
Пороги чувствительности аксолотля (заштрих. столб.) и амблистомы (незаштрих. столб.) к пилокарпину.
На абсциссе участки кишечника:

П — пищевод,
Ж — желудок
В — верхний
С — средний
Н — нижний
Кл. — клоака
} участки тонкого кишечника

На ординате отложены разведения пилокарпина. Перерывы ординаты обозначают переходы от одного масштаба к другому. Единицей для каждого более высокого отрезка ординаты является высшая точка предыдущего отрезка. При метаморфозе чувствительность к пилокарпину с пищевода и желудка понижается, а тонкого кишечника и клоаки остается неизменной.

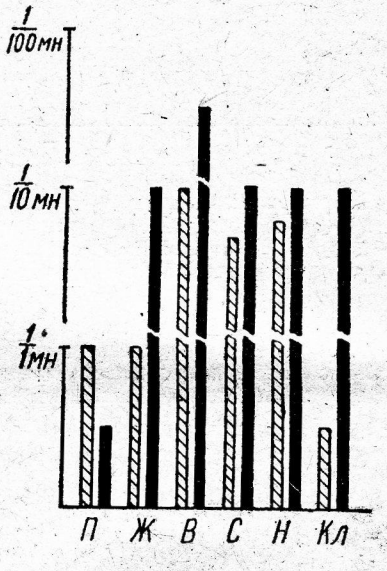


Рис. 10.
Пороги чувствительности аксолотля и амблистомы к адреналину. Обозначения те же, что на рис. 9. При метаморфозе чувствительность к адреналину повышается со всех участков пищеварительного тракта, кроме пищевода, где отмечается обратный эффект.

Выводы

1. У рыб имеется положительная реакция на пилокарпин по ходу всего тонкого кишечника; у лягушки в отличие от рыб (а также

в отличие от других амфибий) реакция на пилокарпин отсутствует по всему протяжению тонкого кишечника.

2. При сравнении физиологической характеристики кишечника аксолотля и амблистомы с кишечником лягушки установлены:

а) „извращенная" реакция на адреналин у аксолотля и амблистомы, выражающаяся в повышении тонуса гладкой мускулатуры кишечника этих животных;

б) расслабление тонуса мускулатуры желудка от адреналина у аксолотля и повышение тонуса желудка от адреналина у лягушки;

с) наличие реакции на пилокарпин в верхнем участке тонкого кишечника аксолотля и амблистомы (отсутствие ее у лягушки и наличие этой реакции по всему тонкому кишечнику у рыб).

3. При искусственном метаморфозе не удается установить заметных изменений в характере спонтанной моторики и типе реакции на адреналин и пилокарпин у аксолотля и амблистомы. Но при метаморфозе наступают резкие изменения в пороге чувствительности к адреналину и пилокарпину различных участков кишечного тракта этих животных: чувствительность к адреналину повышается, чувствительность же к пилокарпину или понижается, или остается неизменной.

4. При метаморфозе, при явлениях смены жаберного типа дыхания легочным, отчетливо изменяется физиологическая характеристика кишечного тракта — системы, генетически связанной с органами дыхания.

5. При изучении частных физиологических вопросов взаимной связи различных систем организма и их функций, необходимо учитывать соотношение отдельных органов и систем организма, исходя из истории развития этих систем.

Поступило в редакцию
29 ноября 1933 г.

BEITRÄGE ZUR VERGLEICHENDEN PHYSIOLOGIE DER GLATTEN MUSKULATUR DES DARMKANALS

1. Mitteilung. Physiologische Charakteristik der glatten Muskulatur des Amphibiendarmkanals während verschiedener Perioden der individuellen Entwicklung

Von *Koschtojanz, Musykantow* und *Mitropolitanskaja*

1. Bei den Fischen liegt eine positive Reaktion auf Pilokarpin im Verlauf des ganzen Dünndarms vor: beim Frosche bleibt die Reaktion auf Pilokarpin, zum Unterschied von den Fischen (und zum Unterschied von den übrigen Amphibien), im Verlauf des ganzen Dünndarms aus.

2. Beim Vergleich der physiologischen Charakteristik des Darmkanals beim Axolotl und bei Amblistoma mit dem Froschdarm wurde festgestellt:

a) eine entartete Reaktion auf Adrenalin beim Axolotl und bei Amblistoma, welche in der Tonuserhöhung der glatten Muskulatur dieser Tiere Ausdruck findet;

b) eine Erschlaffung des Tonus der Magenmuskulatur unter der Adrenalinwirkung beim Axolotl und eine Erhöhung des Magentonus unter der Adrenalinwirkung beim Frosch;

c) das Vorhandensein einer Reaktion auf Pilokarpin im oberen Bezirk des Dünndarms beim Axolotl und bei Amblistoma (Fehlen derselben beim Frosch und deren Vorhandensein bei den Fischen).

3. Bei der künstlichen Metamorphose gelingt es nicht, merkliche Veränderungen im Charakter der spontanen Motorik und im Typ der Reak-

tion auf Adrenalin und Pilokarpin beim Axolotl und bei Amblistoma festzustellen. Bei der Metamorphose treten aber scharfe Veränderungen in der Empfindlichkeitsschwelle der verschiedenen Bezirke dem Adrenalin und dem Pilokarpin gegenüber ein: die Empfindlichkeit dem Adrenalin gegenüber nimmt zu, die Empfindlichkeit dem Pilokarpin gegenüber nimmt aber ab, oder bleibt unverändert.

4. Bei der Metamorphose, bei den Erscheinungen der Abwechselung des Kiementypes durch den Lungentyp findet eine deutliche Veränderung der physiologischen Charakteristik des Darmkanals, — eines Systems, welches mit den Respirationsorganen genetisch verbunden ist, — statt.

5. Bei der Untersuchung der speziellen physiologischen Fragen über den gegenseitigen Zusammenhang verschidener Systeme des Organismus und ihrer Funktionen ist es notwendig, das gegenseitige Verhältnis der einzelnen Organe und Systeme des Organismus auf Grund der Entwicklungsgeschichte dieser Systeme in Betracht zu ziehen.

К ТЕОРИИ И ПРАКТИКЕ ИСКУССТВЕННОЙ ТЕЧКИ И ОВУЛЯЦИИ У СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

Б. М. Завадовский

Эндокринологическая лаборатория Всесоюзного института животноводства, Москва

Проблема произвольного управления процессами размножения сельскохозяйственных животных является узловой проблемой зоотехнической эндокринологии не только с точки зрения ее огромного народнохозяйственного значения, но и с точки зрения специфических особенностей самой эндокринологической науки. В самом деле, ни одна группа функций животного организма не находится в столь тесной зависимости от эндокринной регуляции — как функция размножения. Половые железы, являющиеся основными органами, вырабатывающими половые продукты, служащие для размножения, являются в то же время и органами внутренней секреции. Весь комплекс вторичных половых признаков, все функции добавочных половых органов, служащих аппаратом размножения и полового акта, вся половая цикличка женского организма и подготовка половых путей к восприятию плода, как показала современная наука, находятся под непосредственным контролем внутренней секреции половых желез и других связанных с ними желез внутренней секреции. По сравнению с этими могущественными влияниями гормонального порядка, другие физиологические аппараты и в частности нервные механизмы, выступающие в отдельные моменты на первый план (акт эрекции, половое поведение и его психические проявления у животных и т. д.), в общем и целом, играют весьма подчиненное значение, ибо сами по себе эти нервные аппараты пробуждаются в значительной мере под воздействием тех же гормональных факторов и, наоборот, как это установлено прямыми экспериментами, нарушение функций ответственных нервных центров и даже перерезка спинного мозга не нарушают нормальных половых отправлений и вынашивания плода у животных. Эти факты отнюдь не исключают, однако, того общего положения, что, в особенности у высших животных, нервной системе принадлежит весьма ответственная роль в картине общей трофики и, следовательно, всех функций обмена в организме. Тем не менее мы имеем все основания сказать, что нет другой такой области физиологии животного организма, в которой основные движущие механизмы исчерпывались бы в такой степени в своих основных проявлениях эндокринными факторами, как функция размножения. Не удивительно поэтому, что функция размножения является именно тем моментом, вокруг которого сконцентрированы главнейшие усилия зоотехнической эндокринологии в наши дни и которые должны дать решающую проверку прав нашей науки на участие в строительстве социалистического животноводства. Эта проблема произвольного управления процессами размножения, являющаяся конечной целью глубокого проник-

новения в понимание эндокринных факторов размножения и имеющая важнейшее значение для увеличения поголовья сельскохозяйственных животных, для борьбы с яловостью, для ускорения полового созревания и т. д., расчленяется на ряд самостоятельных задач, из коих важнейшими являются:

1) изыскание методов искусственного вызова течки и овуляции у самок сельскохозяйственных животных в планово-определенные сроки,

2) изыскание способов борьбы с бесплодием упорно не приходящих в течку и не беременеющих при покрытии самок,

3) проблема повышения плодовитости, удвоение числа окотов (например у овец) или многоплодие у пород животных, приносящих обычно одного-двух детенышей,

4) проблема своевременного распознавания беременности и охоты у сельскохозяйственных животных.

5) разработка методов вызова раннего полового созревания у сельскохозяйственных животных,

6) проблема омоложения ценных, одряхлевших производителей самцов и маток,

7) проблема повышения яйценоскости у кур и других птиц.

В нашем дальнейшем изложении мы остановимся более подробно лишь на одной из этих проблем, как наиболее разработанной и играющей центральную роль для разрешения всего перечисленного комплекса задач, — с тем, чтобы на этом одном примере оценить ту степень овладения процессами размножения у сельскохозяйственных животных, которой достигла зоотехническая физиология на данном этапе ее развития.

Мы имеем в виду проблему искусственной течки и овуляции у сельскохозяйственных животных.

Экспериментальное разрешение этой проблемы, являющейся бесспорно узловым пунктом всего интересующего нас комплекса, опирается на крупнейшие открытия последнего десятилетия, разъяснившие эндокринные механизмы, регулирующие половой процесс у самки. Американским исследователям Стоккарду и Папа-Николау, Лонгу и Эвансу, и в особенности Аллену и Дойзи принадлежит заслуга изучения всех последовательных фаз изменений, происходящих в женских половых путях — матке и влагалище, в зависимости от стадии созревания яйца в яичнике и последующего образования желтых тел на месте разорвавшихся фолликулов. Опираясь на разработанный ими метод влагалищных мазков, как на чрезвычайно удобный биологический способ обнаружения женского полового гормона, Аллен и Дойзи указали способы извлечения из тканей яичника и в особенности из фолликулярной жидкости яичника активного женского полового гормона, от действия которого зависят все основные процессы, подготовляющие половые пути самки к процессу оплодотворения и соответствующее психическое состояние охоты. Таким образом в женском половом гормоне яичника — или фолликулине был найден непосредственный фактор, определяющий вторичные половые признаки, половую зрелость и поведение самки. Наряду с этим было, однако, установлено, что желтое тело, образующееся в яичнике на месте разорвавшегося фолликула, вырабатывает свой самостоятельный гормон, играющий решающую роль в регулировании процессов окончательной подготовки слизистой матки, прикрепления оплодотворенного яйца и в последующих процессах беременности и созревания плода.

В 1927 г. Филиппом Смисом, Бернгардом Цондеком

и Ашгеймом было сделано другое капитальное открытие: ими обнаружено существование в передней доле нижнего придатка мозга — гипофиза, специального гормона, регулирующего деятельность как мужских, так и женских половых желез и в частности созревание яйца и выработку фолликулина в яичнике. Этот гормон, получивший название полового стимулятора, является таким образом как бы гормоном, поставленным над специфическими женским и мужским половыми гормонами и характеризуется той отличительной особенностью, что его действие выражается непосредственно в активации самих половых желез, в то время как сами по себе женский и мужской половые гормоны, действуя на половые пути и половые признаки, неспособны сколько-нибудь заметно активировать продуцирующие их органы, т. е. собственно половые железы.

Вскоре теми же Цондеком и Ашгеймом было сделано другое замечательное открытие, а именно, что оба основных гормона, регулирующих женский половой цикл — фолликулярный гормон яичника и половой стимулятор гипофиза — появляются в огромных количествах в моче беременной женщины. Так, если принять минимальное количество фолликулина или пролана, способное вызвать у неполовозрелой самки мыши в пятидневный срок явления полового созревания и течки — за 1 мышиную единицу, то оказывается, что в одном литре мочи беременной женщины содержится в среднем около 5-6 тысяч мышиных единиц полового стимулятора или, как его назвал Цондек, — пролана, и около 10 тыс. мышиных единиц фолликулина. Таким образом, в моче беременной женщины современная наука нашла наиболее доступные и в то же время дешевые источники для массового получения этих гормонов, достаточного как для углубленного изучения их химической природы, так и для изучения их физиологического действия и массового применения в сельскохозяйственном производстве и медицине.

Опираясь на указанный опыт мировой науки и собственные исследования гормонов полового цикла, автор настоящей статьи сформулировал в 1931 г. в развернутом виде возможные перспективы использования новейших достижений эндокринологии половой системы в интересах социалистического животноводства. Однако, тогда же нами были даны все необходимые предостережения против слишком поспешных и легкомысленных форм использования наших предложений. Так, уже в то время мы указывали, что вряд ли можно рассчитывать вызвать продуктивную течку при помощи препаратов фолликулярного гормона, несмотря на то, что именно фолликулярный гормон дает с наибольшей легкостью внешние проявления течки, а методы его массового получения наиболее просты и доступны: основное препятствие заключается в том, что, как сказано выше, фолликулин способен вызвать лишь внешние проявления течки и подготовку половых путей, но не влияет на созревание яйца, т. е. не является специфическим активатором самого яичника, являющегося основным аппаратом в процессе размножения, т. е. в продуцировании яйца. Исходя из этих соображений, мы считали теоретически обоснованным применение инъекций фолликулина не столько в зоотехнических целях искусственного вызова продуктивной течки, сколько в разрезе ветеринарного применения этого препарата в различных случаях индивидуально учтенных и изученных отклонений племенных маток от нормальных половых функций, например в случаях недостаточного и неяркого выражения охоты и других форм проявления половой пассивности в порядке наслаивания инъекций фолликулина на естественно появившуюся, но не достаточно

ярко выраженную охоту, или в комбинации с одновременными инъекциями половых стимуляторов. Отметим здесь же, чтобы не возвращаться к этому вопросу, что наши опыты, поставленные в производственных условиях на лошадях и свиньях, а также в серии опытов по повышению яйценоскости у кур, полностью подтвердили наши ожидания, что фолликулин, взятый сам по себе, не может рассматриваться как полноценный стимулятор процессов размножения.

Указывая тогда же на пролан, как на основной фактор, обещающий разрешить интересующую нас проблему, мы предвидели другие весьма серьезные трудности, встающие перед нами и на этом пути: эти трудности заключались в недостаточной стандартности и чистоте доступных нам до сих пор препаратов этого гормона и в многочисленных указаниях, накопленных в экспериментальной эндокринологии, на двойственное действие этих препаратов, поскольку эти препараты давали в одних условиях яркий эффект активации яичников и созревания яиц, в других, при неправильно учтенных дозах препарата или же в зависимости от присутствия вредных в наших целях примесей, могут дать более или менее длительное угнетение половых функций, выражающееся главным образом в образовании огромного количества желтых тел, причем эта лутеинизация созревающих фолликулов сопровождается как бы замуровыванием яиц лутеиновыми клетками, не допуская их выхода наружу, т. е. овуляции. Все эти наблюдения находят свое вероятное объяснение в существующей мировой литературе в одном из двух направлений: одни авторы считают необходимым допустить существование двух раздельных половых стимуляторов, из которых один — фактор „А" дает эффект созревания фолликулов и овуляции, а второй — фактор или пролан „Б" — стимулирует образование желтых тел и таким образом своим влиянием как бы противодействует первому фактору. Вторая точка зрения рассматривает обе реакции как результат чисто количественных колебаний одного и того же единого полового стимулятора. Анализ имеющегося экспериментального материала не позволяет в настоящее время с достаточной уверенностью стать на ту или другую точку зрения. Однако, мы можем с удовлетворением отметить, что вся сумма накопившихся противоречий все больше и больше подтверждает наибольшую вероятность третьей точки зрения, а именно, что мы здесь имеем дело с различными фазами превращения и обмена одного и того же гормона, меняющего, однако, свое физиологическое действие и характер активности по отношению к различным процессам в организме животного, в зависимости от незначительных перемещений в химической структуре молекулы гормона и различия тех физико-химических состояний и условий среды, в которых мы получаем этот гормон. Это новое для эндокринологии динамическое, точнее говоря, диалектическое воззрение на природу гормонов, как на продукты, претерпевающие сложные превращения в организме, свою историю развития, в противовес существующему метафизическому взгляду на гормоны, как на некие неизменные, стойкие субстанции, — было сформулировано нами впервые в 1930 г., а затем более подробно обосновано по отношению главным образом к обмену тироидного и фолликулярного гормонов в принципиальном докладе на XIV Международном конгрессе физиологов в Риме в 1932 г. В том же заседании Римского конгресса, в дискуссии, развернувшейся по докладам других авторов, мною была конкретно обоснована применимость нашей точки зрения и к вышеупомянутому спору, касающемуся вопроса об одном или двух половых стимуляторах. Мы рады здесь констатировать, что новейшие работы разнообразных иссле-

дователей и, в частности, исследования крупнейшего американского физиолога проф. Эванса, которые он сам толкует все в том же разрезе метафизического воззрения на понятие гормоны, как подтверждение разделяемой им точки зрения единого гормона, — находят себе гораздо более рациональное и более вероятное объяснение с выше развернутой нами точки зрения.

Каково бы ни оказалось окончательное решение этого вопроса, вся сумма имеющихся на сегодняшний день экспериментальных фактов обязывает нас считаться в практике применения существующих препаратов половых стимуляторов с основным фактом глубоко различного, а иногда даже прямо противоположного эффекта действия этих препаратов, в зависимости от способов их приготовления или источников добывания. Проведенные коллективом наших сотрудников опыты применения препаратов так называемого „пролана", получаемого из мочи беременной женщины, полностью подтверждают наше предупреждение, что серии препаратов, дающие при их проверке на мышах или крысах преобладание реакции лутеинизации яичников, т. е. образования желтых тел и условно называемые нами проланом „Б", весьма мало пригодны и даже вредны в деле разрешения интересующей нас в данном параграфе проблемы искусственной течки и овуляции. В наших опытах на лошадях и на свиньях оказалось, что применение таких препаратов в ряде случаев неспособно даже дать появления внешних проявлений течки в виду того, что быстрая лутеинизация несозревших фолликулов в яичниках закрывает выход для яйца и дальнейшей выработки фолликулина, не говоря уже о том, что в этих сериях опытов процент беременности покрытых опытных маток оказался минимальным. Более того, партия свиней, подвергнутая действию этих препаратов, дала признаки длительного нарушения половых функций, оказавшись бесплодной и в последующий случный сезон. Неблагоприятный результат получен нами и при применении непосредственно мочи беременной женщины, получившей столь широкую известность под именем „гравидана". Мы придаем чрезвычайно важное значение этим нашим опытам именно в том отношении, что они дают фактическое подтверждение и обоснование ранее сформулированному нами теоретическому прогнозу и должны еще раз послужить серьезным предупреждением для всех тех, кто пытался бы с ненужной поспешностью переносить теоретически возможные перспективы в непосредственную практику производства, не изучив всей сложности теории вопроса и не предусматривая тех трудностей, которые необходимо преодолеть на этом пути.

Все вышеизложенные соображения обязывали нас обратить самое серьезное внимание на изыскание таких источников и форм приготовления препаратов полового стимулятора, которые давали бы чистую реакцию созревания фолликулов и овуляции и были бы свободны от нарушающих вмешательств фактора „Б". К сожалению, отсутствие необходимых условий для разработки собственных методов получения этих препаратов значительно тормозит темпы развития этих работ. Однако, нам удалось получить некоторое количество препаратов полового стимулятора, характеризующихся высокой активностью реакции типа „А", а также в Эндокринологическом институте НКЗ некоторое, хотя и далеко не достаточное количество препаратов с преобладанием того же фактора „А".

Наши опыты, проведенные совместно с М. А. Воронцовской и В. И. Черновым на лошадях, дали весьма неплохой результат в смысле вызова течки. Еще лучшие результаты были получены в

опытах совместных с С. Е. Фейрмарк на свиньях, которые дали 91,5% случаев течки (32 свиньи из 35 бывших под опытом) и 24 случая супоросности в результате первого покрытия из общего числа 28 учтенных свиней. В процентном отношении это означает 91,5% искусственной течки и 85% беременности. К этому надо прибавить, что и остальные 14,3% свиноматок, прохолостевших при искусственной течке, дали в нормальный срок повторную естественную течку, закончившуюся 100% супоросностью. Таким образом эти опыты позволяют нам предполагать, что по отношению, по крайней мере к свинье, проблема искусственного вызова продуктивной течки подошла вплотную к своему разрешению для производственного использования.

Сходные с нашими результаты получены лабораторией по физиологии развития, под руководством проф. М. М. Завадовского, в опытах на кроликах и отчасти на овце. В работах этой лаборатории обращает на себя внимание остроумный прием насильственного покрытия проланизированных овец и коров, независимо от отсутствия внешних проявлений течки и овуляции, который был применен по предложению проф. М. М. Завадовского и который обещает дать соответствующий положительный эффект.

По отношению к кроликам проф. М. М. Завадовский считает разработанные им совместно с Падучаевой методы проланизации уже вполне законченными и пригодными для их производственного применения. Однако, следует отметить, что здесь, в применении к кроликам, самая проблема стоит несколько иначе: как известно, у половозрелых кроликов зрелые фолликулы всегда имеются налицо, и инъекция пролана является лишь фактором, вызывающим разрыв фолликула, без покрытия самцом.

Наш опыт непосредственного соприкосновения представителей теоретической и экспериментальной биологии с практическими запросами социалистического животноводства в производственных условиях, попутно с решением поставленных нами целевых задач, успел уже обогатить нас несколькими чрезвычайно яркими и блестящими иллюстрациями марксистского тезиса об оплодотворяющем влиянии и значении практики для развития теоретических исследований. Один из таких приятных сюрпризов, обещающий вырасти в производственный прием большого практического значения и представляющий не малый теоретический интерес, заключается в следующем: проводя через наши опыты с проланизацией небольшие партии свиней, находящихся в общих больших свинарниках, мы вскоре обнаружили — а еще раньше нас это наблюдение было сделано техническим персоналом и хозяйственниками совхоза, — что экспериментально вызванная течка у группы особей ведет за собою появление естественной течки у значительного числа свиней из остального поголовья данного свинарника. По признанию хозяйственного коллектива совхоза „Осташево“, использование этого наблюдения, независимо от общей положительной оценки основной серии наших экспериментальных работ, значительно облегчило совхозу осуществление в срок всей случной кампании. Если это наблюдение получит дальнейшее свое окончательное подтверждение, то это означает, что производство получит в свои руки упрощенный прием, идущий в том же разрезе искусственного вызова течки и овуляции, используя комбинированное действие эндокринных факторов и тех нервно-психических механизмов, которые создаются в организме самки животного в период естественно приближающейся течки, требующей, однако, для своего развязывания

дополнительного толчка, идущего в данном случае через нервную систему.

Мы не можем не сопоставить это наблюдение, требующее, конечно, еще своей дальнейшей теоретической проверки, с другим указанием, полученным нами от аспиранта Робинсон, согласно которому в женских общежитиях имеет место полный синхронизм менструальных циклов у всех обитательниц, устанавливающийся в пределах двухмесячного срока совместной жизни. Этот факт в случае своего подтверждения явился бы блестящим подтверждением сложного переплетения нервных и гуморальных факторов регуляции полового цикла и процессов размножения как у животных, так и у человека.

Другое замечательное наблюдение, обещающее еще более широкие перспективы в случае своего окончательного подтверждения, было получено в работе нашей сотрудницы Какушкиной по вызову искусственного гона у лисиц. Как известно, лисицы, как и большинство других пушных зверей, имеют гон один раз в году — весною, и затем до следующего весеннего гона находятся в состоянии полного покоя половой системы и атрофического состояния половых желез. Осенью 1932 г. нами был произведен в совхозе „Ильинское" первый предварительный опыт на 7 самках лисиц, с целью вызова у них неурочного, искусственного гона в осенний период — в сентябре — октябре. Большинство из опытных лисиц дали явные признаки течки и показали на вскрытии активацию половой системы, но в виду полной пассивности самцов опыт не мог получить своего развития. Весною 1933 г. с наступлением естественного гона оказалось, что 6 из 7 бывших под опытом самок, бывших в прошлые годы на очень плохом счету у хозяйства, или в смысле незначительного количества приносимых щенят, или в смысле их полного бесплодия, оказались беременными. Одна из них абортировала 4 щенят, остальные 5 принесли по 5-6 щенят, т. е. дали рекордные цифры плодовитости. Средняя рождаемость лисиц в условиях данного хозяйства не превышает 3-4 щенят. Слишком незначительное количество опытных животных не позволяет делать сколько-нибудь законченных выводов. Однако, трудно предположить, чтобы столь дружно полученный результат, можно было бы объяснить одной случайностью, и это дает нам право предварительно наметить еще одну принципально новую форму произвольной стимуляции процессов размножения у животных. Можно предположить такие варианты использования половых стимуляторов, которые рассчитаны не на непосредственный результат продуктивной течки и овуляции в непосредственно следующий за инъекцией период, но имеют своей задачей дать мощный толчок, активизирующий половые функции задолго до потребного с народно-хозяйственной точки зрения срока. Во всяком случае текущий весенний сезон должен дать окончательный ответ на вопрос, о том, в какой мере описанные нами факты могут быть закономерно повторены в массовом масштабе. Можно надеяться, что так же, как и для свиньи и для ряда других сельскохозяйственных животных, предстоящий 1934 г. — второй год второй пятилетки — явится годом производственного освоения намечаемых нами вариантов произвольного управления процессами размножения.

Изложенные выше весьма обнадеживающие результаты опытов, полученные нами при применении препаратов пролана с преобладанием фактора „А", полученных из мочи беременных женщин, не снимают с нас обязанности искать других источников получения половых стимуляторов, в которых этот гормон может проявить большую актив-

ность и оказаться более физиологичным по своему действию. Одним из таких источников или, вернее, первоисточников, является конечно — самая ткань передней доли гипофиза: уже опыты Филиппа Смиса, а затем Эванса показали, что только экстракты, полученные непосредственно из гипофиза, способны восстановить нормальное состояние половой системы у гипофизэктомированных крыс, препараты же пролана, полученные из мочи, такого действия совершенно не производят. Однако, в виду весьма небольших размеров гипофиза, количество препаратов, добываемых таким путем, при всех условиях может быть весьма ограниченным и недостаточным для массового его применения. Вот почему исключительный интерес представляют работы другого американского исследователя Коля, который развернул ряд исследований с применением сыворотки крови жеребых кобыл, которая, как это было установлено работами Цондека и того же Коля, чрезвычайно богата половым стимулятором, в промежутке между 42 и 150 днями беременности. В конце 1932 г. Коль опубликовал свои наиболее замечательные работы над искусственным вызовом течки и беременности у партии овец в период, когда данная порода овец в естественных условиях не размножается и половая система их находится в состоянии покоя. По указанию Коля, половой стимулятор содержится в сыворотке крови в весьма активной форме и отличается большей стойкостью, чем пролан мочи беременных женщин. В то же время в сыворотке крови лошади мы имеем дело с весьма значительным преобладанием, или даже, как думал Коль, с чистым препаратом фактора „А", без примесей лутеинизирующего фактора, что имело бы конечно весьма большое значение для разрешения наших задач.

Опыты нашей сотрудницы С. Е. Фейрмарк с применением сыворотки крови жеребой кобылы на партии в 7 свиноматок дали осенью этого года 100% течку и 100% супоросность после первого покрытия, подтверждая этим выводы Коля. Равным образом в специальной серии опытов аспирантом Гольдбергом была проведена сравнительная оценка активности половых стимуляторов, полученных из различных источников. Эта серия так же показала значительное преимущество сыворотки крови лошади в смысле активности содержащегося в ней гормона по сравнению с другими источниками (препараты пролана, „гравидан", а также щелочные экстракты передней доли гипофиза свиньи). Наконец, лишь на-днях нами получена большая монография Эванса, специально посвященная вопросу о гормонах роста и половых стимуляторах гипофиза, в которой автор и его сотрудники на основании опытов на крысах устанавливают, что препараты полового стимулятора, полученные из сыворотки лошади, дают активность, в 100 раз превышающую активность всех других препаратов. В свете изложенных нами выше соображений о различных фазах развития и возможных превращениях гормонов в организме мы считаем вполне возможным предположить, что именно в крови животных мы можем рассчитывать найти гормон в его наиболее активной и полноценной форме, в то время как в месте своего возникновения — в гипофизе, можно ожидать найти большое количество прогормона, и в моче, наоборот, известные стадии деструкции и расщепления полноценной молекулы гормона, подобно тому как это нам удалось экспериментально доказать по отношению к тироидному гормону — тироксину. Таким образом как экспериментально установленные нами и американскими авторами факты, так и опирающиеся на них методологиче-

ские соображения позволяют видеть в сыворотке крови лошади новый источник для массового получения половых стимуляторов в их наиболее полноценной форме. Это обстоятельство следует иметь в виду, как доказательство того неисчерпаемого источника возможностей, которыми располагает зоотехническая эндокринология, на тот случай, если бы в ближайших работах с применением пролана „А", полученного из мочи беременных женщин, нам пришлось встретиться с какими-либо новыми, непредвиденными трудностями.

Наконец, совершенно новые факты большой принципиальной важности открыты тем же Эвансом в этом году: вместе с группой сотрудников Эванс установил, что тот же пролан, полученный из мочи беременной женщины, обнаруживающий полную пассивность при введении его гипофизэктомированным крысам и собакам, проявляет исключительную активность при активации его при помощи небольших количеств вытяжек из передней доли гипофиза. Таким образом, гипофизэктомированные собаки, не реагировавшие на более чем годичное введение препаратов пролана и даже гипофизарного экстракта взятых порознь, дали весьма яркую активацию всей половой системы уже через 9-10 дней после введения им вместе того и другого. Эти опыты приводят Эванса к предположению о наличии в передней доле гипофиза еще некоего активатора, или катализатора, переводящего пассивные формы полового стимулятора в активную фазу. Продолжая ту же линию мыслей о последовательных фазах обмена, синтеза и деструкции гормонов, мы берем на себя смелость высказать иное допущение, а именно, что, соединяя экстракты гипофиза с проланом мочи, мы, быть может, восстанавливаем то необходимое сочетание исходных компонентов, которое необходимо для построения молекулы полноценного гормона из порознь существующих обломков.

Независимо от теоретической интерпретации всех этих фактов, мы не можем их не оценить как еще один глубокий резерв, который должен быть использован советской зоотехникой для разрешения все той же интересующей нас задачи. Со своей стороны, мы уже в настоящий момент имеем возможность на основании личного опыта подтвердить исключительную действенность предложенной Эвансом комбинации: мы испробовали в опытах нашей сотрудницы Е. А. Какушкиной действие комбинации пролана с гипофизарным экстрактом на самцах лисиц. В то время как ни препараты пролана, ни гипофизарный экстракт, взятые сами по себе, не дали сколько-нибудь ярких результатов активации атрофических в это время года семенников самцов лисиц, 2 самца, получивших смесь этих препаратов, дали в течение 10 дней опыта увеличение семенников в несколько раз.

Легко видеть, что изложенные нами экспериментальные материалы подводят нас к разрешению и ряда других смежных задач, входящих в комплекс произвольного управления процессами размножения сельскохозяйственных животных. Так, опыты Какушкиной с лисицей в случае своего окончательного подтверждения обещают, повидимому, разрешить не только проблему продуктивной течки, но и обеспечить повышение плодовитости. Равным образом, предварительные материалы Фейрмарк по опоросу свиней позволяют предполагать, что применение пролана обеспечивает уровень плодовитости у этих животных, несколько превышающий средние цифры. Наконец, вся теория действия половых стимуляторов и в особенности новая форма применения пролана в комбинации с примесью экстракта гипофиза (синергического фактора Эванса) позволяет рассматривать этот половой

стимулятор, как исходный фактор для повышения производительных способностей не только у самок, но и у самцов.

Резюмируя вышеизложенное, мы считаем, что полученные нами результаты и опыт мировой науки подводят нас вплотную к разрешению одной из наиболее заманчивых и, как казалось до сих пор, недосягаемых проблем физиологии животного организма — овладения его процессами размножения и половой цикликой. Вряд ли приходится здесь говорить, что в случае, если нам удастся эти результаты перенести в производственное использование, эффективность этих методов и их народнохозяйственное значение могут оказаться огромными.

Поступило в редакцию
15 февраля 1934 г.

ON THE PROBLEM OF ARTIFICIAL HEAT AND OVULATION IN ANIMALS

B. M. Zawadowsky

From the Endocrinological Laboratory of the All-Union Institute of animal Husbandry (Moscow)

1. An analysis is given of the modern theory and practice of application of the hormons of the sex cycle for the purpose of inducing artificial heat and ovulation in agricultural animals.

2. An analysis is given of the problem of the one or two sex stimulators, and an original point of view of the author is put forward, according to which the difference in the action of various preparations of this hormone (reactions) „A“ and „B“ should be regarded as a result of its own metabolism and on the physico-chemical and physiological conditions of the medium and of the reacting tissues.

3. In correspondence with the idea advanced with regard to the metabolism of thyroxine and folliculine hormones (XIV International Physiological Congress in Rome. 1932.) the author regards it possible to assume that the anterior lobe of the pituitary together with the active hormone should contain a large amount of the „prohormone“ while the prolane of the urine is taken to be a product of destruction of this hormone. The latter is produced in the anterior lobe of the pituitary or in the placenta.

The high activity of the pregnant mare's blood serum reported by Cole and Hart, Evans and coworkers and the Collective of coworkers of the Endocrinological Laboratory should be regarded as die to the fact, that it is blood where the sex stimulator should be contained in its most active and perfect form.

4. Principal experimental results obtained by the collective of coworkers of the Endocrinological Laboratory in their work on the artificial heat and ovulation are reported:

a) Injections of folliculine in horses and swines induce external symptoms of heat giving at the same time no activation of ovaries, nor ovulation. In hens these injections induce no increase of egg-production.

b) Injections of prolane from the pregnant urine containing an excess of the „B“ factor induce in horses (experiments performed in collaboration with M. A. Woronzowskaja and W. N. Tshernow) a rathet small percentage of rut and a still smaller percentage of productive matings; swines give 85% of rut (heat) and 68% of pregnancy, while in several cases an energetic luteinisation of follicules resulting from injections of

large doses did completely inhibit the external symptoms of rut: this is due to the lecking of the eggs in follicules (Experiments performed in Collaborations with S. E. Fayermark).

c) Injections of prolane containing an excess of the „A" factor induced in swines 82% of the rut (heat) and 91% of pregnancy. The experimentor should therefore be very critical with regard to the quality ot the preparations used concerning the „A" factor.

d) In experiments on mice (aspirant M. B. Goldberg) the injected horse-blood-serum showed an extremely high activity this fact corresponding with the results obtained by Cole and Evans. A group of 6 swines injected with blood-serum gave 100% of pregnancy.

e) Mrs E. A. Kakushkina in experiments on foxes succeeded to induce rut in females in autumn, i. e. during the period of absolute atrophy and rest of the sex-system, whereas females activated in autumn showed in spring with the advent of normal period of rut (heat) an increased fecundity.

f) Interesting investigations were carried out on psychic stimulation of heat in swines.

The experimental facts reported above and the analysis of the theory of the problems enables us to regard Zootechnical Endocrinology as closely approaching the solution of the problem of industrial artificial regulation of breeding of agricultural animals which is to play an important rôle in the development of the socialistic animal husbandry and USSR.

ОБ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ВОЗБУДИМОСТИ ОРГАНА СЛУХА

А. М. Андреев, А. А. Волохов и Г. В. Гершуни

Из кафедры физиологии (нач. каф. — проф. Л. А. Орбели) и кафедры болезней уха, горла и носа (нач. каф — проф. В. И Воячек) Военно-медицинской академии РККА

В лекционном курсе и в частных беседах проф. Л. А. Орбели неоднократно указывал на особое положение, занимаемое физиологией органа слуха среди других отделов физиологии органов чувств. Именно, при чрезвычайно усиленном изучении физических процессов, происходящих в этом органе, при чрезвычайно большом материале по вопросу о психологии слуховых восприятий, экспериментальные данные, касающиеся функциональных свойств нервных аппаратов органа слуха почти совершенно отсутствуют.

Действительно, подобное изучение представляет значительные трудности; ибо воспринимающие и нервные элементы этого органа глубоко скрыты в толще височной кости и исследование их функциональных свойств чрезвычайно затруднено сложностью механизмов, проводящих звук и отделяющих эти элементы от внешней среды.

Всякая попытка экспериментального исследования функциональных свойств этих нервных элементов представляла бы значительный интерес. Изучение электрической возбудимости органа слуха являлось с этой точки зрения весьма заманчивым. Это вытекало из самого существа электрического раздражителя, способного воздействовать непосредственно на такие элементы воспринимающего прибора, прямое влияние на которые чрезвычайно затруднено при обычном адэкватном методе раздражения. В самом деле, при электрическом раздражении вполне мыслимо непосредственное раздражение отходящих от рецептора нервных путей, без возбуждения самих воспринимающих адэкватные раздражения образований.

Данные подобного изучения могли бы дать существенный для физиологии слуха материал о связи между раздражением отдельных нервных путей и качеством возникающего ощущения. Это дало бы возможность вновь подойти к экспериментальному изучению закона специфических энергий. Это дало бы возможность сравнительного изучения функциональных свойств афферентных путей, идущих от различных рецепторов И, наконец, эти данные могли бы представить интерес для целей клинической диагностики. Литературные же данные об электрическом раздражении органа слуха оказались чрезвычайно бедными и касались почти исключительно вопросов отодиагностики и ототерапии [см. Бреннер (Brenner)].

В предыдущем сообщении (Волохов, Гершуни и Лебединский) нами были представлены данные об электрическом раздражении органа слуха у человека. Было обнаружено, в согласии с опытами старых авторов (Бреннер), что при прохождении тока через слуховой

прибор (диферентный электрод в наружном слуховом проходе), слышен звук. Была определена хронаксия (по появлению слухового ощущения), которая оказалась равной 0,1 сигмы.

При анализе полученных результатов мы на основании ряда соображений склонялись к мысли, что возникающие при разрядах конденсатора слуховые ощущения обязаны непосредственному раздражению каких-то воспринимающих элементов слухового прибора. Однако, тогда же мы указывали, что окончательно вопрос о том, какие элементы слухового прибора раздражаются при прохождении импульсов тока, может быть разрешен только в опытах на людях, у которых выключены те или другие части слухового аппарата.

В настоящей работе приводятся данные исследования электрической возбудимости на лицах с пораженными элементами среднего и внутреннего уха.

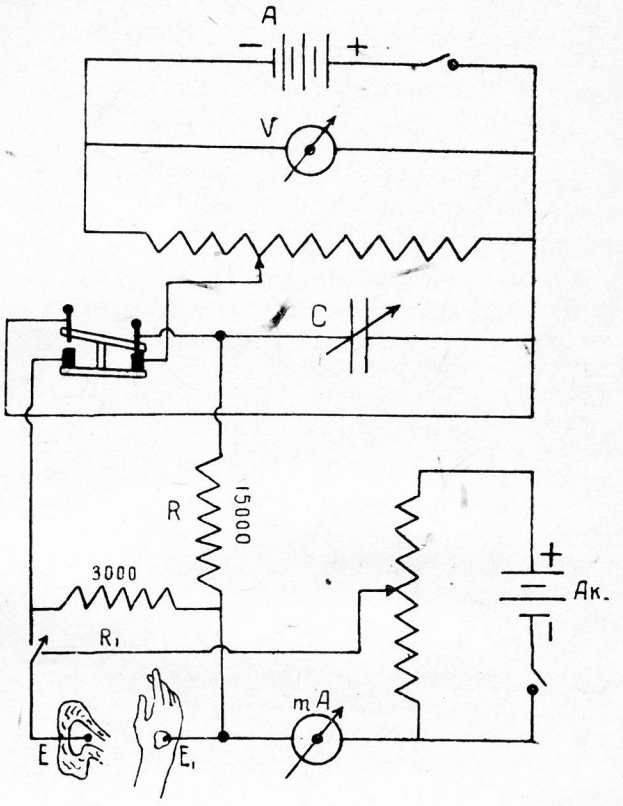


Рис. 1. A — источник постоянного тока (батарея или выпрямитель); v — Вольтметр; C — магазин емкостей (от 0,001 до 3,0 μF); R и R_1 — безиндукционные сопротивления разрядной цепи; E и E_1 — электроды; mA — миллиамперметр.

Методика. Опыты ставились следующим образом: в слуховой проход испытуемого наливался теплый физиологический раствор; в случаях дефекта барабанной перепонки жидкость заполняла также полость среднего уха. Диферентный электрод вставлялся в жидкость (обычно в полость среднего уха у промонториума). Этот электрод представлял собою серебряную проволочку, конец который был оплавлен и образовывал шарик. Проволока вставлялась в резиновую трубку (диам. 2—3 *мм*); шарик находился от края трубки на расстоянии одного миллиметра. Этот электрод оказался чрезвычайно удобным, так как препятствовал непосредственному соприкосновению кожи и металла. Индиферентный электрод — серебряная пластина (площадь 4-5 $см^2$), покрытая марлей — прикладывался к ладони. В ряде опытов электроды хлорировались. Однако, эта процедура совершенно не влияла на результаты определений.

Сопротивление цепи (тела) измерялось для переменного тока (1000 герц) при помощи мостика, балансирующее плечо которого состояло из сопротивления и параллельно приключенной емкости (схему см. в работе Лебединского).

Определение хронаксии производилось методом конденсаторов, по принципиальной схеме Ляпика (Lapicque). Последовательно включалось безиндукционное сопротивление 15 000 ом, параллельно — 3000 ом (см. рис. 1). Диферентный электрод, находящийся в слуховом проходе, всегда являлся катодом.

В тех опытах, когда через цепь слухового прохода проходил постоянный ток, нужное напряжение (от аккумуляторной баттареи) подавалось на цепь тела потенциометрически.

*

Всего было исследовано 30 человек; однако, достаточно ясные данные были получены у 15 лиц; у остальных отчетливо были выражены тактильные и болевые ощущения, что препятствовало оценке слуховых ощущений.

Опыты были поставлены на 3 группах лиц: 1) с нормальным слуховым прибором, 2) с полным поражением элементов среднего уха и 3) с глубокими поражениями воспринимающего прибора (Кортиева органа).

Опыты на лицах с нормальным слуховым прибором дали результаты подобные тем, которые подробно были описаны в предыдущем сообщении, именно: при разряде конденсатора был слышен звук, напоминающий удар молоточка по металлу. При повышении силы разрядного тока звук становился не только сильнее, но и звонче. При разрядах конденсатора емкости меньшей чем реобазная (2,6 μF) звук становился все глуше, все менее звонким, более похожим на сухой треск. Средняя величина хронаксии 0,1 сигмы (см. рис. 2).

Опыты на лицах с пораженными элементами среднего уха

Из исследованных нами лиц, как было отмечено выше, удовлетворительные результаты были получены в 15 случаях. Следует еще раз отметить, что у некоторых испытуемых одновременно со слуховыми ощущениями возникают ощущения тактильные и болевые. В каждом случае необходимо тщательно проверять характер ощущения. Те лица, у которых порог болевого или тактильного ощущения близок к порогу слухового, мало пригодны для опытов. В ряде исследованных случаев имела место так называемая радикальная операция, т. е. оперативное удаление всего содержимого среднего уха; в остальных случаях глубокие поражения в результате гнойных отитов. Таким образом, во всех случаях элементы среднего уха (косточки, мышцы, барабанная перепонка) или отсутствовали, или были функционально выключены (табл. 1, №№ 7, 8, 10, 11). У всех лиц результаты были получены однозначные. Разряды конденсатора вызывают слуховые ощущения. Характер этих ощущений у всех испытуемых удивительно совпадает (удар молоточка по металлу, удар по стеклянной колбе).

Приводим протокол одного из опытов.

Опыт. 13/X-34 г. Больная У-на (табл. 1—№ 7). Полость среднего уха заполнена физиологическим раствором. Диферентный электрод в среднем ухе, над промонториумом. Индиферентный электрод в правой руке. Сопротивление цепи тела 2000 ом.

Реобаза в вольтах	Хронаксия в микрофарадах	Ощущения
7ч · 40′ 3,5	0,045	Стук со звоном (звонкий молоточек). Звонкий удар по стеклу. Высоту тона больная сравнивает с камертоном в 512 колеб.
7ч · 50′ 3,0	0,050	
8ч · 00′ 3,0	0,044	

На таблице видно, что при довольно низких величинах реобазы, по сравнению с лицами с целой барабанной перепонкой, хронаксия у этой группы больных колеблется от 0,1 до 0,5 σ. Диапазон колебаний таким образом довольно велик.

У испытуемых определялась не только хронаксия, но и вся кривая возбудимости (strength-duration curve).[1] Характер этих кривых при

[1] Кривую соотношения между силой и длительностью действия раздражителя мы в дальнейшем изложении, исключительно в целях краткости, будем обозначать как кривую возбудимости.

разных абсолютных величинах реакции возбудимости очень близок к кривым, полученным у лиц с нормальным слуховым прибором (рис. 2).

Опыты на лицах с пораженным внутренним ухом показали, что при полной или почти полной глухоте при прохождении тока слышен звук (табл. 1—№№ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9). Характер этого ощущения совершенно такой же, как у лиц предыдущей группы. Удар молотка по металлу, удар по стеклу. Хронаксия у исследуемых лиц с полной глухотой колебалась от 0,6 до 1,5 сигмы.

Характер кривых возбудимости очень близок к кривым, полученным у лиц с выключенным средним ухом. Отличны, конечно, абсолютные значения хронаксии (рис. 3).

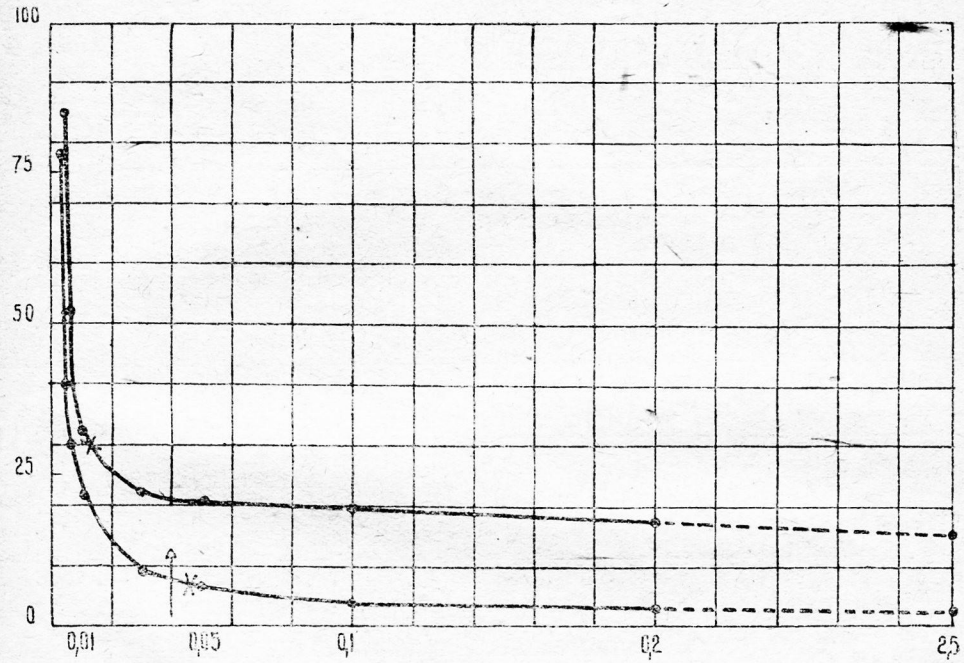


Рис. 2. На оси ординат отложена интенсивность раздражителя в вольтах, на оси абсцисс емкость в микрофарадах. Крестиками отмечена хронаксия. Верхняя кривая получена на испытуемом с нормальным слуховым прибором, нижняя — с пораженным средним ухом (табл. 1 № 7) Обозначения, указанные на координатах рис. 2, сохраняются также на всех последующих рисунках.

Реобаза у всех лиц, у которых электрод находится в полости среднего уха, одинаково низка.

Приводим протокол одного из опытов:

Опыт 26/X—33 г. Больной Ф-н (табл. 1 — № 3). Полная глухота. Среднее ухо заполнено физиологическим раствором. Диферентный электрод в среднем ухе над промонториумом. Индиферентный электрод на ладони. Сопротивление цепи тела 1200 ом.

Время	Реобаза в вольтах	Хронаксия в микрофарадах	Ощущения
8ч . 20′	3,0	0,09	Звук — удар
8ч . 30′	3,0	0,09	по металлу,
8ч . 40′	3,0	0,10	стук.
8ч . 50′	3,5	0,10	

При определении кривой возбудимости нами было обнаружено у всех трех групп испытуемых следующее явление: звонкость постепенно уменьшается при уменьшении разряжаемой емкости. Наиболее

Т А Б Л

№	Фамилии исследуемых лиц	Число и месяц	Реобаза в вольтах	Хронаксия		Характер ощущений
				в μF	в сигмах	
1	Ф-в	28/XI-33 г.	25	0,25	1,55	При хронак. слышен глухой стук.
		2/XII-33 г.	40	0,22	1,36	При реобазе стук со звоном
2	П-в	19/XII-33 г.	50	0,12	0,74	При хронак. глухой удар.
		26/XII-33 г.	50	0,12	0,74	При реобазе звонкий стук (удар по металлу)
3	Ф-н	26/X-34 г.	3	0,09	0,56	При хронак. легкий глухой удар,
		28/X-34 г.	3	0,10	0,62	При реобазе удар по металлу.
4	В-в	20/IX-33 г.	4,5	0,12	0,74	При хронак. глухой удар.
		26/IX-33 г.	5	0,11	0,69	При реобазе ясный удар по металлу
5	С-в	27/I-33 г.	6	0,12	0,74	При хронак. глухой стук.
		2/II-33 г.	5,5	0,11	0,69	При реобазе ясный удар по металлу
6	К-в	10/III-33 г.	1,5	0,06	0,38	При хронак. и реобазе легкий стук.
		10/III-33 г.	2,0	0,14	0,86	При хронак. ясный стук с писком
7	У-а	13/X-33 г.	3,0	0,05	0,31	При хронак. глухой стук.
		13/X-33 г.	3,0	0,04	0,24	При реобазе стук со звоном
8	А-а	23/VI-33 г.	8	0,038	0,23	При хронак. короткий стук.
		25/VI-33 г.	9,5	0,05	0,31	При реобазе стук сильнее
9	С-в	17/III-34 г.	3	0,059	0,37	При хронак. и реобазе легкий стук.
		17/III-34 г.	4	0,09	0,56	При хронак. и реобазе стук со звоном
10	М-в	23/VI-33 г.	8	0,04	0,24	При хронак. короткий удар.
		23/VI-33 г.	8	0,04	0,24	При реобазе удар со звоном
11	Ш-н	22/IX-33 г.	8	0,05	0,31	При хронак. глухой стук.
		10/X-33 г.	10	0,05	0,31	При реобазе стук ясный, сильный
12	М-в	25/VI-33 г.	33	0,019	0,12	При хронак. сухой треск, стук.
			32	0,019	0,12	При реобазе стук с музык. оттенком
13	В-в	28/VI-33 г.	36	0,015	0,094	При хронак. глухой стук.
			32	0,016	0,10	При реобазе звонкий стук, напоминающий 2-й серд. тон

И Ц А 1

Диагноз	Положение электродов	Степень понижен. слуха для камертон. C_3 на исслед. стор.	Примечание
Травматический правосторонний лабиринтит	Справа на барабанной перепонке	Полная глухота	Время звучания камертона А (100 герц) в норме = 180″, — камертона C_3 (1024 герц) в норме = 90″. Степень понижения слуха (П. С.) высчитывалась по формуле: П. С. $= \Delta (t_0 - t)$ где t — время звучания камертона у исследуемых, t_0 — время звучания в норме, Δ — константа камертона (см. Fletcher)
Острый левосторонний лабиринтит и острый гнойный отит	Слева на промонт.	$10^{8,2}$ раз	
Хронический гнойный двусторонний отит с резким понижением слуха	Слева и справа на промонт.	Полная глухота	
Хронический гнойный отит, двусторонний и остатки после радик. операции слева	Слева на промонт.	Полная глухота	
Хронический гнойный отит правой стороны, заушн. свищ после радикальной операции справа	Справа на промонт.	$10^{7,5}$ раз	
Двусторонний гнойный отит с резким понижением слуха	Справа на промонт.	$10^{8,2}$ раз	
Хронический гнойный отит двусторонний и остатки после радикальной операции справа	Справа на промонт.	10^{6} раз.	
Хронический гнойный отит слева	Слева на промонт.	10^{7} раз	
Хронический гнойный отит справа и остатки после радик. операции справа	Справа на промонт.	$10^{8,2}$ раз	
Хронический гнойный отит слева	Слева на барабанной перепонке	10^{7} раз	
Хронический гнойный отит слева и остатки после радик. операции слева	Слева на промонт.	10^{5} раз	
	На барабанной перепонке	Норма	
	На барабанной перепонке	Норма	

отчетливо и звонко ощущение при реобазной емкости, затем оно становится все глуше и при малых емкостях напоминает сухой треск.

Очень близкие к описанным явлениям имеют место при увеличении силы разрядного тока. Особенно отчетливо это наблюдается при разрядах конденсатора большой емкости. При усилении тока звук становится все громче и музыкальный оттенок его все отчетливее.

Особенно интересны случаи, в которых удалось разделить пороги для не музыкального ощущения (стука, треска) от порогов музыкального компонента. Приводим протокол одного из опытов:

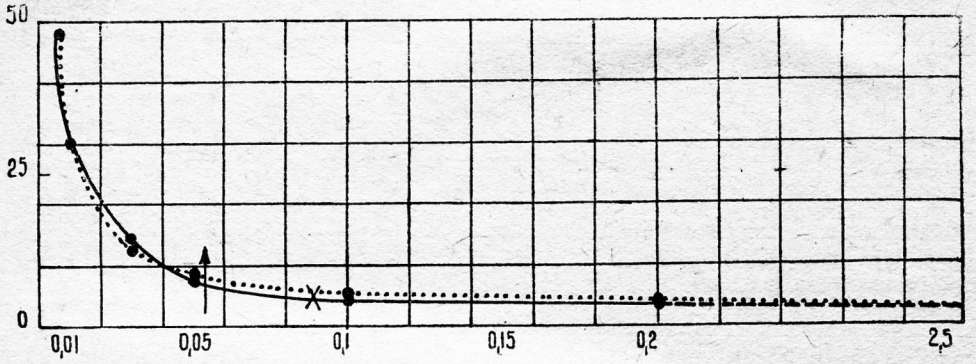


Рис. 3. Кривые возбудимости при поражении внутреннего уха (табл. 1 № 3). Непрерывная кривая — до анэстезии, прерывистая — после анэстезии. При уменьшении емкости (влево от стрелки) ощущение стука, при увеличении емкости (вправо от стрелки) — стука со звоном.

Опыт 17/III—34 г. Больной См-в (табл. 1 — № 9). Полость среднего уха заполнена физиологическим раствором. Диферентный электрод над промонториумом. Индиферентный электрод в правой руке. Сопротивление цепи тела 950 ом.

	Ощущение
I. Реобаза 4 Хронаксия 0,059 II. Реобаза 3 Хронаксия 0,050	Слышит звуки, имеющие характер стука или удара по металлу.

Емкость в μF	Напряжение в вольтах	Ощущения
2,6	4	Стук
2,6	6	Стук со звоном
2,6	8	Стук и сильный звон
2,6	10	Стук и звон еще сильнее
2,6	12	„ „ „ „ „
0,1 μF	8	Стук
0,1	10	Резкий стук
0,1	11	Резкий стук со звоном.

Пороги возбудимости по ощущениям „стука“ и „звона“

Емкость в μF	Напряжение в вольтах	
	по „стуку“	по „звону“
2,6	3	5
0,2	4	8
0,1	5,5	10
0,05	6	15
0,03	8	22
0,01	19	58

Как видно из представленных данных реобаза для „стука“ несколько ниже, чем для „звона“. Чем меньше емкость, тем эта разность увеличивается, и таким образом удается получить две кривые возбудимости (рис. 4, 5), которые очень близко сходятся при больших емко-

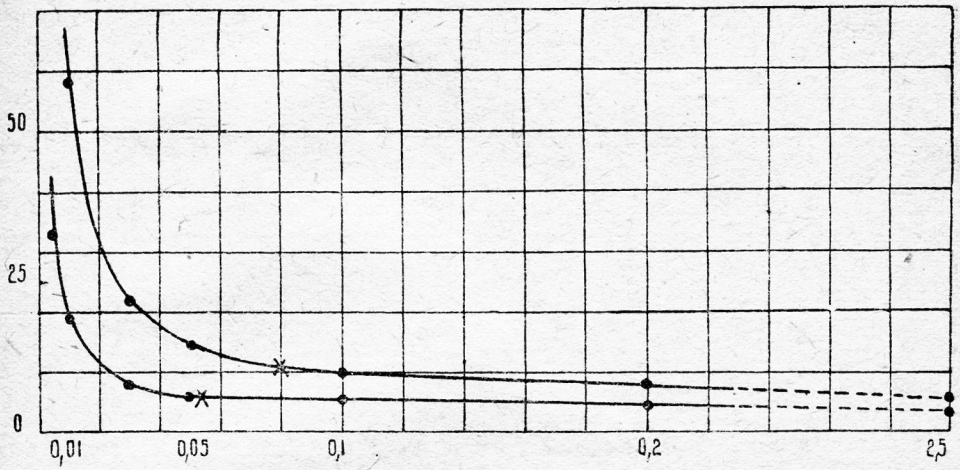


Рис. 4. Кривые возбудимости по ощущениям „стука“ (нижняя) и „звона“ (верхняя).

стях и затем все резче расходятся при постепенном уменьшении емкости.

По существу совершенно такая же картина обнаруживается и при определении кривых возбудимости в других случаях. Разница только в том, что кривые, определяемые по суммарному слуховому ощуще-

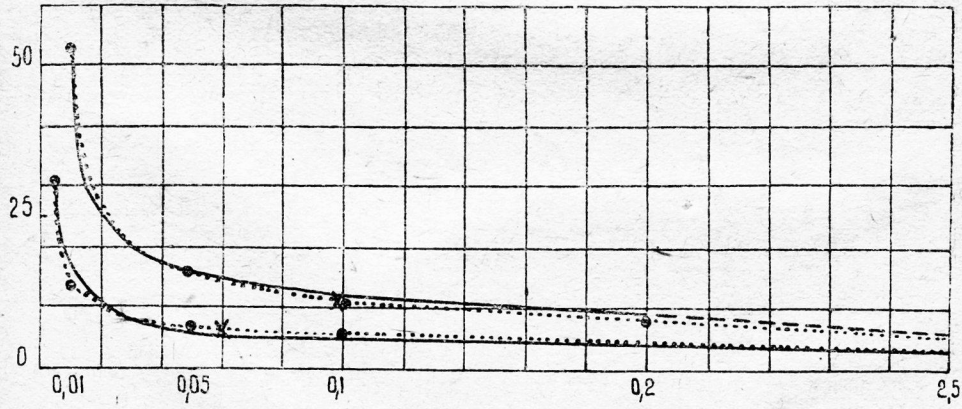


Рис. 5 „Кривые возбудимости по „стуку“ (нижние две) и „звону“ (верхние две). Непрерывные кривые до анэстезии, прерывистые — после анэстезии.

нию, совпадают в своей начальной части (при больших емкостях), а затем происходит их расщепление и определяется только одна кривая по ощущению стука. Это очень отчетливо видно при определении кривой возбудимости; здесь от реобазной емкости до емкости 0,05 μF наблюдается ощущение стука со звоном; после 0,05 μF ощущается только один стук, т. е. происходит разделение кривых (рис. 2 и 3).

Эти данные представляют значительный интерес, так как, очевидно,

свидетельствуют о возбуждении разных элементов слухового прибора.

В ряде опытов мы выясняли влияние постоянного тока. Оказалось, что испытуемые, ощущающие звук при разрядах конденсатора, слышат также подобный же звук при замыкании и размыкании цепи постоянного тока. В некоторых случаях явления наблюдаются особенно отчетливо и чрезвычайно ясно демонстрируют полярный закон Пфлюгера. Приводим протокол одного из опытов.

Опыт 27/I-34. Больной С-в (табл. I — № 5). Радикальная операция. Полость среднего уха заполнена физиологическим раствором. Диферентный электрод в среднем ухе, индиферентный электрод в руке. Сопротивление цепи тела 900 ом.

Источник постоянного тока — 4-вольтовый аккумулятор

	Сила тока в mA	Замыкание	Размыкание
Диферентный электрод — анод	0,06	Звука нет	Появляется звук, похожий на звон при ударе по стеклу
	0,08	„ „	Звук сильнее
	0,12	„ „	Еще сильнее
	0,16	„ „	Сильный звон
Диферентный электрод — катод	0,055	Появляется звук, похожий на звон при ударе по стеклу.	Звука нет
	0,08	Звук сильнее	„ „
	0,13	Сильный звон	„ „

Каких-либо слуховых ощущений во время течения тока, при силе его во много раз больше пороговой, обнаружить не удалось. При этом наблюдаются, однако, реакции со стороны вестибулярного аппарата (головокружение, ощущение падения в пропасть, иногда нистагм).

Обсуждение результатов

Каков механизм возникновения слуховых ощущений при прохождении постоянного тока — вот основной вопрос, который встает при рассмотрении представленных данных.

Как мы указывали и в предыдущем сообщении, здесь возможны разные предположения:

1) при прохождении тока возникают механические колебания в системе уха, которые вторично действуют как адэкватный раздражитель:

2) при прохождении тока происходит непосредственное раздражение воспринимающих (нервных) элементов слухового аппарата.

Кроме этих двух основных допущений могло быть высказано также мнение, что раздражение других рецепторных элементов (напр. тактильных) в полости среднего или наружного уха определяет возникающие ощущения.

Рассмотрим подробнее эти возможности.

У исследованных нами лиц с глубокими поражениями рецептора (Кортиева органа) звуковые раздражения значительной силы, падающие на это ухо, не воспринимались совершенно или почти не воспринимались (табл. 1 — №№ 1, 2, 3, 4). Практически №№ 1, 2, 4 были совер-

шенно глухи на одно ухо, № 3 — на оба. Между тем слуховые ощущения при конденсаторном разряде возникали у них с чрезвычайной ясностью и по своему характеру совершенно напоминали ощущения, возникающие у лиц с нормальным слуховым прибором или с нормальным средним ухом.

Не только характер возникающих ощущений, но и общий ход кривой возбудимости (strength-duration curve) у всех трех исследованных групп лиц свидетельствовал, что во всех случаях имеет место однотипная физиологическая реакция каких-то возбудимых образований.

Возможность участия в реакции неповрежденного уха не представляется вероятной, так как, во-первых, возникающее ощущение чрезвычайно отчетливо локализировалось в раздражаемом ухе, во-вторых, наблюдалось у лица № 3 с пораженными правым и левым слуховым аппаратом и, в-третьих, ощущение имело место при громкости настолько малой, при которой не может быть речи о проведении звука к другому уху.

Из всех этих данных вытекает с совершенной очевидностью, что нет никаких оснований предполагать, что ощущение возникает вследствие адэкватного раздражения, наоборот, все данные свидетельствуют, что при прохождении постоянного тока раздражаются какие-то нервные образования. Что это за образования? Раздражаются ли какие-нибудь нервные элементы кроме слуховых? Несомненно, при прохождении тока могут возникать, как указывалось выше, и болевые, и разного рода тактильные (прикосновение, бегание мурашек и т. п.), и температурные (особенно холодовые) ощущения. У некоторых лиц болевые и тактильные ощущения выражены настолько резко, что эти лица совершенно непригодны для опытов. Однако, при тщательном анализе ощущений. слуховые ощущения могут быть достаточно резко отграничены от всех прочих.

Кроме того, были поставлены специальные опыты с анэстезией наружного слухового прохода и полости среднего уха. Для этой цели применялась подкожная кокаиновая анэстезия с одновременным введением в полость среднего уха раствора карболовой кислоты, ментола и кокаина. Болевая чувствительность после подобной манипуляции отсутствовала полностью, тактильная значительно понижалась (при зондировании полости среднего уха). Определения кривой возбудимости до и после анэстезии показали полное их совпадение в пределах точности методики (рис. 5). Если бы описанные слуховые ощущения зависели от раздражений, идущих от полости наружного или среднего уха, то несомненно должно было бы наблюдаться изменение характера кривой после анэстезии.

Все это приводит к выводу, что при прохождении тока раздражаются воспринимающие элементы слухового прибора. Нет оснований допускать, что возникновение изолированных слуховых ощущений может зависеть от раздражения образований, лежащих в каких-нибудь отделах ц.н.с. (продолговатый мозг, таламическая область, кора). Несомненно раздражению должны подвергаться периферические элементы, могущие давать изолированные ощущения. Это могут быть нервные волокна или окончания, отходящие от внутреннего уха, или слуховые клетки. Однако, слуховые (волосатые) клетки сплошь пронизаны, как показал Гельд (Held), нервной сетью, которая теснейшим образом связана с волокнами кохлеарного нерва. Поэтому вообще очень трудно представить себе изолированное раздражение электрическим током волосатых клеток без раздражения нервных окончаний.

Поэтому можно говорить о раздражении двух элементов: нервных окончаний, лежащих в самом Кортиевом органе, и волокон кохлеарного нерва, лежащих до или после спирального узла.

Конечно, отдиференцировать эти элементы в наших опытах не представляется возможным. Можно лишь предполагать, что в случаях глубокой травмы внутреннего уха (напр. больной № 1) при больших поражениях элементов, находящихся в Кортиевом органе, раздражение нервных волокон, лежащих в самой толще кости, является более вероятным, чем раздражение нервных образований, лежащих в полости улитки.

Следовательно мы считаем, что наши опыты безусловно свидетельствуют о раздражении периферических нервных элементов слухового прибора, не предрешая вопроса о раздражении окончаний или волокон, особенно в случаях с непораженным Кортиевым органом. Таким образом, те предположения о раздражении нервных элементов слухового прибора, которые мы высказывали в прошлом сообщении, полностью подтверждаются настоящей работой.

Характеризуя возникающие при прохождении постоянного тока слуховые ощущения, мы во всех случаях могли обнаружить два компонента: шум или стук и музыкальный звук, высота которого близка к тонам от 500 до 1000 колеб. (у нескольких испытуемых). Оба ощущения получаются у всех групп исследованных лиц. Оба эти ощущения совершенно отчетливо слуховые. Порог для ощущения стука ниже, чем для музыкального компонента (звона, писка). Особенно отчетливо это сказывается при малых емкостях (меньшем времени разряда).

У некоторых испытуемых удается определить кривые возбудимости для каждого из этих ощущений (рис. 4), причем при очень близких реобазах они имеют совершенно различные временные характеристики (хронаксии).

Обе кривые возбудимости совершенно не изменяют своего течения после анэстезии (рис. 5).

Эти кривые таким образом свидетельствуют о нервных элементах разной возбудимости в слуховом приборе. Раздражение этих элементов вызывает различные ощущения. Что это за элементы? Идет ли речь о раздражении нервных окончаний или волокон, отходящих от близлежащих или отдаленных частей внутреннего уха? На эти вопросы мы пока еще не имеем ответа. Но, однако, ясно, что изменение ощущения наступает тогда, когда изменяется число или качество раздражаемых элементов при одном и том же одиночном [1] раздражении.

Этот факт является особенно существенным для физиологии слуха, ибо свидетельствует, что не существует прямой зависимости между частотой проводимых в нерве импульсов и высотой воспринимаемого тона. Так, при одиночном раздражении одних нервных элементов мы получаем ощущение довольно высокого тона (500—1000 колеб.), при раздражении других — шума или стука.

Между тем, так называемая частотная теория слуха (frequency theory) [Боринг (Boring)] кладет в основу своих взглядов допущение, что высота воспринимаемого тона определяется числом проводимых по нерву импульсов. Так как верхняя граница слуха у человека ле-

---

[1] При разряде конденсатора через цепь тела (при сопротивлении разрядной цепи порядка 16—17 тысяч ом) при практическом отсутствии самоиндукции в цепи нет условий для возникновения колебаний. Поэтому разряд через ткань можно считать действительно одиночным [об этом см. Гильдемейстер (Gildemeister)].

жит около 20 000 герц, то приходится также допустить, что величина рефрактерного периода волокон слухового нерва во всяком случае не больше 0,05 σ. (обсуждение этих вопросов см. у Forbes, Miller и O'Connor, Wever и Bray). Полученные нами величины хронаксии[1] делают такое допущение также мало вероятным. Мы определяли у некоторых из наших испытуемых одновременно с хронаксией верхнюю границу слуха. Так, у лица В. при хронаксии в 0,1 σ верхняя граница равнялась 14 000 герц., у лица У. при хронаксии 0,5 σ верхняя граница около 8000 герц. Если даже допустить, что рефрактерный период нервного волокна равен хронаксии, то и тогда мы получаем для лица В. максимальную частоту 10 000 колеб., для лица У. — 2000 колеб. Между тем верхняя граница у этих лиц — 14 000 и 8000 герц. Однако, такое допущение равенства хронаксии и рефрактерной фазы совершенно произвольно, ибо экспериментальные данные, полученные для всех нервных путей, свидетельствуют, что хронаксия значительно короче абсолютной рефрактерной фазы. Если средние величины рефрактерной фазы нервных волокон выражаются у теплокровных животных в величинах, приближающихся к 1 σ [ср. Шеррингтон etc. (Sherrington etc)], то величины хронаксии выражаются в десятых или сотых долях сигмы [ср. Бургиньон (Bourguignon)].

Таким образом, если принять во внимание величину хронаксии, у нас нет оснований допускать исключительно короткую рефрактерную фазу нервных элементов слухового прибора, отличающую их от всех прочих нервных элементов.

Дальнейшее изучение электрической возбудимости органа слуха как при воздействии переменных токов (Волохов, Гершуни и Андреев), так и при прямом определении рефрактерной фазы (Волохов и Гершуни) также не дает никаких оснований допускать особенно короткую рефрактерную фазу нервных элементов слухового прибора.

В заключение мы должны указать, что возможность количественного изучения функциональных свойств нервных элементов слухового аппарата, помимо значения для физиологии слуха, несомненно может представить интерес для клиники.

В материале, представленном на табл. 1, видно, что существуют значительные изменения хронаксии в разных случаях поражения слухового прибора. Не делая никаких обобщений, мы считаем нужным обратить на эти факты внимание клиницистов.

Выводы

1. При разрядах конденсатора через цепь слухового прибора возникают слуховые ощущения, напоминающие или стук, или более музыкальный звон (высота близка к тонам от 500 до 1000 колебаний). Подобные явления наблюдаются у лиц с нормальным слуховым прибором, у лиц с выключенными элементами среднего уха и у лиц с полным поражением рецептора (Кортиева органа).

Хронаксия, определяемая по возникновению слухового ощущения, колеблется, начиная от 0,1 сигмы (при нормальном слуховом приборе) до 1,5 сигмы (при поражении рецептора).

2. Авторы считают, что возникновение слуховых ощущений зави-

[1] Как показывает анализ, в ряде случаев наши кривые вполне соответствуют „канонической" кривой Ляпика; поэтому полученные величины хронаксии не могут рассматриваться как „ложные" (см. дискуссию Ляпик-Рештон в Journ. Physiol. 1931—34 г.).

сит от прямого раздражения электрическим током нервных элементов слухового прибора.

3. При сравнении величины хронаксии и верхней границы слуха у одного и того же субъекта получены данные (хронаксия 0,1 сигмы; верхняя граница 14 000 герц), которые свидетельствуют о трудности допущения прямой зависимости между высотой воспринимаемого тона и частотой проводимых по нерву импульсов.

4. При определении кривых возбудимости (strength-duration curve) удается в некоторых случаях раздельно определить кривые возникновения ощущений стука и звона. Эти данные, очевидно, говорят о наличии элементов разной возбудимости, дающих различные ощущения при их раздражении.

5. Указывается, что изучение электрической возбудимости органа слуха, помимо своего значения для физиологии слуха, может представить интерес и для клиники.

Поступило в редакцию
28 марта 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boring. Americ. Journ Psychol. т. 37, стр. 157, 1926. — 2. Bourguignon. La chronaxie chez l'homme, 1923. — 3. Brenner. Untersuch. auf d. Gebiete d. Elektrotherapie. 1868. — 4. Волохов, Гершуни, Лебединский. Физиолог. журн. СССР, т. XVII, вып. 1, 1934. — 5. Волохов, Гершуни и Андреев. Доклад на заседании о-ва физиологов в марте 1934 г. — 6. Волохов и Гершуни. Доклад на засед. о-ва физиолог. в марте 1934 г. — 7. Eletcher. Speech and. Hearing стр. 209, 1929. — 8. Forbes. Miller и O'Connor. Americ. Journ. Physiol, т. 80, стр. 363, 1927. — 9. Gildemeister. Pflüg. Arch., т. 219, стр. 82, 1928. — 10. Held. Handb. d. normal. u. pathol. Physiol., т. XI, ч. 1, стр. 503, 1926. — 11. L'apicque. Lexcitabilité en fonction du temps, 1926. — 12. Лебединский. Физиол. журн. СССР, т. XVI, стр. 111, 1933. — 13. Sherrington etc. Reflex activity of the spinal cord, 1932. — 14. Wever u Bray. Psychologic. Review. т. 37 стр. 365, 1930.

DE L'EXCITABILITÉ ÉLECTRIQUE DE L'APPAREIL AUDITIF

A. M. Andreeff, G. V. Gershuni et A. A. Wolochov

De la section physiologique (chef prof. L. A. Orbeli) et de la clinique oto-laryngologique (chef prof. W. I. Wojatchek) de l'Academie Medico-militaire à Leningrad

Les auteurs du travail ont présent pour sujet l'étude des sensations auditives, surgissant pendant la décharge du condensateur à travers le circuit du corps humain.

On place, dans ce but, dans le conduit du canal auditif, rempli de solution physiologique, une électrode active; l'électrode inactive est mise sur le dos de l'avant bras.

La chronaxie, mesurée par les condensateurs (schème de Lapicque). ainsi que la „strength-duration curve", furent déterminer d'aprés l'apparition des sensations auditives.

Les experiences se sont faites sur des personnes avec ou sans lésions de l'appareil auditif.

Les auteurs en sont venu aux déductions suivantes.

1. Aux moments de la décharge du condensateur à travers le circuit du corps les sensations auditives surgissent, rappelant un certain bruit, ou bien un son musical (de la hauteur de 500—1000 v. d. à peu près). Des phénomènes pareils sont à observer chez les personnes ä l'appareil auditif normal, chez ceux, dont les élements de l'oreille moyenne sont

exclus, et chez les personnes à la lésions totale du recepteur (l'organe de Corti). La chronaxie, mesurée d'aprés les sensations auditives varie de 0,1σ (appareil auditiv normal) à 1,5σ (lésion du recepteur).

2. Les auteurs comptent pour donnée, que les sensations auditives se résultent de l'excitation des éléments nerveux de l'appareil auditif par le courant électrique.

3. En comparant la chronaxie avec la limite supérieure de l'ouïe chez le même sujet, il en est obtenu des données (chronaxie 0,1σ, limite supérieure 14 000 v. d.) qui témoignent de la difficulté à admettre une dèpendance directe entre la hauteur de la sensation tonale et la fréquence des influxes nerveux.

4. Dans certains cas de la détermination du „strength-duration curve" il réussit de déterminer séparément les courbes des bruits et des sons surgissants. Ces données témoignent avec évidence de la présence des éléments d'une excitabilité differente provocant, lors de leur excitation, des sensations differentes.

5. L'étude de l'excitabilité électrique de l'appareil auditif hormis son importance relativement a la physiologie de l'ouïe, peut présenter un certain intérêt au point de vue de la clinique.

О ВЗАИМООТНОШЕНИИ МЕЖДУ ЦЕНТРАЛЬНЫМ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ ЗРЕНИЕМ

С. М. Дионесов, Л. Т. Загорулько и *А. В. Лебединский*

Из Отдела специальной и эволюционной физиологии ВИЭМ
(зав. — проф. Л. А. Орбели)

1. Давно известное явление адаптации глаза стало предметом внимательного изучения физиологов только с 60-х годов прошлого столетия (Aubert). Результаты, полученные исследователями (Parinaud, Kries и др.), наряду с рядом сравнительно-физиологических и анатомических данных, легли в основу двойственной теории зрения (Dupplicitäts theorie), выдвинутой впервые M. Schultze. Согласно этой гипотезе устанавливается ряд количественных и качественных различий в функциях колбочкового аппарата, сосредоточенного главным образом в области foveae centralis и палочкового, представляющего собой светочувствительные элементы периферии сетчатки.

Разработка этой теории в течение многих лет дала ряд новых доказательств основной мысли Шульце и объяснила разнообразные клинические случаи расстройств цветоощущения и сумеречного зрения при поражении того или другого отделов сетчатки, а также соответствующих волокон зрительного нерва.

Не столь ясными оказались вопросы, связанные с выяснением течения адаптационных изменений глаза: на основные спорные пункты теории явления адаптации мы указали в нашей предыдущей работе. Но, помимо того, в литературе оказался почти незатронутым такой существенный вопрос физиологии рецепторной функции, как взаимоотношение двух рецепторных систем, какими представляются два рода световоспринимающих элементов сетчатки. И тем не менее этот вопрос непосредственно следует из изучения ряда явлений, протекающих в зрительном приборе. В самом деле, в течении темновой адаптации является несомненным переход от функции центрального углубления к функции периферического аппарата. Именно с этой точки зрения A. Kohlrausch объяснил перегиб на адаптационной кривой. Работы школы Fröhlich'a, в результате которых получилось сопоставление явлений так называемой „критической стадии" с перегибом адаптационной кривой, внесли существенно новое, а именно предположение об изменениях в нервных центрах во время перехода от дневного к сумеречному зрению. Тем не менее, явление перехода, роль в нем нервных центров представляются до настоящего времени достаточно неясными.

Во всяком случае предположение о „центральном компоненте" существует в большой степени независимо от идеи, высказанной Müller'ом в 1922 г. о воздействии колбочкового аппарата макуляр-

ной области на периферические светочувствительные элементы сетчатки. Как известно, Müller предположил наличие тормозящих влияний со стороны колбочек на образование зрительного пурпура в палочках.

Совершено иное создается представление о характере этого взаимодействия с точки зрения теории, развиваемой профессором Л. А. Орбели. Исходя в основном из развитого Head'ом учения о взаимоотношении протопатической и эпикритической чувствительностей, проф. Орбели указал на центральную природу этого взаимодействия.

Используя его предположение о возможности аналогичных взаимоотношений в сфере иных рецепторных систем — например палочкового и колбочкового аппаратов — мы и приступили, по его предложению, к настоящему экспериментальному исследованию.

2. Прежде всего предстояло избрать какое-либо одно из многих возможных функциональных проявлений в области одной из афферентных систем с тем, чтобы проследить его изменение в зависимости от функционального состояния другой.

В нашей работе мы остановились на скорости восстановления чувствительности определенного участка периферии сетчатки к некоторой постоянной малой яркости после предварительного светового раздражения („адаптации к свету").

Данные, полученные нами о влиянии предварительного раздражения макулярной области на скорость восстановления чувствительности („основной феномен") периферического аппарата сетчатки, явились для нас основным фактом, последующий анализ которого и составил нашу работу.

3. Опыты были проведены, в основном, на нас самих, но, кроме того и на ряде других лиц (15 чел.). Во всех опытах испытуемый сначала в течение 20—30 минут адаптировался к темноте. Затем, по сигналу, он помещал подбородок на специальную подставку, чем достигалась фиксация головы. Определения производились монокулярно. Испытуемому предлагалось фиксировать взором красную точку (для этой цели мы воспользовались визирной точкой от адаптометра Nagel'я). На 12 *см* от визирной точки справа помещалась вторая слабо освещенная точка, яркость которой была постоянна (диам. 7 *мм*); изображение ее приходилось на 12—15° эксцентрично от foveae centralis (кнаружи). После этого, находящийся перед испытуемым белый экран освещался (около 400 лс) в течение 1 минуты; по затемнении испытуемый отмечал нажатием на ключ время появления периферического светящегося объекта наблюдения (рис. 1 А). Параллельно с этим определением делалось и другое, а именно испытуемый во время светового раздражения перед определением времени восстановления чувствительности периферического отдела сетчатки фиксировал взором тот же, что и при первом определении, белый экран точно такой же освещенности, но с помещенным на нем черным диском (рис. 1 Б). Диск помещался таким образом, чтобы центр его находился под красною визирною точкой; при этом диск, при соответствующих его размерах, должен был давать изображение черной поверхности на центральном углублении, т. е. последнее при этой второй форме опыта в большой степени изолировалось от воздействия светового раздражителя, а вся периферия сетчатки оставалась в обоих опытах в одинаковых условиях светового раздражения.[1]

[1] Мы сочли себя в праве не считаться с рассеянием света в глазных средах, в в виду его незначительности.

Различным, следовательно, при обоих определениях было: наличие в первой форме опыта раздражения колбочкового аппарата при световой адаптации и отсутствие такового при второй (центральное углубление „заэкранировано"). Таким образом первое определение давало нам величину скорости восстановления чувствительности периферического участка сетчатки при условии предварительного светового воздействия и на колбочковые и на палочковые элементы сетчатки, второе — только на палочковые (или, во всяком случае, преимущественно на таковые).

Результаты, полученные в этой серии опытов, приведены на табл. 1;

ТАБЛИЦА 1

Время восстановления чувствительности периферии сетчатки при наличии или отсутствии предварительного раздражения foveae centralis (в секундах)

№№ опытов	Раздражение fov. centr.	Отсутствие раздраж. f. c.	№№ опытов	Раздражение fov. centr.	Отсутствие раздраж. f. c.
1	48; 50	28; 30	27	88; 68;[1] 57[1]; 57	29; 5[2]
2	23; 21	13; 14	28[3]	48; 56	30; 30
3	60; 55	23; 22	29	15; 14; 19	7
4	19	9	30[3]	87; 64; 60	38; 40; 41
5	52	18	33	55	30; 35
6	49	35	34	40; 37	20; 17
9	87	45; 47	35	39; 45; 48; 50	27; 30; 35
10	35; 33	21; 19	38	17	11
11	43	27	41	15; 15; 25	28; 28; 34
12	38; 34	17	47	120; 140	50
13	30; 27	10; 12	48	20; 22	7; 6
14	15	7	50[3]	32; 34; 36	18; 17
15	47; 50	27; 30	52	87	27; 35
16	12; 13; 16	9; 7	53	85; 110;	45; 45
17	26; 25	13	58	40; 35	25; 24
18	35	20	66	46	20
19	28; 27	17; 18	101	105; 107	36; 32; 37
20	25; 24	15; 14	104	25; 25; 26	15; 14; 7
21	29; 31	20	105	18; 17; 24	24; 22; 22
22	24; 23; 27	17; 21; 20; 22; 20	117	21; 19	9; 7
23	21; 21	12	121	87; 64	38; 40
24	81; 82	51	124	26; 25	18; 17
25	34; 35	23; 19	126	81; 82	52
26	44; 42	27; 31	127	21; 21	12

из них видна разница времени восстановления чувствительности периферического участка сетчатки в том случае, когда область желтого пятна во время предварительной световой адаптации „заэкранирована" или, наоборот, колбочковый аппарат подвергается световому раздражению одновременно с палочковым. В качестве иллюстрации мы приводим на рис. 2 результаты трех из наших опытов.

Во всех опытах (за исключением опыта 41 и 105) мы наблюдали удлинение времени восстановления чувствительности периферического участка сетчатки к источнику света постоянной яркости. И, наоборот,

[1] Весь экран белый.
[2] Весь экран черный.
[3] Применялись „искусственн. зрачки" диам. 3 *мм*.

время было укорочено в тех случаях, когда область желтого пятна экранировалась черным диском. Только в опытах 41 и 105 мы наблюдали как-раз обратные отношения. Мы будем иметь возможность остановиться на этом подробнее при изложении дальнейших опытов. Нам кажется, что вообще не исключена возможность значительных индивидуальных колебаний этого явления и тем не менее из этой формы эксперимента мы могли сделать вывод о том, что область желтого пятна является источником каких-то влияний, которые задерживают восстановление чувствительности периферического отдела сетчатки.

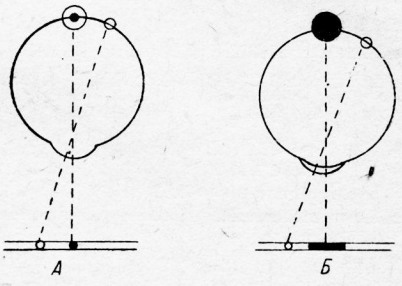


Рис. 1. Схема опыта по изучению влияния „центра" на „периферию" („основной феномен"). Объяснения — в тексте.

В таком случае перед нами сейчас же встает вопрос: только ли область желтого пятна является местом возникновения этих воздействий или они могут возникать и в других отделах сетчатки?

Для решения этой задачи нам показалось возможным использовать несколько экспериментальных путей. Во первых, уменьшая размеры экранирующего диска, мы должны получить в некоторый момент, когда изображение его (диска) становится меньшим области желтого пятна, выравнивание величин времени восстановления чувствительности в обеих формах опыта.

С этой целью мы произвели опыты с экранирующими дисками разных диаметров: 3—6—7—8—10—15 *см*, что соответствовало величинам их изображений на сетчатке в 0,925 *мм*, 1,85 *мм*, 2,2 *мм*, 3,18 *мм* и 4,76 *мм*. В первом случае (изображение на сетчатке в 0,925 *мм*, что составляет, приблизительно, размер центрального углубления) мы не получали нашего феномена (оп. 77). И только, применяя экран размером в 6 *см* и выше, наш феномен отчетливо проявлялся; дальнейшее увеличение диаметров экранирующих дисков (до 15 *см*) уже не играет существенной роли, иллюстрацией чему служит табл. 2.

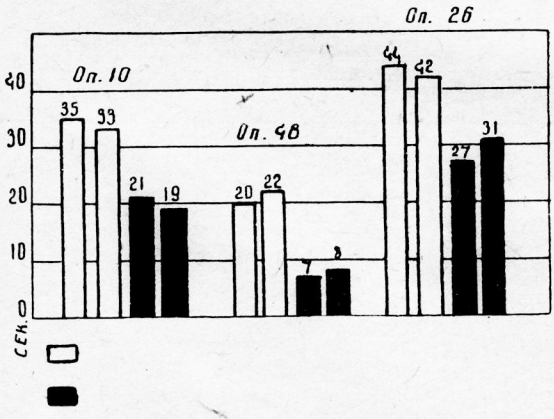


Рис. 2. Время восстановления чувствительности периферии при предварительном раздражении (□) или экранировании (■) foveae centralis.

Тот факт, что увеличение изображения на сетчатке в пределах 1,85—4,76 *мм* не оказывает существенного влияния на феномен задержки, говорит за то, что угнетающие влияния возникают именно в макулярной области. С того момента, как достигнуто ее экранирование (диаметр желтого пятна около 2 *мм*), исключение из-под влияния светового раздражителя более периферических элементов сетчатки остается безрезультатным. Это дает право думать, что не они (периферические элементы), но именно колбочковый аппарат маку-

лярной зоны является источником влияний, задерживающих восстановление чувствительности периферии.

Второю использованною нами экспериментальною возможностью было „смещение" изображения черного экрана к периферии от макулярной зоны; т. е. получение его между изображениями визирной и наблюдаемой точек (оп. 82, 84, 89, 102, 109, 111, 123) под желтым пятном (оп. 88, 90, 92,), над желтым пятном (оп. 36, 86, 87), выше и и ниже наблюдаемой точки (оп. 107, 108, 114). На рис. 3 приведена схема этих опытов и, в качестве примера, два отдельных опыта. По-

ТАБЛИЦА 2

Зависимость времени восстановления чувствительности периферии от величины экранирующего fov. centr. диска

№ опытов	Раздражение fov. centr.	„Экраниров." fov. centr.
76	44; 62	22[1]; 32[2]; 20[1]; 17[3]; 13[3]; 16[4]; 13[4]; 23[5]; 20[5]; 11[6]; 12[6]
77	59[7]; 66[7]; 70[7]	55[7]; 65[7]; 71[7]
73	45[8]; 45[8]; 47[8]; 20[9]; 22[9]; 20[10]; 15[10]; 14[10]	45[8]; 50[8]; 49[8]; 18[9]; 20[9]; 22[9]; 15[10]; 12[10]
69	21; 35	19[1]; 12[6]

ТАБЛИЦА 3

Время восстановления чувствительности периферии при „экранировании" различных участков сетчатки (время — в секундах)

№№ опыт.	Раздражение fov. centr.	„Экранирование" сетчатки вне fov. centr.	„Экранирование" fov. centr.	№ опыт.	Раздражение fov. centr.	„Экранирование" сетчатки вне fov. centr.	„Экранирование" fov. centr.
7	50	55; 50	—	90	29; 32	24; 25	19[11]; 17[11]
8	30; 29; 33 32	34; 33	18; 21	92	41	35; 39; 30	15; 13
36	29; 31; 31	30; 35; 32	—	102	20; 24	24; 22; 25	14
82	140; 180	115; 210; 125; 197	80	107	28	25; 26	19; 18
84	42; 34; 29	33; 33; 32	11; 8; 10	108	39	40; 47	25; 29
86	28; 20; 33	25; 23	18; 15	109	29; 31; 31	24; 24	11; 11
87	55; 57	48; 51	17; 23	111	78	83; 71; 78	40; 52
88	23; 25	26; 25; 20; 30	16; 12	114	59	59; 58; 53	33
89	44; 42	41; 44; 45	27; 31	123	24	24; 24; 23	11; 11

[1] Диам. экран. диска — 7 *см.*
[2] Опоздание отметчика.
[3] Диам. экранир. диска 7 *см*;
[4] „ „ „ 9 „
[5] „ „ „ 10 „
[6] „ „ „ 15 „
[7] „ „ „ 3 „
[8] „ „ „ 1,7 „
[9] „ „ „ 1,7 „ световая адаптация — 15 сек.
[10] Диам. экран. диска 1,7; свет. адапт. — 5 сек.
[11] Часть fov. centr. не „экранировалась".

лученные нами данные приведены в табл. 3. Из нее видно, что экранирование любого из перечисленных нами участков сетчатки, но только не желтого пятна, не сказалось сколько-нибудь отчетливо на величине времени восстановления чувствительности периферии: получавшееся иногда укорочение времени восстановления чувствительности было всегда несравненно меньшим сравнительно с тем, которое наблюдалось при экранировании макулярной области в том же самом опыте. Эти результаты вполне совпадают с данными, полученными при использовании экранирующих дисков разных размеров. Они еще более укрепили нас в нашем предположении о том, что именно макулярная область является местом возникновения угнетающих влияний на периферию: желтое пятно обладает специфическим отношением к периферии сетчатки. Этот же факт еще лишний раз говорит о том, что общее уменьшение потока световой энергии, вследствие экранирования различных периферических отделов сетчатки, существенной роли в нашем случае не играет.

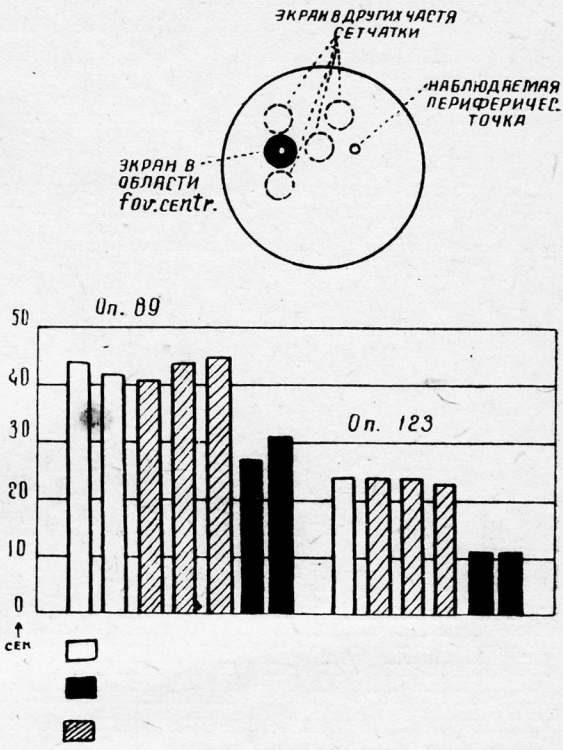


Рис. 3. Время восстановления чувствительности периферии при раздражении (□) fov. centr. или при экранировании f. c. (■) или других участков (▨) сетчатки.

Наконец, мы использовали еще одну возможность для проверки

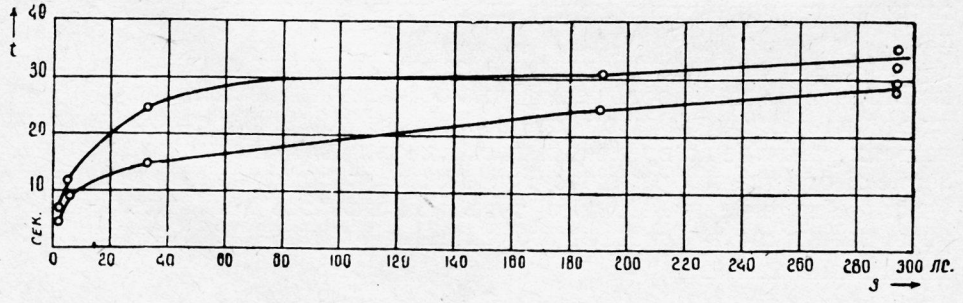


Рис. 4. Зависимость времени восстановления чувствительности периферии сетчатки от яркости поля предварительной световой адаптации.

нашей мысли, проделав наши „основные“ определения при условии использования во время предварительного светового раздражения малых яркостей экрана. В виду затруднения в осуществлении соответствующих фотометрических определений мы подбирали для каждого

из испытуемых такие яркости поля адаптации (или светового раздражения), при которых получался положительный феномен Пуркинье. При этом, хотя воздействию света подвергалась вся сетчатка, колбочковые элементы области желтого пятна не возбуждались. Данные этих опытов приведены в табл. 4, из которой видно, что воспроизведение нашего феномена при этих условиях не удавалось, т. е. экра-

ТАБЛИЦА 4

Скорость восстановления чувствительности периферии при предварительной световой адаптации на малую яркость

№ опытов	Раздраж. fov. centr.	Отсутствие раздраж. fov. centr.
125	15; 15	20; 18; 14; 15
129	10; 15	8; 13
122	4,2; 5; 5,4	4,8; 4,6; 5,2
32	40 [1]; 48 [1]; 24 [2]; 24 [2]; 7 [3]; 13 [3]; 7 [3]	—
31	33 [4]; 36 [4]; 25 [5]; 12 [6]; 6 [7]; 31 [8]	28 [4]; 29 [4]; 15 [5]; 9 [6]; 5 [7]; 25 [8]
49	1; 1,5	2; 1,5

нирование макулярной области не оказывало никакого влияния на время восстановления чувствительности периферии. Этот результат является вполне понятным, так как количество световой энергии, действующее на сетчатку при таких яркостях поля адаптации, является недостаточным для раздражения колбочковых элементов. Поэтому макулярная область является фактически не включенной при световой адаптации, почему ее „выключение" изображением черного экрана и остается безрезультатным. [9]

Однако, говоря о колбочковом аппарате как об источнике угнетающих влияний на периферию, мы должны подчеркнуть, что наши данные позволяют констатировать пока-что только особые взаимоотношения между центральным и периферическим аппаратами сетчатки, а именно между областью желтого пятна и остальными ее отделами; мы изучали именно это взаимоотношение, не обсуждая возможности аналогичного взаимодействия между периферическими колбочками и палочками.

4. Установив наличие влияний, задерживающих процесс восстановления чувствительности периферии сетчатки, мы попытались получить их характеристику. В этом отношении мы поставили себе целью: изучать их развитие во времени и проследить пространственное распределение в отношении различно удаленных от центрального углубления участков периферии. Помимо того, нам казалось необходимым выяснить зависимость угнетающего влияния от интенсивности светового

[1] Освещенность — 240 лс.
[2] Освещ. — 60 лс.
[3] Освещ. — около 1 лс.
[4] Освещ. — 295 лс.
[5] Освещ. — 32 лс.
[6] Освещ. — около 5 лс.
[7] Феном. Пуркинье положит.
[8] Освещ. — 190 лс.
[9] При этой яркости цвета уже не различались: красный квадрат казался черным, синий — светло-серым.

ТАБЛИЦА 5

Течение адаптации к темноте участка периферии в зависимости от наличия или отсутствия предварительного раздражения foveae centralis (f. c.)

№ определений	№ опытов																	
	40	42		43		44		51		54		55		59		60		
	(контр.)	Раздр. f. c.	Отсут. раздр.	Раздр. f. c.	Отсут. раздр.	Раздр. f. c.	Отсут. раздр.	Раздр. f. c.	Отсут. раздр.	Раздр. f. c.	Отсут. раздр.	Раздр. f. c.	Отсут. раздр.	Раздр. f. c.	Отсут. раздр.	Раздр. f. c.	Раздр. f. c.	Отсут. раздр.
1	4,3	6,2	69	25	62	42	62	31	42	31	10	25	35	25	125	21	12	18
2	9,3	25	185	125	454	50	70	250	500	62	100	357	500	125	625	62	120	250
3	87	66	384	416	625	42	375	333	833	250	312	357	1 177	416	833	416	166	500
4	337	77	1 429	833	1 180	100	833	500	1 250	357	500	625	1 851	625	1 250	625	416	833
5	580	138	2 000	1 339	1 667	625	1 256	1 000	2 000	625	833	1 538	2 272	1 250	1 428	833	833	1 000
6	1 300	—	2 500	1 429	2 000	1 256	1 667	2 250	3 333	833	1 562	1 923	2 500	1 111	1 666	1 250	625	—
7	1 525	—	—	1 548	3 333	1 256	3 119	2 910	4 166	1 250	1 000	2 500	3 861	—	1 851	1 250	625	909
8	1 852	—	—	2 000	4 166	1 471	2 631	2 911	4 166	833	1 562	2 833	3 333	—	—	1 250	909	1 500
9	2 000	—	—	2 000	4 166	1 980	2 631	2 911	—	—	—	—	3 333	—	—	—	—	—
10	—	—	—	2 500	—	1 785	3 571	—	—	—	—	3 833	3 861	—	—	—	—	—
11	—	—	—	2 500	—	3 333	5 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Примечания. 1. Цифры в столбцах обозначают относит. величины чувствительности, вычисленн. по Nagel'ю.
2. Определения чувствительности производились каждые две минуты.

ТАБЛИЦА 5 (Продолжение)

Течение адаптации к темноте участка периферии в зависимости от наличия или отсутствия предварительного раздражения foveae centralis. (f. c.)

№ опред.	№ опытов															
	61		62			63			64			65		72		
	Раздр. f. c.	Отсут. раздр.	Раздр. f. c.	Раздр. f. c.	Отсут. раздр.	Раздр. f. c.	Отсут. раздр.		Раздр. f. c.	Отсут. раздр.		Раздр. f. c.	Отсут. раздр.	Раздр. f. c.	Раздр. f. c.	Отсут. раздр.
1	42	—	18	16	42	42	250	250	21	16	32	42	36	31	25	125
2	125	312	62	32	84	126	500	1 250	62	250	125	277	527	125	125	625
3	625	1 000	357	125	500	357	714	833	250	416	555	1 000	1 667	833	500	833
4	1 000	1 256	625	500	625	714	833	1 256	312	625	625	3 120	5 556	1 256	500	1 256
5	2 500	1 667	714	625	833	1 429	1 429	1 429	357	833	714	3 333	5 000	1 667	833	5 000
6	3 333	3 125	833	833	833	1 833	1 66	2 000	384	1 000	714	3 438	6 258	2 500	1 256	5 000
7	4 126	2 080	1 111	1 000	909	1 833	1 833	2 000	833	1 111	1 000	5 278	5 000	2 500	2 500	5 000
8	3 333	2 778	1 170	1 429	909	—	1 833	2 000	833	—	—	2 951	5 556	—	—	—
9	5 556	3 125	1 100	1 548	1 250	—	—	—	—	—	—	5 000	5 000	4 166	2 500	—
10	5 886	3 333	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6 250	6 667	—	—	—
11	4 126	5 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5 556	5 556	—	—	—
12	5 000	5 556	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5 556	5 000	—	—	—
13	4 126	5 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14	3 846	5 556	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15	5 000	6 250	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16	5 000	6 250	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Примечания. 1. Цифры в столбцах обозначают относит. величины чувствительности, вычисленн. по Nagel'ю.
2. Определения чувствительности производились каждые две минуты.

раздражения и, наконец, установить, не является ли отношение между центром и периферией реципрокным.

5. Для характеристики развития процесса во времени мы воспользовались адаптометром Nagel'я, с той только разницей, что порог светового ощущения определялся по отношению к той же „светящейся" точке, которою мы пользовались в предыдущих опытах. После

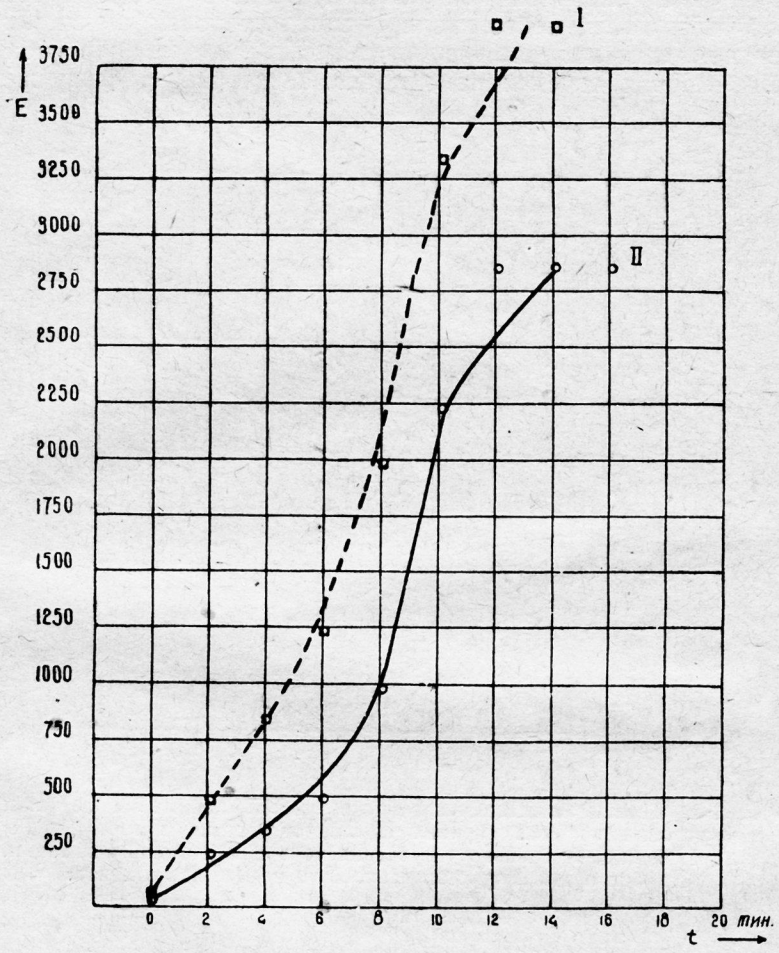


Рис. 5. Течение адаптации к темноте участка периферии сетчатки при условии наличия (II) и отсутствия (I) раздражения fov. centralis при предварительной световой адаптации. 1 — на оси абсцисс — время в минутах; 2 — на оси ординат — пороги чувствительности, выраженные в относительных величинах по Nagel'ю

предварительной получасовой темновой адаптации испытуемый (монокулярно) фиксировал освещенный экран в течение 3 минут, в одном случае сплошь белый и в другом с помещенным в центре его черным диском; таким образом получались две адаптационных кривых, причем в одном случае изучалось течение адаптации к темноте периферии при условии светового раздражения во время световой адаптации обоих систем сетчатки, в другом — только периферии (изображение черного экрана на область macula lutea). Результаты этих опытов мы приводим на рис. 5 и 6 и табл. 5. Из них видно, что течение

адаптационных изменений различно в обоих случаях. В том случае, если течению адаптационных изменений периферии предшествует световая адаптация обоих систем сетчатки, кривая адаптации растет менее круто, имеет более пологий характер и точка перегиба оказывается отчетливо выраженной.

Если же из-под воздействия светового потока во время световой адаптации была выключена макулярная область („экранирована") и таким образом имела место изолированная световая адаптация одной афферентной системы (периферии сетчатки), точка перегиба плохо выражена, кривая стремительно поднимается кверху сразу же по затемнении.

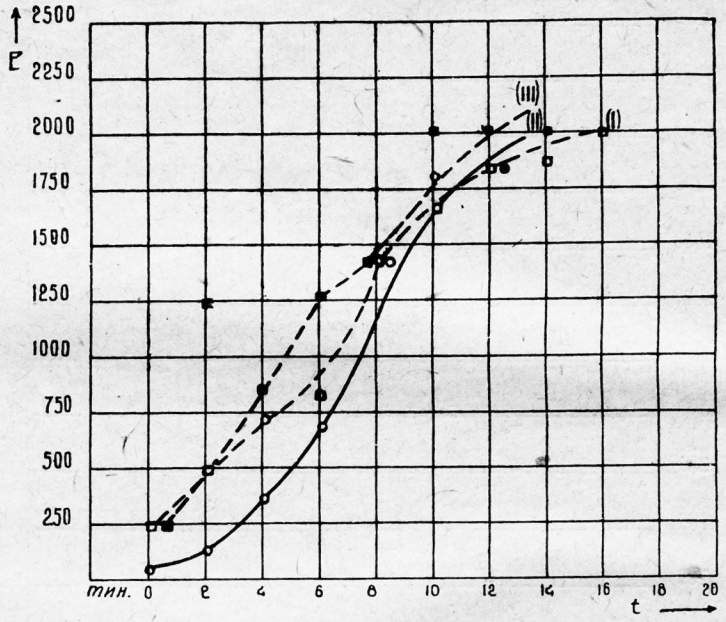


Рис. 6. Течение адаптации к темноте участка периферии сетчатки при условии наличия (кривая II) или отсутствия (кривые I и III) раздражения центрального углубления во время световой адаптации. На оси ординат чувствительность в условных единицах.

При сравнении двух последовательно полученных таким образом кривых можно видеть, что обе они в некоторый момент совпадают одна с другой, после чего идут или параллельно одна другой или могут несколько расходиться.

Это происходит в различных опытах в разное время темновой адаптации. Так, например, в оп. 60, 61, 62, 63, 65 слияние имеет место на 8—12-й мин., в оп. 55 на 18—20-й мин.; затем интересны случаи, в которых периферия с неэкранированным желтым пятном приобретает более высокую чувствительность. Создается впечатление о том, что как бы, освободившись от тормозящих влияний, периферия оказывается более возбудимой.

Помимо того представляет большой интерес сопоставление двух типов наших кривых с другою парою кривых, сопоставление которых сделано Fröhlich'ом: кривою восстановления чувствительности изолированного глаза (Eledone Moschata) и кривой, полученной мето-

дом самонаблюдения у человека (Piper'a-Nagel'я). Эта пара кривых различается между собой так же, как и наша, отсутствием точки перегиба на одной из кривых: изолированного глаза у Fröhlich'a и глаза с исключенным во время световой адаптации колбочковым аппаратом — у нас. Эта поразительная аналогия ставит, как нам кажется,

ТАБЛИЦА 6

Время восстановления чувствительности различно удаленных от foveae centralis участков сетчатки (в секундах, расположение наблюдаемой точки — в градусах)

№ опытов	9°		12°		15°	
	Раздраж. fov. centr.	Отсутств. раздраж.	Раздраж. fov. centr.	Отсутств. раздраж.	Раздраж. fov. centr.	Отсутств. раздраж.
67	32	27	32	22	62; 67	54; 45
68	47	15; 20; 16	39; 37	22; 27; 24	90	53; 51
70	59; 55	40; 38	55; 45	39; 42	80; 72	80; 74
74	53; 60	39	81	44; 40	50; 60	43
78	195	80	139	54	188	74
79	145	84	125	80	157	143
80	184	73	140	90	205	85
81	125	30	155	51	183; 181	50
71	32; 37	14; 38	34; 34	32	29	26

ТАБЛИЦА 7

Время (в секундах) восстановления чувствительности foveae centralis при предварительном раздражении периферии сетчатки

№№ опытов	Раздражение периферии	Отсутств. раздражения периферии	№ опытов	Раздражение периферии	Отсутств. раздражения периферии
93	57; 49	57; 50; 59	96	45; 44; 42	27; 26
94	100; 95; 105; 124; 110	55; 35; 49 35; 45	97	43; 53; 44	22; 32; 31
96	45; 44; 42	27; 26	108	130; 124; 122	90: 78
75	165; 124; 122	78; 90	110	108; 119	71; 67
97	43; 53; 44	22; 32; 30	99	45; 47	37; 35
98	108; 119; 67; 71	31; 30; 31; 32	100	48; 45; 25[1]; 28[1]	33; 36
99	45; 47	32; 34; 37; 35	101	105; 107	36; 32; 37
109	6; 6; 5; 7	3; 3; 4	113	61; 58; 65	40; 43
91	88	51[1]; 57[1]; 5[2]	106	112; 30;	129

совершенно естественный вопрос: не представляет ли собой перегиб в ходе типичной адаптационной кривой результата процесса торможения, вероятно центрального характера, соответствующих элементов периферии, причем источником этого торможения является вторая афферентная система сетчатки. С этой точки зрения явление перегиба представляет собой одно из выражений взаимоотношения афферентных систем зрительного прибора. Эта же мысль позволяет истолковать обычно по-

[1] Белый диск в обл. f. c.
[2] Весь экран — черный.

лучаемую адаптационную кривую как результат восстановления чувствительности периферии, ход которой во времени, вероятно, следует найденному Лазаревым уравнению $E = E_0 (1 - Be^{-\alpha t})$, на начальную часть которой оказывает свое влияние предшествующее функциональное состояние колбочковой афферентной системы. В таком случае введенное Fröhlich'ом представление о центральном компоненте может быть до известной степени уточнено, а именно, необходимо признать, что на ряду с изменениями рецептора в течение адаптации, на наличие которых указывают данные, полученные в опытах с изолированным глазом (Fröhlich, Adrian), существует „адаптация" центральной части зрительного прибора, которая, помимо восстановления чувствительности центральных элементов (Fröhlich), представляет собой особый процесс освобождения от состояния торможения, возникающего в результате предварительного функционирования на свету колбочкового аппарата. Дальнейшее развитие этой мысли позволяет предположить, что при адаптации к свету, помимо процессов, имеющих место в рецепторе, играет роль факт включения колбочковой афферентной системы, что влечет за собою возникновение угнетающих периферию влияний, идущих из макулярной области.

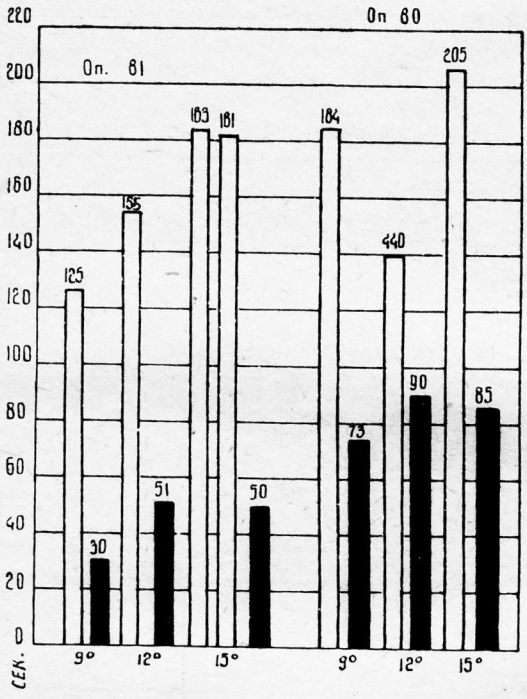


Рис. 7. Время восстановления чувствительности различно удаленных от fov. centralis участков сетчатки (обознач. те же, что и на предыдущ. рисунках).

6. Следующая серия опытов позволила нам сделать некоторые замечания о пространственном распределении процесса торможения в отношении различно удаленных от foveae centralis участков периферии. С этой целью мы изучали время восстановления чувствительности „точек" периферии сетчатки, расположенных на 9, 12 и 15° эксцентрично от центрального углубления при одной и той же интенсивности предварительного (в течение световой адаптации) раздражения центрального углубления.

При истолковывании полученных результатов нам казалось возможным принять, что интенсивность „торможения" пропорциональна времени восстановления чувствительности. В таком случае из рис. 7 и табл. 6 удается видеть, что угнетение является неодинаковым в отношении различно удаленных от центрального углубления участков сетчатки. „Максимум торможения" испытывает зона сетчатки, расположенная на 15° эксцентричнее fovea centralis; торможение менее выражено в области 9° и является минимальным в зоне 12°. Между прочим, этот факт хорошо коррелирует с данными о наибольшей чувствительности сетчатки в этом последнем участке.

7. Переходя к выяснению последнего из интересующих нас вопросов, а именно реципрокности во взаимоотношении обеих афферентных систем сетчатки, мы вынуждены были несколько видоизменить методику наших опытов. В качестве индикатора функционального состояния колбочкового прибора мы воспользовались теперь временем восстановления чувствительности foveae centralis к некоторой постоянной яркости, пороговой по своей величине для возбуждения колбочек в состоянии полной темновой адаптации. Сам опыт осуществлялся следующим образом: наблюдаемая светящаяся точка (диам. 4 *мм*) помещалась на расстоянии 1,0—1,5 *см* от красной визирной точки (рис. 8). Испытуемый после минутной световой адаптации отмечал время восстановления чувствительности в темноте: в одной вариации опыта ему предлагалось фиксировать взором сплошной белый экран, т. е. мы имели возбуждение и периферии и центра сетчатки (рис. 8. Д); в другой — мы экранировали черным диском всю периферию, возбуждая таким образом только центр сетчатки (рис. 8 Б) и, наконец, в третьей — мы экранировали черным диском только центр, подвергая раздражению всю периферию (рис. 8 В). Освещенность экрана была порядка 180—200 лс. Результаты опытов, приведенные на таблице 7, показывают, что не во всех случаях мы имеем при этой освещенности тормозное влияние палочкового аппарата на центральный аппарат сетчатки. У одного из испытуемых (Л.) в этой форме эксперимента результаты всегда были отрицательными. Это расхождение данных мы объяснили тем, что возбуждение периферического светочувствительного прибора как-раз может быть незначительным при условии воздействия на глаз больших яркостей. Можно предположить столь быстрое его выключение в этих условиях, что в результате создается положение фактического отсутствия последствий его раздражения при значительных яркостях, точно так же, как при воздействии на глаз малых яркостей (ниже порога возбудимости колбочковых элементов) не наблюдается последствий раздражения колбочкового прибора на восстановление чувствительности периферии. Это наше предположение оправдалось в том отношении, что, уменьшив яркость поля адаптации (в опытах с Л.) до такой степени, чтобы получать положительным феномен Пуркинье, мы наблюдали и у него отчетливое задерживающее влияние на время восстановления чувствительности foveae centralis в результате предварительного раздражения периферии светом малой яркости. В этой форме опыт оказался положительным и для всех остальных испытуемых, т. е. тогда, когда мы экранировали при предварительной световой адаптации периферию сетчатки, время восстановления чувствительности foveae centralis всегда было укороченным сравнительно с теми случаями, когда периферия подвергалась раздражающему действию света (табл. 8).

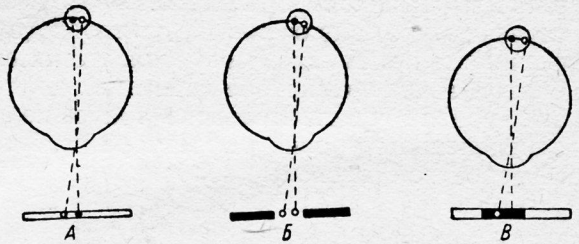


Рис. 8. Схема опыта по изучению влияния „периферии“ на „центр“. Объяснения — в тексте.

8. Закончив изложение этой части нашего экспериментального материала, мы должны остановиться на истолковывании тех случаев индивидуальных отклонений в течении описанных нами явлений, с которыми мы столкнулись во время нашей работы. Все они, по сути

ТАБЛИЦА 8

Время восстановления чувствительности fov. centr. при наличии раздражения периферии (время — в сек.)

№ опытов	Раздражение периферии	Отсутств. раздражения периферии
83	10,5; 11,5	3; 3
94	9; 15; 10	2; 2
95	22; 23	8; 7
103	10,5; 11	3; 4
112	22; 23	9; 10
113	14; 15	7; 7
116	15; 13	10; 9

говоря, представляют собою вариацию взаимотношения между двумя афферентными системами. Отсутствие угнетающего влияния со стороны колбочкового прибора на периферию сетчатки, отмеченное нами у С. П. Р-го, приближается по своему характеру к состоянию, которое в резко выраженной форме может быть названо никталопией. Обратные случаи резко выраженного, длительного состояния торможения периферических элементов могут приблизиться к случаям гемералопии. С этой точки зрения обе вариации могут рассматриваться как различные уровни чувствительного тонуса периферии, поддерживаемого на определенном уровне рефлекторным путем со стороны сопряженной афферентной системы (колбочкового прибора).

ТАБЛИЦА 9

Влияние „болевого" раздражения на время восстановления чувствительности периферии (в секундах)

№ опытов	Раздражение fov. centr.	„Экранирование" fov. centr.	Примечания
37	116	43	1) Промежуток между двумя опред.—10 мин.
	⟷	⟷	
	140	60	2) ⟷ нанесение „болевого" раздражения.
38	40	30	
	43	30	
	53	35	
	⟷	⟷	
	45	48	
39	25	20	
	⟷	⟷	
	40	25	
56	35	15	
	35	15	
	⟷	⟷	
	44	12	
57	22	12	
	23	15	
	⟷	12	
	28	⟷	
		18	

Как и всякий уровень рефлекторного тонуса — чувствительный тонус представляется сложным явлением, определяемым не только

величиною действующего на рецептор раздражителя. При той же силе последнего, он может быть значительно „смещен" относительно своего уровня „переустановкой" в осуществляющих его физиологических механизмах. Хорошею иллюстрацией этому положению служат проделанные нами опыты с влиянием на некоторые из описанных нами феноменов нанесения болевого раздражения (табл. 9). Как оказывается, под влиянием этого последнего отмечается увеличение интенсивности тормозящего воздействия со стороны колбочкового прибора на периферию сетчатки, т. е. уровень чувствительности в данный момент времени течения темноватой адаптации, „чувствительный тонус", определяемый между прочим следом от предварительного светового раздражения колбочкового прибора, оказывается измененным в результате воздействия на кожную поверхность ноцицептивного „раздражения".

Нашу работу нам хотелось бы заключить мыслью, которую в течение многих лет высказывает проф. Л. А. Орбели, а именно, что в историческом развитии наших знаний о функции центральной нервной системы данные, полученные путем изучения органов чувств, сыграли немаловажную роль, опережая во многих случаях данные, найденные другими путями.

Действительно, метод самонаблюдения, используемый физиологией органов чувств, дает результаты, подвергающиеся математической обработке, хорошо подчиняющиеся ряду математических выражений; с другой стороны, получающиеся вполне объективные данные субъективного наблюдения являются точным индикатором процессов, разыгрывающихся в центральной нервной системе. В этом направлении, как нам кажется, возможно использование наших фактов.

Выводы

1. Исходя из развиваемого проф. Л. А. Орбели учения о взаимоотношении афферентных систем, авторы исследовали взаимоотношение между центральным и периферическим зрением.

2. Изучая время восстановления чувствительности периферии сетчатки после предварительной световой адаптации, авторы устанавливают зависимость времени восстановления от предварительного (на свету) раздражения макулярной области. Последнее является местом возникновения влияний, задерживающих восстановление чувствительности периферии.

3. Перегиб на адаптационной кривой (классическая кривая Piper'a) авторы объясняют состоянием торможения периферии сетчатки (вероятно, центрального характера), возникающего в результате предварительного раздражения на свету колбочковых элементов, сосредоточенных в центре сетчатки.

4. Взаимоотношение между центром и периферией сетчатки является реципрокным, т. е. при раздражении периферических элементов сетчатки удается получить удлинение времени восстановления чувствительности центрального углубления.

5. Авторы подчеркивают, что уровень чувствительности рецепторной системы, в каждый данный момент определяется не только величиной действующего на нее раздражителя (Hecht), не только местными адаптативными изменениями в рецепторе (Adrian) или в соответствующих ему элементах центральной нервной системы (Fröhlich), но и функциональными состояниями сопряженной с ними афферентной системы, а также и иных афферентных систем организма.

Поступило в редакцию
28 марта 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aubert. Physiologie d. Netzhaut. Breslau. 1866. — 2. Hecht S. Die Naturwissenschaft. Heft 4. 1925. — 3. Müller G. Z. f. Sinnesphysiol. Bd. 54. H. 1, 2—3. 1922. — 4. Fröhlich. Grundzüge einer Lehre vom Sicht und Farbensinn. Jena. 1921. — 5. Kohlrausch. H. b. d. norm. u. Path. Physiol. B, XII 2. — 6. Орбели Л. А. Физиолог, Журн. СССР, т. XVI. вып. 5. 1933. — 7. Орбели Л. А. О взаимоотношении аферентных систем. Доклад в Ленингр. О-ве физиол. 17 января 1934. — 8. Загорулько Л. Т. и Лебединский А. В. Физиол. журн. СССР. т. XVI, в. 3, 1933. — 9. Дионесов С. М., Загорулько Л. Т. и Лебединский А. Р. Физиол. Ж. СССР, т. XVI в. 5, 1933. — 10. Загорулько Л. Т., Лебединский А. В. и Турцаев Я. П. Ibid. — 11. Дионесов С. М., Лебединский А. В. и Турцаев Я. П. Физиолог. Ж. СССР, т. XVII, в. 1, 1934.

UEBER DIE WECHSELBEZIEHUNGEN ZWISCHEN DEM ZENTRALEN UND PERIPHERISCHEN SEHEN

Von *S. M. Dionessow, A. W. Lebedinski* und *L. T. Zagorulko*

Aus der Abteilung für Spezielle und Evolutions-Physiologie des Instituts für Experimentelle Medizin d. UdSSR (Vorstand — Prof. L. A. Orbeli)

Schlussfolgerungen

1. Auf Grund der von Prof. L. A. Orbeli entwickelten Lehre über die Wechselbeziehung afferenter Systeme untersuchten die Verfasser die Wechselbeziehung zwischen dem zentralen und peripherischen Sehen.

2. Bei der Untersuchung der Wiederherstellungszeit der Peripherie der Netzhaut nach vorläufiger Lichtadaptation stellen die Verfasser die Abhängigkeit der Wiederherstellungszeit von der vorhergehenden (während der Licht periode) Reizung des Maculagebietes fest. Dieses letzteren ist die Entstehungsstelle der Wirkungen, welche die Wiederherstellung der Empfindlichkeit der Peripherie aufhalten.

3. Die Umbiegung an der Adaptationskurve (klassische Kurve von Piper) wird von den Verfassern durch den Zustand der Hemmung der Netzhautperipherie (wahrscheinlich von zentralem Charakter) erklärt, welcher im Resultat der vorherigen Reizung der Zapfenapparate im Netzhautzentrum durch das Licht entsteht.

4. Die Wechselbeziehung zwischen dem Zentrum und der Peripherie der Netzhaut ist reziprok, d. h. bei der Reizung der peripherischen Elemente der Netzhaut gelingt es eine Verlängerung der Wiederherstellungszeit der Empfindlichkeit der Fovea centralis zu erhalten.

5. Die Verfasser betonen, dass die Höhe der Empfindlichkeit des rezeptorischen Systems in jedem gegebenen Moment nicht nur durch die Grösse des auf dasselbe einwirkenden Reizes (Hecht), nicht nur durch die lokalen adaptativen Veränderungen im Receptor (Adrian), oder in den demselben entsprechenden Elementen des Zentralnervensystems (Fröhlich), sondern auch durch die funktionellen Zustände des mit innen verbundenen afferenter Systems, sowie auch anderer afferenter Systeme des Organismus bestimmt wird.

КАТАЛАЗНОЕ ДЕЙСТВИЕ РАЗЛИЧНЫХ СОСТАВНЫХ ЧАСТЕЙ ЭРИТРОЦИТОВ И НЕКОТОРЫЕ ИСКУССТВЕННЫЕ КАТАЛАЗНЫЕ СИСТЕМЫ

М. Я. Галвяло и *Л. П. Сучкова-Нечаева*

Из кафедры биологической химии Военно-медицинской академии (нач. кафедры — проф. М. Я. Галвяло)

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению значения каталазы в окислительных процессах растительного и животного организмов, ее химическая сторона до настоящего времени еще далеко не изучена. Для изучения и изолирования ее мы пользовались конской кровью. Особенно важно было для нас выяснить — есть ли каталаза крови вещество органического или неорганического происхождения, или она представляет собою систему, связанную с гемоглобином. Кроме того, необходимо было выяснить роль железа и количество железа в выделенном препарате каталазы крови и на основе полученных данных подойти к составлению искусственных каталазных систем.

Внимание многих исследователей привлекал вопрос о каталазных системах. В этом отношении, с одной стороны, найден целый ряд неорганических систем, а, с другой стороны, имеются данные о каталазной системе тканей.

Что касается неорганических систем, то способность некоторых металлов разлагать перекись водорода была замечена уже давно. Еще Бредиг (Bredig, 1) нашел сходство между ферментами и коллоидальными растворами металлов. Аналогия проявлялась в свойстве нарушения каталитического действия этих коллоидальных растворов металлов различными ядами, взятыми в минимальных количествах, от которых также погибала живая протоплазма. Исследования показали, что Fe, Cu, Au, Ag, Co, Mn являются активными катализаторами.

На неорганических системах легче всего выяснить механизм каталазного действия. Поэтому в литературе встречается ряд попыток выяснить этот механизм. Бредиг и Икеда (Ikeda, 2) считают разложение перекисей платиной обязанным образованию и редукции окиси платины. Разложение перекиси водорода железом, повидимому, также обусловлено образованием в качестве промежуточных продуктов перекиси железа (Fe_2O_5, H_2FeO_4).

Среда и температура оказывают значительное влияние на ход и быстроту реакции, повышение температуры на 10° в два раза ускоряет реакцию. На скорость реакции окислительных и каталазных систем, в состав которых входят колоидные металлы, оказывают влияние посторонние вещества. Так, белок в одних случаях (Mn, Ni, Au и Pt) оказывает стимулирующее действие, в других — тормозящее (Co, Fe и Cu) (М. Я. Галвяло и Р. Добротворская, 5).

Затем многочисленные опыты показали явный параллелизм между „отравлением" окислительных ферментов и „отравлением" коллоидальных металлов различными ядами (синильной кислотой, мышьяковистым водородом, амилнитритом, анилином).

Что касается природы каталазы крови, то сведения далеко еще не достаточно полны. Шёнбейн (Schönbein, 4) был того мнения, что кровь разлагает перекись водорода при помощи железа и что в процессе разложения перекиси водорода участвует гемоглобин.

Шмидт (Schmidt, 6) высказал предположение, что в реакции расщепления перекиси водорода кровью принимает участие строма эритроцитов, а не гемоглобин. Но Зентер (Senter, 9) доказал, что каталаза находится не в строме, а в растворе эритроцитов. Эти данные подтверждены Кониковой. Препараты каталазы, полученные различными исследователями, всегда содержали значительное количество железа. По мнению ряда исследователей, некоторые металлы, в частности железо и марганец, имеют огромное значение как активные группы окислительных ферментов [Варбург (Warburg), Словцов, Бертран (Bertrand)]. Роль металлов как активной части каталазы до сих пор недостаточно выяснена.

Экспериментальная часть

Первой задачей явилось выяснение вопроса о месте нахождения каталазы в крови.

Исследования производились с конской кровью, которая бралась на городской бойне от только-что убитого животного. К свеже выпущенной крови прибавлялась щавелево-натриевая соль (1 *г* на литр) для предохранения от свертывания. Кровь, привезенная с бойни, сразу же исследовалась на каталазное действие. Определение каталазы производилось нами по методу Баха и Зубковой с небольшим видоизменением. К 1 *см*³ разбавленной в 1000 раз крови прибавлялось 7 *см*³ дестиллированной воды и 3 *см*³ приготовленного ex tempore 1% раствора перекиси водорода (пергидроль Merck), после чего смесь оставлялась стоять на полчаса при комнатной температуре.

По истечении этого времени к смеси прибавлялось 3 *см*³ 10% раствора серной кислоты, и оставшаяся неразложенной перекись водорода оттитровывалась 0,1 n-раствором гипермангаката. Параллельно ставился подобный контрольный опыт с кипяченой кровью. Разница между числом кубических сантиметров гипермангаката, израсходованного на контрольное определение, и числом кубических сантиметров, пошедших на пробу с испытываемой кровью, дает количество разложенной перекиси водорода, выраженное в 0,1 n-растворе. При умножении полученного числа на 1,7 получается количество перекиси водорода в миллиграммах, т. е. каталазное число Баха и Зубковой. Изменение метода заключалось в том, что бралось не 2, а 3 *см*³ 1% раствора H_2O_2. Количество прибавленной перекиси водорода играет большую роль [Моргулис (Morgulis, 3)]. При больших каталазных числах крови количество 2 *см*³ 1% раствора перекиси водорода бывает недостаточно для выявления каталазного действия крови. В таких случаях каталазное число искусственно понижается (Владимиров). В приводимых ниже таблицах каталазное действие выражается в миллиграммах перекиси водорода, разложенной в условиях описанной методики.

Для определения каталазного действия цельной крови кровь набиралась в смеситель и разводилась в тысячу раз дестиллированной водой.

Далее кровь центрифугировалась, плазма отделялась, лейкоциты осторожно снимались, в сосудах оставались одни эритроциты. Неотмытые эритроциты при помощи смесителя разводились в 1000 раз дестиллированной водой и их каталазное действие так же определялось.

Эритроциты затем промывались физиологическим раствором (0,85%) до тех пор, пока физиологический раствор, после центрифугирования, не становился бесцветным и прозрачным.

Отмытые физиологическим раствором эритроциты гемолизировались таким количеством воды, чтобы объем был бы равным взятому первоначальному объему крови.

Гемолизированные эритроциты затем центрифугировались для освобождения от стромы, которая выделялась из раствора в виде светло-желтого, аморфного осадка.

Строма эритроцитов, промытая несколько раз водой, доводилась до первоначального объема крови и также испытывалась на каталазное действие, но никакого эффекта обнаружено не было.

ТАБЛИЦА 1

Каталазное действие цельной крови

(в *мг* H_2O_2, разложенной 1 *см*³ крови в развед. 1 : 1000)

	1 опыт	2 опыт	3 опыт
	13,60	14,11	12,92
	13,77	13,26	12,92
	13,94	13,94	12,41
	13,43	13,77	12,07
	13,94	13,94	11,9
Среднее	13,13	13,80	12,44

ТАБЛИЦА 2

Каталазное действие неотмытых эритроцитов

(в *мг* H_2O_2 разложенной 1 *см*³ эритроцитов в разведении 1 : 1000)

	1 опыт	2 опыт	3 опыт
	20,91	14,11	15,64
	20,06	14,45	16,15
	20,40	13,77	15,98
	20,23	14,52	16,33
	20,91	14,45	16,15
Среднее	20,50	15,86	16,05

ТАБЛИЦА 3

Каталазное действие отмытых эритроцитов

в *мг* H_2O_2, разложенной 1 *см*³ отмытых эритроцитов в разведении 1 : 1000)

	1 опыт	2 опыт	3 опыт
	18,70	17,34	16,15
	18,87	17,17	15,98
	18,70	17,68	16,32
	18,36	17,34	16,15
	19,04	17,51	15,81
Среднее	18,73	17,41	16,08

ТАБЛИЦА 4

Каталазное действие отмытых гемолизированных эритроцитов

(*мг* H_2O_2, разложенной 1 *см*³ отмытых гемолизированных эритроцитов в разведении 1 : 1000)

	1 опыт	2 опыт	3 опыт
	13,26	12,0	10,88
	13,09	12,24	11,05
	13,09	12,41	10,54
	13,60	12,0	11,05
	12,92	12,58	10,71
Среднее	13,19	12,22	10,84

ТАБЛИЦА 5

Каталазное действие освобожденных от стромы эритроцитов

(в *мг* H_2O_2, разложенной 1 *см*³ освобожденных от стромы эритроцитов в разведении 1 : 1000)

	1 опыт	2 опыт	3 опыт
	12,07	15,64	10,20
	12,24	15,81	10,37
	12,41	15,64	10,54
	12,07	16,75	10,37
Среднее	12,24	15,96	10,37

Плазма также испытывалась на каталазное действие, и полученными результатами подтвердилось, что она каталазными свойствами не обладает.

К гемолизированным, освобожденным от стромы эритроцитам прибавлялось $^1/_4$ объема 96° спирта и все оставлялось стоять в леднике до получения кристаллического гемоглобина. Через несколько дней выпадали кристаллы гемоглобина. Полученные кристаллы гемоглобина центрифугированием отделялись от маточного раствора, растворялись в минимальном количестве воды и доводились приблизительно до окраски крови 1 : 1000 и испытывались на каталазное действие. Часть кристаллов промывалась холодным 70° спиртом и также испытывалась на каталазное действие. Маточный раствор, полученный отделением кристаллического гемоглобина, равно как и 70° спирт, которым гемоглобин промывался, испытывались также на каталазное действие.

*

ТАБЛИЦА 6

Каталазное действие стромы

1 опыт	2 опыт
0,0	0,0
0,17	0,17
0,17	0,17
0,0	0,0
0,0	0,0

ТАБЛИЦА 7

Каталазное действие плазмы (для исследования бралось по 1 *см*³ плазмы)

1 опыт	2 опыт
0,0	0,0
0,17	0,17
0,0	0,17
0,0	0,0

Далее, нам хотелось подойти, в какой степени действие каталазы можно отнести за счет неорганических соединений, вне связи их с органическими соединениями. С этой целью проделывался ряд опытов.

Часть эритроцитов упаривалась досуха на кипящей водяной бане, разводилась дестиллированной водой и определялось их каталазное действие в разведении, соответствующем разведению крови 1 : 100 То же было проделано с промытыми физиологическим раствором эритроцитами.

Другие порции неотмытых, отмытых и гемолизированных эритроцитов упаривались досуха на кипящей водяной бане, обугливались и зола обрабатывалась 2% H_2SO_4, растворялась в воде и испытывалась на каталитическое действие.

Как видно из этой работы, произведенной над выяснением вопроса о месте нахождения каталазы крови, каталазная деятельность крови сосредоточивается исключительно в эритроцитах (табл. 2). Отмытые и неотмытые эритроциты обладают в одинаковой степени каталазными свойствами (табл. 2 и 3). Подвергнутые гемолизу красные кровяные тельца, равно как и освобожденные от стромы гемолизированные эритроциты, не теряют своей каталазной силы (табл. 4 и 5). Строма же эритроцитов, промытая несколько раз водой, равно как и плазма, каталазными свойствами не обладают (табл. 6 и 7).

Кристаллический гемоглобин, выделенный из кровяного раствора, обнаруживает слабое каталазное действие, что зависит, по всей вероятности, от оставшегося неотделенного маточного раствора, который в сильной степени обладает каталазными свойствами. При промывании 70° спиртом, каталазная сила гемоглобина, а равно и спирта, идущего на промывание, постепенно уменьшается.

Из произведенного ряда опытов с высушенными эритроцитами и золой эритроцитов нами в условиях наших опытов обнаружено, что неорганические соединения обладают самым ничтожным каталитическим действием.

Вторая часть нашей задачи заключалась в получении возможно чистого препарата каталазы. Попытки получить ферменты в возможно чистом виде делались неоднократно. При изолировании фермента приходится преодолевать значительные трудности, связанные с тем, что нужно выделить очень малые количества одного коллоида, находящегося в смеси с огромными массами весьма сходно ведущих себя коллоидов, причем лабильность фермента лишает возможности применить обычную методику химического очищения. Поэтому нет сомнения, что некоторые из свойств, которые приписывают ферментам, обусловливаются примесью посторонних веществ.

Методы выделения каталазы из биологических объектов чрезвычайно многочисленны и многообразны, по принципам очистки [Якоби (Jacoby, 7), Хагихара (Hagihara, 8), Моргулис (3)].

Многим исследователям удавалось получать весьма активные препараты каталазы, но тем не менее вопрос о методе получения возможно чистого препарата до сих пор не имеет определенного ответа. В применении к каталазе крови описаны следующие методы.

В методике Зентера (9), затем Вольфа и Стёклейна (Wolff u. Stöcklein, 10) главное количество гемоглобина и посторонних примесей удаляется с помощью алкоголя, каталаза остается в растворе, свободном от гемоглобина. В последнее время Тсухиаши (Tsuchiaschi, 12) был предложен интересный метод изолирования каталазы, — метод, в котором автор получал препарат с 70—80% каталитического действия, имеющегося в исходном материале. Высушенный кровяной порошок или промытые физиологическим раствором кровяные тельца служили сырым материалом, из которого получался препарат каталазы. Кровяные тельца гемолизировались дестиллированной водой, так что получался 10% гемолизированный раствор, к нему прибавлялась $^1/_5$ часть по объему хлороформа, раствор встряхивался, выпавший гемоглобин удалялся центрифугированием. В дальнейшем каталаза из свободной от гемоглобина жидкости, адсорбировалась трехосновным фосфатом кальция. Обратное выделение каталазы в раствор достигалось обработкой осадка вторичным фосфатом Na_2HPO_4, и раствор нейтрализовался первичным фосфатом NaH_2PO_4. Эта жидкость обладала сильным каталазным действием, которое сохранялось в течение продолжительного времени.

Из вышеприведенных методов изолирования каталазы мы остановились на способе Тсухиаши (12).

Из оксалатной крови, привезенной с бойни в количестве 1500 *см*³, форменные элементы отделялись от плазмы при помощи центрифугирования. Лейкоциты осторожно снимались, и оставшиеся эритроциты в количестве 700 *см*³ промывались три раза физиологическим раствором хлористого натра (0,85%).

Попутно ставился опыт на первоначальное каталазное действие цельной крови. Кровь набиралась в смеситель, разводилась в 100, 500 и 1000 раз дестиллированной водой.

Далее нами бралось 200 *см*³ промытых физиологическим раствором эритроцитов, что соответствует 430 *см*³ крови, доливалось до 2000 *см*³ дестиллированной водой и к полученному 10% гемолизированному раствору, прибавлялась $^1/_5$ часть по объему, т. е. 400 *см*³ хлороформа и после тщательного встряхивания смеси, продолжавшегося час, смесь оставлялась стоять для осаждения пены. Раствор затем подвергался центрифугированию, и выпавший осадок гемоглобина удалялся шпаделем. Смесь вновь подвергалась беспрерывному в продолжение часа встряхиванию и центрифугированию. Очистка крови от гемоглобина продолжалась 1-2 дня до тех пор, пока раствор после центрифугирования не становился бесцветным. При отделении гемоглобина из раствора терялась часть хлороформа, которая после 8—10 встряхиваний и центрифугирований вновь пополнялась. Полученный раствор фильтрованием освобождался от механических примесей и также испытывался на каталазное действие. Получившееся количество раствора равно 1000 *см*³.

ТАБЛИЦА 8

Каталазное действие цельной крови

(в *мг* H_2O_2 разл. 1 *см*³ крови в разведении 1 : 100 : 500 : 1000)

1: 100	1 : 500	1 : 1000
15,81	12,24	6,46
15,64	11,90	6,46

ТАБЛИЦА 9

Каталазное действие раствора эритроцитов, освобожденного от гемоглобина

(в *мг* H_2O_2 разл. 1 *см*³ жидкости в разведении 1 : 20 : 100 : 200)

1 : 20	1 : 100	1 : 200
15,30	8,84	3,57
15,47	8,67	3,57

Указанные разведения почти соответствуют разведениям 1 : 100 : 500 : : 1000 для крови. Сравнивая эти данные с данными предыдущей таблицы (8), мы видим, что препарат сохранил более половины каталазной активности. Кроме исследования на каталазное действие, в растворе определялись плотные вещества, зола, азот и железо.

Для определения плотных веществ было взято 20 *см*³ раствора. Раствор сушился до постоянного веса при + 105° в термостате, охлаждался в эксикаторе и взвешивался.

В 20 *см*³ плотных веществ 0,0384 *г*. Таким образом, плотных веществ 0,19%, далее плотные вещества подвергались прокаливанию. Золы оказалось 0,0080 *г*, или 0,04%.

Определение азота производилось по методу Кьельдаля (Kjeldahl). Навеска 0,0096 *г*. Связано 0,33 *см*³ $\frac{n}{10}$ H_2SO_4, что соответствует 0,462 *мг* азота, что на плотные вещества составляет 4,81%.

Определение железа нами производилось по методу Неймана (Neumann, 13). 3 *см*³ исследуемого раствора разрушалось кислотной смесью (2 объема азотной кислоты и 1 объем серной кислоты) до получения бесцветного раствора. Затем прибавлялось тройное в отношении потраченной кислоты количество дестиллированной воды и кипятилось 5 — 10 минут. При этом удалялись пары, происходящие от образования нитрозилсерной кислоты. Осадок из колбы после разрушения смывался дестиллированной водой, переводился в обыкновенную колбу, емкостью в 150 *см*³. Туда прибавлялось 20 *см*³ раствора цинк-фосфата (25 *г* серно-цинковой соли растворялись в H_2O, как и 100 *г* одометальной натриевой соли ортофосфорной кислоты, оба раствора смешивались в литровой колбе, слегка подкислялись HCl до растворения цинкового осадка и смесь доводилась дестиллированной водой до метки). После охлаждения раствора остаток нейтрализовался 25% раствором аммиака. Как только реакция становилась щелочной, цинк выпадал в виде цинк-аммоний-фосфата. Тогда прибавлялось столько аммиака, пока белый осадок не растворялся снова. Затем жидкость нагревалась (15 — 20 минут), причем снова выделялся кристаллический осадок цинк-аммоний-фосфата, при одновременном удалении избытка аммиака. Все растворимое железо жидкости получалось в кристаллическом осадке в форме фосфата железа (проба с роданистым аммонием). Раствор сливался через фильтр, осадок промывался горячей водой декантацией. Затем воронку с фильтром переносили в колбу, где находилась главная часть осадка, и фильтр промывался несколько раз горячим раствором соляной кислоты и окончательно горячей водой, пока промывные воды не давали реакции на железо с роданистым аммонием. Теперь все железо находилось в растворе в виде хлорного железа. Сюда снова прибавляли аммиака, до выпадения белого осадка цинк-аммоний-фосфата, который снова растворяли при прибавлении каплями раствора соляной кислоты (1 : 4). Затем прибавлялся избыток кислоты (10 — 15 капель). Титрованием этого раствора $\frac{N}{250}$ гипосульфита при 50 — 60° в присутствии иодистого калия и крахмала определялось железо.

Химизм реакции следующий:

$$2\,FeCl_3 + 2\,KJ = 2\,KCl + 2\,FeCl_2 + J_2;$$

$$J_2 + 2\,Na_2S_2O_3 = 2\,NaJ + Na_2S_4O_6.$$

Железо эквивалентно количеству освобожденного иода. Расчет производился по раствору N/250 гипосульфита, титр которого устанавливался по отношению к такому раствору хлорного железа, который в каждых 10 *см*³ содержал 2 *мг* железа. Так как титр гипосульфита чрезвычайно неустойчив, то мы его проверяли перед каждым опытом.

Взято 3 *см*³ раствора, которые соответствуют 0,00576 *г* плотных веществ. Для поглощения иода, выделенного железом из иодистого калия, пошло 0,75 *см*³ раствора гипосульфита.

9 *см*³ соответствовали 2 *мг* железа.

0,75 *см*³ соответствует 0,166 *мг* Fe.

Содержание железа при расчете на плотные вещества 2,88%.

Как показало озоление плотного осадка, в препарате каталазы имеется значительное количество неорганических солей.

Мы сделали попытку удаления их при помощи электродиализа. Электродиализ производился по методу Паули (Pauli). Однако, очистить препарат каталазы таким путем не удалось, так как каталаза быстро инактивировалась. Причина этого инактивирования нами не установлена. Инактивирование совершается очень быстро. В качестве иллюстрации приводим данные.

ТАБЛИЦА 10

Каталазное действие 1 *см*³ диализируемой жидкости

Время	Сила тока в амперах	H_2O_2 в *мг* разлож. 1 *см*³ диализ. жидк.
Начало 11 ч. 00 м.	0,02	Более 30,43
„ 11 „ 05 „	—	„ 30,43
„ 11 „ 10 „	0,08	„ 30,43
„ 11 „ 15 „	—	15,3
„ 11 „ 20 „	0,10	3,3
„ 11 „ 25 „	—	0,34
„ 11 „ 30 „	0,14	0,0
„ 11 „ 35 „	0,12	0,0
„ 11 „ 40 „	0,10	0,0
„ 12 „ 00	0,08	0,0
„ 2 „	0,019	0,0

После двухчасового электродиализа в данной жидкости определялись плотные вещества и зола.

Плотных веществ оказалось 0,034%. Золы — 0,001%. В виду такого незначительного количества плотных веществ, нам не удалось определить количество азота и железа в данной жидкости.

Для очистки каталазного препарата путем избирательной адсорбции готовилась суспензия трехосновного кальций фосфата из щелочной натриевой соли фосфорной кислоты и хлористого кальция.

60,8 *г* $Na_3PO_4 \cdot 12\,H_2O$ и 52,56 $CaCl_2 \cdot 6\,H_2O$ растворялись каждый в 800 *см*³, дестиллированной воды, смешивались, и полученный осадок $Ca_3(PO_4)_2$ отделялся от жидкости центрифугированием. К осадку, находящемуся в центрифужных стаканах, прибавлялась дестиллированная вода и после тщательного перемешивания стеклянной палочкой осадок вновь центрифугировался. Далее промывная вода удалялась декантацией, а промывание осадка повторялось таким же образом 25—30 раз до тех пор пока $AgNO_3$ в присутствии HNO_3 не переставало давать реакции на Cl.

К полученному осадку суспензии $Ca_3(PO_4)_2$ прибавлялся освобожденный от гемоглобина раствор, в количестве 1000 *см*³. Смесь сильно взбалтывалась и оставалась на ночь стоять. На другой день вышеозначенная смесь подвергалась вновь сильному центрифугированию, осадок суспензий отделялся от раствора и подвергался троекратному промыванию дестиллированной водой.

Раствор, отделенный от осадка, испытывался на каталазное действие.

Для исследования бралось по 1 *см*³ раствора, но никакого каталазного действия обнаружено не было. Дестиллированная вода, которой промывался адсорбент, при испытании на каталазное действие, показала, что довольно большое количество каталазы отмывается и переходит в воду.

С осадком суспензий $Ca_3(PO_4)_2$ производились две пробы с целью выяснить наибольшую способность вымывания фермента из адсорбента первичным или вторичным фосфатом. Первая проба: 2 *см*³ осадка извлекалось 2 *см*³ $\frac{M}{150}\,Na_2HPO_4$ и отфильтровывалось, затем нейтрализовалось $\frac{M}{15}\,KH_2PO_4$ и испытывалось на каталазное действие.

Вторая проба: 2 *см*³ осадка извлекалось 2 *см*³ $\frac{M}{15}\,KH_2PO_4$ и отфильтровывалось, затем нейтрализовалось $\frac{N}{1}$ раствором КОН и испытывалось на каталазное действие.

Как видно из таблиц, вторичный фосфат извлекает очень малое количество каталазы из адсорбента, в противоположность первичному, ко-

торый обнаруживает очень сильное каталазное действие. Нами было проделано извлечение каталазы на адсорбента первичным фосфатом.

ТАБЛИЦА 11

Каталазное действие осадка, извлеченного $\frac{M}{15}Na_2HPO_4$ и нейтрализованного $\frac{M}{15}KH_2PO_4$.

(в *мг* H_2O_2 разлож. 1 *см*³ данной жидкости в разведении 1 : 10 : 20)

1 : 10	1 : 20
3,57	0,85
3,74	1,02

ТАБЛИЦА 12

Каталазное действие осадка, извлеченного $\frac{M}{15}KH_2PO_4$ и нейтрализованного $\frac{N}{1}$ КОН

(в *мг* H_2O_2 разл. 1 *см*³ данной жидкости в разведении 1 : 10 и 1 : 20)

1 : 10	1 : 20
Более 33,66	Более 33,49
„ 33,66	„ 33,49

Адсорбированная каталаза извлекалась из осадка $Ca_3(PO_4)_2$ 500 *см*³ $\frac{M}{15}KH_2PO_4$. Извлечение велось в большой бутыли с притертой пробкой, сильным встряхиванием от 25 до 30 минут, после чего смесь фильтровалась. Полученный фильтрат нейтрализовался N/1 раствором КОН и выпаривался в вакууме при 38 — 40°С.

Раствор, сконцентрированный до объема 5 *см*³, подвергался диализу в коллоидальной гильзе, в течение суток. На другой день было замечено выпадение аморфного светло-коричневого осадка. Выпавший осадок отфильтровывался и смывался 10 *см*³ дестиллированной воды. Осадок, взболтанный в воде, отфильтрованная от осадка жидкость и диализат испытывались на каталазное действие.

ТАБЛИЦА 13

Каталазное действие осадка жидкости и диализата

(в *мг* H_2O_2 разл. 1 *см*³ жидкости в разведении 1 : 1000 : 10 000 : 100 000)

Осадок, полученный после диализа в 10 *см*³ воды			1 *см*³ жидкости,	
1 : 1000	1 : 10 000	1 : 100 000	наход. над осадком	Диализат 1 *см*³
34,00	22,27	2,21	9,69	3,74
34,00	21,93	2,21	9,52	3,74

В суспензии осадка также производилось определение плотных веществ, золы, азота и Fe.

Плотных веществ во взятых для определения 3 *см*³ было 0,0946 *г*. Таким образом, плотных веществ было 3,15%.

Далее плотные вещества подвергались прокаливанию, золы оказалось 0,0730 *г* или 2,43%.

Определение азота велось по методу Кьельдаля. Было взято 1 *см*³ взболтанного осадка, что соответствует 0,0315 *г* плотных веществ. Связано 0,59 $\frac{n}{10}$ H_2SO_4, что соответствует 0,826 *мг*, что на плотные вещества составляет 2,6%.

Определение железа нами производилось по вышеописанному методу Неймана (13).

Навеска плотных веществ 0,0946. Для поглощения иода, выделенного железом из иодистого калия, пошло 1 *см*³ раствора гипосульфита. 8 *см*³ раствора гипосульфита соответствовали 2 *мг* Fe, 1 *см*³ соответствует 0,25 *мг* Fe. Содержание железа в данной навеске 0,26%.

Таким образом, выделившийся осадок представлял собой чрезвычайно активный препарат. При расчете на плотное вещество он почти в 200 раз активнее взятого исходного материала крови. Тем не менее значительное количество золы и качественная проба на кальций и фосфорную кислоту показывают, что препарат загрязнен фосфорно-кислым кальцием. Препарат каталазы после 3-недельного сохранения в прохладном помещении в бюксе вновь подвергался исследованию на каталазное действие.

Таким образом, при хранении активность каталазы значительно падает.

На основании двукратно произведенных опытов по изолированию каталазы указанным методом мы можем отметить характерные особенности метода Тсухиаши (12) в применении к большим количествам лошадиной крови.

При освобождении крови от гемоглобина, нами замечено, что большое количество гемоглобина выделяется при первых встряхиваниях и центрифугированиях. Для того, чтобы удалить весь гемоглобин, приходится сильно встряхивать и многократно центрифугировать образующийся осадок гемоглобина. Это является отличием от данных Тсухиаши, у которого удаление гемоглобина $CHCl_3$ достигается 10-минутным встряхиванием и последующим центрифугированием.

Количество $CHCl_3$, указанное Тсухиаши, поэтому недостаточно, так как при долгой обработке хлороформом испаряется и его приходится добавлять. Количество N ясно свидетельствует, что хлороформом все количество белка не удаляется. При попытке очистить раствор крови, лишенный гемоглобина, от солей, находящихся в растворе, при помощи электродиализа было обнаружено разрушающее действие электродиализа на каталазу. Определить причину этого явления нам не удалось.

ТАБЛИЦА 14

Каталазное действие препарата после сохранения

(в *мг* H_2O_2 разв. 1 *см*³ препарата в разведении 1 : 1 000 : 10 000 : 100 000)

1 : 1000	1 : 10 000	1 : 100 000
23,80	3,40	0,34
23,80	3,40	0,51

При приготовлении суспензий $Ca_3(PO_4)_2$ всегда надо готовить большое количество, так как при многократной промывке большая часть адсорбента теряется. Количества адсорбента, указанные в методе Тсухиаши, недостаточны.

Время адсорбции в условиях нашего опыта не играло значительной роли.

При промывании осадка водой нами было замечено, что довольно значительная часть каталазы переходит в H_2O.

При выяснении вопроса о лучшем извлекающем каталазу из соединения с адсорбентом растворителе нами найдено, что наиболее пригодным является первичный фосфат. В этом наши данные расходятся с данными Тсухиаши, который рекомендует для этой цели вторичный фосфат. Время извлечения равное 25—30 мин. вполне достаточно при данной концентрации фосфата. При диализе в коллоидной гильзе концентрированного раствора каталазы после ее освобождения от адсорбента выпадает осадок, обладающий весьма сильным каталазным действием.

Третья часть нашей работы была посвящена составлению искусственных каталазных систем. При определении каталазного действия различных составных частей эритроцитов мы нашли, что отмытые от

плазмы эритроциты после гемолиза обладают более сильным каталитическим действием, нежели цельная кровь (табл. 4). После удаления гемоглобина выкристаллизовыванием маточный раствор обладает сильным каталазным действием, тогда как раствор кристаллического гемоглобина обладает ничтожным действием. Очищенный по способу Тсухиаши более чистый каталазный препарат, как показали наши определения, содержит значительное количество железа. Поэтому у нас возникла мысль, что каталазное действие зависит, повидимому, от железа, находящегося в определенной системе.

На основе таких соображений мы подошли к составлению каталазных систем. Для сохранения pH, буферности, соответствующей крови и определенной белковой, и электролитной системы, мы пользовались плазмой и сывороткой конской крови. В эту систему вводилось хлорное железо в количестве соответствующем железу чистого каталазного препарата, полученного по способу Тсухиаши. Как видно из нижеприведенных таблиц, изготовленные системы обладают каталазным действием немного более слабым, чем цельная конская кровь. Прокипяченные каталазные системы свое каталитическое действие теряют.

ТАБЛИЦА 15

Каталазное действие системы из цельной крови и хлорного железа

Состав системы			Колич. разлож. H_2O_2 в *мг*			
Кровь 1 : 1 000	$\frac{n}{10}$ $FeCl_3$	H_2O	I оп.	II	III	IV
1,0	—	7,0	7,48	7,65	7,31	7,48
1,0	1,0	7,0	7,31	7,48	7,48	7,65
1,0	0,5	7,0	5,27	5,61	6,12	6,66

ТАБЛИЦА 16

Каталазное действие системы из плазмы и хлорного железа

Состав. системы			Количество разлож. H_2O_2 в *мг*				
Плазма 1 : 1 000		H_2O	I оп.	II	III	IV	V
1,0	—	7,0	0	0	—	—	—
1,0	1,0	„	5,78	6,46	6,97	6,63	6,46
1,0	0,5	„	5,1	4,76	5,44	5,27	5,27

ТАБЛИЦА 17

Каталазное действие системы из сыворотки и хлорного железа

Состав. системы			Количество разлож. H_2O_2 в *мг*				
Сыворотка 1 : 1 000		H_2O	I оп.	II	III	IV	V
1,0	—	7,0	—	—	—	—	—
1,0	1,0	„	7,14	7,31	6,95	6,72	7,12
1,0	0,5	„	5,61	5,61	5,44	5,78	5,68

На основании полученных данных мы позволяем себе сделать следующие выводы:

Выводы

1. Вся каталаза крови находится исключительно в эритроцитах и притом не в строме их, а в растворе.
2. Каталитическая способность неорганических соединений вне связи их с органическими ничтожна.
3. Методом Тсухиаши можно получить очень активные препараты каталазы.
4. Для больших количеств лошадиной крови метод Тсухиаши нуждается в следующих изменениях:

а) необходимо более длительное встряхивание с $CHCl_3$ и многократное центрифугирование.

б) для элюирования каталазы из адсорбционного соединения с фосфорно-кальциевой солью следует применять не вторичный, а первичный фосфат.

5. При диализе концентрированной каталазы, полученной вышеуказанным методом, выпадает осадок, увлекающий с собой почти всю каталазу.
6. Прибавлением хлорного железа к плазме или к сыворотке конской крови можно получить искусственную систему, обладающую почти таким же каталазным действием, как и цельная конская кровь.

Поступило в редакцию
5 декабря 1933 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bredig. Zeitschrift für physikalische Chemie, 31, 1899. — 2. Bredig und Skeda Ueber anorganische Fermente. Die Lähmung der Platinkatalyse durch Gifte. Zeitschrift. für physikalische Chemie. 37, 1. 1901. — 3. Margulis. Ergebnisse der Physiologie 23, 1924. — 4. Schönbein-Oppenheimer. Die Fermente. 12, 1829 — 1926. — 5. Galwjalo und Dobrotworskaja. Biochem. Zeitschr. 13. 207, H. 1—3 1929. — 6. Schmidt-Oppenheimer. Die Fermente. S. 1837 — 1926. — 7. Jacoby. Ueber Bakterienkatalase. Biochem. Zeitschr. 89. 350. 1918. — 8. Hagihara. Ueber Bakterienkatalase. Biochem. Zeitschr. 140. 171, 1923. — 9. Senter, G. Zeitschr. f. physikal. Chemie. 44, 257; 51, 673, 1905. — 10. Wolf et Ptoeklein. Sur un nouveau mode de préparation de la catalase du sang et sur les propriétés. Comptes rendus, 152. 729. 1911. — 11. Tsuchiaschi. Zur Kenntnis der Blutkatalase. Biochem. Zeitschr. 140, 3, 1923. — 12. Neumann. Einfache Veraschungsmethode. Zeitschr. physiolog. Chemie, 37, 115, 1902, 1903.

KATALASEWIRKUNG VERSCHIEDENER BESTANDTEILE DER ERYTHROZYTEN UND EINIGER KÜNSTLICHEN KATALASESYSTEME

Von *M. I. Galwjalo* und *L. P. Ssutschkowa-Netschajewa*

Aus der Abteilung für biologische Chemie an der Militär-Medizinischen Akademie

1. Die ganze Blutkatalase ist ausschliesslich in den Erythrozyten, dabei nicht im Stroma derselbem, sondern in gelöstem Zustand enthalten.
2. Das katalytische Vermögen der anorganischen Verbindungen ausserhalb des Zusammenhangs derselben mit den organischen Verbindungen ist äusserst gering.
3. Miitels des Verfahrens von Tsuchiaschi kann man äusserst aktive Katalasepräparate erhalten.

4. Für grosse Mengen von Pferdeblut erfordert dieses Verfahren von Tsuchiaschi folgende Veränderungen:

a) eine länger dauernde Umschüttelung mit $CHCl_3$ und mehrmaliges Zentrifugieren.

b) zwecks der Absonderung der Katalase aus de Adsorptionsverbindung mit Phosphorkalziumsalz muss man nicht das sekundäre, sondern das primäre Phosphat verwenden.

5. Bei der Dialyse der konzentrierten Katalase, welche mittels des oben erwähnten Verfahrens erhalten wurde, fällt ein Rückstand aus, welcher beinahe die ganze Katalase nach sich zieht.

6. Durch Zusatz von Chloreisen zum Plasma oder zum Serum des Pferdeblutes kann man ein künstliches System erhalten, welches eine beinahe ebensolche Katalasewirkung aufweist, wie ganzes Pferdeblut.

К ВОПРОСУ ОБ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ ПРИ МЫШЕЧНОЙ РАБОТЕ

Сообщение 1

Изменение окислительно-восстановительного потенциала при мышечной работе[1]

А. Ю. Харит и *И. И. Федоров*

Кафедра биологической химии 2-го Ленинградского медицинского института

В течение последних 10—15 лет оживленный интерес среди биологов и физиологов вызвало изучение окислительно-восстановительного потенциала, или, как иначе принято его называть, Redox-потенциала.

Работы: W. Clark и его школы, Michaelis, Szent-Györgyi с сотрудниками и ряда других авторов дали крупные вложения в область исследования окислительно-восстановительных потенциалов органических и биологических систем, входящих в живой организм. Учение о Редокс-потенциале вытекает и служит продолжением учения о концентрациях водородных ионов, но имеет свои отличные стороны и в теории и в своем практическом применении.

Заранее можно сказать, что определение потенциалов сложных биологических систем значительно труднее, чем измерение неорганических ионных реакций, или отдельных изолированных органических систем (хинон-гидрохинон, метиленбляу-лейкометиленбляу, цистин-цистеин и др.)

В настоящее время имеется два метода измерения окислительно-восстановительных потенциалов физиологических объектов. Первый, наиболее старый, берущий начало от работ Эрлиха, — индикаторный метод, — основанный на том, что многие краски при окислении или восстановлении изменяют свой цвет. Примером может служить широко применяемая метиленовая синька. Вторым методом служит прямой потенциометрический метод определения. В обследуемый раствор погружается платиновый (золотой, палладиевый) электрод, соединенный с электродом сравнения, например каломелевым или водородным. На специальных установках (потенциометр, мостик и др.) получают прямо величину потенциала, выраженную в вольтах. [Общее описание этой методики и принцип устройства приборов см. у Михаэлиса, Мисловицера, Мюллера и в др. руководствах].

В применении к биологическим объектам измерения окислительно-восстановительного потенциала начались сравнительно недавно. Первой работой можно считать работу Gillespie (1920 г.), измерившего потенциал культуры анаэробных почвенных бактерий и влияние на его величину кислорода воздуха.

В большей своей части процессы обмена веществ есть окислительно-восстановительные процессы, во многих своих частях обратимые, и возможность измерения их потенциалов принципиально не исключена. Знание же потенциалов таких биохимических систем даст нам количество максимальной работы, которая может быть получена из этой системы. Особенно были бы ценны определения потенциалов при мышечной работе. Последние два десятилетия проблеме мышечной деятельности посвящается огромное

[1] Предварит. сообщение напечатано в „ДАН“ 1934, т. I, № 2.

количество работ ученых всего мира. Вопросы динамики мышечного сокращения, теплообразования, химических изменений, в столь полной мере освещенные в работах Hill'a Meyerhof'a, Embden'a, Hartree, Eggleton'ов, Lundsgaard'a и др., почти не затронули проблем измерения окислительно-восстановительного потенциала мышцы. Между тем с определенностью можно утверждать, что в результате мышечной деятельности меняется величина последнего. Часть веществ, участвующих в образовании потенциала, расходуется, часть веществ выбрасывается из работающей мышцы, другие же вещества забираются из окружающей среды.

Проследить изменение потенциала в работающей мышце прямыми или косвенными методами — задача весьма трудная. Но выявить изменение в окружающей среде вполне возможно, и мы выбрали этот окольный путь.

Нами были поставлены опыты над измерением изменения потенциалов, которое происходит в Рингеровском растворе (и частью Рингер-Локковском), после его прохождения через работающее изолированное сердце. Данные не могут говорить о прямой величине внутриклеточного (мышечного) потенциала и его изменений при мышечной деятельности, но они дают указания на изменения, происходящие в оттекающем растворе, т. е. о том, как отражаются процессы, происходящие в сердце, на протекающем Рингеровском растворе.

Опыты производились на изолированных сердцах лягушек Rana temporaria и R. esculenta, частью на зимних, частью на осенних. Для опытов брались преимущественно самцы и более крупные экземпляры. Какого-либо различия данных, полученных в опытах на зимних и осенних лягушках, а также на самцах и самках, мы не отмечаем. Методика нашей работы была такова. Приготовлялось изолированное сердце по способу проф. Граменицкого. После вскрытия грудной полости отпрепарировалось сердце, затем накладывались канюли на приводящую вену и на одну ветвь аорты. Остальные сосуды (легочные и вторая ветвь аорты) перевязывались. Сердце или совершенно извлекалось из грудной полости на специальную пробочную дощечку, где укреплялись канюли, или оставалось внутри полости (нервная связь не нарушалась). После промывания сердца от остатков крови пропускаемым через сердце Рингеровским раствором производилось измерение потенциала электрометрическим путем на гладком платиновом электроде — как в протекающем к сердцу, так и в оттекающем от сердца Рингеровском растворе. Определения производились всегда двумя электродами (пластинчатая платина), чтобы избежать отклонений, зависящих от индивидуальных качеств электрода. Часть измерений произведена на потенциометре Мисловицера (191), часть — на установке Luers'a.

Состав употребляемого нами Рингеровского раствора следующий: 0,65% NaCl, 0,02% KCl, 0,02% $CaCl_2$, и 0,02% $NaHCO_3$.

Употребляемый Рингер-Локковский раствор тот же, что и Рингеровский, но с добавлением 0,1% сахара.

Одновременно производились измерения pH раствора как до прохождения, так и после прохождения. Часть определений произведена водородным, часть — хингидронным методом. Электродом сравнения во всех случаях служил насыщенный каломелевый электрод, проверка которого производилась по стандартному ацетатному электроду.

Произведено свыше 25 определений, результаты которых видны из табл. 1.

Как видно из данных таблицы, потенциал Рингеровского раствора до прохождения всегда выше потенциала Рингеровского раствора, прошедшего через работающее сердце. Другими словами, в результате прохождения через работающее сердце в Рингеровском растворе происходит падение потенциала от 25 до 60 mv, в среднем же на 44 mv. Падение вполне заметное и легко улавливаемое. Изменения потенциала Рингер-Локковского раствора происходит в том же направлении, но величина падения несколько ниже (около 35—30 mv).

Одновременные определения pH раствора как до прохождения, так и после прохождения, не дают каких-либо заметных изменений. Величина в среднем как до прохождения, так и после прохождения колеблется в пределах от 7,61 до 7,72.

Интересно отметить, что величина падения потенциала в зависимости от времени, которое работает сердце, неодинаково. Нанеся эти

изменения, мы получаем кривую, где на абсциссе обозначено время от начала работы изолированного сердца, а на ординате — величина падения потенциала в милливольтах (рис. 1).

ТАБЛИЦА 1

№№ опыта	Месяц и число	Потенциал до прохождения	Потенциал после прохождения	Разница в mv	Примечание
1	3/IV	224	196	— 28	Рингер-Локковский раствор
2	5/IV	222	182	— 40	
3	7/IV	221	187	— 34	
4	8/IV	204	143	— 61	
5	8/IV	204	150	— 53	
6	10/IV	202	164	— 38	
7	13/IV	198	157	— 41	
8	13/IV	198	158	— 40	
9	16/IV	204	158	— 46	
10	19/IV	204	156	— 48	
11	19/IV	204	155	— 49	
12	20/IV	198	162	— 36	Рингеровский раствор
13	20/IV	198	158	— 40	
14	22/IV	199	158	— 41	
15	23/IV	198	159	— 39	
16	23/IV	198	142	— 46	
17	23/IV	198	143	— 45	
18	16/IX	204	168	— 36	
19	11/IX	206	180	— 26	
20	22/V	206	165	— 41	
21	29/V	204	184	— 30	

Ряд опытов не включен в таблицу, но результат точно такой же.

Отметим, что сердце к концу опыта, в наших условиях, начинало работать значительно менее интенсивно, чем в начале опыта. Через 4-3½ ч. оно почти совершенно останавливалось.

Применяемая нами методика позволяет варьировать нагрузку сердца путем подъема отводящей трубки из аорты на большую или меньшую высоту. В зависимости от этого к сердцу предъявляются требования на более интенсивную работу (проталкивание столба жидкости на различную высоту). Поставив измерение потенциала в оттекающем Рингеровском растворе в зависимости от предъявляемой к сердцу нагрузки, мы могли констатировать тенденцию к некоторому повышению величины падения потенциала в связи с большей нагрузкой.

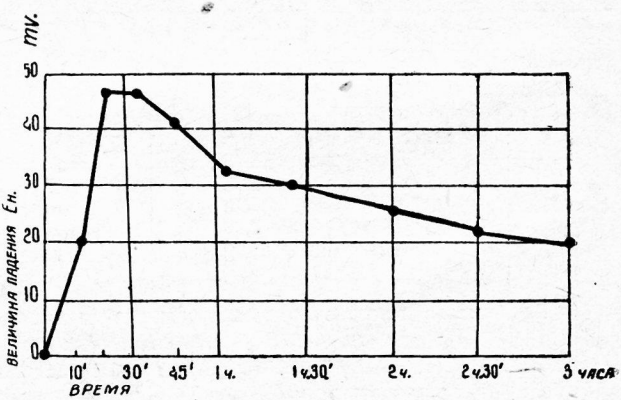


Рис. 1. Величина падения потенциала оттекающего Рингеровского раствора.

Наши данные не говорят о тесной зависимости, а говорят о тен-

денции, так как некоторые опыты с более высокой нагрузкой не дали большей величины падения потенциала.

На основании этих данных мы можем предположительно говорить о том, что чем менее интенсивно работает сердце, тем падение потенциала менее значительно, и обратно.

Как можно объяснить наблюдаемое падение потенциала Рингеровского раствора после его прохождения через работающее сердце?

Можно предполагать, что протекающие в сердечной мышце окислительно-восстановительные процессы связаны с отдачею тех или иных продуктов в протекающий раствор; последние и сдвигают потенциал Рингеровского раствора.

Таким образом, в Рингеровском растворе происходит отдаленное отражение сдвигов Redox-потенциала работающей мышцы. К трактовке этого вопроса мы вернемся после разбора всей работы.

Для того, чтобы приблизиться к пониманию причин, вызывающих падение потенциала, мы решили изменить условия опыта, а именно, прекратить дыхательные окислительные процессы; для этого к притекающему Рингеровскому раствору добавили цианиды, в частности KCN.

Концентрация применяемых нами растворов была от M/2500 до M/1000. Само добавление цианидов в зависимости от концентрации влекло за собой падение потенциала.

Методика опыта та же, что и предыдущих случаев.

Полученные данные изложены в табл. 2.

ТАБЛИЦА 2

Влияние цианидов на потенциал Рингеровского раствора, проходящего через сердце

№№ опыта	Месяц и число	Потенциал до прохождения	Потенциал после прохождения	Разность в mv	Концентрация KCN
1	22/VI	129	158	+29	M/ 5000
2	25/VI	129	160	+21	M/ 5000
3	21/V	122	138	+16	M/ 5000
4	28/V	126	145	+19	M/ 5000
5	27/V	126	140	+14	M/ 5000
6	29/V	128	142	+14	M/ 5000
7	7/VI	126	147	+21	M/ 3000
8	20/IX	129	149	+20	M/ 5000
9	25/IX	136	158	+22	M/ 8000
10	8/VI	202	220	+18	M/10 000

Ряд опытов не включен в таблицу: результаты их аналогичны приведенным.

Анализируя полученные нами данные, мы можем констатировать, что в результате добавления KCN происходит снижение потенциала Рингеровского раствора с последующим существенным отличием характера изменения потенциала оттекающего от сердца Рингеровского раствора с добавлением к нему KCN. Именно при пропускании Рингеровского раствора с KCN происходит не падение, а увеличение потенциала в среднем на 20 милливольт.

Иногда под влиянием KCN сердце останавливалось, но было способно, хотя и очень медленно, пропускать через себя раствор. В этих

случаях заметных изменений потенциала в оттекающем Рингеровском растворе не наблюдалось. Это видно из следующей таблицы:

ТАБЛИЦА 3

№№ опыта	Месяц и число	Потенциал до прохождения	Потенциал после прохождения	Разность в mv	Концентрация KCN
1	28/V	126	129	+3	M/3 000
2	22/V	120	122	+2	M/1 000
3	23/V	120	122	+2	M/1 000
4	27/VI	128	130	+2	M/3 000

Результаты этих опытов показывают, что механическое прохождение через ткань сердца не влечет за собою сколько-нибудь заметных изменений потенциала. Повышение на +2 милливольта лежит в пределах ошибки применяемого нами метода измерения потенциала.

Отсюда можно заключить, что процесс падения потенциала в Рингеровском растворе связан непосредственно с процессами, протекающими в работающей мышце.

Опыты над выяснением влияния времени работы сердца на величину изменения потенциала Рингеровского раствора с KCN нам показали, что со временем сердце как бы привыкает к KCN и возвращает в прежние рамки протекающие в нем процессы. Приводим характерные опыты, где сердце работало около 4 часов.

ТАБЛИЦА 4

№ опыта	Месяц и число		Потенциал до прохождения	Потенциал после прохождения	Разность в mv	Концентрация KCN
	27/V	До работы	126	140	+14	M/5 000
		То же сердце через $1^1/_2$ часа	126	123	+ 2	M/5 000
1		То же сердце через 2 ч. работы	126	116	—10	M/5 000
2	29/V	До работы	128	142	+14	M/5 000
		Через 2 часа работы.	128	123	— 5	M/5 000
3	25/IX	До работы	136	158	+22	M/8 000
		Через 10 мин. работы	136	151	+15	M/8 000
		Через 30 мин. работы	136	145	+ 9	M/8 000

Наблюдаемое нами явление еще яснее выявляется при следующей постановке опыта. Через изолированное сердце пропускается Рингеровский раствор без добавления KCN и измеряется падение потенциала; вслед за этим к Рингеровскому раствору добавляется KCN, или же он сменяется заранее приготовленным раствором KCN в Рингере, сердце остается то же самое, и производится измерение потенциала в оттекающем от сердца растворе.

Характер изменения потенциала будет обратный во втором случае. Порядок пропускания цианидов в Рингере в основном не меняет картины изменения потенциала. Однако, можно отметить, что падение потенциала чистого Рингеровского раствора, если он был пропущен через сердце, через которое только-что перед этим проходил Рингеровский раствор с цианидом, несколько больше, чем при обычном прохождении без предварительного прохождения цианидов в Рингере. Эти данные приведены в следующей таблице:

ТАБЛИЦА 5

Месяц и число	Потенц. до прохождения	Потенц. после прохождения	Разность в mv	Потенц. до прохождения	Потенц. после прохождения	Разность в mv	Концентрация KCN
Рингер				Рингер + KCN			
22/V	206	165	—41	120	122	+ 2	M/ 2 000
29/V	204	174	—30	128	142	+14	M/ 5 000
11/XII	206	178	—28	154	168	+14	M/10 000
	вторая порция			154	169	+15	M/10 000
Рингер + KCN				Рингер чистый			
14/IX	136	148	+12	206	163	—43	M/5 000

Полученные данные мы объясняем следующим образом: имеющиеся в распоряжении сердечной мышцы окислительные системы из-за отравляющего действия цианидов не могут быть использованы и частью выбрасываются в протекающий Рингеровский раствор, а так как более высокие окислители имеют больший потенциал, то этим самым эти вещества, попадая в Рингеровский раствор, должны повышать его потенциал. За возможность такого предположения говорит тот факт, что цианиды, согласно исследованиям О. Варбурга, не вызывают непосредственно смерти клеток и не прекращают процессов, связанных с образованием энергии. Цианиды, по мнению Варбурга, связывают адсорбированное на коллоидных поверхностях железо, тем самым препятствуют нормальному процессу окисления и направляют процесс в другие рамки.

Согласно исследованиям Wieland'a, отравляющее действие цианидов основано на том, что они связывают фермент, ускоряющий распадение перекиси H_2O_2, которая, накапливаясь в больших концентрациях, вызывает отравление клетки.

Если цианиды, прекращая дыхательную деятельность, ведут к изменению характера падения потенциала относительно нормальной работы, то можно предполагать, что и при отравлении окисью углерода (CO) мышц будет наблюдаться картина, напоминающая по действию — влияние цианидов. Нами были поставлены опыты с действием CO на сердце и выявлены изменения, наступающие после прохождения через сердце Рингеровского раствора, насыщенного CO.

Насыщение Рингеровского раствора нами производилось не чистым CO, а пропусканием светильного газа в течение 10—15 минут

через Рингеровский раствор. Сразу же после насыщения Рингеровский раствор пропускался через работающее изолированное сердце лягушки. Методика постановки опыта и измерения потенциала та же, что и в предыдущих случаях.

Во время прохождения этого раствора сердце начинало усиленно работать. Сила и частота заметно увеличивались. Не приводя таблиц (сравнительно небольшое количество опытов), отметим следующее: первые порции протекающего Рингеровского раствора, насыщенного CO, после прохождения через работающее сердце дают аналогичную картину изменения потенциала, что и при действии KCN, т. е. повышают потенциал вытекающего раствора. Величина этого повышения незначительна. Последующие порции — спустя 20 — 30 минут, — когда сердце как бы привыкало к CO, наступает падение потенциала, как и в опытах с чистым Рингеровским раствором.

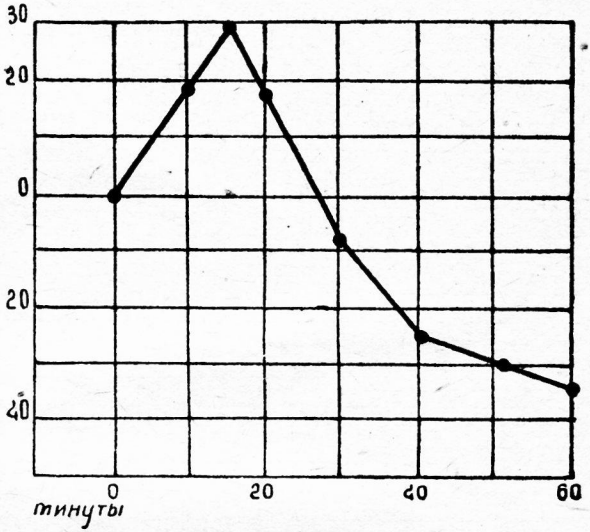


Рис. 2. Влияние CO на потенциал оттекающего раствора.

Характер изменения потенциала при пропускании Рингеровского раствора, насыщенного окисью углерода, виден из рис. 2, где на абсциссе — время от начала опыта (начала работы сердца), а на ординате — величина падения или повышения потенциала.

Весьма интенсивным по действию на процессы, протекающие в мышце во время работы, является действие моно-иод-уксусной кислоты. Выяснению изменения химизма мышечной деятельности при отравлении моно-иодо-уксусной кислотой посвящены работы Lundsgaard'a и других авторов.

Нами были поставлены опыты с добавлением к притекающему Рингеровскому раствору моно-иод-уксусной кислоты в концентрации от M/5000 до 5/10000. Опыты эти можно считать только ориентировочными, а поэтому, не приводя таблиц, мы ограничимся указанием на то, что в части опытов мы можем констатировать увеличение потенциала оттекающего Рингеровского раствора с добавлением к нему моно-иод-уксусной кислоты, а в части других опытов мы, наоборот, получали некоторое падение потенциала. Необходимо отметить, что моно-иод-уксусная кислота в растворе весьма быстро разлагается, и если она готовится не ex tempore, а заранее, то никакого специфического действия она не оказывает, так как, повидимому, успевает разложиться.

Обсуждение полученных данных

К настоящему времени в литературе накопилось достаточное количество данных, характеризующих величину окислительно-восстановительного потенциала в клеточных и тканевых суспензиях, иными сло-

вами потенциала той среды, в которой находятся или клетки, или тканевая суспензия. Эти определения, произведенные Clark'ом и его сотрудниками, а затем Thunberg'ом и рядом других авторов, с количественной стороны дают достаточное совпадение. Далее проведены опыты по измерению окислительно-восстановительного потенциала внутри клетки.

Для этой цели внутрь клетки с помощью микроманипулятора вводили краски, изменяющие свой цвет в определенных границах Редокс-потенциала (Needham a. Needham, Reznikoff, Cohen, Chambers).

Далее отметим работу M. M. Bruks и работы, вышедшие из лаборатории Н. Д. Насонова, применившего прижизненную окраску клеток с помощью красок, позволяющих судить о потенциале.

Данные этих авторов говорят о том, что потенциал внутри клетки ниже чем —0,13 V, по отношению к нормальному H_2 — электроду в условиях полного анаэробиоза и между +0,1 V и —0,2 V в условиях доступа воздуха. Из работ Clark'a, Needham a. Needham, Wurmser'a, Rabkin'a, Thunberg'a et Ahlgren'a, Кузнецова, Александрова и др. можно прийти к заключению, что H внутри яйцевых клеток 19,7 — 22, у Amoeba protozoa вне зависимости от аэробных или анаэробных условий — 18, у Nyetotherus — 19 — 20 в аэробных условиях и 10 в анаэробных (Кузнецов). Все другие авторы дают очень близкие цифры к этим данным. Отсюда можно сделать тот вывод, что характерным значением окислительно-восстановительного потенциала для живой протоплазмы будет величина около 0,2 V.

Возникают вопросы, какие же системы участвуют в образовании внутриклеточного потенциала и потенциала окружающей клетку среды, и каково числовое выражение потенциала таких систем? К числу систем, представляющих большой физиологический интерес, относятся системы: цистин-цистеин, глютатион, гемоглобин-оксигемоглобин, гемоглобин-метгемоглобин, цитохром, дыхательный фермент Варбурга, витамин C и другие. Из неорганических ионных систем в первую очередь система закисного и окисного железа ($Fe^{\cdot\cdot}$: $Fe^{\cdot\cdot\cdot}$). Многочисленные работы Dixon'a и Quastl'я, Michaelis'a и Flexner'a, Conant'a, Newton—Harwei, Kuzaki над измерением потенциалов таких систем были проведены in vitro, изолированно, вне тех условий и вне того окружения, в котором эти системы действуют в клетке.

Эти работы дали более или менее точные цифровые выражения потенциалов, но с уверенностью нельзя сказать, что их величина точно такая же и in vivo. Другая группа окислительно-восстановительных систем относится к веществам, возникающим в процессе обмена с последующим их исчезновением. Характеристика величины потенциала таких систем дает количество максимальной работы, которая получается при переходе одного вещества в другое. К ним относятся потенциалы сахаров, систем: янтарная-фумаровая кислота, молочная-пировиноградная кислота, ксантин-гипоксантин-мочевая кислота. К сожалению, мы знаем далеко не исчерпывающее количество этих систем, имеющихся в распоряжении клеток и принимающих участие в энергетическом и общем обмене веществ.

Остановимся для примера на разборе системы янтарно-фумаровой кислоты и молочно-пировиноградной кислоты. Соли фумаровой и янтарной кислот встречаются в мышцах и других органах. Ферментом дегидразой (сукцино-дегидрозой) они активируются, давая обратимую редокс-систему. Thunberg определил потенциал этой системы при

pH 6,9 около +0,015. Дальнейшая разработка техники определения (Lehman, Ahlgren) показала зависимость потенциала этой системы от pH и температуры; так, измеряя потенциал при t° 18° и 37°, можно показать тепловое напряжение перехода янтарной кислоты в фумаровую. Теоретические вычисления для этого экзотермического процесса, проделанные Wieland'ом, дали цифру 39,9 К. О наличии и распространенности молочной и пировиноградной кислот в мышечной ткани говорить излишне. При окислении дегидрированием молочная кислота переходит в пировиноградную $CH_3CHOHCOOH - H_2 \rightarrow CH_3COCOOH$,— процесс, вполне обратимый, и система дает определенной величины потенциал. Измерения этого потенциала, произведенные в работе Bang'a Xaki и Szent-Györgyi, дает величину в —0,181 V. Эта система также экзотермическая; свободная энергия, возникающая при переходе молочной кислоты в пировиноградную и уменьшающая потенциал на —0,181 V, соответствует 45,7 К., а термическое выделение тепла равно 46,4 К.

Эти два примера говорят, насколько простой и точный путь для энергетической характеристики процесса дает знание окислительно-восстановительного потенциала.

Определение потенциала как в самой мышце, так и в окружающей ее среде в связи с мышечной работой, поскольку нам известно, никем не производилось, поэтому мы не можем сравнить полученные нами данные с предыдущими данными других авторов. Тем более такое сравнение затруднено тем обстоятельством, что мы применили методику изучения работы мышечной ткани на таком органе, как сердце. Сердце лягушки может служить весьма удобным объектом, особенно с применением метода проф. Граменицкого, которым мы и пользовались. Работы, поставленные в области изучения химизма мышечной деятельности сердца (I. Müller, Lowie, Haendel, Minilla), в основных чертах показали однородность и однотипность процессов, происходящих в сердце, с процессами, происходящими в других мышцах. Поэтому, говоря об изменениях в сердечной мышце, мы до некоторой степени говорим и об изменениях вообще при мышечной работе.

В результате же мышечной деятельности повышаются процессы обмена веществ и вместе с этим повышается количество веществ, понижающих потенциал, которые и выбрасываются в окружающую среду. Это удаление особенно быстро происходит из такой мышцы, как сердечная. Как известно, в результате мышечной деятельности повышается „кислородная задолженность", т. е. его не хватает для полного окисления, наступает так называемое кислородное голодание. За это говорят многочисленные работы, в числе которых мы отметим Simonson'a и Reiser'a, нашедших усиление окислительных процессов после работы, и также работу одного из нас (А. Ю. Х.), вместе с Хаустовым, в которой отмечалось нарастание восстановительной формы глютатиона. Иными словами, в результате мышечной деятельности мы можем констатировать повышенную потребность в окислении и кислороде, сигналом и доказательством чего может служить падение потенциала. Процесс регенерации тканей у аксолотля, связанный также с повышенной потребностью в кислороде, показал в опытах N. Okuneff'a падение потенциала, что до некоторой степени может служить подтверждением и наших данных. Разбирать вопрос о действии цианидов мы здесь не станем, так как характеристике их действия посвящены исчерпывающие работы ряда авторов.

Общими выводами нашей работы являются:

1. Протекающие в сердечной мышце процессы во время работы отражаются на состоянии вытекающего Рингеровского раствора, а именно, при прохождении через изолированно работающее сердце потенциал Рингеровского раствора падает. Предположительно можно говорить и о снижении потенциала внутри сердечной мышцы.

2. При добавлении к Рингеровскому раствору KCN в концентрациях от M/3000 до M/10000 происходит извращение нормальных окислительных процессов в мышце, вследствие чего отдаются в протекающий раствор иные продукты, и потенциал оттекающего раствора повышается.

3. Ориентировочно можно констатировать зависимость величины падения потенциала от времени, которое работает сердце и предъявляемой к сердцу нагрузки.

4. При насыщении Рингеровского раствора окисью углерода (CO), первый период изменения потенциала напоминает картину действия цианидов, во второй же период потенциал падает, как и при чистом Рингеровском растворе.

Поступило в редакцию
13 марта 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. W. M. Clark. The Ox. Red. potential in cell suspensions (1926). — 1a. W. M. Clark. Recent studies on revers. ox. reduct. in organic systems. Chem. Rev. 2 (1925). — Ib. W. M. Clark and B. Cohen. An analysis of theoretic relations between reduct. potent. and Ph. Publ. Health Rep. 38, 1923. — 2. Л. Михаэлис. Окисл. восстан. потенциалы и их физиолог. значение. Перевод с нем. В. Эпштейна. — 2a. L. Michaelis. Die Wasserstoffionenkonzentration. Монография. — 2b. L. Michaelis. Theory of the reversible two step oxyd. — The Journ. of biolg. Chemistry, vol. 96. — 3. Szent Györgyi. H. S. Ztschr. f. Physiol. Chemie. Bd. 217, Heft 1-2, S. 51. — 3a. Bang, J., Xaki, K. und Szent-Györgyi. Там же, Bd. 217, H. 1-2, S. 43 — 3b. Некрасов. Н. Н. Физ.-хим. основы опред. окисл.-восст. потенциала и его знач. в биологии. Усп. экспер. биол. „В". T. IV, 1927. — 4. Einbeck. Ueber quant. Versuche mit den Succinkoxyden v. Batteli und Stern. Bioch. Zeitschr. 95. 1919. — 5. Batteli und Stern. Die Oxyd. der Bernsteinsäure durch Tiergewebe, B. Z. 30, 1910. — 5a. Они же. Die Oxyd. der Zitronensäure und Fumrsäure durch Tiergewebe. B. Z. 31, 1910. — 6. Thunberg. Zur Kenntnis der Einwirkung tier. Gewebe auf Methylenblau. Skand. Arch. 35, 1917. — 7. П. Эрлих. Потребность организма в кислороде. Перев. с нем. Богданова. 1892. — 8. Л. Михаэлис. Практикум по физ. и коллоидн. химии. — 9. Мисловицер. Опред. концентр. водор. ионов в жидкостях. — 10. Мюллюр. Электрохим. практикум. — 11. Вальтер. Методы опред. Ph. Успехи биол. химии. 8. 1933. Госхимиздат. 1932. — 12. Gillespie. Reduction potential of bact. cult. and Water logged soil. Soil. Scien. 9. 1920. — 13. Meyerhof. Die chemischen Vorgänge im Muskel. Монография. 1930. — 14. Embden. Klin. Wchschr. 8, 1929. — 15. Hartree and Hill. Effect of hydrogen ion concentration on the recovery process in muscle. J. Physiol. 58. 1924. — 16. Хилл, Л. Работа мышц. Перев. Бронштейна. 1929. — 17. 24. E. Lundsgaard. B. Z. Bd. 227, 1930, Bd. 233, 1931. — 18. P. Eggleton and G. P. Eggleton. J. of Physiol. 65, 1928. — 19. E. Mislowitzer. Biochm. Zeitschr. 159, 1925. — 20. Граменицкий. Общие основы фармакологии. — 21. O. Warburg. Erg. Physiol. 20. 1922, и последующие работы: B. Z. 136 (1923); 145 (1924), 152 (1924). — 22. W. Haarmann. Neuere Theorien über Mech. und Verlauf der biol. Oxydationsvorg. Диссертация. 1927. — 23. Wieland und Tiescher. Berichte, 55, 1926. — 24. См. 17. 25 См. 1, 1a, 2. — 26 — 29. T. Thunberg. Die Biol. Red. oxyd. Potentiale, статья в Handbuch der Biochemie, Oppenheimer'a. — 30. I. Needham and D. M. Needham. Protoplasma, 1. 1926. — 31. Cohen, Chembers, Reznikoff. Цит. по Л. Михаэлису (2). — 32. Mat. Mand. Bruks. Amer. Journ. ol Physiol. № 2, 1926. — 33. D. Nassonow. Protoplasma. Bd. XVII, Heft 2, 1932. — 34. D. Nassonow. Protoplasma. Bd. XV, Heft. 2, 1932. — 35. Alexandrow. Protoplasma. Bd, XVII, Heft 2, 1932. — 36. С. Кузнецов. Микробиология. I. 1932. — 37. Dixon M. und Tunveicliffe H. Bioch. Journ. 21, 1927. — 38. Xaki K. H. S. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 217, 1—3, ряд работ. — 39. H. Haendel und Minulla. Bioch. Zeitschr. Bd. 212, 534. — 40. Simonson und Reiser, Pflüger's Archiv 1927, Bd. 215. — 41. Харит и Хаустов. Доклады Акад. наук, 1934, 4. — 42. N. Okuneff. Bioch. Zeitschr. Bd. 255, S, 387, 1932. — 43. Харит и Федоров, Н. Доклады Акад. наук, 1934, № 2 и 3.

VON DEN IM VERLAUF DER MUSKELARBEIT SICH ABSPIELENDES OXYDATIONS-REDUKTIONSPRROZESSEN

I. Mitteilung.

Die Änderungen des oxydations-reduktionspotentials der Ringer'schen Flüssigkeit bei durchlassen durch ein isolierten Herz

A. Charit und *I. Fedorow*

Biochem. Laborat. d. 2. Medizin. Instit. zu Leningrad.

Kurze Bericht erscheint in Compt. rend. d. l'Acad. d. Sciences de l'URSS Nouvelle serie, Vol. I, № 2. 1934.

К УЧЕНИЮ О ДИСПНОЭ У ЛЯГУШКИ

II сообщение

В. М. Карасик

Из отделения экспериментальной токсикологии Всесоюзного института экспериментальной медицины и фармакологической лаборатории I Ленингр. мед. института (зав.—проф. А. А. Лихачев)

1. У лягушки рядом авторов наблюдался своеобразный тип дыхания, который характеризуется периодическим раздуванием и опорожнением легочных мешков нередко с полной дыхательной паузой между отдельными группами раздувающих легкие движений. В течение последней легочные мешки оказываются раздутыми, почему пауза в дыхательных движениях не является паузой в газообмене между легочным воздухом и кровью. Экспериментальные условия, в которых различные авторы наблюдали возникновение этого типа дыхания, должны были вести к кислородному голоданию животного, почему проблема физиологического значения такой легочной „периодики" сводится к проблеме диспноэ. Исследования Бабака (Babak) уже более двадцати лет назад привели его к выводу, что дыхательный центр лягушки чувствителен к недостатку кислорода, и упомянутый тип дыхания является диспноэтической реакцией. В появившихся, однако, позже работах Виллема, Карлсона и Люккардта, Вернера, Попова (Willem, 1919 г.; Carlson и Luckhardt, 1920 г.; Werner, 1922 г.; Н. А. Попов, 1923 г.), в которых равным образом наблюдался этот тип дыхания, данные Бабака учтены не были, а в последней сводке вопроса, принадлежащей Бете (Bethe, 1924 г.), возможность диспноэтического возбуждения дыхательного центра лягушки ставится под сомнение. В первом моем сообщении (1930 г.), в котором литература вопроса приведена подробнее, были изложены данные об изменениях дыхания лягушки при отравлении ее синильной кислотой,— ядом, вызывающим кислородное голодание путем угнетения окислительных процессов в тканях. При отравлении лягушки цианистым натром (уже в дозах около одной тысячной миллиграмма на 1 *г* веса животного) быстро наступает возбуждение легочного дыхания, характеризующееся частым раздуванием легочных мешков, и непосредственное измерение легочной вентиляции обнаруживает значительное увеличение последней. (Эти опыты ставились в условиях, предупреждающих рефлекторное возбуждение животного введением яда). Приведенный в статье материал дает повод считать, что лягушка является чрезвычайно удобным объектом для изучения диспноэтической реакции, зависящей от кислородного голодания, а потому может быть предпочтительным образом использована для выяснения специальных

вопросов физиологии и фармакологии дыхания [1]. При малой изученности фармакологии дыхания у лягушки прежде всего является желательным выяснить те неясности, которые по этому вопросу имеются в литературе. Наиболее ранние литературные данные относятся к фармакологическим агентам, нарушающим кровообращение. [Лангендорф (Langendorff), 1881 г.]. Изучение нарушений дыхания, возникавших при отравлении лягушки дигиталином уже перед полной систолической остановкой сердца, привело Лангендорфа к выводу, что эти нарушения, являясь следствием нарушенного кровообращения, однотипны с теми, которые возникают при наложении клемм или лигатуры на аорту. Эти нарушения дыхания совпадают с теми, которые наблюдаются при помещении лягушки в анаэробные условия (Бабак) или при отравлении ее синильной кислотой (Карасик). При анализе дыхательной периодики, возникающей при отравлении лягушки ядом, вызывающим диастолическую остановку сердца, мускарином, Лангендорф пришел к иному выводу.

2. В опытах Лангендорфа с мускариновой остановкой сердца дыхание лягушки быстро становилось периодичным, причем предварительное или последующее введение атропина (т. е. предупреждение или устранение мускариновой остановки сердца) в его опытах не предупреждало „периодики". Из этих последних опытов Лангендорф сделал вывод, что „периодика" возникает в связи с тем, что мускарин, подобно тому как он возбуждает тормозящий аппарат сердца, способен возбуждать „центр, тормозящий дыхание" (атропин же только в первом эффекте является антагонистом мускарина). Однако, несмотря на атропинизацию животного, автор наблюдал у мускариновой лягушки замедление пульса и отмечая, что „длительно заторможенный пульс может изменять дыхание таким же образом, как и вызываемое прекращением кровотока нарушение питания", не считает возможным в своих опытах „с достоверностью исключить нарушение питания в продолговатом мозгу". Особенно затрудняет понимание данных Лангендорфа его указание на то, что в „периодике", вызываемой мускарином, группы дыхательных движений обычно не обнаруживали „лестницеобразного подъема" (весьма характерного для раздувания легких!). Таким образом наблюдавшаяся им при мускариновом отравлении „периодика" не совпадала с той, которую он наблюдал в опытах с дигиталином и наложением клемм или лигатур на аорту. (Кимографических кривых в этой работе Лангендорфа, к сожалению, не приводится). Неясности работы Лангендорфа дали мне повод предпринять опыты с ареколином, действующим на сердце подобно мускарину (18 опытов). Из кимографической кривой (помещенной на рис. 1) следует, что диастолическая остановка сердца, вызванная нанесением на последнее раствора ареколина, тотчас вызывает переход сплошного орофарингеального дыхательного ритма в типичную легочную „периодику". Нанесение на сердце раствора атропина быстро восстанавливает сердцебиения, однако, даже менее минуты продолжавшаяся остановка сердца столь резко нарушает дыхание, что

[1] Как это было отмечено уже в первом сообщении, легочное дыхание лягушки, очень чувствительное к недостатку кислорода, невозбудимо избытком углекислоты [Винтерштейн (Winterstein)]. Это связано, очевидно, с тем, что углекислота выделяется кожей животного независимо от легочной вентиляции [Крог (Krogh)]. К этому следует добавить, что, по данным Камма (Kamm, из лаборатории Бете), даже значительные сдвиги в pH крови, вызываемые кормлением лягушки щелочами и кислотами, не ведут к закономерным изменениям со стороны дыхательных движений, что снова подтверждает непричастность последних к регуляции щелочно-кислотного равновесия крови.

диспноэтическая реакция держится более получаса (дольше этого времени запись не была продолжена). Из опытов с подкожным введением ареколина выяснилось, что если дозы его в 6 микрограмм на 1 *г* веса животного достаточны для вызывания диспноэтической реакции, то предварительное введение атропина в дозе 1,4 микрограмм на *г* веса животного предупреждает наступление диспноэтической реакции даже от 14 микрограмм ареколина на 1 *г* веса животного. Тот же предупреждающий эффект получился в других опытах при соотно-

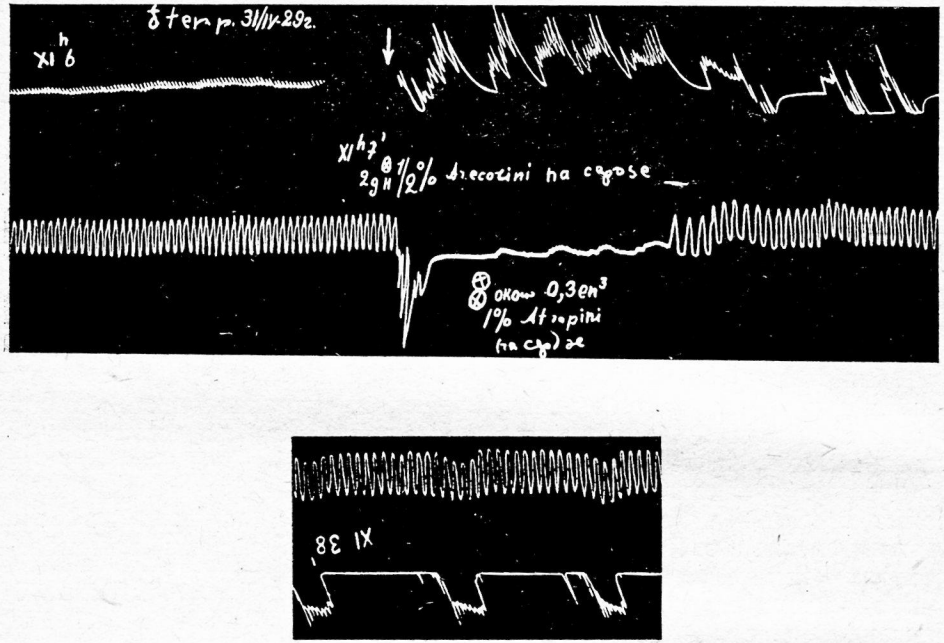


Рис. 1. Опыт 31-IV-1929 г. Самец R. tempor.

Верхняя кривая: запись колебаний давления в ротоглоточной полости (оригин. метод). Нижняя кривая: запись сокращений сердца (по Энгельману). XI h 7' остановка сердца в диастоле при нанесении на сердце 1/20 % Arecolin. hydrobrom. Нанесенный вслед 1% Atrop. sulf. восстанавливает сердцебиения. Остановка сердца переводит орофарингеальный дыхательный ритм в легочную периодику („а"), которая держится до конца записи (XI h 38'; см. кривую „б").

шении доз атропина и ареколина: 33 и 53 микрограмма, 100 и 500 микрограмм на веса животного и т. д., т. е. при дозах ареколина, во много раз превышающих те, которые без атропинизации вызывают диастолическую остановку сердца. Как видно из кривых, помещенных на рис. 2, атропинизация, предупреждая диспноэтическую реакцию даже от больших доз ареколина не предупреждает наступления ее при введении синильной кислоты, что обнаруживает независимость действия последнего яда от нарушений в кровообращении.

3. Итак, опыты с ареколином обнаруживают такую чувствительность дыхания лягушки к нарушению кровообращения, что даже короткая диастолическая остановка сердца может вести к длительной легочной „периодике". В связи с этим следует отметить, что найденные мной в обширной фармакологической литературе лаконичные указания на возникновение у лягушки под влиянием различных фармакологических

агентов дыхательных пауз, главным образом относятся к отравлениям, при которых возможно нарушение деятельности сердца[1]. Опыты эти, однако, не решают общего вопроса, поднятого Лангендорфом. Гипотеза о наличии у лягушки центра, тормозящего дыхание, возникла у этого крупнейшего исследователя центральной иннервации дыхания в связи с тем, что при изучении мускариновой периодики он обратил основное внимание не на изменение типа дыхательных движений, а на возникновение пауз между ними. Преимущественное внимание к дыхательным паузам в том типе периодического дыхания, который Бабаком и мною считается выражением диспноэтического возбуждения дыхательного центра, обращено и в более новой работе Вернера, который, не будучи знаком с данными своих предшественников, даже

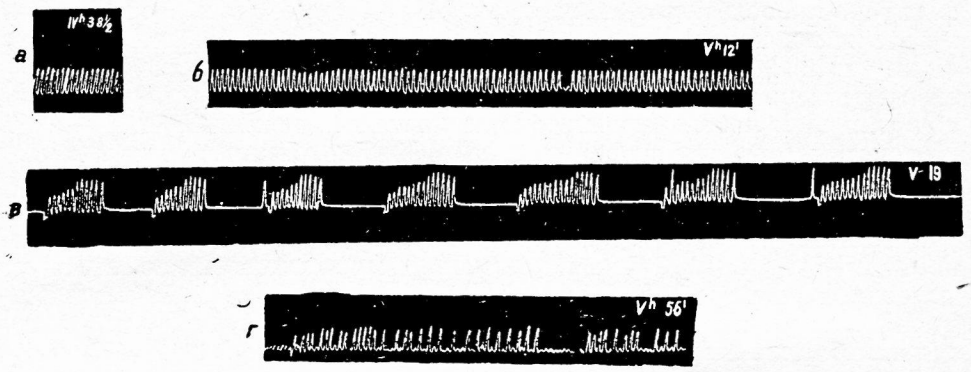


Рис. 2. Опыт 26-II-1934 г. Самец R. tempor. 30 *г*. Запись дыхат. дв. по Nicolaides.

IV h 19' подк. введ. 0,033 *мг* Atropin sulf — на *г* веса.
IV h 38' кривая „а"; сплошной вентилирующий легочной ритм.
IV h 39' подкожн. введ. 0,053 *мг*. Arecolini hydrobrom. — на 1 *г* веса.
V h 12' кривая „б"; дыхание не меняется.
V h 13' подкожное введ. 0,0016 *мг* Natr. cyanat. на 1 *г* веса.
V h 19' кривая „в". Легочная „периодика" (длится около 15 мин.)
V h 45' подк. введ. Arecolini hydrobrom. 0,065 *мг* — на 1 *г* веса.
V h 56' кривая „г" — спонтанное возникновение смешанного дыхательного ритма (легочного с орофарингеальным).

назвал этот тип дыхания „интермиттирующим апноэ". Вопрос, поднятый Лангендорфом, может быть видоизменен следующим образом: можно ли вызвать легочную „периодику" при помощи фармакологических агентов, характеризующихся возбуждающим действием на центральную нервную систему, в особенности на дыхательный центр, т. е. веществами тица „excitantia" или „analeptica"?.

Литературные данные, которые можно привлечь к разрешению этого вопроса, довольно ограничены[2]. Соколов и Люксингер (Sokoloff и Lucksinger) приводят описание опыта, в котором

[1] При введении лягушке ареколина, строфантина, хинина, азотистокислого натра и др. агентов, в больших или меньших дозах нарушающих работу сердца, можно наблюдать и без записи периодическое раздувание боков животного. Интересно, что по неопубликованным опытам Н. А. Хараузова, выполненным под моим руководством, периодическое дыхание лягушки наступает от таких доз азотистокислого натра, которые во много раз больше минимальной метгемоглобинобразующей дозы и совпадают с дозами, ослабляющими сердечную деятельность.

[2] Ср., однако, данные, приведенные выше, об отсутствии возбуждающего дыхание действия у углекислоты.

им удалось вызвать у наркотизированной лягушки периодическое возникновение исчезнувших во время наркоза дыхательных движений при введении пикротоксина. Однако, из этого описания неясно, соответствовали ли эти возникавшие небольшими группами дыхательные движения легочной периодике. Лангендорф под влиянием атропина не наблюдал изменений дыхания. Вернер под влиянием одного из производных атропина (Atropinschwefelsäure esther) наблюдал „резкое возбуждение дыхательного центра", длившееся более получаса. Однако, в помещенной им кимографической кривой имеется запись сплошного легочного ритма, но не „периодики" (сплошной легочной ритм безусловно является выражением возбужденного дыхания, но зависимость его возникновения от фармакологического агента должна была бы быть подвергнута контролю, так как он нередко возникает при рефлекторном возбуждении животного). Особенно интересны опыты с лобелином, который, на основании большого ряда работ, считается одним из наиболее сильных возбудителей дыхательного центра у теплокровных. Лайос Анталь (Lajos Antal) наблюдал у лягушки под влиянием лобелина учащение дыхательных движений на 10—20%. Из текста его работы, не сопровождаемой кимографическими кривыми, не ясно, с каким типом дыхания он имел дело, но такое учащение ритма может происходить за счет не легочных, но орофарингеальных дыхательных движений. Н. А. Попов и Я. А. Эголинский не наблюдали в своих опытах „существенного влияния" лобелина на дыхание нормальной лягушки, и в единственной кривой, иллюстрирующей эти опыты, введение лобелина на фоне смешанного ритма с частыми легочными дыхательными движениями вызывало сплошной легочной ритм. Авторы, кроме того, испытывали лобелин на лягушках с перевязанными легочными артериями. Последняя операция, по данным авторов, вызывает типичную легочную периодику через несколько дней, в некоторых случаях сменяющуюся нормальным дыхательным ритмом; введение лобелина в этих случаях вызывало ее вновь. Так как такие лягушки, надо думать, находятся в состоянии компенсированного кислородного голодания, то, вероятно, разнообразные воздействия и любая интоксикация, нарушающие эту компенсацию, могут вызвать диспноэтическую реакцию. Имеющиеся в соответствующих кривых редкие „периоды", характеризующиеся нарушением дыхательных движений, их составляющих, свидетельствуют о тяжелом изменении двигательной функции дыхательного центра. В собственных пяти опытах с лобелином (Lobelin „Ingelheim") при разнообразных дозах от 0,6 до 6 *мг* на лягушку (0,05—0,2 *мг* на 1 *г* веса животного) мне ни разу не пришлось наблюдать возникновения легочной периодики при записи дыхания в течение получаса после введения вещества. В опытах с фармакологическими агентами, вызывающими у лягушки судороги (стрихнин, пикротоксин[1], углекислый аммоний), особенно в многочисленных наблюдениях со стрихнином, сделанных в процессе другой работы (без кимографической записи), я повторно отмечал типичную легочную „периодику" с энергичным раздуванием легких. „Периодика" эта наступала лишь от судорожных доз, в промежутке между отдельными приступами, т. е. очевидно в результате развивавшегося кисло-

[1] Обратившее на себя особое внимание исследователей резкое раздувание легких при отравлении пикротоксином, по Реберу (Röber, 1869), после атропинизации выражено значительно слабее. Так как при пикротоксинном отравлении лягушки наблюдаются длительные диастолические остановки сердца, то, очевидно, что в происхождении диспноэтической реакции помимо судорог принимает участие и нарушение кровообращения.

родного голодания животного (ср. в этом отношении данные моей работы, помещенной в этом журнале, по которым в судорожной стадии стрихнинного отравления наступало потемнение до того алой крови у лягушки, отравленной цианистым натром, т. е. происходило повышение потребления кислорода). Сделанный литературный обзор и собственные наблюдения дают повод считать, что изучаемый тип дыхания не может быть вызван теми веществами, которым приписывается способность возбуждать дыхание у теплокровных животных, если эти вещества не применяются в судорожных дозах, когда возникает новый фактор, влияющий на легочное дыхание. Эти данные дают возможность с бóльшей ясностью, чем это могло быть сделано в первом сообщении, судить о характере реакции со стороны дыхания при введении синильной кислоты. Можно было бы думать, что синильная кислота, помимо своего угнетающего действия на окислительные процессы, происходящие в тканях (и в том тканевом комплексе, который мы называем „дыхательным центром"), обладает способностью непосредственно возбуждать двигательные функции этого центра. Такому предположению, однако, противоречит: 1) то, что при отравлении лягушки синильной кислотой отсутствует возбуждение других двигательных центров; это обстоятельство как-раз дало повод в свое время Германну (Hermann) признать, что судороги, наступающие при аналогичном отравлении у теплокровных, имеют асфиктическое происхождение[1]; 2) то, что крайняя степень возбуждения дыхательного центра лягушки, которая выражается в периодическом раздувании легочных мешков веществами, возбуждающими двигательную функцию дыхательного центра, не вызывается. Таким образом, все изложенное находится в прямом согласии с признанием изучаемого типа дыхания за выражение кислородного голодания.

4. Если легочная „периодика" не может вызываться фармакологическим возбуждением двигательных функций дыхательного центра, то трудно предположить наличие у лягушки специальных гуморально возбудимых рефлексогенных зон, вызывающих „периодику". Следует однако, отметить, что возникновение отдельных „периодов" при общем возбуждении животного встречается довольно часто, правда, без той правильности в чередовании „периодов" и „пауз", которая имеется при действии синильной кислоты, ареколина и т. п. „Периоды" наблюдаются нередко в начале записи дыхательных движений у только-что фиксированного на пробковой доске животного, а в особенности после какого-либо оперативного вмешательства (обнажение сердца, введение канюли в легкое и т. п.). Значение рефлекторных и иных влияний сказывается и в том, что латентный период между введением, например, синильной кислоты и возникновением „периодики" измеряется то секундами, то доходит до 1—1½ минут. У нефиксированного животного для вызывания „периодики" требуются несколько большие дозы синильной кислоты, и латентный период длится дольше.

У теплокровных животных возможность возбуждения дыхательного центра при воздействии на определенные рефлексогенные зоны фармакологических агентов признается и для синильной кислоты. В последние годы при изучении фармакологического возбуждения дыхательного центра у теплокровных особенное внимание уделялось рефлексам с каротидных синусов. Гейманс (Heymans) со своими

[1] При сочетании анаэробных условий с изменением температуры среды Бете (нагревание) и Фюнеру (Führer; охлаждение) удалось наблюдать асфиктические судороги и у лягушки.

сотрудниками на основании своих исследований приходят к выводу, что возбуждение дыхания под влиянием синильной кислоты, лобелина и др. фармакологических агентов имеет целиком рефлекторное происхождение и предупреждается денервацией синусов (синильная кислота в этих условиях вызывала не возбуждение, а остановку дыхания!).

Многочисленные кривые, помещенные в работе Гейманса с сотрудниками демонстрируют, однако, возбуждение дыхания, длящееся лишь несколько секунд, и ни в одном из опытов авторы не воспроизвели характерной для отравления синильной кислотой диспноэтической стадии. Авторы как будто прошло мимо этой задачи; между тем наблюдавшаяся или быстро проходящая реакция, несомненно, качественно отличается от длительного возбуждения (resp. диспноэ), вызываемого синильной кислотой. Следует также отметить, что изучение роли каротидных синусов в возбуждении дыхания синильной кислотой производилось ими гл. обр. в острых опытах. Несмотря на то, что ожидать полного совпадения этих отношений у лягушки трудно уже потому, что дыхание ее реагирует „периодикой" на синильную кислоту, но

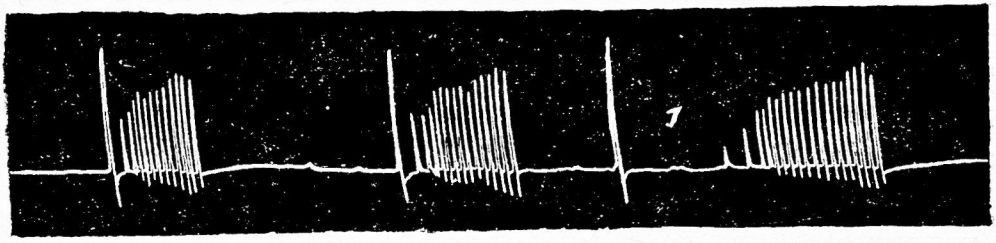


Рис. 3. Опыт 21/II 1934 г. Самец R. tempor. Запись вскоре после перерезки nn. glossopharyngeorum. Сердце бьется 3—5 раз в 1′ (после ареколинового отравления). Скорость вращения барабана 7 *см* в 1′. Легочная „периодика". Запись по Nicolaides.

не на лобелин, представлялось интересным воспроизвести на ней опыты с денервированными синусами. Роль синусной иннервации в регуляции кровяного давления у лягушки была изучена Мейером (F. Meyer). Последний показал, что денервация синусов (перерезка nn. glossopharyngeorum) ведет к повышению кровяного давления, а раздражение центрального конца перерезанного нерва — к понижению давления. Таким образом у лягушки, как у теплокровных, имеется рефлекторная саморегуляция кровяного давления. Используя данные Мейера, я в нескольких опытах (5) перерезал оба языкоглоточные нерва (краниальнее их положения по отношению к каротидному синусу), чтобы выяснить возможность возникновения в этих опытах изучаемого типа дыхания[1]. Эти наблюдения, конечно, недостаточны для суждения о роли каротидных синусов в функции дыхательного аппарата лягушки, однако, они устанавливают (рис. 3), что и в условиях денервации синусов: 1) возможно возникновение типичных легочных периодов; 2) сохранение легочной „периодики" у лягушки с остановленным до перерезки нервов кровообращением; 3) появление „периодики" при введении цианистого натра. Опыты с ареколином особенно интересны

[1] Перерезка nn. glossopharyngeorum хорошо переносится животными, и основные результаты являются одинаковыми как в остром, так и в хроническом опыте, притом как при записи дыхания у фиксированной лягушки, так и при наблюдении за дыханием у нефиксированного животного.

потому, что, по данным Геймансa и других авторов, синусный рефлекс, возбуждающий дыхание, возникает при падении кровяного давления. Если наличие синусных рефлексов не является обязательным для возникновения изучаемого типа дыхания, то нарушение вагальной иннервации даже способствует его возникновению, так как у ваготомированной лягушки нарушается акт экспирации (ср. первое сообщение). В кривой, помещенной на рис. 4, при записи колебаний давления в легочном мешке после каждой серии раздувающих легкое дыхательных движений, приходится нарушать герметичность Мареевской системы, так как иначе полная запись „периода" не удается.

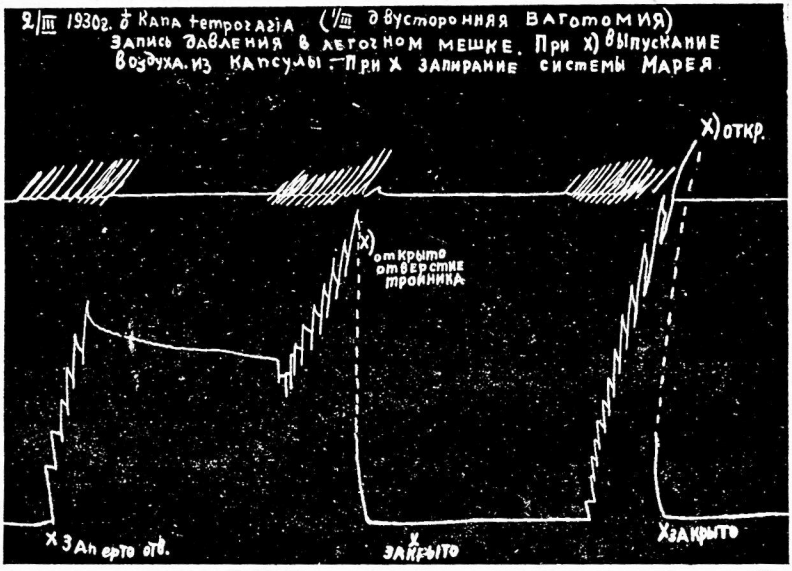


Рис. 4. Опыт 2/III 1930 г. Самец Rana temporaria (1—III двусторонняя ваготомия). Вверху: запись сокращений дна полости рта (по Nicolaides). Внизу: запись колебаний давления в легочном мешке (по P. Bert). Легочная „периодика". В конце записи второго и третьего „периодов" системы Марея через тройничок, вставленный в трубку, соединяющую легочную канюлю с записывающей капсулой, выпускается воздух, нагнетавшийся в капсулу (прием, связанный с чрезмерным раздуванием легких у ваготомированной лягушки). На нижней кривой во время дыхательной паузы, наступившей после первого периода, видны малые колебания давления, синхроничные с сердечными сокращениями.

5. Обнаруживая при кислородном голодании исключительно ясно выраженную „периодику", дыхание лягушки дает повод к сравнительно-физиологическому изучению феномена Чейн-Стокса, который давно уже возбудил к себе интерес в физиологии и патологии дыхания человека и встречается при зимней спячке у млекопитающих, а в недавнее время обнаружен Свиндле (Swindle) у некоторых млекопитающих, проводящих часть жизни в воде (гиппопотам, белый медведь, тюлень). Если в возникновении дыхания Чейн-Стокса у человека, как это показано работами Дугласа и Холдена (Douglas a. Haldane), также имеет значение регуляция дыхания кислородным голоданием, то все же следует отметить разницу в двигательном проявлении легочной „периодики" у теплокровных и лягушки. У первых дыхательный период характеризуется в записи дыхательных движений лестницеобразным подъемом и спуском, а пауза наступает после самого

слабого дыхательного движения, у лягушки же пауза наступает после максимального дыхательного движения. Это последнее является нагнетающим воздух, так как пауза в легочном дыхании у лягушки возникает всегда в стадии инспирации, а смена воздуха в легких начинается с экспираторных движений (см. второй „период" в рис. 4 и рис. 1 в первом сообщении). Однако, благодаря наличию переходов между сплошным, „вентилирующим" легочным ритмом и легочной „периодикой", у лягушки можно наблюдать „периоды" почти без пауз, дающие картину лестницеобразного подъема, переходящего в лестницеобразный спуск (рис. 2 в первом сообщении). Такое дыхание напоминает волнообразное дыхание („wogende Atmung" немецких клиницистов), признаваемое для человека переходным к дыханию Чейн-Стокса. Является интересным обратить внимание на характер того иннервационного процесса, который ведет к возникновению серии изменяющихся в силе дыхательных движений с преобладанием в одном случае инспирации, а в другом — экспирации. Появление двигательной реакции лишь при наличии достаточно длительного раздражения (большая способность к суммации), возникновение в ответ на раздражение целой группы движений, постоянство ритма движений в группе, независимого от силы раздражения, наличие пауз в двигательной реакции („рефрактерного состояния") при продолжающемся раздражении — все эти особенности являются общими для легочной „периодики" у лягушки и для так наз. ритмических рефлексов (напр. рефлекса почесывания, глотания и др.). И если такая общность могла бы дать повод искать рефлексогенную зону, раздражение которой вызывало бы периодику, то, с другой стороны, ряд моментов, характеризующих ритмические рефлексы и спонтанное возникновение их (движений почесывания, бега и т. п.) в наркозе или при неполной асфиксии дают повод считать, что в возникновении ритмических рефлексов имеет значение способность соответствующих нервных центров к той или иной степени автоматии [ср. сводку Гр. Брауна (Gr. Brown)]. Несомненно, что в регуляции дыхательных движений лягушки участвуют различные раздражения, падающие на многообразные рефлексогенные зоны, но в этой регуляции принимает участие и процесс потребления животным кислорода. Сравнительно редкие в норме легочные дыхательные движения, обновляющие легочной воздух, при недостатке кислорода сменяются частыми вентилирующими легкие дыхательными движениями, а более значительное кислородное голодание ведет к периодическому возникновению отдельных групп сильных дыхательных движений, резко раздувающих легочные мешки животного. Сопоставление последнего типа дыхания с ритмическими рефлексами вызывает особенный интерес к „рефрактерной фазе" в „легочной периодике" и приводит вновь к вопросу, поднятому Лангендорфом в его гипотезе о „тормозящем дыхание центре". То обстоятельство, что дыхательная реакция при введении синильной кислоты на фоне уретанного наркоза характеризуется нарушением периодики и приближается к сплошному вентилирующему легочному ритму (см. первое сообщение), говорит в пользу того, что возникновение дыхательной паузы связано с наличием более сильного возбуждения; наркотик, умеряя возбуждение, одновременно подавляет и возникновение пауз. Однако, этот вопрос, тесно связанный с возможностью различения у лягушки тех трех типов центральной иннервации, которые предполагаются Люмсденом (Lumsden), у теплокровных требует наличия новых фактов и особого рассмотрения.

Резюме

Кратковременная диастолическая остановка сердца, вызванная ареколином, ведет у лягушки к длительной реакции со стороны легочного дыхания. Эта реакция выражается в периодическом раздувании легких (легочная „периодика“) и наступает в результате кислородного голодания, вызванного нарушением кровообращения. Предварительная атропинизация животного, предупреждает наступление этой реакции от ареколина, но не предупреждает ее наступления от синильной кислоты, вызывающей кислородное голодание путем угнетения потребления кислорода в тканях. Фармакологические агенты, вызывающие возбуждение двигательной функции дыхательного центра у теплокровных (лобелин и др.), не вызывают у лягушки легочной „периодики“. Наступление последней в стадии стрихнинных судорог связано, очевидно, не с непосредственным возбуждением дыхательного центра стрихнином, но с развивающимся при судорогах кислородным голоданием животного. Легочная „периодика“ может иметь место у лягушки при денервации каротидных синусов, откуда следует, что зависимость ее от синусных рефлексов не обязательна.

Поступило в редакцию
10 марта 1934.

ЛИТЕРАТУРА

1. Babak E. — Pflüger's Arch. Bd. 154, S. 66, 1913.—2. Bethe A. Allgemeines und Vergleichendes in B. II (Atmung) Bethe's Handbuch d. normalen u. patholog. Physiologie etc. 1924 r.—3. T. Gr. Brown. Erg. d. Physiol. B. 13. 1913. — 4. Carlson a. Luckhardt. Amer. Journ. of Physiol. Bd. 54, No. 3, S. 55. — 5. C. G. Douglas. — Ergebn. d. Physiol. B. 14. 1914. — 6. H. Führer. — Pflüg. Arch. B. 129. 255. 1909.—7. C. Heymans, Jean I. Bouckaert, U-S. V. Euler et L. Dautrebande. — Arch. Internat. Pharm. et Ther. XLIII. 1932. 86—110.—8. Kamm, B. — Pflügers Arch. Bd. 213, 214 S. 1929.—9. Карасик В. М. — Русск. физ. Журн. т. XIII. № 4—5. 1930.—10. Карасик В. М. — Р. Физ. Ж. т. XI. в. 5, 1928.—11. Krogh A. Scandin. Arch. f. Physiol., Bd. 16. 1904.—12. Lajos Antal. — Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 115, 1926.—13. Langendorff. — Arch. f. Anatomie u. Physiol. Physiol. Abt. 1881, S. 331.—14. F. Meyer. — Pflüg. Arch. Bd. 215. 1927.—15. Н. А. Попов и Я. А. Эголинский. — Р. Ф. Ж. т. XII, в. 2. 1929.—16. Sherrington C. S. Journ. of Physiol. Vol. 12, p. 292. 1891.—17. Sokoloff u. Luchsinger. — Zur Lehre von dem Cheyne-Stokeschen Phänomen. Pflüger's Arch. Bd. 23. 1880, 283 S.—18. P. F. Swindle. — Americ. Journ. of Physiol. v. LXXIX. 188. 1926—7.—19. Werner F. — Pflügers Arch. 196. Bd. H. I. 1922.—20. Winterstein H. — Arch. f. Physiol. 1900. Suppl.—21. Willem V. — Arch Néerland. de Physiol. T. III, p. 315. 1919.

CONTRIBUTION A L'ÈTUDE DE DYSPNOË CHEZ LA GRENOUILLE
DEUXIÈME COMMUNICATION

Par *Wlad. Karassik*

Division de toxicologie de l'Institut de medecine experimentelle de l'URSS (Chef. — prof. A. A. Likhatcheff)

L'arrêt diastolique du coeur provoqué chez la grenouille par l'aréco-line même en cas de courte dureé a pour resultat une réaction respiratoire prolongé. Cette réaction se manifeste par un gonflement périodique des poumons et est due à l'anoxyhémie que provoque l'arrêt de circulation. L'atropinisation préalable empèche cette reaction respiratoire de se

produire dans le cas d'application de l'arecoline ce qui n'a lieu en cas d'application de cyanures, qui causent un abaissement d'absorbtion d'oxygène par les tissus. Les agents pharmacologiques qui excitent la fonction motrice de l'appareil respiratoire chez les animaux homöiothermes (lobéline etc.) ne provoquent pas chez la grenouille de respiration periodique. Or cette dernière qu'on observe chez la grenouille pendant la periode des convulsions tétaniques de l'intoxication de strychnine doit être considerée comme resultat non pas de l'excitation directe du centre respiratoire par le toxique, mais de l'anoxyhémie due aux convulsions tétaniques. La respiration periodique peut être observée chez la grenouille après énervation des sinus carotidiens. Par conséquent ce phenomène respiratoire n'est pas necessairement lié à des reflexes des sinus.

О ЗАВИСИМОСТИ ДЕЙСТВИЯ ЛЕТУЧИХ НАРКОТИКОВ ОТ ЭКСПОЗИЦИИ И КОНЦЕНТРАЦИИ

Н. В. Лазарев и *А. И. Брусиловская*

Из токсикологической лаборатории Ленинградского института организации, экономики и охраны труда

„В отношении раздражающих газов, которые не поступают в кровь и действие которых в основном ограничивается тканями дыхательных путей, достаточное для смертельного действия произведение *c. t* представляет постоянную величину. Напротив, это не имеет места в отношении газов, действие которых развертывается лишь в крови и в других органах тела, например в отношении синильной кислоты, окиси углерода, наркотических газов“ [Флури и Церник (Flury и Zernik)]. Несмотря на то, что приведенный взгляд об ограниченных пределах применимости формулы Габера (Haber) является более или менее общепринятым, до настоящего времени отдельные авторы считают возможным выражать „токсическим коэфициентом“ — произведением *c. t* — действие многих газов и паров, не относящихся к числу раздражающих. Так, Гендерсон и Хаггард (Henderson and Haggard) дают таблицу различных степеней действия окиси углерода, соответствующую формуле Габера. Леман (Lehmann) в 1925 г. указал, что в его опытах с углеводородами и хлорозамещенными зависимость между временем воздействия и эффектом в отношении легкого наркоза удовлетворительно укладывается в рамки формулы Габера.

Из советских авторов Цитович считает возможным выражать токсичность бензина с помощью „токсического коэфициента“.

Теоретически говоря, можно представить себе условия и пределы, в которых формула Габера может оказаться применимой в отношении летучих веществ общего действия, обычно относимых к числу ядов, действие которых определяется их концентрацией.

Как известно, Флури показал, что между формулой Габера и обычной в фармакологии дозировкой ядов в граммах на 1 *кг* веса животного существует тесная связь. Мы можем написать, что, вообще говоря, действие пропорционально дозе, т. е.

$$W = \frac{g}{G},$$

где g — доза в весовых единицах, а G — вес тела в килограммах.

В случае летучих ядов, поступающих через дыхательные пути, доза будет определяться концентрацией яда в воздухе (c), временем воздействия (t) и минутным объемом дыхания (A):

$$g = c \cdot t \cdot A.$$

Подставив это выражение в предыдущую формулу, получим:

$$W = \frac{c \cdot t \cdot A}{g}.$$

Как указал Флури, для животных одного и того же вида отношение $\frac{A}{G}$ может считаться величиной постоянной. В таком случае

$$W \sim c \cdot t.$$

Приведенное рассуждение Флури может иметь значение лишь в отношении тех летучих ядов, абсорбция которых через дыхательные пути в равные и последовательные промежутки времени происходит в приблизительно постоянных размерах, иначе говоря, через различные сроки от начала вдыхания яда процент его, задерживаемый в организме, остается приблизительно постоянным. Если так, то можно ожидать, что в отношении наркотиков, как правило, формула Габера должна оказаться непригодной, так как их абсорбция с продолжением вдыхания постепенно падает, а кривая абсорбции соответствует логарифмическим кривым. С другой стороны, известно, что абсорбция паров наркотиков, отличающихся высокими коэфициентами растворимости в крови, может продолжаться чрезвычайно долго, так как состояние равновесия достигается очень медленно. В этих случаях радиус кривизны кривой абсорбции становится очень большим, и абсорбция может быть выражена почти прямой линией. Иначе говоря, за равные и последовательные промежутки времени будут абсорбироваться приблизительно равные количества наркотика.

Таким образом можно ожидать, что в этих случаях формула Габера может быть применима.

В задачу настоящей работы входило выяснение вопроса, применима ли формула Габера к действию наркотических веществ хотя бы в отдельных случаях и в ограниченном интервале концентраций. Часть опытов была поставлена специально для настоящего исследования, частично же использован материал различных других работ, проводившихся в нашей лаборатории. Все опыты проведены на белых мышах (всего 375 животных). Животные отравлялись по методу Фюнера (Führer) в стеклянных бутылях. Концентрация определялась по расчету. „Токсический коэфициент“ определялся в большинстве случаев по критерию „бокового положения“ животных. Чтобы избежать возможной неточности при определении времени наступления „бокового положения“, во всех опытах мы отмечали тот момент, когда опрокинутое на бок при поворачивании банки животное больше уже не могло подняться. При внимательном наблюдении за животными и при неоднократном применении этой пробы к одному и тому же животному момент наступления бокового положения удается установить с довольно большой точностью. Напротив, время наступления наркоза, когда животное находится в банке, может быть отмечено лишь крайне неточно, почему мы отказались от этого критерия. В части опытов отмечалось также время смерти.

Изучена была зависимость между экспозицией и концентрацией для паров 21 вещества. В число применявшихся веществ входили:

I. Углеводороды:

а) предельные (а также их естественные смеси):

n — гептан, авиационный бензин и две фракции того же бензина с температурой кипения 65—75° и 85—115°.

ТАБЛИЦА 1

Название вещества (цифра в скобках означает число) опытов)	Боковое положение			Смерть		
	c	t	W	c	t	W
n — гептан (14)	75	13	975			
	70	18	1 260			
	65	27	1 755			
	60	25	1 500			
	55	36	1 980			
	50	26	1 300			
	45	35	1 575			
	40	90	3 600			
Авиационный бензин (8)	180	11	1 650			
	140	4	560			
	130	16	2 080			
	120	14	1 680			
	100	32	3 200			
	90	66	5 940			
	80	120	9 600			
Авиационный бензин 65—75° (10)	140	11	1 540			
	130	25	3 250			
	120	37	4 440			
	110	39	4 290			
	100	77	7 700			
	90	90	8 100			
Тоже 85—115° (39)	70	19	1 330			
	65	28	1 820			
	60	50	3 000			
	55	48	2 640			
	50	73	3 650			
	45	91	4 095			
	40	> 120	> 4 800			
Циклогексен (10)	60	20	1 200			
	50	27	1 350			
	45	45	2 475			
	40	61	2 440			
	30	94	2 820			
Циклогексадиен (8)	45	17	765			
	40	30	1 200			
	25	67	1 675			
	20	> 120	> 2 400			
Бензол (40)	67,5	4,5	304			
	60	4	240			
	50	6	300			
	45	7	315			
	15	62	930			

Продолжение таблицы 1

Название вещества (цифра в скобках означает число опытов)	Боковое положение			Смерть		
	c	t	W	c	t	W
Толуол (18)	44,5	7	311			
	35	13	455			
	30	14	420			
	15	20	300			
	12	58	746			
	10	> 102	> 1 020			
Этил-бензол (8)	45	20	900			
	30	35	1 050			
	15	52	780			
	10	> 120	> 1 200			
m-ксилол (17)	45	32	1 440			
	40	31	1 240			
	35	33	1 155			
	31	42	1 282			
	27	60	1 620			
	23	66	1 518			
	20	57	1 140			
	15	91	1 365			
	10	> 120	> 1 200			
p-ксилол (12)	35	18	630			
	30	20	600			
	25	24	600			
	20	30	600			
	15	47	675			
	10	71	710			
Ксилол (смесь изомеров) (16)	60	34	2 040			
	50	27	1 350			
	44,5	25	1 125			
	20	51	1 020			
	15	50	750			
	10	> 120	> 1 200			
Сероуглерод (46)	80	5	400	80	15	1 200
	67,5	5	338	40	60	2 400
	45	11	495	20	144	2 880
	40	13	520	10	268	2 680
	25	21	525			
	20	41	820			
	15	52	780			
	10	70	700			
	5	265	1 325			
Хлороформ (12)	40	24	960			
	35	31	1 085			
	30	36	1 080			
	25	69	1 725			
	20	87	1 740			

Продолжение таблицы 1

Название вещества (цифра в скобках означает число опытов)	Боковое положение			Смерть		
	c	t	W	c	t	W
Хлористый этилиден (11)	80	4,5	360			
	70	8	560			
	60	17,5	1 050			
	50	35	1 750			
	40	53	2 120			
	30	> 100	> 3 000			
Метилхлороформ (10)	90	4,5	405			
	80	9	720			
	75	7	525			
	70	15	1 050			
	65	24	1 560			
	60	42	2 520			
	55	16	880			
	50	45	2 250			
	45	37	1 665			
	40	96	3 840			
1, 1, 2 — Трихлорэтан (14)	60	5,5	330			
	50	9	450			
	40	7	280			
	30	16	480			
	20	44	880			
	15	58	870			
	10	89	890			
Перхлорэтилен (10)	40	15	600			
	35	15,5	542			
	30	15	450			
	25	21	525			
	20	51	1 020			
	15	94	1 410			
Ацетон (32)	250	19	4 750	250	70	17 500
	200	20	4 000	200	112	22 400
	150	23	3 450	150	108	16 200
	100	36	3 600	100	161	16 100
	50	71	3 550			
	25	212	5 300			
	15	474	7 110			
Метиловый спирт (20)	120	114	13 680			
	105	135	14 175			
	90	125	11 250			
	75	191	14 325			
	60	259	15 540			
Этиловый спирт (20)	100	70	7 000			
	75	90	6 750			
	50	120	6 000			
	25	450	11 250			

б) непредельные: циклогексен и циклогексадиен.

в) ароматические: бензол, толуол, этилбензол, m-ксилол, p-ксилол и продажная смесь изомеров ксилола (Кальбаум).

2. Сернистые органические соединения: сероуглерод.

3. Хлорозамещенные углеводороды: хлороформ, хлористый этилиден, метил-хлороформ, 1, 1,2-трихлорэтан, перхлорэтилен.

4. Кетоны: ацетон.

5. Спирты жирного ряда: метиловый и этиловый.

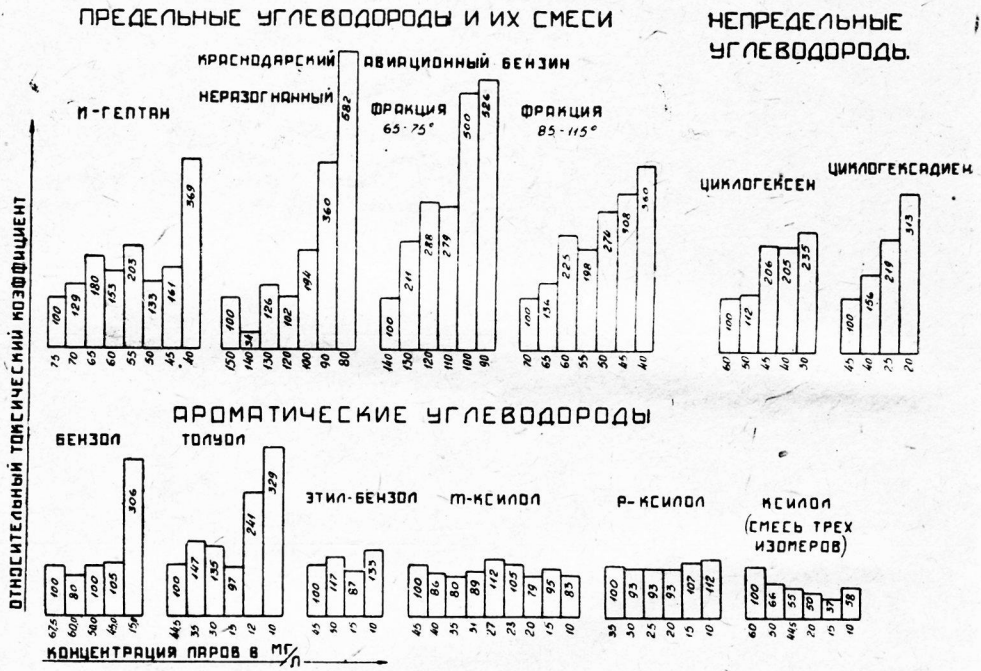


Рис. 1. Относительная величина токсических коэфициентов при разных концентрациях паров наркотиков (токсический коэфициент для высшей концентрации каждого вещества принят за 100). Критерий — „боковое положение" белой мыши (незаштрихованные столбики), в отдельных случаях также — смерть (столбики со штриховкой).

Сводка полученных данных представлена в табл. 1, где указаны концентрации — C, средние из нескольких величин t — для тех же концентраций и произведения $C \cdot t = W$ „токсические коэфициенты".

Для более легкого сравнения полученных результатов на рисунках 1 и 2 сопоставлены все данные, причем высота столбиков обозначает токсические коэфициенты для каждой концентрации, выраженные не в абсолютных единицах, а в относительных: токсический коэфициент при высшей концентрации каждого вещества принят за 100; токсические коэфициенты для всех остальных концентраций отнесены к этой величине.

При ознакомлении с приведенными данными, становится совершенно ясно, что для большей части примененных в наших опытах веществ не может быть речи о пригодности формулы Габера для выражения зависимости между экспозицией и концентрацией. Слева направо, т. е. по мере убывания концентрации, высота столбиков

(если оставить в стороне некоторые случайные колебания) круто возрастает. Иначе говоря, с уменьшением концентрации наркотиков время, в течение которого достигается определенный эффект, возрастает не обратно-пропорционально уменьшению концентрации, а в гораздо большей степени.

В то же время среди примененных нами веществ выделяются две группы их, в отношении которых можно говорить о применимости формулы Габера, хотя бы в известных ограниченных пределах концентраций. Первую группу составляют вещества, пары которых отличаются очень высокой растворимостью в воде и крови: ацетон [коэфициент растворимости в воде при 38° по Видмарку (Widmark) — 406,5, в крови — 338,9], этиловый спирт [коэфициент распределения $\frac{\text{артериальная кровь}}{\text{альвеолярный воздух}}$ равен in vivo в опытах на человеке

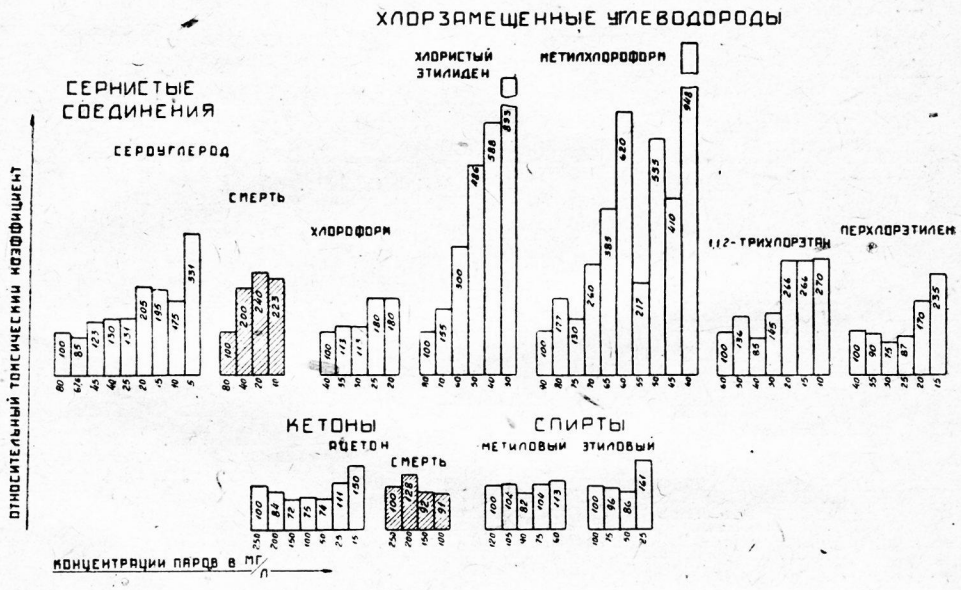


Рис. 2. Пояснения те же, что и к рис. 1.

около 2000 — см. Лильештранд и Линде (Liljestrand u. Linde)], метиловый спирт. Как видно из рис. 1, для этих веществ высоты столбиков, обозначающих относительные величины токсических коэфициентов, остаются в известных пределах приблизительно одинаковыми. В особенности это относится к ацетону, для которого формула Габера сохраняет свою пригодность в широком интервале концентраций от 25 до 250 *мг/л*. Объяснением такого особого положения данной группы веществ может служить, вероятно, высокая растворимость их паров в крови и в связи с этим отмеченная выше длительность их абсорбции.

Вторую группу веществ составляют ароматические углеводороды. Для них, в особенности для ксилолов и этилбензола, а также для толуола при концентрациях от 15 до 45 *мг/л* удовлетворительно применима формула Габера, что выражается довольно постоянной высотой столбиков, обозначающих сравнительную величину токсических коэфициентов. В этом случае объяснением уже не может быть большая длительность процесса абсорбции вследствие большой вели-

чины коэфициентов растворимости, так как именно ароматические углеводороды отличаются весьма низкими коэфициентами растворимости их паров (сводку имеющихся данных см. в таблице Лазарева; коэфициенты распределения $\frac{\text{артериальная кровь}}{\text{альвеолярный воздух}}$ in vivo для бензола и толуола см. в работе Гершуни и Брусиловской).

Объяснение нужно искать в какой-то другой причине. Уместно вспомнить, что среди всех применявшихся веществ (оставляя в стороне этиловый алкоголь) ароматические углеводороды являются исключением и в том смысле, что в отличие от других веществ они сравнительно быстро окисляются в организме [литературу см. у Эллингера (Ellinger) и Фромгерца (Fromherz)]. Это окисление может происходить по крайней мере у отдельных животных достаточно быстро. В частности можно думать (прямых опытов нет), что именно в организме мышей окисление идет быстро. В опытах Лемана у части животных процент абсорбируемого из вдыхаемого воздуха бензола с течением времени не понижался, что, очевидно, указывает на значительную скорость окисления, благодаря которой не происходит „насыщения" организма бензолом. Возможно, что применимость формулы Габера хотя бы в известных пределах объясняется в данном случае разрушением части яда в организме, в силу которого накопление его происходит медленно.

Выводы

На белых мышах изучалась зависимость между действием, экспозицией и концентрацией для 21 наркотика (гептан, краснодарский авиационный бензин и некоторые отдельные его фракции, циклогексен, циклогексадиен, бензол, толуол, ксилолы, этилбензол, сероуглерод, хлороформ, хлористый этилиден, метилхлороформ, трихлорэтан, перхлорэтилен, ацетон, метиловый и этиловый спирты). Критерием служило „боковое положение", реже смерть мыши. Из полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Для большей части изученных веществ формула Габера не может служить выражением соотношения между концентрацией и экспозицией, необходимой для получения данного эффекта. „Токсические коэфициенты" при понижении концентрации в общем растут.

2. Формула Габера в известных пределах применима к ацетону и спиртам, что, вероятно, объясняется высокой растворимостью их паров в воде и крови и медленностью, с которой достигается „насыщение" организма.

3. Она применима также в известных пределах к действию ароматических углеводородов или, по крайней мере, некоторых из них (например ксилолов), что может быть объясняется их частичным окислением и вытекающей отсюда медленностью их материальной кумуляции в организме.

Поступило в редакцию
3 марта 1934

ЛИТЕРАТУРА

1. Ellinger. Heffter's Handb. d. exper. Pharmakol. T. I, 871 и след. Berlin (1921). — 2. Flury und Zernik. Schädliche Gase. C. 98. Berlin (1931). — 3. Fromnerz. Bethe's Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. T. 5, 996 Berlin (1928). — 4. Lehmann. IV internat. Congres voor ongevallengeneeskunde en beroepsziekten. Стр. 541, Amsterdam h l, (1925). — 5. Idem. Archiv f. Hygiene, 72, 307, 1910. — 6. Liljestrand und Linde. Skand. Arch. f. Physiol., 60, 273. 1930. — 7. Widmark. Biochem.

Journ, 14, 364, 379, 1920. —8. Гендерсон и Хаггард. Вредные газы в промышленности. 96. Гострудиздат. 1930. — 9. Гершуни и Брусиловская. Физиолог. журнал СССР, 16, 845, 1933. — 10. Лазарев. Таблица растворимости ядовитых газов и паров. Приложение к русскому переводу книги Гендерсона и Хаггарда. — 11. Цитович. Труды Сев.-Кавк. института охраны труда и профзабол, 92, 1929.

ÜBER DIE BEZIEHUNGEN ZWISCHEN DER WIRKUNG FLÜCHTIGER NARCOTICA, EXPOSITION UND KONZENTRATION

N. W. Lazarew und *A. I. Brussilowskaja*

Aus dem toxikologischen Laboratorium des Leningrader Instituts für Arbeitsorganisation, — Oekonomik und Arbeitsschutz

In den Versuchen auf weissen Mäusen wurden die Beziehungen zwischen der Wirkung, der Exposition und Konzentration für 21 Narcotica (Heptan, Krassnodarsches Aviobenzin und einige Fraktionen desselben, Zyklohexen, Zyklohexadien, Benzol, Toluol, Xylolen, Aethylbenzol, Schwefelkohlenstoff, Chloroform, Aethylidenchlorid, Methylchloroform, Trichloraethan, Perchloraethylen, Azeton, Methyl- und Aethylalkohol) untersucht. Als Kriterium diente die „Seitenlage", in einigen Fällen der Tod einer Maus. Aus den erhaltenen Ergebnissen sind folgende Beschlüsse zu machen:

1. Für die meissten verwendeten Stoffe kann die Formel von Haber zum Ausdruck des Zusammenhanges zwischen Konzentration und Exposition, die zur Erzielung des gegebenen Effektes nötig ist, nicht dienen. Bei Erniederung der Konzentration wachsen „toxische Koeffiziente" im allgemeinen.

2. Die Formel von Haber ist für Azeton und Alkohole in gewissen Grenzen anwendbar, was wahrscheinlich durch hohe Löslichkeit ihrer Dämpfe im Wasser und Blut und Langsamkeit, mit welcher die „Sättigung" des Organismus erreicht wird, sich erklärt.

3. Sie ist auch in gewissen Grenzen anwendbar für die Wirkung aromatischer Kohlenwasserstoffe oder wenigstens einiger von ihnen (z. B. Xylolen), was wahrscheinlich durch die unvollständige Oxydation und durch die hieraus folgende Langsamkeit ihrer materiellen Kumulation im Organismus sich erklärt.

СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ РАЗОБЩЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ

Н. Ф. Попов

Из Института высшей нервной деятельности. Москва (дир. ин-та — Н. И. Проппер)

Нервная система, являясь в организме животного органом высшей интеграции, в отношении дифференцировки функций отдельных ее частей представляет огромные затруднения. Это особенно заметно, когда центральные нервные образования в работе целого организма превалируют над всей системой. Между тем, на основе исторического развития нервной системы, мы не можем не отмечать наличия, а, следовательно, и значения периферических нервных образований. Догель, Бэтэ, Леонтович и др. описали особую структуру этих образований, являющихся у простейших основой нервной регуляции их функций. У млекопитающих же они составляют только часть сложного целого.

Ленгли, выделяя работу периферических нервных образований кишечника, приписывал им автономность в действии. Гольц и Эвальд, а также Фриденталь, на собаках без спинного мозга, дали право предполагать о высокой приспособляемости этих периферических нервных образований в регуляции вегетативных функций. Дрессель, Краузе, Цондек и др. не согласны с установкой Ленгли. В своих гипотезах о регуляции вегетативных функций сложного организма роль регуляции вегетативных функций в целом организме они связывают с непосредственным участием центральных нервных образований. Ионно-эндокринная система тройного равновесия Краузе также поставлена в своей работе в непосредственную зависимость от центральной нервной системы. Таким образом, Краузе, Цондек и др. не признают за периферическими нервными образованиями какой-либо самостоятельной роли в системе организма.

Не отрицая значения центральной нервной системы в регуляции вегетативных функций сложного организма, нельзя считать установку Краузе и др. полноценной. История развития регулирующих систем организма вообще, и развития нервной системы в частности, дает иной путь в оценке этих систем. Эти системы в процессе филогенеза возникают не путем исключения действовавших до сих пор механизмов, не как нечто новое для данного организма, а как усовершенствование уже имевшейся структуры организма. Поэтому, конкретно, если у более сложного организма мы имеем в системе нервной регуляции мощные ядра центральной нервной системы, то эти образования не возникли сразу: центральная нервная система возникла на базе действовавших периферических нервных образований и представляет только усовершенствование их функций, применительно к новым потребностям организма. Поэтому, отдавая должное значению центральной нервной системы, как структурно более совершенной, мы не можем обходить в анализе регулирующих систем организма роли и значения периферических нервных образований. Филогенетически более ранние образования, они сохранили за собой функци простейшего регулирующего аппарата. Центральная нервная система оказывает влияние на регуляцию вегетативных функций. Но это действие они проявляют не путем непосредственного влияния на ткани и органы, а

через периферические нервные сплетения типа Догеля и Бэтэ. Центральная нервная система только изменяет функцию этих образований и тончайшим образом приспособляет их к новой работе.

Данная теоретическая установка анализа роли и значения центральных и периферических нервных образований в регуляции вегетативных функций организма, конечно, уже имеет частичное подтверждение в работах Ленгли, Гольца и Эвальда, а также в работах Кэннона. Но эти авторы не задавались специальной целью уточнения значения периферических нервных образований, они не производили более полного разобщения нервных связей между центральными и периферическими нервными образованиями. На основании указанной теоретической предпосылки, я задался целью, при помощи особой методики, получить животных, у которых в большей части тела периферические нервные образования в своей работе были бы изолированы от влияния центральных нервных образований. Имея анализ их вегетативных функций при последующем анатомо-морфологическом исследовании, мы действительно получаем прочную базу для анализа регуляции вегетативных функций организма. Получая такой материал, мы с очевидностью можем оценить роль центральных и периферических нервных образований в вегетативных функциях организма и далее перейти к оценке взаимосвязи между центральными и периферическими нервными образованиями, т. е. провести диференцированную оценку значения нервных образований в организме.

Методика

В основу своей методики я взял опыты Гольца и Эвальда (собаки с укороченным спинным мозгом), Кэннона (опыты с удалением симпатических цепочек) и И. П. Павлова (опыты перерезки блуждающих нервов на шее). Разобщение центральных и периферических нервных образований достигалось удалением спинного мозга с V-VI шейного позвонка и дополнительной перерезкой блуждающих нервов (вагосимпатикусов) на уровне щитовидного хряща, без сохранения сердечных волокон.



Рис. 1-а. Собака „Жучка". Полное выключение ЦНС на 21 день после последней перерезки n. vagi.

Удалением спинного мозга и перерезкой блуждающих нервов я достигал, на основании современного учения о структуре вегетативной нервной системы, полного разрыва между ее периферическими сплетениями и центральными нервными образованиями.

Объектом для эксперимента были собаки-самки, прожившие после указанных операций различные сроки.

Под обычным наркозом вскрывался позвоночный канал в шейной части и перерезался спинной мозг. После этого, во изменение методики Гольца и Фриденталя, приготовив окна в грудной и крестцовопоясничной частях позвонков, вскрыв твердую мозговую оболочку, при помощи каучукового зонда производил выталкивание спинного мозга от хвостовой части к головной (интрадурально). Таким образом, твердая мозговая оболочка оставалась на месте, чем значительно облегчалась методика удале-

ния спинного мозга и предупреждалось кровотечение. В процессе операции мозг получался целым.

Шок при данной травме значительный. Необходимо отметить, что, в связи с резким расстройством вегетативных функций, такие животные требуют тщательного ухода, так как приспособление организма к новым условиям регуляции отправлений, особенно терморегуляции, происходит с большим напряжением. Данные о нарушении терморегуляции, как и других вегетативных явлений, указаны ниже в соответствующих отделах.

После того как животное достаточно оправлялось, поочередно, обычно без наркоза, перерезались вагосимпатические пучки с обеих сторон путем вырезания отрезка нерва длиной 1-2 см. Эти операции также требовали большого внимания. Иногда шок после перерезки блуждающего нерва также был значительный. Несмотря на это, несколько животных после указанных операций жили более трех недель (рис. 1а и 1б).

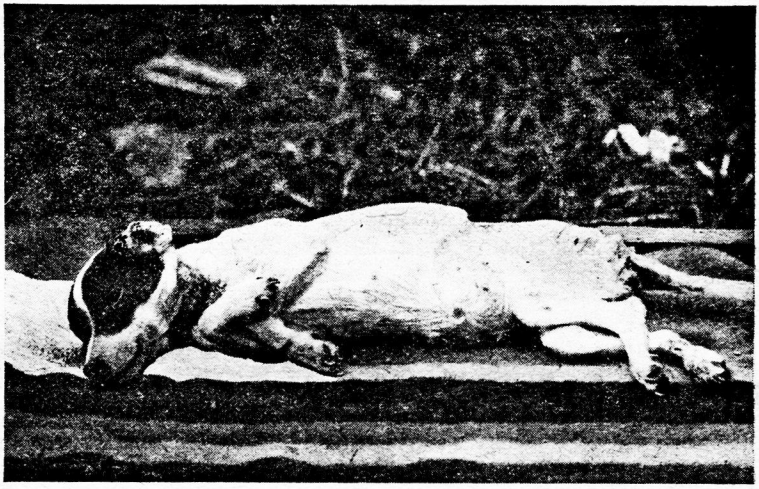


Рис. 1-б „Белка". Фотография одной из собак, прожившей после полного разобщения центральных и периферических нервных образований 15 дней. Перерезка спинного мозга на уровне 5—6 шейного позвонка и удаление спинного мозга 4—7/XII—1932 г. Перерезка ваго-симпатикусов 4—7/III—1933 г. Смерть от воспаления легких 23/III—1933 г.

Примерный порядок производства операций был следующий:

Собака „Рыжий" — 8,5 *кг*

20/X-31 — удаление спинного мозга.
12/VI-31 — удаление симпатической пограничной цепочки (брюшной и сакральной) справа.
1/VII-31 — перерезка ваго-симпатического нерва на уровне щитовидного хряща справа.
4/VII-31 — удаление симпатической пограничной цепочки (брюшной и сакральной) слева.
17/VII-31 — перерезка ваго-симпатического нерва на уровне щитовидного хряща слева.
10/VIII-31 — Собака погибла от случайного вмешательства.

Необходимо отметить, что, после удаления спинного мозга, остальные операции производились без наркоза. С первого же дня после операции собаки пользовались общим усиленным питанием: молоком, хлебом и мясом. С целью предупреждения пролежней, мы пользовались мягкой подстилкой и резиновыми специальными подушками. В связи с расстройством терморегуляции в первые дни применялись грелки. В последующие же дни и месяцы собаки сохранялись в помещении наравне с другими оперированными животными, т. е. при комнатной, 10—15°, температуре. С целью ослабить трудности питания таких собак, иногда мы делали им желудочные фистулы.

Утром и вечером регулярно, путем давления, освобождались мочевой пузырь и прямая кишка, что ясно указывало на особое состояние сфинктеров этих отделов, отмеченное еще в работе Гольца и Эвальда.

Указанные условия содержания животных дают тем больший успех, если необходимые операции производятся на достаточном промежутке времени одна от другой. Этим, видимо, обеспечиваются соответствующие компенсаторные переключения систем организма, участвующих в регуляции вегетативных функций.

Данные наших наблюдений

а) Обмен веществ

Наши животные принимали пищу неодинаково, что отмечено также Гольцем и Эвальдом. Однако, аппетит у них был ясно выражен, а иногда принимал ясную картину голодного возбуждения. Имея в виду анализ механизма голодного возбуждения (Шифф, И. П. Павлов, Кэннон и др.), мы на своих собаках, при разобщении центральных и периферических образований, имеем основание подтвердить установку Шиффа и И. П. Павлова, что голод действительно имеет центральное происхождение. Проверяя состояние периодической деятельности желудка у наших собак в состоянии голода (Н. В. Раева), мы, взамен характерных приступов „периодики", имели в противоположность данным Карлсона и Аничкова ритмическое сокращение его стенок, совершенно отличного от „периодики" характера.

Пища, съедаемая нашими животными в малом количестве, но частыми приемами, препровождалась в желудок, переваривалась в пищеварительном тракте и выдавливалась, а в ранних периодах после операции и сама выходила, имея характерный вид кала. К характеристике состояния сфинктеров мочевого пузыря и прямой кишки здесь необходимо добавить, что у собаки, после удаления спинного мозга с V-VI грудного позвонков, сфинктеры настолько прочно задерживали содержимое своих отделов, что в процессе даже быстрого передвижения, собака сохраняла себя в постоянной опрятности. И только случайное значительное давление на пузырь выталкивало часть содержимого.

Процессы пищеварения у наших собак происходят вне непосредственного участия вегетативных нервных центров, почему, естественно, напрашивается прежде всего необходимость изучить состояние обмена веществ.

Известно, что окислительные и ферментативные процессы обмена белков, жиров и углеводов, водный и минеральный обмен протекает неодинаково при различных реакциях тканевой среды. Состояние кислотно-щелочного равновесия в организме определяет течение этих процессов. Для изучения состояния обмена веществ у наших животных мы производили исследование мочи и устанавливали аммиачный показатель. Одновременно мы производили исследование крови на сахар, K, Ca, CO_2 и O_2 (Е. М. Михайлова). Кровь, обычно, бралась из вен задних конечностей. Кроме того, попутно производилось определение дыхательного коэфициента (О. П. Молчанова).[1]

Аммиачный показатель (отношение аммиачного азота к общему азоту мочи) указывал на соответствующие сдвиги реакции среды. Нормальный показатель временами возрастал с 4 до 24 и больше. Возврат к норме характеризовал приспособляемость регулирующих систем организма к новым условиям его существования (табл. 1 и 2) (рис. 2 и 3).

[1] Считаю своим долгом здесь выразить большую благодарность О. П. Молчановой за произведенные наблюдения.

ТАБЛИЦА 1

Собака „Белка"

Дни	Вес собаки	Режим питания	Операция	Количество мочи	Удельный вес	Азот в *мг* в 1 *см*³ мочи	NH_3 в *мг* в 1 *см*³ мочи	Суточное количество азота в *г*	Суточн. колич. NH_3 в *г*	Аммиачн. показатель	Креатин в *мг* в 1 *см*³ мочи	Суточн. колич. креатина в *г*	pH мочи	Буф. свойства	Титруемая кислотность	Органические кислоты
5/III	5,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7/III	—	—	Перерезан спинной мозг в обл. V-VI шейн. позв.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16/III	5,0	200 *г* мяса, 200 *г* хлеба, 250 *см*³ молока	Удален спинной мозг	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
20/III	4,7	То же	—	150,0	1 042	26	1	3,9	0,15	3,11	0,9	0,12	—	—	—	—
5/IV	4,9	„	—	125,0	1 040	22	1,4	2,75	0,175	5,0	0,9	0,11	—	—	—	—
8/V	4,8	„	—	190,0	1 040	30	1,3	5,7	0,277	3,6	0,7	0,13	—	—	—	—
9/VI	5,0	„	Перерезан левый вагосимпатикус	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11/VI	5,0	„	—	120,0	1 043	5	1,5	0,60	0,150	24,0	0,8	0,1	—	—	—	—
14/VI	—	„	—	215,0	1 040	12,5	1,1	2,687	0,236	7,3	0,4	0,1	—	—	—	—
16/VI	—	„	—	220,0	1 042	9,0	2,2	1,98	0,483	8,0	1,3	0,22	5,4	6,4	56	12
19/VI	4,8	„	Перерезан правый вагосимпатикус	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
20/VI	—	200 *г* хлеба 150 *см*³ молока 100 *г* мяса	—	96,0	1 045	7,0	0,9	0,672	0,086	10,8	0,54	0,5	6,1	6,8	88	11
22/VI	—	То же	—	47,0	1 035	8,0	0,9	0,372	0,042	9,1	—	—	6,1	6,1	120	11
25/VI	—	„	—	110,0	1 017	6,0	0,5	0,72	0,055	6,0	0,5	0,5	—	—	30	6
26/VI	—	„	—	145,0	1 020	7,4	0,83	0,739	0,052	5,6	0,4	—	6,8	7	24	10
27/VI	4,6	„	—	120,0	1 017	2,1	0,29	0,152	0,0348	7,0	0,5	0,26	—	—	10	10
6/VII	4,8	„	—	100,0	1 017	6,0	0,5	0,60	0,055	6,0	0,5	0,5	6,8	6,8	30	10

ТАБЛИЦА 2

Собака „Белка"

Дата	Операции	Ca	K	Коэф. Лёба	Аммиачный показатель
1932 г. 14/II	Перерезка спинного мозга				
16/II	Удаление „ „				
8/IV		13,5	20	1,48	8
13/IV		13,9	19,5	1,41	8,3
9/VI	Перерезка левого вагосимпатикуса				
10/VI		12,9	13,6	1,03	9
19/VI	Перерезка правого вагосимпатикуса				
20/VI		14	10	0,71	10,5
6/VII		13	22	1,7	6
8/VII	Смерть				

ТАБЛИЦА 3

Собака „Альба"

Дата	Операции	Ca	K	Коэф. Лёба	Аммиачный показатель
1932 г. 20/II	Здоровая	12	19	1,58	
27/II	Перерезка спинного мозга				
2/III	Удаление „ „				
10/III		12	19	1,58	5
15/III		12	23	1,6	6,6
8/IV		13,5	19	1,4	5
9/IV	Перерезка левого вагосимпатикуса				
13/IV		13,9	19,6	1,41	8
21/IV	Перерезка правого вагосимпатикуса				10
		12,4	25	2,0	
26/IV		12	20	1,66	5

Таблицы 1, 2 и 3 дают нам цифровые изменения аммиачного показателя у наших собак. Несмотря на значительные послеоперационные сдвиги реакции среды у наших животных, организм их через некоторое время обнаруживал стремление к регуляции этих нарушений, причем вся эта компенсация происходила, конечно, вне связи с вегетативными центрами. Основными регулирующими механизмами в организме оставались периферические нервные образования, проявлявшие свою автономность и приспособляемость. Таким образом, в процессе оперативного вмешательства, в связи с нервной травмой, мы имели изменение течения вегетативных процессов, что, видимо, обусловливало сдвиг состояния среды и этим нарушало деятельность организма в целом.

Нужно сказать, что одновременно с ацидозом, проявлявшимся у наших животных неоднократно, мы каждый раз наблюдали специфический ацидотический синдром: учащенное неравномерное дыхание, неправильный и неравномерный пульс, сонливое состояние, временами беспокойство, рвота, понос, иногда кровавый и т. д. У некоторых это состояние переходило в коматозное и кончалось, обычно, смертью.

Борьба же с ацидозом помогала предупредить развитие этих симптомов и сохранить животное надолго. Ацидоз развивался не сразу,

а постепенно. Развивались постепенно и явления шока, которые обычно держались в течение нескольких часов и больше, после чего наступал или период компенсации, или же шок переходил в кому и далее в смерть. Одновременно с явлениями шока развивались и ацидотические симптомы, как результат нарушения регуляции обмена веществ в организме. Последнее, конечно, связывалось непосредственно с нарушением функции вегетативной нервной системы.

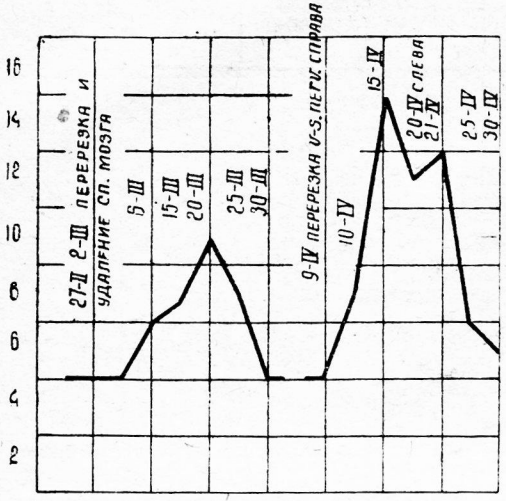


Рис. 2. Кривая аммиачного показателя у собаки „Альба".

Нормальный аммиачный показатель оперированных собак служил подтверждением, что оставшиеся регулирующие системы справились с новыми условиями и восстановили нарушенный обмен веществ. Показатель изменялся, если, например, давалась преимущественно мясная пища.

Что касается углеводного и жирового обмена, то регуляция использования этих продуктов организмом проверялась путем анализа крови и мочи. Сахар крови был в пределах нормы. Колебания же его при травмах или перерезках спинного мозга или вагосимпатических пучков, обычно, быстро выравнивались. Но регуляция его была своеобразна. После удаления только спинного мозга, мы, при состоянии ярости, имели не повышение сахара в крови (К э н н о н), а понижение (рис. 4). Впрыснутый адреналин давал у таких животных не типичное повышение сахара

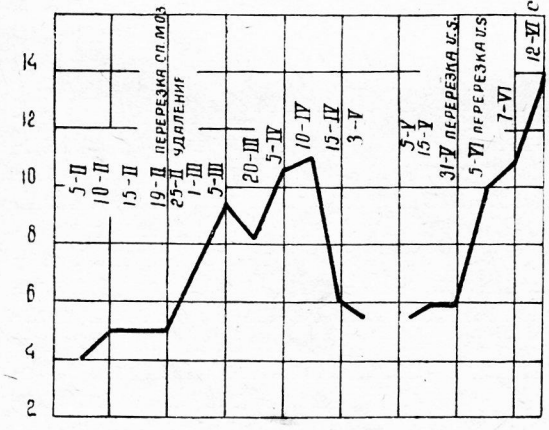


Рис. 3. Кривая аммиачного показателя у собаки „Жучка".

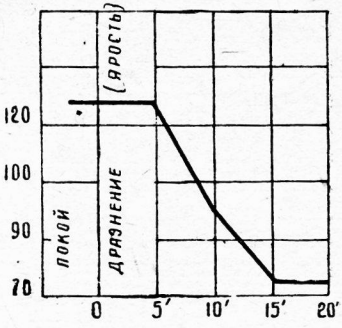


Рис. 4. Регуляция сахара в крови при ярости после перерезки спинного мозга.

в крови, а извращенную кривую, указывавшую, повидимому, на своеобразную реакцию на контрольный адреналин (рис. 5). После же перерезки блуждающих нервов мы имели постоянные колебания сахара в крови, не превышающие нормы (табл. 6). Ярость не давала характерной картины гликемии. Что касается реакции организма на адре-

налин при разобщении центральных и периферических нервных образований, то пульс у собаки изменялся, зрачки давали должную реакцию расширения. Сахар же давал ту же извращенную реакцию (рис. 5).

Обычное отложение жира в подкожной клетчатке и брюшной полости за время опыта свидетельствует об усвоении жира и сохранении способности к отложению его.

Водно-минеральный обмен при наших травмах давал большие колебания (табл. 1, 2 и 3). Коэфициент Лёба после удаления спинного мозга и превалирования функции блуждающего нерва повышался, а после перерезки этих нервов коэфициент Лёба резко уменьшался. В связи с компенсаторными явлениями организма мы имели ясную картину стремления K и Ca приближаться к равновесию.

Сравнительно стойко работали почки, каждый раз изменяя свою функцию в зависимости от водного обмена, а также необходимости выведения продуктов обмена. В период ацидотических явлений иногда в моче показывался белок и сахар. Обычно же патологических элементов в моче мы не находили.

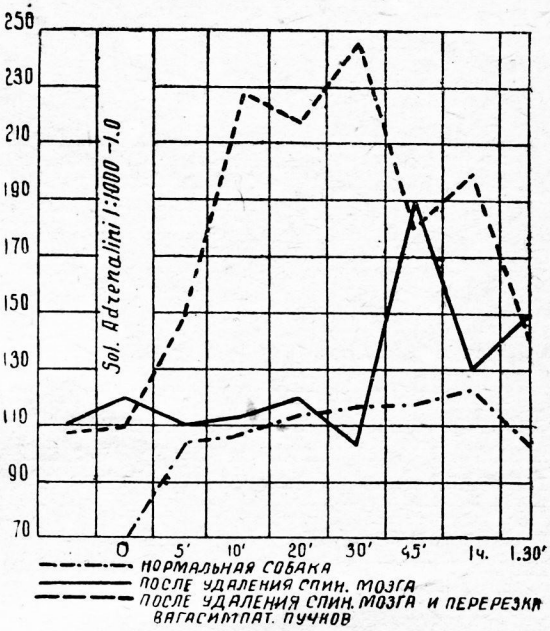


Рис. 5. Изменение содержания сахара в крови у собаки „Белка" под влиянием адреналина.

Что касается газообмена, то табл. 4 и 5 говорят за выраженную его регуляцию без резкого уклонения от нормы.

ТАБЛИЦА 4

Собака „Белка"

Данные газообмена

Дата		На 1 *кг*/час		Дыхательный коэфициент
		O_2	CO_2	
20/III	До операции	1579 *см*³	1171 *см*³	0,7435
19/V	Через месяц после удаления спинного мозга	823 „	666 „	0,7248
20/V	То же	1106 „	801 „	0,7294
19/VI	После перерезки вагосимпатическ. пучка слева 9/V	764 „	600 „	0,7850
22/VI	После перерезки вагосимпатическ. пучка справа 19/VI	706 „	547 „	0,7740

ТАБЛИЦА 5

Газы крови у собаки „Тири“ после полного разобщения нервных образований (по Barcroft и Verzar)

Дата		O_2	CO_2
		В процентах	
22/II	Артериальная кровь	20	42
	Венозная „	12,5	48
28/II	Артериальная „	22	40,5
	Венозная „	12	45

б) Терморегуляция

Наряду с данными о регуляции обмена веществ при выключении вегетативных центров, является особенно интересным изучить состояние терморегуляции, связанной с циклом всего обмена сложного организма. Травма, особенно перерезка спинного мозга, каждый раз сопровождалась резким нарушением терморегуляции. Поэтому животные в первые дни сохранялись при помощи грелок. Длительный шок изменял общий обмен веществ, а вместе с ним вызывал и нарушение теплообразования. В этот период функция вазомоторов резко изменялась. Естественно, изменялась и теплорегуляция организма. Но оперированные животные постепенно компенсировали это нарушение. При общей температуре клиники в 10—15° наши собаки, наравне со здоровыми, сохраняли нормальную температуру тела, и у них отмечалась живая игра вазомоторов на холод и тепло. При холоде мы (Попов и Ролле) имели сужение кожных сосудов, при перегревании же сосуды расширялись. Шерсть наших собак иногда покрывалась каплями пота, что отмечали также Гольц и Эвальд.

Игра вазомоторов у наших собак была живая. Мы всегда замечали приспособляемость сердца к новым условиям работы. Открывание и закрывание брюшной полости во время операции, связанное с игрой вазомоторов, постоянно меняло высоту кровяного давления. Это усиление и ослабление работы сердца, как и смена пульсовой волны в отношении ритма, происходили вне непосредственной связи с центральными нервными образованиями и без перемены гуморальных влияний. Степень приспособления со стороны кровеносной системы, конечно, была слабее и имела характер местных приспособлений. Проводя оперативные манипуляции в брюшной полости как на кишечнике, так и на пограничной цепочке, при всех других одинаковых условиях (без надавливания на диафрагму, аорту и т. д.), мы ни разу не имели рефлекторных реакций со стороны сердца. Здесь интересно отметить работу сердца после удаления спинного мозга, когда блуждающие нервы остались единственной связью с центрами. Ласкание собаки, ее поглаживание сопровождались резким учащением сердечного ритма: на фоне 82—84 ударов в минуту мы имели 120—130 ударов. В процессе изучения изменения сахара в крови при болевых раздражениях, наносимых собаке электрическим током от катушки Дю-Буа Реймона, мы невольно выработали у нашей собаки условный рефлекс на стук Вагнеровского молоточка. Когда случайно затрещал молоточек, пульс у нашей собаки с 82—84 замедлился до 64—68.

Дыхание, имея характерный оттенок безвагусного, при перегревании учащалось.

в) Рост и регенерация тканей

У наших собак (что отмечено и Локателли) рост шерсти, линька, рост ногтей и т. п. были ясно выражены. Реакция воспаления, рубцевания и регенерация тканей происходили с поразительной живостью. При тщательном уходе наши собаки не имели ни язв, ни пролежней. У одной собаки случайно была вызвана громадная флегмонозная язва. И, несмотря на разрыв связи с центральной нервной системой, воспалительная реакция и дальнейший процесс заживания язвы проходили очень успешно. Но мы наблюдали у наших собак, лишенных связей с центральной нервной системой, симметрично развивающиеся язвы на конечностях и на туловище. Эти язвы и пролежни у них образовались в результате недостаточного ухода за ними.

г) Скелетная мускулатура

Скелетная мускулатура у наших собак являла ясную картину дегенерации. Хотя мускулатура в основном, конечно, связана с соматической нервной системой, но и вегетативная нервная система играет значительную роль в ее функциональных проявлениях. Полученные нами данные дают указания, что при явлениях дегенерации мускулатуры мы имеем в отношении процессов ассимиляции и диссимиляции ясную картину приближения к состоянию, характерному для мышц в покое.

Таким образом, при разобщении центральных и периферических нервных образований у наших собак были своеобразно компенсированы все вегетативные функци: прием пищи, ее изменение в пищеварительном тракте и передвижение ее к анальному концу, процессы ассимиляции и диссимиляции, а также процессы терморегуляции с игрой вазомоторов и потоотделением, рост и регенерация тканей. Это стремление к восстановлению вегетативных функций наблюдалось не только при удалении спинного мозга и перерезке вагосимпатических пучков, но и при удалении брюшных и сакральных цепочек. Со стороны крови и мочи также налицо были все признаки стремления к равновесию. Это же отмечено в отношении морфологического состава крови (Кулватов), а также взаимоотношения отдельных частей и регуляции реакции среды.

Заключение

Все эти данные, конечно, противоречат установившейся картине непосредственной зависимости регуляции вегетативных функций только от центральной нервной системы. Гольц и Эвальд в своих опытах имели значительные компенсаторные явления при удалении только спинного мозга, но их животные имели мощный путь связи: блуждающий нерв. Последний, будучи связан с центрами, мог значительно изменить свое воздействие на организм и ткани, как это мы видели выше на примере ласки и „условной“ боли. Кэннон же, удаляя пограничную цепочку, тоже полного разобщения между периферией и центрами не достигал. Вегетативные центры спинного мозга через задние корешки (Кюре) могли брать на себя должную компенсацию. У наших же животных удалялся спинной мозг с его вегетативными центрами и перерезались блуждающие нервы. Можно предполагать, что у наших животных и основные эндокринные железы были лишены связи с центрами. Поэтому, если у собак Гольца и Эваль-

да, а также Кэннона имелись пути связи периферии с центрами, то при нашей методике эта непосредственная связь разрывалась. Все же мы имели у наших животных ясную картину стремления к восстановлению вегетативных функций. Чем же это объяснить?

У наших животных регуляцию вегетативных функций мы должны прежде всего объяснить наличием периферических нервных образований, типа Догеля, Бэтэ, формы Мейснеровских и Ауэрбаховских сплетений, которые, как показали морфологические исследования (Лаврентьев), не подвергались в наших опытах изменениям. После разобщения с центральной нервной системой, периферические нервные образования должны, как это отмечено мною в теоретической части, проявить не только свою активность, но и особую приспособляемость к работе. Мы не можем отрицать участия гуморального фактора, что достаточно ясно подчеркнуто нами при анализе эксперимента (ацидоз). Здесь мы имеем большую возможность подтвердить значение взаимной корреляции эндокринной системы. Но мы с большой достоверностью подчеркиваем, что компенсаторную роль в наших опытах прежде всего должны были взять именно периферические нервные образования совместно с другими регулирующими факторами.

Что центральная нервная система выключена, мы ясно видим при помощи реакций организма на морфий, атропин и адреналин.

ТАБЛИЦА 6

Влияние морфия и атропина

Морфий			Атропин		
Время	Пульс	Реакция	Время	Пульс	Реакция
		„Мурза" до операции			
11.00	82		10.35	82	
11.05	82		10.40	82	
Впрыснут 1 *см*³ 1% морфия			Впрыснут атроп. 1 *см*³ 1 : 1000		
11.00	120	Рвота, слюнотечение	10.43	108	
11.15	72		10.45	152	
11.20	60		10.50	160	
11.25	48		10.55	164	
11.30	44		—	—	
„Мурза" после удаления спинного мозга и перерезки вагосимпатического пучка					
11.50	100		12.00	100	
11.55			Впрыснут 1 *см*³ атропин 1 : 1000		
Впрыснут 1 *см*³ 1% морфия			12.05	100	
11.00	100	Облизывается, рвотные движения	12.00	100	
11.05	100		12.15	100	Резкое беспокойство, сухость во рту, рвотные движения
11.10	100		12.20	100	
11.15	100		12.25	100	
11.20	100		12.30	100	
11.25	100		12.35	100	
11.30	100		—	—	

ТАБЛИЦА 7

„Белка" после удаления спинного мозга и перерезки вагосимпатических пучков

Адреналин					
Время	Пульс	Общие реакции	Время	Пульс	Общие реакции
9.40	100		10.05	160	
9.45	100		10.10	130	
9.50	100		10.15	140	
Впрыснут адреналин 1 : 1000—1 *см*³		Зрачки расширены	10.20	132	Зрачки расширены
			10.25	120	
9.55	120		10.30	110	
9.57	128		10.35	100	
10.00	144				

При морфии мы имели слюнотечение и рвотные явления, а также явления сна. Со стороны же сердца характерные явления отсутствовали. Сердце работало все время так, как будто в организме морфийного яда не имелось. Также и при атропине, мы имели сухость во рту, расширение зрачков и общее, резко выраженное, характерное возбуждение. Со стороны же ритма сердца мы изменений не наблюдали. Когда же мы вводили нашему животному адреналин, то картина резко изменялась. Мы имели выраженную реакцию со стороны сердца. Пульс становился твердым, отчетливым, при ясном учащении ритма сокращений сердца. Таким образом, при помощи этих ядов мы получили ясное подтверждение изолированности сердца, а, следовательно, и всей периферии наших собак от центральных образований (табл. 6 и 7).

Своим экспериментом мы подтвердили принятую нами в теоретической предпосылке установку о значении нервных образований в регуляции вегетативных функций организма. Предоставленные самостоятельной работе, периферические нервные образования, действительно, выявили ту функцию, которая исторически принадлежит им в сложном аппарате нервной системы и в регулирующих системах организма. Участвуя в регуляции вегетативных функций организма, периферические нервные образования, оторванные от интегрирующих центров, выявили свою автономность, свою местную работу, направленную к обеспечению процессов в тканях и органах с явным стремлением приспособления органов к работе. Они не только не оказались пассивными участниками в регуляции вегетативных функций организма, как их обычно стараются охарактеризовать противники установки Ленгли. В наших опытах эти образования проявили способность к своеобразной самостоятельности, высокой приспособляемости для местной регуляции целого организма. Но эта местная регуляция более упрощена, ограничена и менее стойка, чем регуляция при участии более совершенных механизмов центральных нервных образований. Предел регуляции при участии этих образований ограничен и своеобразен.

Что касается центральных нервных образований, то они, в процессе высшей нервной деятельности, при помощи соответствующих импульсов, посылаемых по нервным связям, изменяют работу периферических нервных образований. Они „тончайшим образом" приспособляют функции периферических образований для обеспечения запросов животного организма. Поэтому отношение центральной нервной системы к пери-

ферическим нервным образованиям необходимо рассматривать в том направлении, какое дано И. П. Павловым, а также Гаскелом, в отношении сердца еще 50 лет назад.

Отдавая же должное периферическим нервным образованиям, мы должны отметить, что импульсы положительного и отрицательного характера, постоянно идущие из центра, тонизируют деятельность периферических нервых образований, регулирующих в основном вегетативные функции всех тканей организма. Частичное нарушение этих связей в организме должно повлечь за собой нарушение процессов жизнедеятельности в тканях и органах, иннервируемых ими. Этим возможно объяснить нарушение основых функций ткани, явления миотрофий, дистрофий, изъязвлений и т. п. В этом нарушении связей мы можем усматривать организующую роль нервной системы в патологии.

Выводы

1. В нервной регуляции вегетативных функций организма участвуют не только центральные, но и периферические нервные образования. Участвуя в управлении организмом, периферические нервные образования являются аппаратом местной регуляции, обладающим непосредственной своеобразной способностью приспособления к потребностям вегетативных функций организма. Центральные нервные образования только изменяют функцию местного аппарата.

2. Патологические явления в вегетативных функциях организма прежде всего необходимо объяснить нарушением взаимоотношения между центральными и периферическими образованиями, непосредственным следствием которого является нарушение процессов обмена, а вместе с этим и основных функций ткани.

3. Травма нервной ткани вызывает нарушение регуляции вегетативных функций организма с изменением реакции тканевой среды. При этом изменяются основные функциональные явления в тканях, чем обусловливается сложный симптомокомплекс болезненных явлений, явления травматического шока, комы и т. п.

Поступило в редакцию
5 июля 1933 года

ЛИТЕРАТУРА

1. Langley. Ergebn. d. Physiol. Bd. 11, Ab. S. 818, 19 — 2. Goltz u. Ewald. Pflüg. Arch. Bd. 63, 1896, — 3. Friedental Архив биологич. наук, т. XI — приложение, 1904 г. — 4. Schiff. Цит. по Кэннону (6). — 5. Павлов И. П. Двадцатилетний опыт. 1924. — 6. Кэннон В. Физиология эмоций, изд. „Прибой", 1927 г. — 7. Carlson. Цит. по Аничкову. (8). — 8. Anitschkow. Zeitschr. f. d. ges. exp. Mediz. Bd. 42, 1924. — 9. Krohl u. Isenschid. Arch. f. exp. Pathol. u Pharm. Bd. 70 — 10. Locatelli. Arch ital. d. Biol. 74, 1924. — 11. Kuré. Z. f. d. ges. exp. Mediz. Bd. 28.

ZUSTAND DER VEGETATIVEN FUNKTIONEN BEI DER TRENNUNG DER ZENTRALEN UND PERIPHERISCHEN NERVENBILDUNGEN

Von *N. F. Popow*

Aus dem Institut der Höheren Nerventätigkeit. Moskau (Direktor — N. I. Propper)

1. An der Nervenregulation der vegetativen Funktionen des Organismus beteiligen sich nicht nur die zentralen, sondern auch die peripherischen Nervenbildungen. Dank der Beteiligung an der Direktion des Organismus

sind die peripherischen Nervenbildungen ein Apparat der örtlichen Regulation, welcher eine eigenartige Anpassungsfähigkeit an die Bedürfnisse der vegetativen Funktionen des Organismus aufweist. Die zentralen Nervenbildungen verändern nur die Funktion des lokalen Apparates.

2. Die pathologischen Erscheinungen in den vegetativen Funktionen des Organismus müssen vor allem durch die Störungen des gegenseitigen Verhältnisses zwischen den zentralen und peripherischen Bildungen erklärt werden, dessen unmittelbare Folge die Störung der Stoffwechselprozesse, und gleichzeitig auch der Hauptfunktionen des Gewebes ist.

5. Das Trauma des Nervengewebes ruft eine Störung der Regulation der vegetativen Funktionen des Organismus hervor, mit einer Veränderung der Reaktion des Gewebemediums. Dabei verändern sich die funktionellen Haupterscheinungen in den Geweben wodurch der komplizierte Symptomenkomplex der pathologischen Erscheinungen, (traumatischer Schock, Coma u. drgl.) bedingt wird.

РОЛЬ ВРЕМЕННОГО ХОЛОДОВОГО ВЫКЛЮЧЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ УЧАСТКОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ИЗУЧЕНИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО МЕХАНИЗМА СУДОРОЖНОГО ПРИСТУПА

Н. И. Проппер

(Московский филиал ВИЭМ)

Начав изучение нервного механизма судорожного припадка на животных еще в 1929 г. (сначала совместно с д-ром Фидельгольц), мы продолжаем это изучение в настоящее время с применением метода временного холодового выключения. Первый этап нашей работы состоял в изучении отдельных фаз эпилептического приступа на серии собак. В качестве метода вызывания эпилептического приступа нами было применено электрическое раздражение коры посредством замыкания собаки в цепь городского электрического тока: один электрод помещался по средней линии нижней губы (пеан), а второй электрод (игла) вкалывался под кожу в область заднего затылочного бугра. Замыканием ключа Гельмгольца мы пропускали ток через кору в течение одной-двух секунд, в результате чего мы получали классический эпилептический припадок со всеми его фазами. Время пропускания тока можно строго дозировать включением в цепь измерительного прибора, в частности маятникового хронаксиметра. Силу тока можно также точно дозировать путем включения в цепь измерительных приборов.

Преимущество этой методики перед всеми другими, при помощи которых вызывался эпилептический припадок другими авторами, само собою очевидно. Уже только одно то, что в течение дня на одном и том же животном мы могли получить до 10 эпилептических припадков, чередуя дачу электрического раздражения с интервалами в 20—25 минут, говорит за удобство этой методики. Эта методика позволяет также на одном и том же животном, в течение значительного времени, получать целую серию эпилептических припадков. У нас были случаи, когда на одном животном мы получали до 100 эпилептических припадков, причем характер припадков резко не изменялся, а были изменения со стороны общего поведения собаки в сторону нарастания тупости.

В отличие от методики, употреблявшейся в свое время проф. А. Д. Сперанским — замораживания коры мозга, — в отличие от всех методик с абсентом и другими ядами, эта методика позволяет нам вести длительное динамическое наблюдение без риска потерять животное при первом же эпилептическом припадке.

В первой фазе нашей работы было установлено как с помощью кимографической записи, так и кинематографической съемки, что в результате электрораздражения коры мы получаем эпилептический

припадок, состоящий в основном из трех, строго очерченных фаз: а) тонической фазы, б) клонической фазы и в) локомоторной фазы. Вслед за этими фазами наступает беспорядочный бег, общее двигательное возбуждение, и затем собака постепенно приходит в нормальное состояние. Длительность всего припадка равна 5—8 минутам.

Второй этап нашей работы состоял в исследовании эпилептического припадка на животных (оперированных проф. Н. Ф. Поповым и нами лично) с удаленными различными отделами нервной системы, как-то: одного полушария головного мозга, шейных симпатических узлов, боковой симпатической цепочки, спинного мозга по методу проф. Н. Ф. Попова, двухстороннего удаления двигательных зон коры, половинного удаления мозжечка, полного удаления мозжечка и т. п., причем эти же собаки исследовались в нормальном состоянии до оперативного вмешательства, а затем эпилептический припадок наблюдался после оперативного вмешательства. Исходя из того, что всякое оперативное вмешательство является травмой для всей нервной системы, невозможно строго гарантировать точность зависимости нарушенной функции от удаленного участка, в частности, при удалении коры не гарантируется полное сохранение подкорковых ганглиев. Наконец имеет место нарастание компенсаторных механизмов, с течением времени меняющих самый характер и продолжительность фаз эпилептического припадка. Все это вместе взятое не делает экстирпационную методику безупречной в изучении фаз эпилептического припадка.

Результаты работы первого этапа публикуются в журнале „Советская невропатология, психиатрия и психогигиена“ № 1—2 за 1934 г., а результаты работ второго этапа должны составить предмет отдельной статьи.

В настоящее время мы приступили к 3-му этапу наших работ, а именно, к изучению фаз эпилепсии при временном холодовом выключении участков нервной системы по методике Тренделенбурга, видоизмененной А. А. Ющенко. Эта методика имеет значительные преимущества перед экстирпационной, так как мы добиваемся временного выключения отдельных участков коры и на фоне этого временного выключения получаем тем же методом электрического раздражения эпилептический припадок и можем наблюдать, как меняются его фазы вне временного холодового выключения, на фоне его и по мере его устранения. Такое наблюдение над животными дает нам возможность более или менее точно связать те или иные изменения в фазах эпилептического припадка с той или другой функцией определенной части нервной системы. Животные, у которых в нормальном состоянии произведено исследование фаз эпилептического припадка с кимографической записью дыхания и движений задних конечностей, потом подвергаются операции с вставлением серебряной трубочки в области правой или левой двигательной зоны коры, а через несколько недель у этих животных производится вызывание серии эпилептических припадков, чтобы выяснить, в какой мере и как влияет находящаяся в области двигательной зоны коры серебряная трубочка на изменение отдельных фаз эпилептического припадка. После этого выяснения, когда мы убеждаемся, что резких изменений в очередности и продолжительности фаз по сравнению с тем, что было до наложения трубочки, мы не имеем, мы ставим опыт с холодовым выключением, и на фоне его наблюдаем эпилептический припадок.

Собака укрепляется на специальном станке, позволяющем свободное движение задних конечностей. Над коленным суставом задних конечностей укрепляются шины

Петропавловского, которые дают возможность регистрировать движения коленного сустава. Над грудной клеткой, как обычно, укреплен баллон пнеймографа. Собака включена в электроцепь. Трубочка соединена посредством резиновых трубок с сосудом, помещенным на уровне 1 *м* над головой собаки. В сосуд наливается спирт, охлажденный до температуры — 5°, иногда и больше, но не больше — 10°. Эта охлажденная жидкость пропускается по резиновой трубке в одну часть трубочки и выходит через резиновую трубку другой части трубочки, омывая через трубочку соответствующую часть нервной системы, благодаря чему и достигается временное холодовое выключение одной из двигательных зон коры, той, над которой помещена серебряная трубочка.

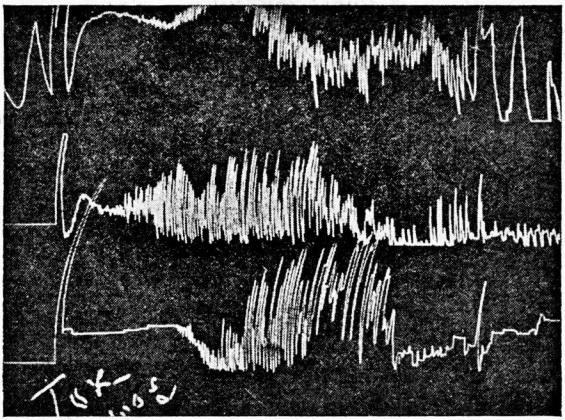


Рис. 1.

Серия собак, проведенная по такому методу с последующим морфологическим контролем (морфологический контроль проведен д-ром И. И. Р а м п а н), показала нам, что резких морфологических изменений типа соединительнотканного тяжа под трубочкой не наблюдается. Поэтому эпилептические припадки не могут вызываться самостоятельно только от одного нахождения трубочки, и в том случае, если операция произведена удачно, без повреждения в момент операции самой двигательной области коры и без сильного давления на кору трубочки, мы никогда не имеем самопроизвольного выявления эпилептического припадка без электрического раздражения. Следует, однако, сказать, что уже одно нахождение трубочки над двигательной областью коры ведет к неодинаковому выявлению фаз эпилептического припадка. Так, напр., у собаки „Джим“ вне временного холодового выключения запись эпилептического припадка показывает нам, что начало клонической фазы в левых нижних конечностях несколько запаздывает в сравнении с началом той же фазы правой конечности, как это видно на рис. 1. Более того, тоническая фаза слева удлинена по сравнению с тонической фазой справа. Что же касается локомоторной фазы, то она идентична, как равно и в последующих движениях за локомоторной фазой нельзя отметить какой-либо резкой разницы. Трубочка, наложенная на правую двигательную зону у собаки, сама по себе без временного холодового выключения влияет на характер фаз и их длительность в эпилептическом припадке. Приведем одну из таблиц опыта с „Джимом“:

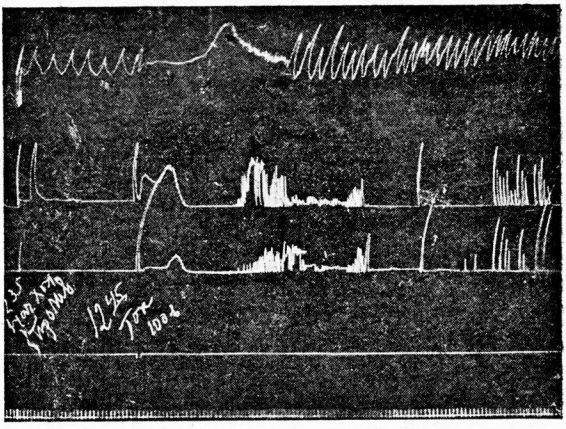


Рис. 2.

Протокол от 13 ноября 1933 г.

Время	Раздражение	Реакция
11.30	Ток 110 вольт	Эпилептический припадок в течение 5 минут с более или менее симметричным выявлением основных фаз. Отмечается большая длительность тонической фазы слева и более позднее наступление клонической фазы с той же стороны.
11.55	Ток 110 вольт	Продолжительность припадка 5 минут. Характер припадка тот же самый.
12.20	Ток 110 вольт	Продолжительность та же и характер тот же.
12.35	Начато охлаждение t°—3° C	
12.45	Ток 110 вольт	Продолжительность припадка 6 минут. Отмечается более выраженная тоническая фаза справа, клоническая фаза тоже более выявлена справа. Локомоторная фаза имеется с двух сторон, но более выражена справа. Последующие движения при рефлекторном раздражении коленных сухожилий к концу припадка дают сокращения одинаковой силы (рис. 2).
13.10	Ток 110 вольт	Продолжительность припадка 5 минут; характер припадка такой же, как в первых трех случаях.
13.31	Повторное охлаждение той же температуры.	
13.35	Ток 110 вольт	Продолжительность припадка 6 минут. Характер припадка резко изменен, а именно: справа, как обычно, тоническая фаза сменилась клонической, и, наконец, наступила обычная локомоторная фаза. Слева тоническая фаза началась более сильным тоническим сокращением. Кривая подъема больше и длительность тонической фазы более продолжительна, чем справа. В частности, в тот момент, когда тоническая фаза сменилась клонической, слева эта фаза почти не выявлена, если не считать незначительных одного-двух подергиваний, сменившихся затем тонической фазой, более продолжительной, чем это имеет место справа. Локомоторная фаза слева почти не выявлена, если не считать очень небольших и не совсем ритмических сокращений. К концу припадка вызывание сухожильных рефлексов дает одинаковой силы ответ как справа, так и слева (рис. 3).
14 час.	Ток 110 вольт	Продолжительность припадка 5 минут, характер припадка такой же, как и до момента временного холодового выключения.

Из этих данных мы видим, что первое холодовое выключение хотя и дало определенный эффект в смысле изменения фаз эпилептического припадка справа и слева, однако изменения эти были не столь очерчены, и лишь повторное холодовое выключение, когда температура была в эксперименте сохранена на более низком уровне, получился

очень резкий эффект изменения фаз эпилептического припадка, на фоне временного холодового выключения правой двигательной зоны коры.

Анализ полученных данных показывает, что клоническая фаза зависит от двигательной зоны коры, и устранение ее ведет к выпадению клонической фазы, а отсутствие клонической фазы лишает возможности развиваться локомоторной фазе, и поэтому весь эпилептический припадок заканчивается одной тонической фазой. Тоническая фаза, как это явствует из наших наблюдений, в основном зависит от подкорки, и в том случае, когда длительно устраняется действие двигательной зоны коры, выявляется только функция подкорки в виде тонической фазы.

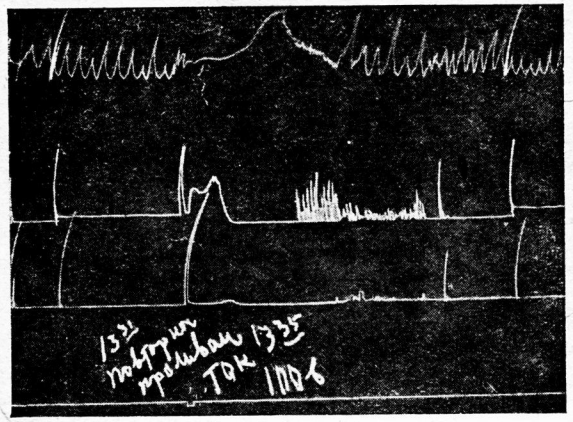


Рис. 3.

Следовательно, методика временного холодового выключения, разрабатываемая в настоящее время сотрудниками московского филиала ВИЭМ, применительно к изучению патофизиологии органов чувств, имеет большое значение для изучения физиологии механизма судорожного приступа, ибо при помощи этой методики, в отличие от экстирпационной, мы имеем возможность более точной диференцировки зависимости фаз эпилептического припадка от того или иного отдела нервной системы.

Поступило в редакцию
22 февраля 1934 г.

ВРЕМЕННОЕ ВЫКЛЮЧЕНИЕ НА КОРЕ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ

Г. Г. Куватов, С. А. Харитонов и *А. А. Ющенко.*

Из физиологического отделения (зав. — А. А. Ющенко) отдела физиологии и патологии органов чувств московского филиала ВИЭМ

Целостный характер деятельности центральной нервной системы, получивший в настоящее время широкое признание, за последние годы дополняется необходимостью принятия целостного характера деятельности всей, в том числе и периферической, нервной системы.

Исследования А. Д. Сперанского в области пато-физиологии представили в этом отношении ряд данных, имеющих интерес и для физиологии. Понятно, что доказанный синтетический характер деятельности нервной системы не исключает необходимости еще более широкого синтеза, включающего и гуморальные факторы регуляции. На необходимости такого широкого синтеза с особой настойчивостью в СССР настаивает И. П. Разенков. Синтез, естественно, не противопоставляется нами анализу, так как эти процессы едины, и в этом отношении особенно ценны внешне по преимуществу аналитические, а по существу носящие синтетический характер исследования Л. А. Орбели, тридцатилетие научной деятельности которого отмечается этим номером журнала.

Наряду с выяснением целостного характера деятельности нервной системы и связанных с этой деятельностью компенсаций и приспособлений (Вейсс — Weiss, Детуиллер, — Detwiller, Лаврентьев, Анохин и т. д.) представляет интерес выяснение того, каким образом, в частности, в смысле временных отношений, осуществляются указанные перестройки в деятельности нервной системы.

Получить на поставленные вопросы ответ помощью классических методик физиологии (выключение и раздражение), методик за последние годы достигших высоких степеней совершенства [напр., Ренсон — Ranson (8), Гесс — Hess (7)], мы не можем.

В частности, экстирпация на центральной нервной системе дает нам возможность получать картину или по преимуществу начальных (Броун-Секар, Леб) или резидуальных (Мунк, Павлов) явлений. Каким образом, через какой период времени, на счет каких систем замещается утраченная функция, экстирпация или даже последовательные экстирпации прямо ответить не могут, благодаря сложному характеру шоков (хирургического и мозгового).

Холодовая методика Тренделенбурга дала возможность производить временные локальные выключения на центральной нервной системе. Тренделенбург для своих первых опытов с охлаждением спинного мозга пользовался кишкой морской свинки. Для аналогичных опытов на коре он пользовался каучуковой капсулой с резино-

вой мембраной. Капсула привинчивалась специальными винтиками к кости черепной коробки. Охлаждающие приборы укреплялись, как правило, над твердой мозговой оболочкой. Свой метод холодового выключения Тренделенбург рассматривает как дополнение, а не как полную замену до сих пор применявшихся методов обычного оперативного вмешательства.

К положительным сторонам вышеуказанной методики относится то, что выключение дает то же физиологическое действие, что и перерезка, но без раздражающего действия и что выключение носит временный переходящий характер. Так, Тренделенбург (Trendelenburg) (6) в одной из своих статей прямо пишет: „исходя из опытов, которые ставились на периферических нервах теплокровных посредством временного холодового выключения без раздражения, я с давних пор занят мыслями добиться временного проходящего выключения путем систематического применения охлаждения некоторых частей центральной нервной системы." В результате ему удалось, преодолев ряд технических трудностей, в опыте на спинном мозгу кролика, в течение двух часов последовательно 18 раз прерывать проводимость с последующим восстановлением ее.

Применяя холод ($t° — 0°$) на коре у собаки, Тренделенбург уже через полминуты получал характерное выпадение функций. В других опытах, при охлаждении моторной области коры у обезьяны, он отмечал, что рука контралатеральной стороны сгибалась и принимала моноплегическое положение. Все эти явления при правильном проведении опыта через определенное время проходили, применяемое согревание ускоряло восстановление.

На ряду с отмеченными положительными сторонами методика Тренделенбурга, по признанию самого автора, имеет еще ряд существенных недостатков, а именно: нет критерия — насколько распространяется выключение в глубину, как велико образование отложений на твердой мозговой оболочке под резиновой мембраной, отложений, существенно снижающих эффект охлаждения и т. д. Поскольку наблюдения производились в условиях острого эксперимента, как это видно из описания самого автора, подопытные животные (собаки) находились еще под довольно сильным действием наркоза и операционного шока.

Л. А. Орбели и А. Д. Сперанский применяли временное выключение на коре в субхронических условиях. Их данные не опубликованы.

В свое время Монаковым (Monakow) было указано на ограниченность возможностей, представляемых методикой Тренделенбурга. Ценные эксперименты Тренделенбурга ограничивались в своих возможностях не столько методическими дефектами, сколько неправильными методологическими установками автора.

Как сам Тренделенбург, так и авторы, привлекающие его данные для выяснения законов деятельности центральной нервной системы (Грехем-Броун), недостаточно учитывали целостный характер работы центральной нервной системы и в частности значение диасхиза, который при холодовом выключении, в отличие от шока, не устраняется. Мы, в наших опытах, с самого начала экспериментов на коре считаемся с синтетическим, динамическим характером деятельности центральной нервной системы в целом. Подобная установка не исключает возможности накоплять и аналитический материал; она, однако, предохраняет от упрощенного толкования полученных фактов. Как будет видно ниже, эффект, напр., выключения на коре зависит

не только от того, какой участок мы выключаем (здесь наши данные в значительной мере аналогичны данным прежних авторов), но и от того, через какой срок (измеряемый в минутах) после начала выключения мы испытываем деятельность центральной нервной системы.

В одной из предыдущих работ [Ющенко и Пупко (4)] уже были описаны общие приемы, необходимые для получения хронических животных, служащих для временных выключений на центральной нервной системе. Здесь мы лишь опишем устройство различных приборов, применяющихся нами для выключений, главным образом, на больших полушариях, и добавим то новое, что потребовалось ввести в нашу технику по сравнении с операциями на спинном мозгу. Для временных выключений на больших полушариях мы применили прежде всего изображенные на рис. 1 под цифрами 1, 2, 3 тонкостенные, серебряные капсулы различных размеров и форм. Как видно из рисунка, прилегающая к мозгу стенка капсул делается слегка вогнутой, для более плотного прилегания к выпуклой поверхности. В тех капсулах, у которых выводные трубки ставятся близко одна от другой (что дает ряд преимуществ при операции), внутри капсулы делается специальная перегородка, обеспечивающая равномерную циркуляцию охлаждающей жидкости в приборе.

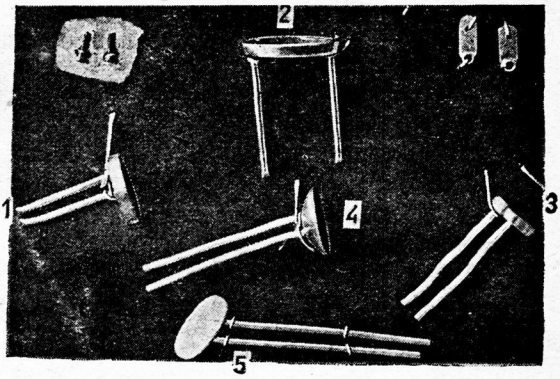


Рис. 1.

Уже в процессе работы выяснилось, что при описанной форме охлаждающих приборов очень часто получаются повреждения мозга. Мы вводим наши капсулы под твердую оболочку, что дает ряд преимуществ по сравнению с супрадуральным введением. Твердая мозговая оболочка зашивается не туго над введенным прибором, так как стягивание краев, естественно, повело бы к давлению на мозг. Уже через 2—3 недели после операции дефект durae заполняется плотным рубцом. Нетрудно видеть, что при наличии хотя бы и небольших вертикальных стенок капсулы, вокруг нее, между мозгом, твердой мозговой оболочкой и боковой гранью капсулы остается трехгранное пространство, в которое легко происходит выпячивание мозгового вещества. Это выпячивание исключается при применении капсулы без вертикальных стенок (рис. 1, под цифрой 4). Для выключений на плоской, внутренней стороне полушарий применяются капсулы указанного на рис. 1 под цифрой 5 образца. На серебряные трубки, идущие от капсулы, надеты пластинки с муфтами, снабженными прорезью (рис. 1, справа наверху). Пластинки легко передвигаются и вращаются по трубкам, что дает возможность повернуть их после введения в любом направлении. Затем они закрепляются на трубке путем легкого (чтобы не зажать просвет трубки) сдавливания костными щипцами. В стандартных операциях пластинки припаиваются к трубкам. Пластинки прикрепляются к кости винтами (рис. 1, слева наверху). В виду сложности приготовления специальных винтов (посеребренных или никеллированных, так как голые стальные не годятся), их можно заменять тонкой (0,2—0,3 *мм*) серебряной проволокой.

Для перегораживаний на коре нами применяются трубки различной формы, согнутые соответствующим образом в зависимости от избранного участка мозга. Укрепление их производится таким же образом, как и капсул.

Данные, полученные нами помощью видоизмененной методики Тренделенбурга, опубликованы и публикуются в специальных работах 1, 2, 3, 5. Методика применена нами также и на периферической нервной системе.

В этой работе мы ограничиваемся только приведением фактов, показывающих возможность применения методики в действительно хроническом эксперименте и пригодности ее для выяснения вопросов, поставленных нами в начале сообщения.

В совместной работе Г. Г. Куватова, Н. И. Проппера, И. И. Рампана и А. А. Ющенко (1), методика была применена при изучении экспериментальной эпилепсии, вызванной раздражением коры электрическим током.

Уже в первых экспериментах мы встретились с необходимостью большой „выбраковки" оперированных животных. Однако, при известной тщательности и навыке в проведении операции, само наложение прибора для охлаждения и длительное его пребывание под твердой мозговой оболочкой может не сказываться на нормальной функции мозга.

	Величина хронаксии	
	Экстензоры	Флексоры
Правая конечность	0,31	0,26
Левая конечность	0,29	0,26

Примером использования подобных животных могут служить опыты А. П. Жукова и С. А. Харитонова, которыми методика временного выключения коры была применена при изучении вопроса о зависимой хронаксии мышц (chronaxie subordinaire). У собаки был наложен прибор для охлаждения на левую двигательную область коры (операция Г. Г. Куватова). Контрольные опыты показали, что хронаксия одноименных групп мышц правой и левой задних конечностей значительно не отличается между собой (табл. 1).

При охлаждении коры соотношения эти изменяются. Наблюдаются также и фазовые изменения величины хронаксии на противоположной охлаждению стороне. Анализ данных этих опытов служит предметом специальной работы. В другом случае прибор для охлаждения был наложен на верхнюю поверхность мозолистого тела (операция и опыты С. А. Харитонова). Несмотря на сложность операции животное довольно скоро оправилось и уже более полугода находится под специальным наблюдением. Каких-либо расстройств в двигательной сфере и в поведении животного не отмечается. Для выяснения более тонких отношений в нервной деятельности животного был поставлен ряд опытов по образованию условных двигательных рефлексов на звуковые и кожно-механические раздражители при подкреплении их электрическим током. Оборонительный условный рефлекс появился на 4-м сочетании и довольно скоро стал носить локальный характер в виде сгибания — отдергивания конечности. Более сложная форма рефлекса, перекрестный условный рефлекс, когда тактильное раздражение наносилось на одной конечности и безусловное раздражение (электрический ток) на другой, выработался на 6—7 сочетании.

Нетрудно видеть, что уже первые эксперименты на коре, эксперименты, направленные к выяснению крайне подвижных процессов,

зависящих от ряда фактов, показали, перед какой трудной задачей (и не только в смысле технического получения животных, которое очень „трудоемко") мы стоим, какой большой период накопления материала должен быть пройден, прежде чем можно будет дать не только обобщение, но даже и рабочие выводы.

Правда, попытки проникнуть в анализ крайне лябильных патологических процессов в центральной нервной системе, попытка в частности проследить во времени процесс диасхиза в наших опытах облегчаются тем, что, в отличие от Тренделенбурга, мы работаем в условиях хронического эксперимента.

Заключение

1. Описана методика временного холодового выключения на коре больших полушарий в условиях хронического эксперимента.

2. Приведены примеры применения этой методики при изучении сложных нервных процессов (экспериментальная эпилепсия) и описано влияние коры на зависимую хронаксию.

Поступило в редакцию
20 февраля 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1) Куватов Г. Г., Проппер Н. И., Рампан И. И. и Ющенко А. А. Печатается в сборнике в честь 25-летия научн. деят. проф. Геймановича. — 2) Раева Н. В. и Раппопорт Е. Я. (см. этот № журнала). — 3) Ющенко А. А. Советская невропатология, психиатрия и психогигиена. 1933. № 5. — 4) Ющенко А. А. и Пупко Л. К. Труды ВИЭМ 1933 (печатается). — 5) Ющенко А. А., Пупко Л. К., Ролле С. Д. Архив биологических наук. 1933 (печатается). — 6) Trendelenburg W. Pflüg Archiv. B. 133 (1910]. — 7) Hess. Beiträge zur Physiologie des Hirnstammes; Leipzig. 1932. Цит. по Rona's Berichte. B. 68, S. 539. 1932. — 8) Ranson. Journ. of compar. neurology. Vol. 55. № 1. 1932.

TEMPORÄRE AUSSCHALTUNG AN DER RINDE DER GROSSEN HIRNHEMISPHÄREN

Von *S. A. Charitonow*, *A. A. Juschtschenko* und *G. G. Kuvatow*

Aus der Abteilung für Physiologie und Pathologie der Sinnesorgane der Moskauer Sektion des Instituts für Experimentelle Medizin

Die Verfasser beschreiben die Methodik der temporären Kälteausschaltung an der Rinde der grossen Hirnhemisphären unter den Bedingungen des chronischen Experiments und geben Beispiele der Anwendung dieser Methodik bei der Untersuchung von komplizierten Nervenprozessen (experimentelle Epilepsie) und der Wirkung der Hirnrinde auf die abhängige Chronaxie.

ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ПУТИ В МОТОРИКЕ

Сообщение 3

Значение задних столбов в условно-рефлекторных связях

Н. В. Раева и *Е. Я. Раппопорт*

Из физиологического отделения (зав. — А. А. Ющенко) отдела физиологии и патологии органов чувств московского филиала ВИЭМ

Вопрос значения центростремительных импульсов в моторике за последние годы проходит стадию значительной детализации.

Данная работа ставит перед собой задачу выяснения роли задних столбов в образовании и осуществлении условных двигательных рефлексов. Значение целости центростремительных путей, или хотя бы части этих путей, в осуществлении нормальной локомоции и координации движений вообще — в настоящее время не может ставиться под сомнение.

Для уяснения роли задних столбов в анатомо-физиологическом механизме условных двигательных рефлексов Протопоповым (4) и его лабораторией (Аптер, Попов) был предпринят ряд экспериментов на животных и людях с нарушением нормальной проводимости задних столбов. Аптер (1), экспериментируя на собаках, разрушал у них задние столбы на одной стороне спинного мозга. Поповым (3) произведен ряд наблюдений над больными людьми, страдающими tabes dorsalis. В работе Аптера у собак вырабатывался двигательный условный рефлекс задней конечности на звук (безусловный раздражитель — электрический ток). Затем производилась перерезка задних столбов на раздражаемой стороне на уровне 9—10 грудного позвонка. Одноименная с перерезкой сторона давала двигательную реакцию только на применение электрического тока, а двигательный условный рефлекс на звук исчезал и не мог быть выработан вновь. Обычно, на противоположной стороне, развивался компенсаторный условный рефлекс. Попову в лаборатории Протопопова, на человеческом патологическом материале (tabes dorsalis), при расстройстве мышечного чувства, также не удавалось выработать двигательных условных рефлексов на звук ни на верхних, ни на нижних конечностях. Продолжительность опытов Попова была незначительна и окончательных выводов он делать не решается (личное сообщение). Протопопов, на основании опытов Аптера и Попова делает следующий вывод: „Этот факт имеет большое значение для уяснения анатомофизиологического механизма условных двигательных рефлексов. Он показывает нам, что для образования условного двигательного рефлекса не только необходима ассоциативная связь звукового раздражения с электрокожным раздражением, но и с теми проприоцептивными суставно-мышечными центростремительными импульсами, которые возникают в процессе уже самого движения. Эти последние раздражения, очевидно, воспринимаются в коре мозга соответствующими рецепторными центрами, и возбуждение последних связывается в одно целое с возбуждением слухового центра и кожного. Таким образом, корковую часть условного двигательного рефлекса надо представить, как сложную констеляцию центров, в состав которой входят слуховые, кожные, суставно-мышечные и моторные центры, ассоциативно объединенные в один динамический сенсо-моторный механизм. Разрушение тех или других частей этого механизма приводит к исчезанию условных рефлексов".

А. А. Ющенко было предложено авторам настоящей работы провести проверку экспериментальных данных вышеуказанных авторов, применением одно- и двусторонней перерезки задних столбов и холодового выключения задних столбов методикой Тренделенбурга, видоизмененной А. А. Ющенко и Л. К. Пупко (6) для условий хронического эксперимента.

Значение сохранности восходящих путей для осуществления условного рефлекса подверглось изучению Лэнгом и Олмстадом (Lang a. Olmstad, 9). Они перерезали противоположную к раздражаемой конечности половину спинного мозга, прерывая этим пути болевой чувствительности. После такой операции выработанный условный рефлекс исчезал.

Перрейн и Клейн (Parrin a. Klein, 11) используют данные Лэнга и Олмстада для выводов, согласно которым господствующие представления о механизме замыкания дуги условного рефлекса в коре головного мозга не соответствуют действительности, и что, не только для образования, но и для осуществления условного рефлекса, необходима сохранность всей рефлекторной дуги. Такие выводы противоречат представлениям, базирующимся на плодотворной, с точки зрения возможностей глубокой аналитической работы, невронной теории, в частности, они противоречат классическим представлениям о схеме условного рефлекса. По классической схеме, наличие целости центростремительной ветви безусловного рефлекса, а также проприо- и энтероцептивных раздражений от тех или иных эффекторов для осуществления уже образованного условного рефлекса, представляется необязательным. Возможность осуществления условного рефлекса при нарушении проводимости болевых путей уже показана в лаборатории А. А. Ющенко (7).

А. А. Ющенко (6) удалось видоизменить методику Тренделенбурга (холодовое выключение) для ее применения в хронических экспериментах. При этом выключении животное избавляется от перерезок и разрезов тех или других частей ц. н. с. Методика перерезки является несовершенной (Павлов 2) и вносит большие изменения не только во всю ц. н. с., но и в весь организм [см. Маттеи, Бете — Matthaei (10), Bethe (8)]. Недооценка сложности последствий при перерезках, недоучет их несовершенства и приводит к таким ошибочным толкованиям фактов, какие мы находим у Перрэйна и Клейна. Производя временное холодовое выключение проводящих путей спинного мозга (болевых путей), путем вшивания специальных трубок в спинно-мозговой канал с последующей при их посредств наркотизацией охлаждением болевых путей, А. А. Ющенко (5) показал, что „выработанный на звонок условный рефлекс — поднятие левой задней ноги — сохранился после холодового наркоза правой половины спинного мозга. Контролем достаточной глубины наркоза служило отсутствие эффекта от безусловного раздражения ноги током".

Исходя из этого, мы и приступили к проверке данных Протопопова, Аптера и Попова как путем перерезок задних столбов, так и при помощи новой методики. Перерезку задних столбов мы, естественно, не отождествляем с полным выключением всех проприоцептивных раздражений. Тот факт, что целиком анестезированный член, напр., верхняя конечность обезьяны при перерезке C_{III}—C_{VIII}, не способен к первичным движениям и только вовлекается в движение других конечностей (Шеррингтон — Sherrington), — не оставляет сомнения в необходимости для нормальной иннервации поперечно-полосатой мускулатуры сохранения хотя бы части восходящих (безразлично кожных или глубоких) путей. Невыясненным, однако, остался вопрос, не является ли паралич анестезированного члена следствием предварительной перерезки, благодаря которой ко времени эксперимента в ц. н. с. успевают развиться глубокие изменения. Сравнение данных Лэнга и Олмстеда с данными Ющенко, Пупко, Ролле (7) говорит за необходимость не отождествлять выключение с предварительной перерезкой.

В опытах с перерезками мы вырабатывали у собак обычным способом двигательный условный рефлекс поднятия задней левой ноги на звонок. (Безусловный раздражитель — электрический ток.) После прочного закрепления условного рефлекса производилась перерезка

заднего столба на той же стороне, на уровне IX—X грудного позвонка. Через два-три дня животное обследовалось и условный рефлекс поднятия задней левой ноги сохранялся полностью. Надо указать, что только в тех случаях, когда операция перерезки производилась при минимальном наркозе и отсутствии кровотечения, оперированные собаки не давали послеоперационных парезов и через два-три дня были доступны для экспериментов. (При наличии же кровотечения парезы длились три-четыре недели и дольше).

Приводим данные, полученные на подопытной собаке „Лохмотьке". У „Лохмотьки" был выработан и прочно закреплен условный рефлекс поднятия левой ноги на звонок. Порог возбуждения выраженного поднятия ноги равнялся 10 вольтам. При выработке условного рефлекса подкрепления давались электрическим током от 15 до 25 вольт. 20 мая 1933 г. у „Лохмотьки" были перерезаны задние столбы спинного мозга с левой стороны на уровне IX—X грудного позвонка.

21 мая 1933 г. Состояние удовлетворительное. Бегает, ест хорошо, стоит в станке. При постановке задней левой стопы на тыл возвращает ее в нормальное положение позже, чем правую.

Длительность сохранения в тыльном положении левой и правой задних ног, при постановке их на тыл экспериментаторами:

Левая нога: 4″, 4″, 8″, 2″, 2″, 3″, 3″, 1″, 5″.
среднее: 3,5″
Правая нога: 0,5″, 0,5″, 0,5″, 0,1″, 0,1″, 0,1″, 0,1″, 0,1″, 0,5″
среднее: 0,28″

В опыте, поставленном 28 мая 1933 г., условный рефлекс оказался сохраненным.

В виду сделанных проф. Л. А. Орбели указаний, что односторонняя перерезка задних столбов не исключает возможности проведения по задним столбам, вследствие возможного наличия частичного перекреста путей глубокой чувствительности, мы, чтобы исключить и эту возможность, произвели перерезку задних столбов у той же собаки и с другой стороны, с соблюдением вышеуказанных условий при операции.

8 июня 1933 г. оба задних столба были перерезаны ножницами на уровне IX—X грудного позвонка. Глубина разреза была проверена раздвиганием мозговой раны пинцетом.

9 июня 1933 г. Общее состояние внешне — N. Бегает, ест, сама вскакивает в свою клетку, становясь на задние лапы. При ходьбе все же задние ноги несколько парезированы. Качание всей задней половины корпуса.

11 июня 1933 г. Общее состояние хорошее. Ходит, бегает, становится на задние лапы. Ест хорошо. Возбуждена. T° — 39,5°. Припухлость вокруг шва. Обильное выпадение шерсти [1]. Тонус обеих задних ног близок к норме. При переворачивании лап тылом „Лохмотька" возвращает их обратно. При пощипывании ног отдергивает их, поворачивая голову в соответствующую сторону. Условный рефлекс на поднятие левой задней ноги — сохранен.

После длительного перерыва (с 11 июня по 23 октября 1933 г.) собака опять была взята на опыт (23 октября 1933 г.). Несмотря на перерыв, условный рефлекс проявился с обычной силой. На рис. 1 представлена запись условного рефлекса этого опыта.

Как видно из кривой (рис. 1), „Лохмотька" в течение опыта стояла крайне неспокойно. Нормальные реципрокные отношения между задними конечностями у нее были нарушены. На кривой видно, что при даче безусловного раздражения она сгибает обе ноги.

[1] Выпадение шерсти было остановлено кормлением рыбьим жиром и может быть не связано с операцией.

На другой собаке („Шкалик“) мы предварительно перерезали задний столб слева на уровне IX—X грудного позвонка 27 апреля 1933 г., и 7 июня 1933 г., после репарации, приступили к выработке условного рефлекса.

„Шкалик“ 17 апреля 1933 г.

Перерезан задний столб (левая сторона на уровне IX — X грудного позвонка). После операции на протяжении ряда дней полный парез задних конечностей.

7 мая 1933 г. Отмечаются попытки подьзования задними ногами. При отдельных попытках встать волочит задние ноги.

9 мая 1933 г. Стоит на задних ногах недолго. Расстройство координации задних конечностей. И правую, и левую стопу задних конечностей при ходьбе и вставании часто ставит тылом.

21 мая 1933 г. Общее состояние хорошее. Ходит. Пользуется задними конечностями. Координация не вполне восстановлена. Стоит в станке. Обе задние лапы при стоянии и ходьбе чаще ставит тылом. При искусственной постановке стопы тылом, левую отставляет в таком положении от 1′ до 4′, правую несколько меньше.

2 июня 1933 г. Хорошее общее состояние. Ходит по лестнице. Задние ноги несколько парезированы. В станке стоит спокойно. Порог 17—20 вольт.

7 июня 1933 г. На седьмом сочетании получены первые признаки условного рефлекса. Рефлекс быстро упрочился и к 56-му подкреплению стабилизировался. Так же, как у „Лохмотьки“, и здесь реципрокные отношения нередко были нарушены и сгибание левой ноги нередко сопровождалось не разгибанием, а сгибанием правой.

„Шкалик“ 16 июня 1933 г.

Время	Усл. раздр.	Прод. усл. раздр. (в сек.)	Усл. ответ	Прод. б/усл. раздр. (в сек.)	Сила б/усл. раздр.	Примечание
11 ч. 46	56	5	+	5	20	Визг на ток
11 „ 47	57	5	+	5	20	Визг на звонок
11 „ 50	58	5	+	5	20	„ „ „
11 „ 55	59	5	+	5	20	„ „ „
11 „ 57	60	5	+	5	20	„ „ „

Опыт от 16 апреля представлен на рис. 2.

Как видно из кривой (рис. 2), движение, несмотря на искажение обычного типа (нарушение реципрокности, отсутствие удерживания ноги в согнутом виде — тонический рефлекс по терминологии Д. С. Фурсикова), не является следствием генерализации, а является специально двигательной реакцией левой задней конечности, так как движение обычно начинается с левой задней ноги.

Получить на собаках с нарушением целости задних столбов таким путем тонические сгибания не удается, так как для осуществления длительного удержания кора должна получать непрерывные импульсы с периферии. Нарушение проводимости задних столбов, не ведя к полной анестезии конечности, вызывает (во всяком случае при предварительной перерезке) нарушение нормальной функции головного мозга в смысле способности „тонического“ удержания согнувшейся конечности.

24 октября 1933 г. „Шкалик“ погиб от авитаминоза.

Данные морфологического исследования (произведено И. И. Рампан).

Уровень перерезки: оставшиеся единичные клетки переднего рога имеют резко склеротический вид, резкое разрастание глии, в области задних рогов, особенно слева, на уровне перерезки, имеются полости, распространяющиеся вверх. Задние столбы: рубцовый тяж тянется слева по средней линии до задней поверхности мозга. Этот рубцовый тяж далее переходит на заднюю часть бокового столба левой стороны. Передне-наружная часть заднего столба ($^1/_3$ всего столба) относительно сохранена. В ней имеется лишь пролиферация глии. В области пирамид слева пролиферация глии. На препаратах выше места перерезки имеется слева дегенерация по Шарляху в области заднего столба, преимущественно в его задней части, но рассеянная по всему левому заднему столбу, а также по всей периферии левого бокового столба.

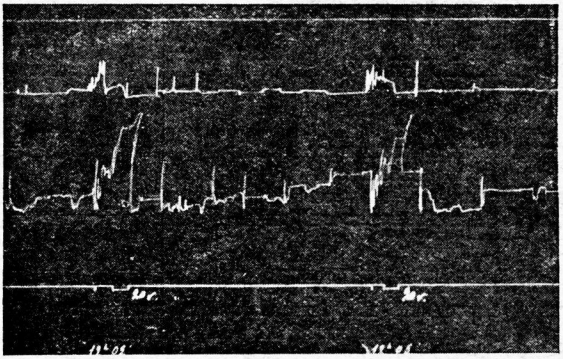


Рис. 1. Первая линия снизу — отметка длительности условного и безусловного раздражений. Условные раздражения — от короткой отметки вниз до сплошной отметки (5″), безусловное раздражение — сплошная отметка (5″). Вторая линия — задняя левая нога. Третья линия — задняя правая нога.

Таким образом, правая половина спинного мозга оказалась совсем не поврежденной. В левой же половине мозга имеется повреждение значительной части заднего, а также бокового столба, особенно его периферии.

Полость в задних рогах.

Как показало морфологическое исследование, у „Шкалика“ задний столб слева был перерезан полностью, в той его части, которая является основным проводником (пучок Голля) путей глубокой чувствительности задних конечностей. Оставшаяся неперерезанной $^1/_3$ передне-наружной части заднего столба (пучок Бурдаха) не является существенной для решаемых нами задач.

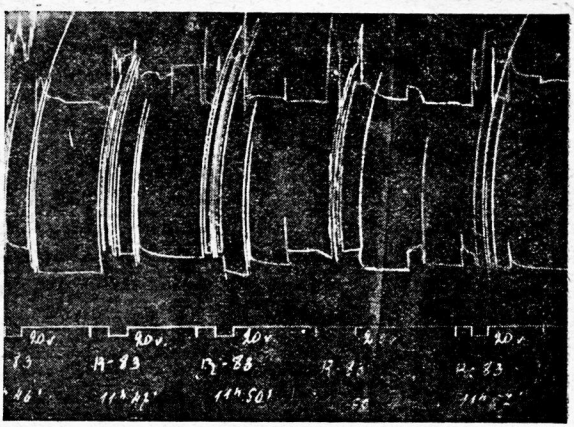


Рис. 2.

На основании нашего экспериментального материала и морфологического контроля, мы можем говорить о сохранении условного рефлекса как при перерезке заднего столба, так и при физиологически контролируемом временном выключении холодовой методикой. Морфологическое исследование мозга „Лохмотьки“ еще не закончено.

Наши данные с перерезками показывают, что выводы Протопопова о невозможности осуществления двигательного условного

рефлекса при нарушении задних столбов ошибочны и основаны, повидимому, на том, что в опытах Аптера значительно повреждались боковые пирамиды, или на том, что он не учитывает коротких (не тонических) условных сокращений. Условный рефлекс после перерезки задних столбов не только сохраняется, но может быть выработан и заново.

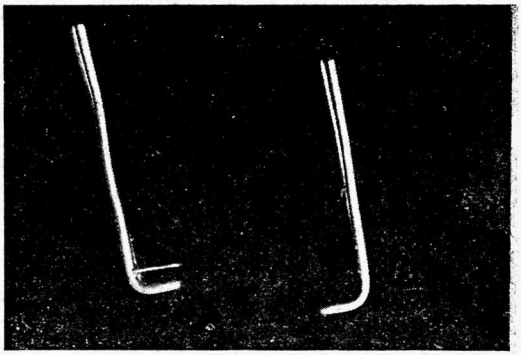


Рис. 3.

В связи с возможностью компенсаций в опытах с перерезками путей, проходящих в задних столбах, мы перешли к экспериментам с временным выключением при помощи холода по методике Ющенко. Собакам, под наркозом, под твердую мозговую оболочку спинного мозга на уровне IX—X грудного позвонка вводилась тонкостенная $^1/_4$ *мм* серебряная трубка с внутренним диаметром в 1 *мм* по форме, изображенной на рис. 3 справа или такая же трубка с дополни-

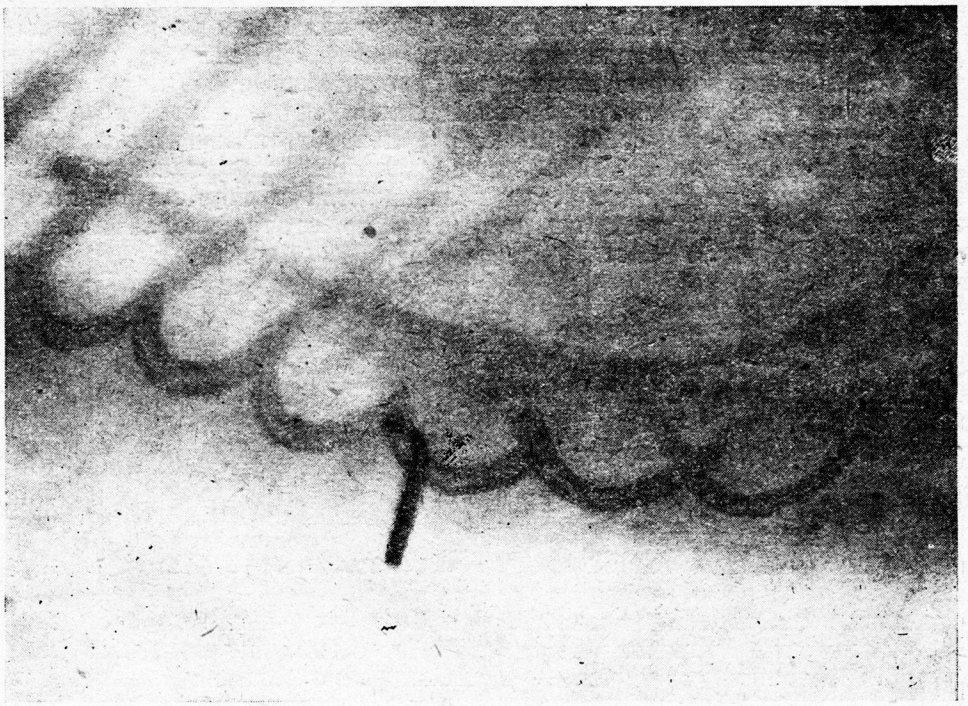


Рис. 4.

тельно припаянной к ней пластинкой (рис. 3 слева). Пластинка припаяна над изгибом трубки для фиксирования ее на костном выступе позвонка, специально сделанном во время операции. Положение трубки, пока-

занной на рис. 3 справа у собаки „Боксер“ (оперирован 4/III-1933 г.), было проверено нами до опытов фоторентгенограммой (рис. 4).

После заживления раны и исчезновения послеоперационных парезов, у животных вырабатывался условный рефлекс поднятия ноги на звонок. (Безусловный раздражитель — электрический ток). Затем, при посредстве небольшого поверхностного кожного разреза, обнажались концы зарощенной трубки, на которые надевались тонкие резиновые трубочки (подробности методики см. в работе А. А. Ющенко и Л. К. Пупко (6). Пропуская через трубки спирт, охлажденный специальной холодовой смесью, мы получали холодовый наркоз области, соприкасающейся с трубкой, в данном случае задних столбов. Индикатором нарушения проводимости нам служила отсутствовавшая до пропускания охлажденной жидкости и появлявшаяся на фоне пропускания (через определенный период) возможность постановки животным задних конечностей на тыл. Подобное положение могло сохраняться неопределенно долго. Проба сохранения условного рефлекса в описанных условиях дала положительные результаты.

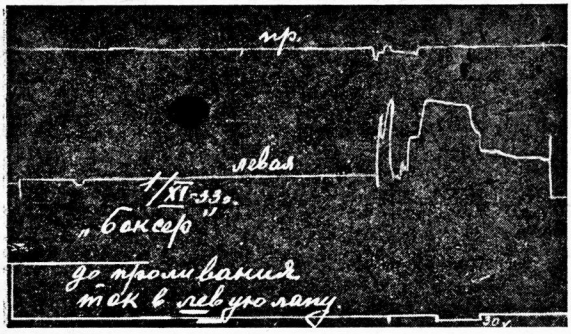


Рис. 5.

Приводим данные опыта с охлаждением, проведенного на одной из наблюдаемых нами собак „Боксер“. Еще до охлаждения при постановке лап на тыл правая задняя лапа остается в тыльном положении неопределенно долго, но возвращается в нормальное положение при звуковых раздражениях (стук по столу, хлопанье ладонями). Левая задняя лапа, только после настойчивых многократных постановок ее на тыл экспериментатором, может оставаться в тыльном положении, но при звуковых раздражениях возвращается в нормальное положение. При настойчивости удается поставить в тыльное положение и передние конечности, которые при звуковых раздражениях возвращаются в нормальное.

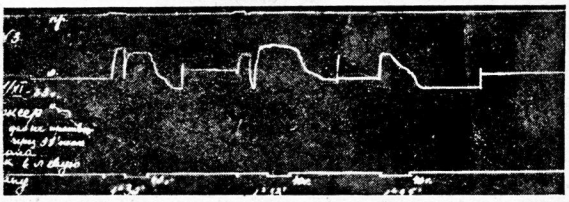


Рис. 6.

Данные наблюдения показали, что проводящие пути правой задней конечности несколько пострадали от присутствия трубок под твердой мозговой оболочкой, — пути же левой задней конечности сохранились.[1] Поэтому в наших опытах мы раздражали левую заднюю лапу.

Как видно из протокола, в начале охлаждения условный рефлекс на звук у „Боксера“ отсутствовал. Дальнейшее течение опыта по-

[1] У „Боксера“ трубка была без специальной удерживающей пластинки, следствием чего могло явиться повреждение правого заднего столба.

казало, однако, что это отсутствие не стойкое и должно быть объяснено механизмом гаснущего тормоза. В данном случае мы можем целиком подтвердить наблюдение Тренделенбурга (Trendelenburg), согласно которому холодовое выключение не дает дополнительных раздражений только при постепенном охлаждении ц. н. с. Нами же производилось охлаждение с резким переходом к холоду, благодаря чему, мы могли наносить значительное раздражение. Да и само выпадение импульсов с периферии могло явиться гаснущим тормозом. Тормоз этот, как видно из протокола, быстро угас.

Время	№ услов. раздраж.	Продол. услов. раздраж.	Услов. ответ	Продол. безусл. раздраж.	Сила безусл. раздраж. в V	Примечание
12 ч. 35 м.	213	5″	+	5″	30	
12 „ 38 „	214	5″	+	5″	30	Проба на сохранение условного рефлекса до охлаждения с подкреплением его безусловным раздражением.
12 „ 40 „	215	5″	+	5″	30	
12 „ 44 „	216	5″	+	5″	30	
12 „ 45 „	217	5″	+	5″	30	Рис. 5.
12 „ 52 „						Начало охлаждения; t° воды ниже нуля.
12 „ 55 „	218	5″	—	5″	40	Задняя левая лапа ни при каких звуковых и даже тактильных раздражениях не выходит из тыльного положения.
12 „ 57 „	219	5″	—	5″	40	
1 „ 00 „	220	5″	—	5″	40	
1 „ 02 „	221	5″	—	5″	40	
1 „ 03 „	222	5″	+	5″	40	После поднятия лапу опустил на тыл.
1 „ 05 „	223	5″	+	5″	40	Обе лапы устойчиво в тыльном положении.
1 „ 30 „	224	5″	+	5″	40	Лапа на тыле.
1 „ 33 „	225	5″	+	5″	40	Опустил лапу тылом.
1 „ 35 „	даем только б/ц раздражитель			5″	40	Лапа на тыле.
1 „ 36 „	226	5″	+	5″	40	Опустил лапу тылом.
2 „ 05 „						Прекратили охлаждение. Лапа при звуковых раздражениях не возвращается в нормальное положение.
2 „ 26 „						При постановке лапы на тыл, при сильных звуковых раздражениях, возвращает ее в нормальное положение.
3 „ 45 „						Спущен со станка. Общее состояние N. Бегает. Ест мясо. Опыт окончен.

Выводы

1. Для осуществления выработанного двигательного условного рефлекса сохранность задних столбов не обязательна.

2. Сохранность задних столбов не обязательна также и для выработки двигательного условного рефлекса.

3. Двигательный условный рефлекс сохраняется в полной мере и при временном холодовом выключении (методикой Ющенко), что исключает возможность объяснения компенсацией сохранности условного двигательного рефлекса при перерезках.

Поступило в редакцию
20 апреля 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1) Аптер. Украин. вістн. експ. пед. та рефл., 3—4 (6—7), стр. 249. — 2) Павлов. 20-летн. опыт. 5-е изд. 1932 и „Лекции". 1927. — 3) Попов. Цит. по Протопопову. — 4) Протопопов. Совр. псих. Стр. 48. № 1. 1931 г. — 5) Ющенко. Советск. невропат., псих. и психогигиена. Т. II, вып. 5, 1933 г. — 6) Ющенко, Пупко. „Методика временного выключения проводящих путей". Труды ВИЭМ. 1933 г. (печатается). — 7) Ющенко, Пупко, Ролле. „Условный рефлекс при временном нарушении проводимости восх. колена безусл. дуги. Архив биологич. наук, 1933 г. (печатается). — 8) Bethe. Pflüg. Archiv, Bd. 224, S. 793, 1930. — 9) Lang a. Olmsted. Amer. J. of Physiol, Bd. 65. S. 603. — 10) Matthaei. Deut. Zschr. f. Nerven., Bd. 115, S. 232. — 11) Perrin a. Klein. Psychology, London. 1927.

SENSIBLE BAHNEN IN DER MOTORIK

3. Mitteilung.

Bedeutung der hinteren Stränge in den bedingtreflektorischen Verbindungen

Von *N. W. Rajewa* und *E. J. Rappoport*

Aus der Physiologischen Abteilung der Sektion der Sinnesorgane der Moskauer Filiale de Instituts für experimentelle Medizin (Vorstand der Abteilung — A. A. Juschtschenko)

1. Zum Zustandebringen des ausgearbeiteten bedingten Reflexes ist die Unversehrtheit der hinteren Stränge nicht obligatorisch.

2. Die Unversehrtheit der hinteren Stänge ist auch für die Ausarbeitung des motorischen bedingten Reflexes nicht obilgatorisch.

3. Der motorische bedingte Reflex bleibt in vollem Masse auch bei der temporären Kälteausschaltung (Methodik von Juschtschenko) aufrechterhalten, was die Möglichkeit der Erklärung der Unversehrtheit des bedingten motorischen Reflexes bei der Durchtrennung durch Kompensation ausschliesst.

МАТЕРИАЛЫ К ПРОБЛЕМЕ ЦЕНТРА И ПЕРИФЕРИИ В ФИЗИОЛОГИИ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Сообщение 1-е

Экспериментальное изменение филогенетических связей в системе блуждающего нерва[1]

П. Анохин и *А. Иванов*

Из физиологической лаборатории Горьковского медиц. института
(зав. лабор. — проф. П. К. Анохин)

Если внимательно проследить руководящие идеи в развитии нейрофизиологии за последние десятки лет, то можно видеть, что наиболее действенным принципом этого развития был принцип доминирующего значения нервных центров. Им приписывалась исключительная императивная роль в определении эффекта на периферии, а отсюда всякая рабочая гипотеза, пытавшаяся объяснить механизмы нервной деятельности, неизбежно имела дело только с взаимодействием или с взаимосвязями отдельных участков центральной нервной системы. Периферия учитывалась только, как „ворота", через которые проникает внешний раздражитель, но, раз проникнув, он в дальнейшем уже претерпевает все характеризующие его изменения только в пределах и в зависимости от центральной нервной системы. Периферия, как фактор, постоянно участвующий и направляющий интегративную деятельность нервной системы, почти не принималась во внимание. Только за последние годы в связи с общебиологическими вопросами эта проблема проникла и в нейрофизиологию, несмотря на то, что последняя в конце девятнадцатого столетия располагала и сама достаточным количеством фактов, чтобы поставить проблему центра и периферии самостоятельно.

Наиболее удобным способом изучения специфичности нервных центров и характеристики периферических влияний является способ экспериментального изменения отношений между филогенетически связанными центром и относящимися к нему периферическими органами. Такое изменение позволяет сделать метод анастомоза нервных стволов с различной функцией.

В одной из работ нашей лаборатории (Иванов и Анохин) мы выяснили, что перестановка центральных отношений в условиях анастомоза нервов с противоположной функцией протекает в значительной степени уже в пределах спинного мозга и под постоянным влиянием периферической сигнализации. Наиболее отчетливой эта способность нервных центров менять свои филогенетические отношения

[1] Доложено в Ленингр. О-ве физиологов им. И. М. Сеченова 23 ноября 1933 г.

проявляется в условиях анастомозов нервных стволов вегетативного характера: n. vagi и n. sympathici.

Имея интимное отношение к растительным и трофическим процессам, функция этих нервов, по общепринятому мнению, является наиболее древней и наименее способной к кардинальным перестановкам в своих центральных связях. Тем не менее, еще старые опыты, проделанные задолго до того, как установки, упомянутые выше; стали проникать в нейрофизиологию, убеждают в возможности такого рода перестановок.

В отношении симпатического нерва эта возможность перестановки была показана Langley'ем (1) и Мисла́вским (2), а в отношении vagus'a — Rawa (3) и Barrago — Ziarello (4). Rawa пришивал центральный отрезок vagus'a к периферическому отрезку n. hypoglossi и нашел, что при этом функция соответствующей половины языка восстанавливается. Хотя Reichert (5) и Schiff (6) при повторении опытов Rawa не подтвердили его результатов, все же и они указывают, что после достаточного срока регенерации происходит ритмическое подергивание соответствующей половины языка синхронно с дыхательным ритмом. Barrago — Ziarello (7) пришивал центральный отрезок блуждающего нерва к n. facialis и наблюдал восстановление функции соответствующих лицевых мышц.

В недавнее время Ballance (8) употреблял метод анастомозов симпатического и блуждающего нервов для выяснения вопроса регенерации в рубце, соединяющем две различные системы.

Как уже говорилось, опыты Rawa и Barrago — Ziarello поставлены были задолго до того, как понят был теоретический смысл такого рода операции. Они поставлены были скорее в направлении идей неврохирургической клиники, чем теоретической неврологии и поэтому теоретический эффект этих интереснейших экспериментов фактически равен был нулю.

A. Bethe (9) в своей обзорной работе указал их истинное значение в связи с проблемой центральных и периферических факторов нервной деятельности.

Блуждающий нерв представляет собой прекрасный объект для изучения возможности и механизма перестройки в филогенетических связях центральной нервной системы. Его центр представляет собою морфологически вполне обособленное образование и допускает поэтому более или менее точную локализацию последующего реинтегративного процесса. Кроме того, представляя собой центр, регулирующий деятельность висцеральных органов, он тем самым представляет собой глубокий теоретический интерес в изучении специфичности нервной локализации. Именно, по этим соображениям мы избрали его для изучения закономерностей проблемы „центра“ и „периферии“.

При этом мы поставили перед собой следующие задачи:

1. Создать такие условия для регенеративного роста блуждающего нерва, чтобы он врастал в органы иннервируемые обычно соматической нервной системой.

2. Избрать для этой цели орган с произвольным движением и с определенной корковой локализацией. Наиболее подходящей для этой цели является передняя конечность животного, наблюдения и изучение которой значительно облегчаются ее участием в локомоторной функции.

3. Установить анастомоз центрального отрезка блуждающего нерва с нервами конечности с таким расчетом, чтобы ядро vagus'a было, так сказать, „проэцировано“ на кожную поверхность ноги и позволяло бы таким образом подробно изучить эфферентную функцию ядра vagus'a и ее перестройку.

4. Обратить исключительное внимание не только на самый факт реинтеграции, но в особенности на постепенную эволюцию всех явлений „переучивания“ системы блуждающего нерва, учитывая при этом важное значение периферических влияний.

К выяснению всех этих вопросов мы и приступили по следующему разработанному нами методу анастомоза блуждающего нерва.

Методика экспериментов

Как уже упоминалось, основной целью нашей операции было получение широкой проэкции ядра vagus'а на коже и мускульных группах. Для осуществления этой задачи мы перерезали vagus на шее, немного выше gangl. cervicalis superioris.

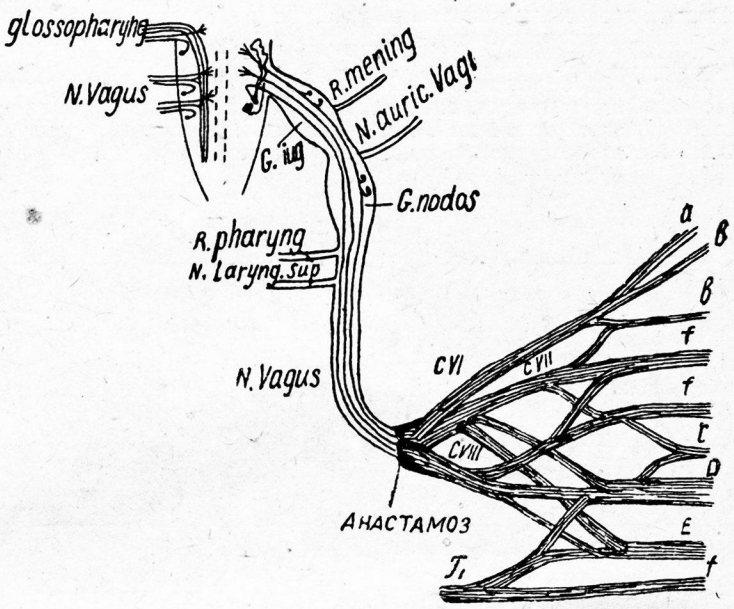


Рис. 1-А. Схема анастомоза: vagus — plexus brachialis. Операция первого типа: присоединение центрального отрезка vagus'а к трем корешкам сплетения (C_{VI}, C_{VII}, C_{VIII}).

Одновременно с этим вскрывался plexus brachialis и от него для анастомоза брались ветви двумя способами: в одних случаях мы перерезали нервные корешки по

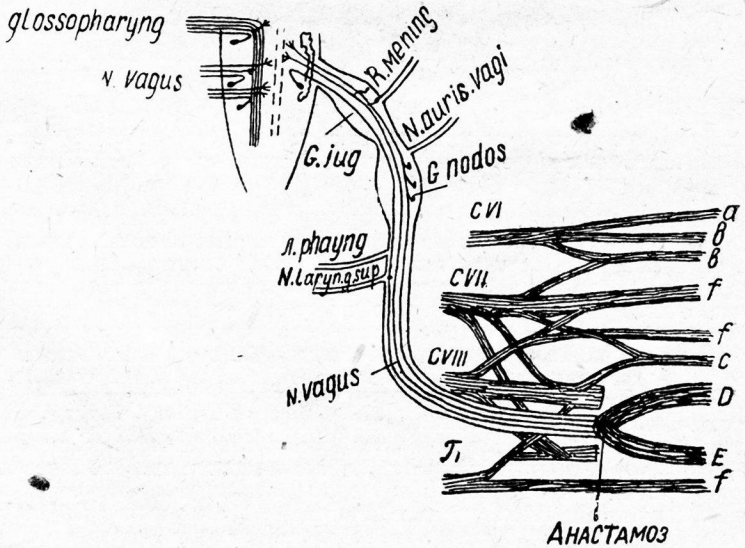


Рис. 1-Б. Операция второго типа: центральный отрезок блуждающего нерва пришивается к нервам, вышедшим из сплетения (на данной схеме — nn. radialis и medianus). *D*—n. medianus—ulnaris. E—n. radialis.

выходе из спинного мозга и значит до вступления их в плечевое сплетение, а в других случаях перерезались уже определенные нервные стволы, анатомически определившиеся после сплетения. Чаще всего для таких операций брались nn. medianus и radialis. Иногда nn. infrascapularis и subscapularis. Затем центральный конец блуждающего нерва с помощью нервного шва присоединялся к одному, двум или трем — смотря по задаче операции — периферическим отрезкам нервов плечевого сплетения. Чтобы избежать врастания центральных концов саматических нервов, мы отводили их и загибали концы в противоположную сторону. Выше, на рис. 1 А и 1 Б представлено схематическое изображение обоих видов операций.

Из этих двух видов операции, достигающих положительного результата, мы предпочитаем однако второй вид, т. е. пришивание блуждающего нерва к сформировавшимся нервам передней конечности. Это предпочтение вызывалось тем, что при этом способе операции мы имели возможность, зная область иннервации пришитого нерва,

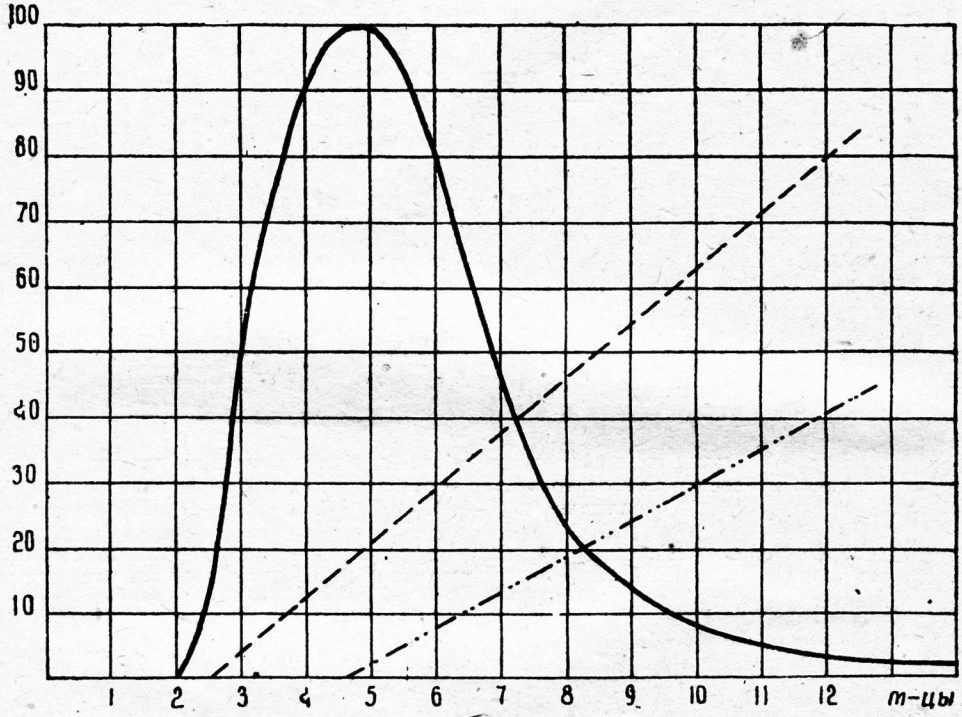


Рис. 1-В. Непрер. — линия кашлевых и рвотных явлений. Прерывистая — линия сокращения мышц, при непосредственном раздражении vagus. Прерывистая с точками — линия участия иннервированных vagus'ом мышц в активной локомоции.

более или менее точно определять врастание и вести клиническое обследование. Нервный шов накладывался тончайшими глазными иглами; причем в некоторых случаях шов проходил через всю толщу сшиваемых нервов, а в некоторых они подтягивались друг к другу с подшиванием за периневриум. Во всех операциях, проделанных по описанному выше способу (10 операций), мы не имели ни одного случая, в котором не были бы выражены в той или иной степени положительные результаты нервного анастомоза. Общие размеры врастания волокон vagus'a в соматические нервы и длительность этого врастания зависит в каждом отдельном случае как от успешности регенеративных процессов в нервном рубце, так и от длины периферического отрезка. Чтобы использовать это последнее обстоятельство и получить более быстрый эффект регенерации, мы в отдельных случаях брали для анастомоза заведомо короткие нервные стволы (n. infrascapularis и n. subscapularis) и получали как правило более быстрое появление положительных симптомов врастания волокон vagus'a. Все эти опыты с регенеративными явлениями имеют крайне постепенное течение и требуют тщательного клинического обследования. С этой целью мы производили через небольшие промежутки времени ряд испытаний, как на афферентные — чувствительные явления, так и и на эфферентные — двигательные. В числе первых исследовалась реакция на прикосновение, почесывание, движение шерсти, постукивание, растирание мышц, уколы иглой, раздражение электрическим током, температурой. Сейчас же на другой день после

операции определялась степень нарушения локомоторной способности и границы и характер чувствительных нарушений. В дальнейшем отмечались все изменения в этих первоначальных нарушениях в связи с эволюцией регенеративного процесса (см. рис. 1В).

Экспериментальная часть

В виду обширного и разнообразного экспериментального материала, полученного нами в результате описанных операций, мы разобьем его для удобства на описание фактов двух категорий:

1. Явления реинтеграции афферентных стимулов и
2. Явления со стороны эволюции эффекторных, т. е. двигательных процессов в области новой иннервации.

1. Реинтеграция афферентных стимулов в области анастомоза

В результате наших операций, связанных с перерезкой нервных стволов, идущих к конечности, мы естественно должны были иметь в определенной области устранение всех родов чувствительности, как экстероцептивной, так и проприоцептивной. В зависимости от того, какие именно соматические нервы перерезались, мы имели потерю чувствительности или в области плеча, или наружной стороны голени и лапы, или на всей поверхности передней конечности. Потеря чувствительности на различные виды раздражения шла всегда параллельно и в одинаковых для них всех границах. Так как наиболее отчетливо это сказывается в границах чувствительности для укола булавкой, то кроме специальных случаев эти границы и определялись таким образом. Потеря чувствительности обыкновенно держится в определенных первоначальных границах до самого момента врастания в кожные рецепторы окончаний блуждающего нерва. Как правило для всех наших собак начало этого врастания сказывается в легком покашливании животного при чесании наружной или внутренней поверхности плеча. Самый момент появления первых явлений, характерных для ядра блуждающего нерва различен, как уже говорилось выше, в зависимости от характера операции. У наших животных мы имели этот предварительный период регенерации от 33 дней (Цыганка) до 4 месяцев (Ирма). В этом промежутке, преимущественно около второго месяца, располагаются все остальные животные. В дальнейшем соответственно развитию процесса регенерации эти первые явления нарастают все более и более, и, примерно около четвертого-пятого месяца, делаются особенно отчетливыми. К этому времени даже легкое почесывание плеча и предплечья вызывает резкий и глубокий кашель, переходящий в рвотные движения. Если почесывание было достаточно длительно, то оно неизбежно заканчивалось рвотой. Причем сама рвота в этих условиях была крайне затяжной, а рвотные массы большею частью окрашены желчью. Этот факт, как и само наблюдение за характером рвотных движений, убеждает в том, что почесывание плеча является в наших условиях адэкватным весьма генерализованному висцеральному раздражению, захватывающему едва ли не весь пищеварительный тракт. В большинстве случаев рвотный приступ является не одиночным, а повторяется несколько раз, часто значительно позднее прекращения самого раздражения. Хотя рвотные движения и характер рвотных масс мало чем отличаются во всех проделанных нами экспериментах, но явления, предшествующие самой рвоте, могут быть значительно различными как у отдельных животных, так и в различных опытах у одного и того же животного. Нами

констатировано два типа явлений, предшествовавших самому рвотному акту. В одних случаях почесывание сразу же вызывает покашливание, которое, постепенно усиливаясь, переходит в рвоту. Это, так сказать, „кашлевой" тип рвоты.

Ниже приводится кривая одного из экспериментов с подобного типа рвотой от почесывания кожи.

Как видно по кривой, почесывание сейчас же вызвало изменение дыхательного ритма и уже через несколько секунд появился резкий кашель. Обычно он появляется залпами, как и в приведенном случае. К 30 сек. начались уже первые рвотные движения, перешедшие в рвоту. Рвотный акт в данном опыте повторился еще раз уже через 30 сек. после окончания раздражения. После рвотных приступов дыхательный ритм пришел к норме только после нескольких минут.

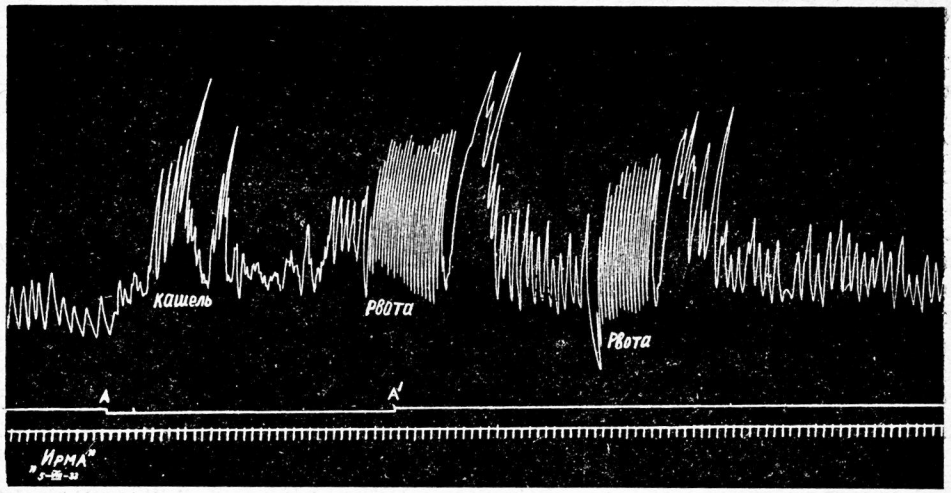


Рис. 2 „Ирма". Кривая, демонстрирующая течение опыта с почесыванием конечности, получившей иннервацию от vagus'a. Опыт заканчивается рвотой, которой предшествует кашель (кашлевой тип реакции). На кривой виден повторный приступ рвоты, развившейся, как последствие раздражения. A и A_1 — время раздражения (почесывание). Время в секундах.

В описываемом типе рвоты не удается заметить хоть сколько-нибудь значительного слюноотделения. В другого типа рвоте, как-раз наоборот: кашлевые движения или совсем отсутствуют или очень незначительны, но зато развивается следующая картина: через 10—20 сек. после начала почесывания животное начинает упорно облизываться и проявлять общее беспокойство. Еще через несколько секунд начинается обильное слюноотделение, сказывающееся в стекании большого количества слюны из углов рта, которое и переходит в рвоту. В некоторых случаях такого рода кашлевые явления совсем отсутствовали. Таким образом этот тип рвоты протекает по преимуществу с явлениями тошнотного порядка. Ниже мы приводим кривую опыта, в котором развились почти исключительно описанного типа явления и только в самом начале было несколько абортивных кашлевых движений грудной клетки.

Следует заметить, что иногда сейчас же после такого рода опытов — у животного появляется позыв к испражнению, который заканчивается или удачно, или неудачно, очевидно, в зависимости от наполнения кишечника.

Эти наблюдения указывают на то, что рефлекторное раздражение ядра vagus'a с кожной поверхности вызывает не только антиперистальтические движения кишечника, но, очевидно, в некоторой мере стимулирует и нормальную перистальтику. Специальное внимание мы обратили на то, когда появляется при почесывании только кашель и когда рвотный акт. Опыт показал, что явления кашля появляются чрезвычайно легко и с малым скрытым периодом, в особенности в самом расцвете регенеративного процесса (около 4 месяца). В некоторых случаях бывает достаточно легкого постукивания ручкой скальпеля, чтобы вызвать кашлевые движения, соответствующие каждому удару. Это указывает на крайнюю реактивность тех нервных комплек-

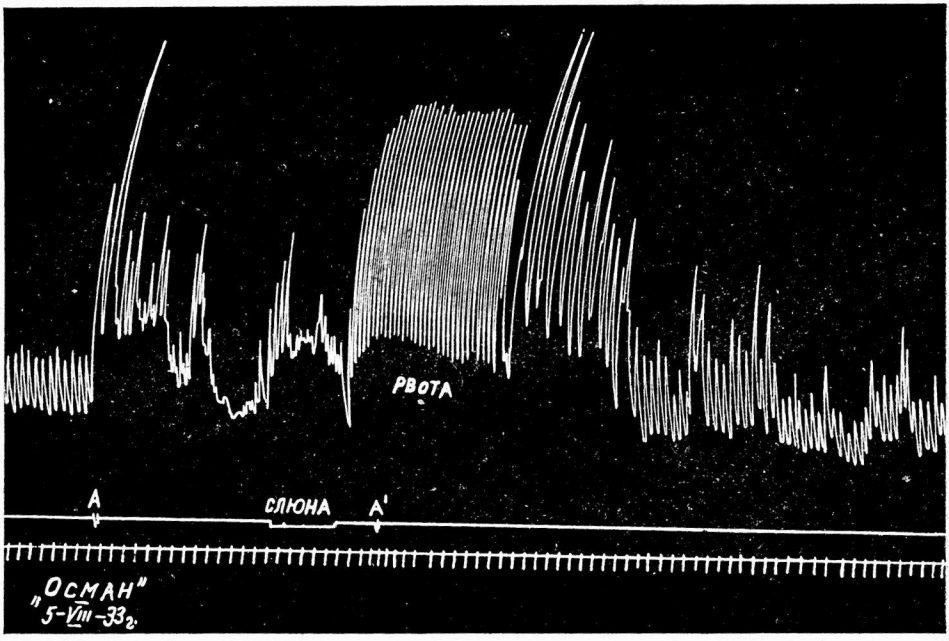


Рис. 3. „Осман". Слюнный тип рвоты. На линии раздражения сделана отметка момента наисильнейшего слюноотделения. A — A^1 — раздражение (почесывание).

сов, которые принимают участие в этой реакции. Наоборот, только при длительном и непрерывном раздражении возникают рвотные явления, которые, раз возникнув, обладают весьма большой инертностью. Сейчас мы не будем останавливаться на объяснении этого факта — отнеся это к концу работы, укажем только, что это различие несомненно находится в связи с особенностью характера действующих раздражений в нормальных условиях как в области, иннервируемой n. recurens, так и в области кишечной иннервации vagus'a.

Особенное внимание мы обратили на историю постепенного развития реакции не только на почесывание, но и на все другие виды раздражений, как напр. болевые, температурные и другие. Прежде всего следует заметить, что восстановление восприимчивости данной кожной области, ранее анэстезированной, ко всем видам раздражения идет или совершенно одновременно или очень мало разнится во времени. Это значит, что волокна блуждающего нерва, поскольку они вросли в данные участки кожи, не имеют какого-либо преимущественного

врастания в отдельные виды рецепторных образований. Но вместе с этим мы обнаружили здесь чрезвычайно важное различие отношения центрально-нервного аппарата, т. е. ядра vagus'a ко всем этим видам раздражений. Оказалось, что тот же самый пункт кожи, который при почесывании дает без промаха кашлевой и рвотный рефлекс, на укол булавкой дает вполне адэкватную болевую реакцию: с повизгиванием и с движением головы в сторону укола, с попыткой схватить зубами экспериментатора за руку. После нескольких таких опытов у животного вырабатывается даже условная реакция уже на приближение руки экспериментатора. Таким образом эта серия опытов показывает нам, что различные виды раздражения, применяемые к одному и тому же пункту кожи и адресующиеся к ядру vagus'a, вызывают, однако, реакции принципиально различные: почесывание вызывает реакцию, специфичную для ядра vagus'a, а укол булавкой адэкватную болевую реакцию с вовлечением нервных комплексов коркового характера. Особенно отчетливо этот факт выявился при применении других видов раздражений, как напр. электрического тока и t°. Опыт ставился таким образом, что к тому же пункту кожи, который заведомо активен в отношении почесывания, мы прикладывали или электроды, соединенные с индукционной катушкой или пробирку, наполненную нагретой водой. Как интенсивность тока, так и температура жидкости постепенно повышалась и при этом наблюдались все изменения в поведении животного. Оказалось, что как один, так и другой раздражитель при известной степени интенсивности вызывают общее беспокойство, реакцию к месту приложения раздражителя, и, наконец, совершенно отчетливую адэкватную болевую реакцию: повизгивание и т. д. Никаких признаков кашля или рвотных движений в этих условиях не удавалось обнаружить. Только в одном случае длительное (3 мин.) раздражение электрическим током дало рвотные движения. В виду того, что это был единственный случай, мы отнесли это за счет возможного результата от движения конечности и рвотного рефлекса от проприоцепторов, получивших свою иннервацию от vagus'a. Что это вполне реальная вещь — можно видеть из дальнейшего материала. Таким образом в приведенной серии опытов отчетливо выступает факт различного отношения ядра блуждающего нерва к импульсам различной специфичности, приходящим к нему от кожи. Ниже мы приводим протокольные извлечения из опытов, характеризующих избирательное отношение ядра vagus'a именно к импульсам, вызываемым почесыванием кожи.

Наряду с почесыванием мы пробовали все остальные виды механических раздражений кожной поверхности. Испытаны были давление на кожу, растягивание ее, разминание складки кожи, отдельные движения шерсти („hair — organ") и, наконец, растягивание согнутой конечности, иннервируемой vagus'ом. Ни давление, ни движение шерсти никогда не вызывали кашлевых и рвотных движений; между тем как разминание и растягивание кожи, разминание и растягивание некоторых мышц, уже получивших иннервацию от блуждающего нерва, всегда приводило к отчетливым эффектам.

Проприоцептивные раздражения ядра vagus'a

Особенно интересными являются эффекты, получаемые с проприоцепторов мышц. Волокна vagus'a, врастая в какую-либо мышцу и именно в ее проприоцептивные волокна, дают эффект всякий раз, как только пассивно или активно движется данная мышца. Мы наблюдали много раз, что животное, выбегая из клетки и бегая по комнате, на-

чинает усиленно кашлять и совершать рвотные движения с глубоким гортанным хрипом. Эти явления исчезают, как только животное останавливается. Пассивное вытягивание ног в этом периоде приводит также к кашлевым и рвотным явлениям. Если животное находится в спокойном состоянии, лежит в своей клетке, то иногда достаточно подойти к клетке и вызвать этим вставание животного, чтобы сейчас же оно разразилось громким гортанным кашлем. Наблюдение показывает, что такого рода „проприоцептивный кашель" получается преимущественно в тех опытах, когда у животного для анастомоза берутся из plexus brachialis отдельные нервные стволы и таким образом активная локомоторная функция конечности остается в значительной мере сохраненной. Очевидно, это является одним из условий успешного выявления проприоцептивных влияний на ядро vagus'a.

Протокол опыта от 31 августа 1933 г.

Время	Температура пробирки		Длительность раздражения в минутах	Примечание
	от	до		
12 ч. 15 м.	45	40	3	Никакого эффекта, собака стоит спокойно
12 „ 19 „	50	45	3	То же
12 „ 23 „	55	50	3	Общее беспокойство, реакция к месту приложения раздражителя
12 „ 27 „	60	55	3	Сильно выраженное общее беспокойство, реакция к месту приложения раздражителя
12 „ 31 „	65	60	3	Отчетливо выраженная болевая реакция: визжит, кусается и т. д.
12 „ 34 „	70	65	3	Сильно выраженная болевая реакция, бросается в стороны, вырывается из лямок, визжит, кусается и т. д.

Протокол опыта от 5/IX — 1933 г.

„Осман"

Время	Сила тока (в *см* расстояния катушек)	Длительность раздражения в минутах	Примечание
12 ч. 50 м.	25	3	Стоит спокойно, не проявляет никакой реакции
12 „ 54 „	20	3	То же самое
12 „ 58 „	15	3	„ „ „
12 „ 2 „	10	3	„ „ „
1 „ 6 „	8	3	Общее беспокойство и местная реакция на время включения электрического тока
1 „ 10 „	7	3	Отчетливо выраженная болевая реакция, визжит, кусает электроды и т. д.
1 „ 14 „	6	3	Сильно выраженная болевая реакция, визжит, кусает электроды, бросается в сторону и т. д.
1 „ 18 „	5	3	То же самое
1 „ 22 „	4	3	„ „ „

Таким образом, делая общую оценку всех наблюдаемых нами афферентных явлений, мы должны отметить, что на ядро блуждающего нерва действуют только те периферические раздражения, которые объединяются одним общим свойством: раздражаться механическим растяжением и сжиманием. Что касается возможности раздражения растягиванием проприоцептивных окончаний, то это показано было как в классических исследованиях самого Sherrington'a, так и целого ряда других авторов. У нас систематически этим занимается школа проф. Ухтомского (Русинов, Квасов и друг.).

Наши результаты показывают, что импульсы, возбуждаемые на периферии этими рецепторами, адекватны функциональным свойствам ядра vagus'a, задерживаются в нем и направляются на соответствующие ему координационные установки: кашель, рвота. Другие же импульсы (болевой, температурный, электрический ток), прилагаемые к тому же самому пункту кожи и значит к тем же окончаниям блуждающего нерва, проходят через ядро vagus'a, не вызывая специфических для него эффектов. Так как животное реагирует при этом болевой реакцией, ничем не отличающейся от обычной в нормальных условиях, то надо думать, что импульсы, вызываемые болевыми и температурными раздражениями окончаний vagus'a, проходят через его ядро в продолговатом мозгу и направляются в дальнейшем на адекватные им нервные комплексы. Таким образом в этом последнем случае, очевидно, надо говорить о каких-то специфических свойствах не только периферического рецепторного органа, но и соответствующего участка центральной нервной системы. Именно этим только и можно объяснить тот факт, что из всех раздражений только раздражения от растяжения нервных окончаний являются, если так можно выразиться, ваготропными. Весьма вероятно, что окончания блуждающего нерва в естественных условиях также раздражаются преимущественно натяжением и сжатием, положим, кишечной стенки, и поэтому успех почесывания и натяжения в значительной мере объясняется совпадением этих механических условий, вызывающих периферический импульс. Из хирургической практики известно, что можно резать кишечник без сколько-нибудь значительных болевых ощущений для больного, но зато разрывание и растягивание тканей кишечника приводит к сильнейшим болевым ощущениям. Принимая во внимание то обстоятельство, что никакие изменения интенсивности t° и болевого электрокожного раздражения не дают кашлевой реакции, можно говорить в данном случае об особенном характере импульса, вызываемого почесыванием и натяжением кожи и мышц. Чтобы еще ближе убедиться в этом, мы проделали следующий эксперимент.

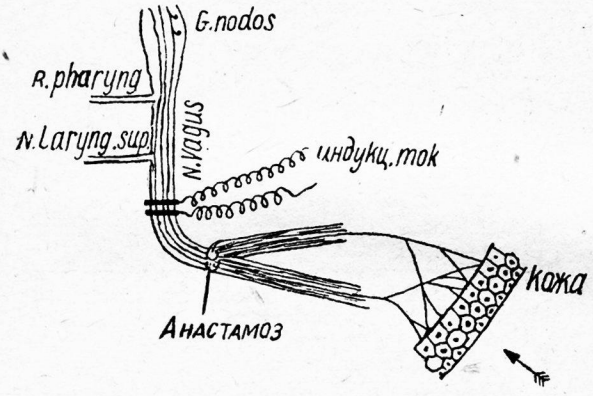


Рис. 4. Схема опыта с одновременным раздражением кожных рецепторов (почесывание) и ствола блуждающего нерва.

У одного из наших подопытных животных, у которого были особенно отчетливы кашлевые и рвотные ответы, мы под наркозом на-

кануне отделили n. vagus выше места анастомоза и подвели под него шелковую петлю. На другой день, когда животное совершенно оправилось после наркоза, мы провели одновременную пробу почесывания плеча и электрического раздражения ствола блуждающего нерва по прилагаемой схеме (рис. 4). Расчет этого опыта был следующий: если в данном периоде регенерации анастомоза vagus — radialis почесывание кожи дает кашель и рвоту, то, очевидно, такого же рода эффекты можно было бы получить и путем раздражения непосредственно самого ствола vagus'a. Конечно, эти соображения были бы правильны, если бы характеристика нервного импульса складывалась только из интенсивности и ритма, рождаемых, положим, кожными рецепторами.

Опыт показал, однако, что дело обстоит несколько иначе. В то время как у животного, находящегося в станке, с наложенными на vagus электродами, почесывание кожи плеча вызывает обычный кашлевой рефлекс, — раздражение самого блуждающего нерва совершенно не дает этого рефлекса, вызывая только общее беспокойство и визг, связанный, вероятно, с болевым действием раздражителя. Ниже мы приводим протокол описанного выше опыта.

Протокол опыта от 20/XII—1933 г. „Жучок"

Накануне 10/XII—1933 г. под блуждающий нерв подвели шелковую петлю. На другой день проделали пробу на почесывание плеча, на которую получили отчетливый эффект покашливания. Убедившись в наличии кашля, под блуждающий нерв выше анастомоза мы подвели погруженные электроды и раздражение производилось в бодрствующем состоянии.

Время	Сила тока (в *см* расстояния катушек)	Длительность раздражения в секундах	Примечание
1 ч. 5 ″	30	30	Собака стоит спокойно
1 ч. 6 ″	25	30	
1 ч. 7 ″	23	30	Судорожное дыхание, задержка на высоте вдоха
1 ч. 8 ″	20	30	Количество сердечных ударов остается неизменным — 96
1 ч. 9 ″	17	30	Наблюдается повизгивание, первые 10 сек. мотает головой
1 ч. 10 ″	15	30	Более сильное повизгивание, учащенное дыхание. В первые 5 сек. глубокое дыхание, задержанное на высоте вдоха
1 ч. 11 ″	13	30	Визг, сильно замедленный пульс во второй половине раздражения
1 ч. 12 ″	10	30	Визг, в первые 15 сек. дыхание глубокое, задерживается на высоте вдоха, пульс замедленный во второй половине раздражения

После окончания раздражения наблюдалось долгое время тоническое сокращение мышц, иннервируемых vagus'ом.

Как показывает опыт, несмотря на широкие границы изменения интенсивности электрического раздражения блуждающего нерва и относительно большие колебания ритма — при прямом раздражении не получается обычных кашлевых явлений. Этот опыт убеждает нас еще раз в том, что вряд ли природа естественного возбудительного процесса может быть охарактеризована только интенсивностью и ритмом и вместе с этим аналогизирована с процессом, вызываемым электрическим раздражением. Этого вопроса мы коснемся в заключении, при

обсуждении всего фактического материала, а сейчас перейдем к характеристике изменений во времени всех описанных выше афферентных явлений.

Изменчивость афферентных явлений в процессе дальнейшей реинтеграции

Все описанные нами афферентные явления, достигая своего расцвета около 3-4 месяца, не остаются в дальнейшем постоянными. Они претерпевают изменения главным образом в отношении своего количественного выражения. В то время как около 4-го месяца достаточно уже легкого почесывания кожи, чтобы вызвать кашлевые явления переходящие в рвоту, к 7-8-му месяцу надо более интенсивное раздражение, чтобы получить те же самые явления. Но на этом дело не останавливается: к 10—12 месяцам уже только с большим трудом удается получить кашлевые движения, а рвотные при-

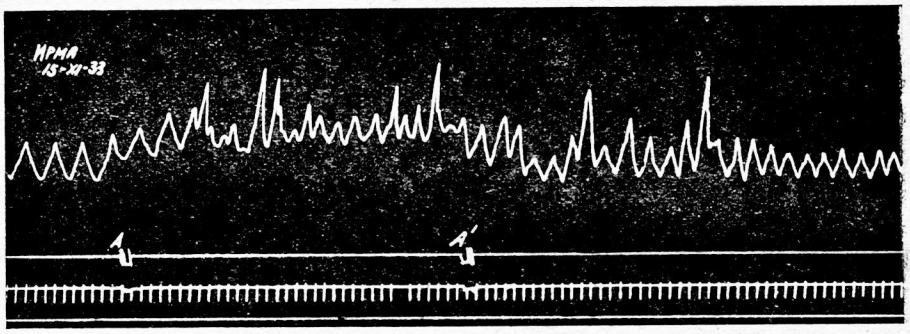


Рис. 5. Кривая опыта с „Ирмой" через 3 мес. 10 дней после представленного на рис. 2. Несмотря на более энергичное раздражение кожных рецепторов нет ни кашля, ни рвоты. А — A^1 — время раздражения.

ступы ни при каком раздражении не получаются. Ниже (рис. 5) мы приводим кривую одного из опытов с „Ирмой", через 3 месяца 10 дней после приведенного прежде и изображенного на рис. 2.

Как показывает кривая (рис. 5), почесывание и растягивание кожи, т. е. применение старых же раздражителей, притом в более энергичном виде, не дало ни кашлевых явлений (два абортивных), ни рвотного акта. Характерным является тот факт, что на ряду с исчезновением первичной реакции с кожи, т. е. кашля и рвоты, начинает все более отчетливо проявляться локальная реакция на почесывание и прикосновение к данному месту. Несомненно этот переход от висцеральных симптомов к адекватным кожным имеет значительно большее количество промежуточных изменений. Это сказывается хотя бы уже в том, что легкие и многочисленные прикосновения булавкой дают иногда рвотные движения, чего раньше не было. Также показательным является изменчивость и в сфере проприоцептивных явлений. „Проприоцептивный кашель", о котором мы говорили выше, появляется все реже и реже и наконец, примерно через $1\text{-}1^1/_2$ месяца после первых признаков, совершенно исчезает: животное ни при каком виде движения не проявляет ни кашля, ни хрипа, ни рвоты.

Таким образом, длительные наблюдения описанных выше афферентных явлений убеждают нас, что они претерпевают ряд изменений, конечным результатом которых является адэкватная функция

рецепторных поверхностей, получивших искусственную иннервацию от ядра vagus'a.

Это значит, что все афферентные импульсы, поступающие в ядро блуждающего нерва и вызывавшие раньше специфическую для него реакцию (кашель, рвота), теперь уже проходят через него и попадают на адэкватные им нервные комплексы. Иначе говоря, на протяжении 3-4 месяцев, происходит „переучивание" ядра блуждающего нерва со свойственной ему по преимуществу висцеральной функцией на афферентную соматическую. А если принять во внимание уже отмеченную выше реакцию животного на приближение руки с булавкой к реинтегрированному участку кожи, то можно будет сказать, что афферентные импульсы, через ядро блуждающего нерва могут вступать в ассоциативные отношения с корой, т. е., возможна выработка условной реакции. В этом результате нельзя не видеть радикального изменения филогенетических отношений ядра vagus'a как к периферическим висцеральным органам, так и внутри центральной нервной системы.

Факт „отраженной" чувствительности при операциях на нервных стволах особенно хорошо известен в нейро-хирургической практике. Так напр. Perthes (10) описывает случай поражения и регенерации нерва, в котором долгое время при прикосновении к большому пальцу больной ощущал указательный. В экспериментальных условиях такая ложная чувствительность была получена A. Bethe (11) при перекресте двух седалищных нервов, а в последнее время Donalds—Barron'ом (12) при анастомозе нервов передней и задней конечности. В нашем случае, представляющем собою соединение двух различных в филогенетическом отношении систем, эта „ложная" чувствительность и постепенное изменение их знака имеет особенный теоретический интерес. Подробнее мы на этом факте остановимся в заключении, а сейчас перейдем к оценке явлений эфферентного т. е. двигательного порядка.

Эфферентные явления с ядра vagus'a на мускулатуру ноги

Первым результатом перерезки нервов является двигательный паралич конечности более или менее обширный в зависимости от количества нервов сплетения, взятых для анастомоза с vagus'ом. Наиболее типичным случаем является паралич после перерезки пп. radialis и medianus. Значительная часть мышц плеча, предплечья и лапы при этом парализуются настолько, что конечность пассивно висит и волочится при ходьбе животного по полу на согнутом голено-стопном суставе. В первые же дни после перерезки появляется резкая атрофия, особенно заметная в области плеча при перерезке пп. infrascapularis и subscapularis.

В дальнейшем эта атрофия нарастает и к 3-4 месяцу достигает максимума. Но уже с этого момента начинается новая нейротизация некоторых атрофированных мышц от блуждающего нерва, и локомоция конечности начинает улучшаться, правда, чрезвычайно медлено. К этому времени можно и глазом заметить, что на лопатке, раньше представлявшей собою углубление из-за атрофии мышц, начинают резко контурироваться отдельные мышечные полосы. Вместе с этим и конечность начинает приобретать активные движения в плече и уже не волочится животным по полу, а держится поднятой и согнутой в локте-

вом суставе. Врастание vagus'a, как правило, идет сначала в мышцы лопатки, т. е. в мышцы, имеющие наиболее короткий нейрон, а потом уже в более далеко отстоящие мышечные группы. Ниже приводятся две фотографии с одного и того же животного („Буян"), взятые в разные сроки после операции (рис. 6).

Как видно, приведенные фотографии вполне соответствуют сказанному. Налево представлен снимок, сделанный через $1^1/_2$ месяца после операции, а направо — через 5 месяцев. К этому времени обычно „Буян" держит при беге голень оперированной ноги параллельно поверхности земли, на нашем же снимке, когда животное успокаивается, этот момент не удается поймать.

Дальнейшим контролем врастания блуждающего нерва в мышцы ноги было раздражение блуждающего нерва выше места анастомоза.

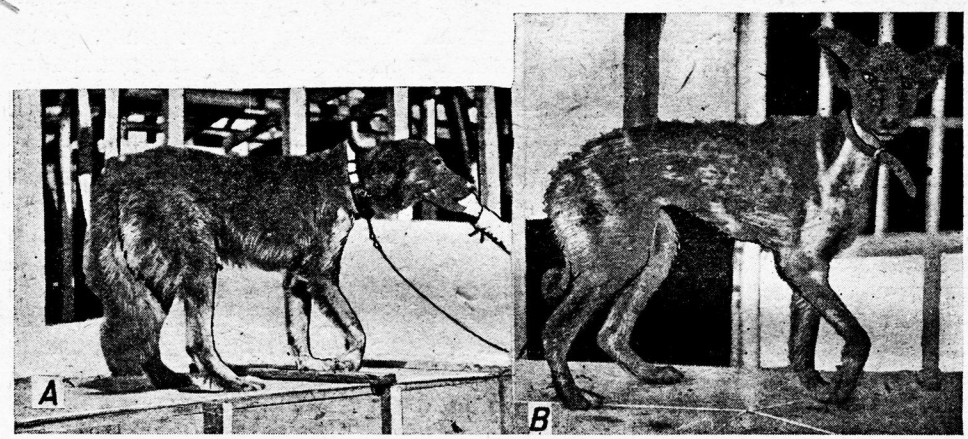


Рис. 6. Снимки одного и того же животного („Буян"), сделанные с промежутком в $4^1/_2$ мес. На втором снимке видно восстановление мускулатуры плеча: конечность держится в приподнятом (и даже иногда в горизонтальном) положении (B) в то время как в первый месяц после операции она пассивно волочится по полу (A).

К 4—6-му месяцу регенерации раздражение vagus'a дает отчетливое сокращение мышц и сгибание или разгибание конечности в зависимости от нейротизированной группы. В некоторых случаях мы вскрывали кожу и точно обнаруживали мышцы, сокращающиеся в ответ на раздражение блуждающего нерва.

Ниже приводится кривая и протокольная запись одного из раздражений блуждающего нерва (рис. 7).

Этот первый этап контрольных опытов убеждает нас в том, что нейротизация vagus'ом поперечно-полосатой мускулатуры конечности закончилась вполне успешно. Причем самый характер сокращения мышц и движения конечности является вполне аналогичным таковому же и при раздражении соматического нерва: после незначительного скрытого периода (а при сильном токе почти одновременно) происходит толчкообразное движение конечности. Несомненно, самый характер сокращения, его особенности и интимное отношение волокон vagus'a к мышечному волокну еще подлежат дальнейшему глубокому и всестороннему изучению, но и сейчас уже по характеру мышечного сокращения a priori можно сказать, что это периферическое соотношение в значительной степени определяется

мышцей: в столкновении двух филогенетически-различных систем окончательный результат определяет „Erfolgsorgan".

Так как теперь не представляло никакого сомнения, что ядро vagus'a в продолговатом мозгу связано и с чувствительной и с двигательной функцией реинтегрированной конечности, то в дальнейшем мы приступили к выяснению вопроса: в какой степени эта новая и не свойственная ядру блуждающего нерва функция увязана с другими вышележащими нервными комплексами и именно с корой головного мозга? Для обнаружения этого мы избрали два способа:

1. Раздражение индукционным током двигательной зоны коры головного мозга в пункте соответствующем реинтегрированной конечности и

2. Выработка условного оборонительного рефлекса на ту же конечность.

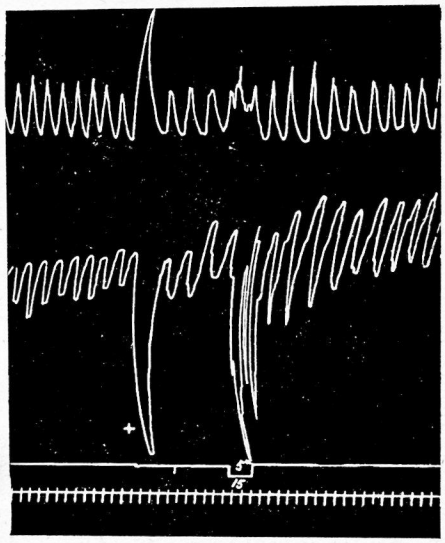


Рис. 7. Кривая, демонстрирующая опыт с раздражением блуждающего нерва после его врастания в мышцы ноги. Регистрация производилась на целой конечности. Крестиком обозначено движение конечности при натягивании vagus'a на лигатуре. Верхняя линия — запись дыхательных движений. Вторая — движение реинтегрированной конечности. Третья — время раздражения электрич. током. Нижняя — время по 2″.

Способ раздражения корковой зоны в условиях перекреста нервных стволов применялся A. Bethe и Osborn—Klivingston. В их опытах эта проверка касалась случаев перестановки в соседних и соматических двигательных отделах спинного мозга, *каждый из которых уже в нормальных условиях связан с двигательной зоной коры.* В наших опытах это касается случая объединения в одной двигательной функции и ядра блуждающего нерва, и двигательной зоны коры.

Раздражение двигательной зоны показало, что движение реинтегрированной конечности, через сокращение мышц также в области плеча и лопатки, происходит быстро и всякий раз, как только электроды прикладываются к gyr. sigmoideus (несколько каудальнее от нормальной локализации передней конечности). Движение конечности в этом случае было более диффузным и мощным, чем в случае раздражения блуждающего нерва, что указывает на объединение мускульных групп, получивших свою иннервацию от блуждающего нерва и сохранивших нормальную. Следует, однако, заметить, что в этом случае взято было животное, у которого анастомозированы были три корешка плечевого сплетения.

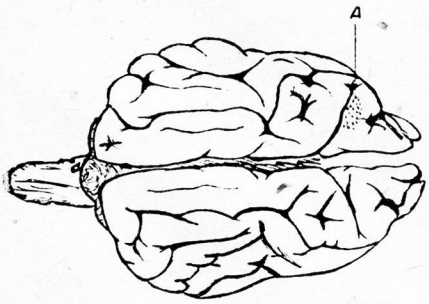


Рис. 8. Схема, показывающая пункт коры, раздражение которого приводит к сокращению мышц, получивших иннервацию от ядра vagus'a. A—место раздражения.

Ниже приводится схема, показывающая участок корковой зоны, который взял на себя функцию управления мышцами через ядро vagus'a

(рис. 8). Выработка условного оборонительного рефлекса протекала по несколько необычному методу. Мы заинтересованы были в том, чтобы афферентный безусловный стимул поступал через ядро vagus'a, т. е., иначе говоря должен был быть приложен к тому участку коры, который заведомо получил свою болевую чувствительность от блуждающего нерва. Так как такой зоной в нашем случае была область лопатки и плеча, то мы и прикладывали к этому электроды для раздражения индукционным током. Регистрировалось также движение в плечевом и локтевом суставе, ибо только мускулатура этих отделов получила свою иннервацию от ядра блуждающего нерва, как это можно было видеть по результату непосредственного раздражения самого нерва.

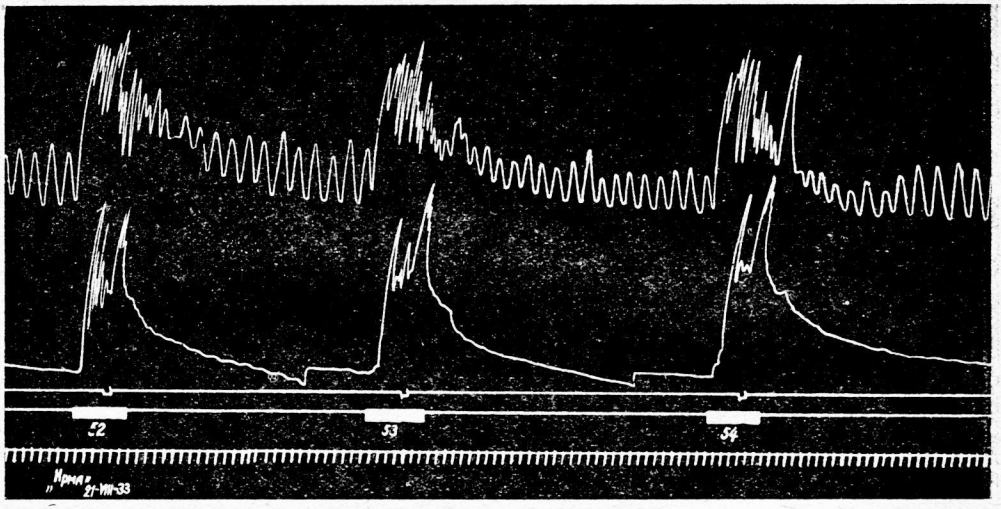


Рис. 9. Кривая, демонстрирующая условную реакцию, выраженную мускулами плеча, получившими иннервацию от vagus'a. Верхняя линия — дыхательные движения, вторая — движение конечности, третья — момент безусловного раздражения (индукц. ток), четвертая — время дачи условного раздражения (звонок), пятая — время по 2″.

Так как уже было раньше замечено, что у животного вырабатывается условно-двигательная реакция на болевое раздражение данного участка кожи, то с этой стороны мы не встретили особенных затруднений: на электрический ток животное реагировало визгом, движением головы в сторону места раздражения и движением конечности в области плеча. Само движение происходило преимущественно за счет m. tricipitis и мышц лопатки, отводящих конечность кзади. Именно эта группа мышц обусловливает своим сокращением двигательную реакцию конечности, в ответ на раздражение блуждающего нерва. Условная оборонительная реакция реинтегрированной конечности начала появляться уже с шестого раза, и эти опыты находятся поэтому в некотором противоречии с нашими прежними опытами (А. Иванов и П. Анохин) с реинтеграцией в области спинного мозга,— противоречии, объяснение которому мы попытаемся дать ниже.

Ниже приводится кривая одного из опытов, в котором отчетливо проявляется действие условного раздражителя (рис. 9).

Как видно из приведенной кривой, условный оборонительный рефлекс образуется в этих условиях хорошо и держится вполне прочно. Дыхательные изменения, как показано на кривой, также синхронны с

условным двигательным рефлексом; это показывает, что с данного пункта кожи, иннервируемого блуждающим нервом, раздражитель может включиться в общую систему эмоционального аппарата. Несколько труднее понимание эфферентного, двигательного феномена. Если в отношении афферентной части реинтегрированного участка кожи все явления были ясными: сначала полная анэстезия, затем появление болевой, на почесывание, и другой чувствительности,— то здесь, в области двигательной, мы с самого начала имели смешанный эффект, ибо часть мышц, как уже упоминалось, сохранила свою нормальную соматическую иннервацию. Правда, у „Ирмы", материал которой был приведен выше, для анастомоза были взяты 3 корешка шейного сплетения (VI, VII, VIII) и таким образом мышцы лопатки и плеча почти целиком должны были получить свою иннервацию от блуждающего нерва. Тем не менее стремительность условной реакции и быстрота ее выработки заставляют нас думать, что эта выработка проходит в некоторой степени при участии сохранившейся пирамидной иннервации. Кроме того в клинической литературе для человека имеются указания, что все операции на нервах верхних конечностей приводят к более быстрому восстановлению дефекта локомоции нежели такие же операции на нижних конечностях. Это явление объясняется большой диференцированностью нервных комплексов в головном мозгу для верхних конечностей. Для собаки специальных экспериментов такого рода не имеется, но надо думать,— и в этом отношении убеждает обычное наблюдение животного,— что передние конечности у нее обладают большей диференцированностью в своих движениях, чем задние.

Таким образом, как нам кажется, этими двумя причинами: оставшейся пирамидной иннервацией и большой диференцированностью, т. е. большим разнообразием нервных соединений в комплексах передних конечностей можно объяснить тот факт, что при реинтеграции ядра блуждающего нерва условная реакция выработалась более быстро, чем в случае спинномозговой реинтеграции. Несмотря на возможность движения в области лопатки и плеча, мы все же должны заметить, что ни в одном из всех наших случаев анастомоза блуждающего нерва мы не имели полного восстановления движений всех частей конечности. Возможно, что этот результат зависит вообще от срока реинтеграции, но несомненна его зависимость от соотношения общего размера нервных стволов, участвующих в анастомозе, к толщине самого блуждающего нерва. В тех случаях, где мы брали для анастомоза один из нервных стволов, мы получали и более быстрое наступление всех явлений как афферентных, так и эфферентных. С другой стороны при оценке конечного результата нельзя оставить без внимания и значение общего успеха регенеративного процесса в рубце, как на это указывает большой материал невро-хирургической клиники. Из приведенного материала по эфферентной деятельности реинтегрированного ядра vagus'a видно, что нами изучена более или менее полно деятельность двигательного характера, но наряду с этим мы имеем ряд побочных наблюдений над тоническим влиянием ядра vagus'a на мышцы конечности. Так, напр., в двух случаях, у разных животных, после пробного раздражения блуждающего нерва с положительным результатом, мы наблюдали на следующий день резкое повышение тонуса в сокращавшихся накануне мышцах, который привел к необычайной позе конечности: она держалась высоко поднятой и отведенной кзади в плечевом суставе, так что локоть находился выше плеча. Постепенно эти явления исчезли.

Заключение

Приведенный нами выше материал ни в какой мере, конечно, не исчерпывает всей проблемы изменения филогенетнчески-фиксированных отношений в центральной нервной системе. Метод проекции ядра vagus'a на кожу и мышечные группы вскрывает целый ряд проблем, которые могут быть достаточно глубоко изучены только всесторонней комплексной разработкой. Сюда относится, безусловно, целый ряд как морфологических, так и биохимических проблем, таких, как, напр., адаптация окончаний vagus'a поперечно-полосатой мышцей, врастание окончаний vagus'a в кожные рецепторы, биохимическая характеристика мышцы в этих условиях и т. д. и т. п. Часть из них уже разрабатывается нашей лабораторией. Сейчас же мы приводим материал, который в основном дает возможность более четко поставить проблему специфичности нервных центров и их отношения к периферическим сигналам. Несомненным является, что специфичность ядра блуждающего нерва не есть нечто фиксированное раз навсегда; наоборот, она может безгранично изменяться в зависимости от того, *какие* сигналы с периферии в него приходят. Точно также и посылаемые им импульсы могут изменяться в широких пределах в зависимости от того, куда и к каким эффекторным органам приводят эти импульсы. Как видно, в такой постановке вопроса наши результаты в значительной мере подкрепляют точку зрения об интегрирующей роли периферических импульсов в любом комплексном акте нервной системы. Особенное значение периферических импульсов видно уже хотя бы из того, что как в наших опытах, так и у целого ряда авторов, делавших до нас нервные анастомозы, никогда *не изменялась функция периферических образований*. Изменение и реинтеграция касались всегда только центральных нервных образований. Так как во всех случаях окончательным результатом такого постепенного реинтегративного процесса является функция, адекватная именно периферическим образованиям, а не нервным центрам, связанным с ними, то мы имеем полное основание говорить о том, что *весь процесс реинтеграции в центральной нервной системе возникает по инициативе периферических импульсов и протекает под их постоянным контролем*.

Процесс реинтегративного роста устанавливает только начальную неспецифическую связь. Правда, у нас имеются некоторые наблюдения, говорящие как будто за то, что нервный рубец ведет себя в этих условиях отнюдь не пассивно, но эти наблюдения подлежат специальной экспериментальной проверке.

Может показаться, что мы в нашей интерпретации полученных фактов совершенно отказываем в специфичности нервным центрам, такому, напр., как ядро блуждающего нерва. На самом деле это не так. Самый факт наличия рвотного рефлекса на почесывание кожи показывает, что в этой первой фазе реинтеграции и центральная и периферическая части этого комплекса сохранили свою филогенетически приобретенную специфичность: кожные рецепторы раздражаются почесыванием, а ядро vagus'a отвечает кашлевыми и рвотными эффектами. Таким образом, очевидно, что в норме существует определенная специфичность нервных центров и она, вопреки Weiss'y, не сразу изменяет себя, как только изменились связи этого центра. Но что представляет собою специфичность такого центра, как ядро vagus'a, связанного с определенными периферическими органами? Она представляет собою точную филогенетическую пригнанность его чувствительности к определенному

ассортименту падающих на него внешних раздражений, приносимых с периферии. Поэтому и специфичность эта в конце-концов изменяется, как только изменяется ассортимент внешних воздействий. Поэтому мы полагаем, что если можно еще говорить об относительной специфичности нервных комплексов, которые связаны непосредственно с периферическими рецепторами и „Erfolgsorgan", то нужно с большой осторожностью отнестись к точке зрения специфичности вышележащих образований головного мозга, не имеющих непосредственной связи с периферией и поэтому принимающих на себя все комплексное разнообразие внешних воздействий. Этим и может быть объяснена та чрезвычайно легкая восстанавливаемость дефекта структуры и связей (так называемая „пластичность"), как это проявилось в нашем случае с восстановлением адэкватной чувствительности и движения мышц.

Особо в наших опытах стоит вопрос о так называемой специфичности возбудительного процесса, возникающего в нервных волокнах. Некоторыми авторами предполагается, что эта специфичность, представляя собою некое комплексное качество нервного возбуждения, не может быть охарактеризована, как думают другие, только с точки зрения электрических явлений в нерве. Сторонником этой последней точки зрения является Adrian (13). Сравнивая осциллограмму оптического нерва с осциллограммой кожного нерва, Adrian замечает: „Таким образом сигнализация из зрительного рецептора незначительно отличается от сигнализации рецепторов кожи". И еще: „зрительный аппарат передает информацию в мозг при помощи тех же сигналов, что и другие изученные нами рецепторы... Качество ощущения, вызываемого светом, падающим на сетчатку, зависит от центральных соединений зрительного нерва, а не от качества сигналов, передаваемых его волокнами".

В недавних своих лекциях, прочитанных в Филадельфийском университете, Adrian придерживается примерно этих же позиций, допуская, однако, не только изменение ритмики возбудительного процесса, но и его амплитуды [Adrian (14), 1932 г.].

Представители другой точки зрения считают, что этими осциллографическими показателями не исчерпывается характеристика возбуждения: оно должно иметь некоторую специфичность, sui generis, благодаря особенности специфических импульсов, рождаемых на рецепторных окончаниях. Эта специфичность может быть выражена как в химических особенностях разного рода возбуждений, так и в специфической адаптации воспринимающих нервных центров к связанным с ними рецепторам. Эту последнюю точку зрения высказывают Uexkühl (15), Bethe (16) и по сути дела к ним примыкают и последние открытия лаборатории Winterstein'a (17) по ревизии электрофизиологического метода. У нас в СССР близко стоят к этой точке зрения исследования школы профессора Сперанского (18) по специфичности периферического действия столбнячного токсина и исследования школы А. А. Ухтомского (19) по лабильности возбудительного процесса.

Нам кажется, что наши данные больше укрепляют именно эту вторую точку зрения. В самом деле, припомним, что в первой фазе регенерации только почесывание кожи является раздражителем кашлевых и рвотных реакций, в то время как другие раздражения кожи и в особенности непосредственное раздражение блуждающего нерва, — в котором наверняка раздражаются волокна, несущие раздражение от кожи, — такого эффекта не дают. При этом были испытаны все вариации интенсивности и несколько частот. Все это заставляет нас пред-

полагать, что раздражение кожных рецепторов почесыванием рождает специфические импульсы, отличающиеся от всех прочих, т. е. болевых, температурных и т. д.

Особенный интерес представляет в наших опытах тот факт, что несмотря на самые разнообразные комбинации анастомоза с блуждающим нервом и несмотря на различную длительность регенеративного процесса во всех наших опытах неизбежно наблюдаются кашель и рвота от почесывания.

Как объяснить этот факт? Нам кажется, что его можно объяснить в двух направлениях:

Возможно, что всякий раз по какой-то закономерности или по счастливой случайности в кожные рецепторы врастают одни и те же волокна vagus'a, относящиеся к определенным клеточным группам его ядра. Эти клеточные группы в норме воспринимают как-раз импульсы, подобные почесыванию, и отвечают на них поэтому кашлевым разрядом. Другая возможность, наиболее вероятная, может заключаться в том, что волокна блуждающего нерва растут в периферические соматические нервы не избирательно, но любое из волокон блуждающего нерва, врастая в определенные кожные рецепторы, делается способным вызывать в ядре vagus'a кашлевые и рвотные разряды. Это второе объяснение предполагает, как видно, что кашлевые и рвотные явления могут быть вызваны вне зависимости от того, к каким клеточным группам ядра приходят импульсы, вызываемые почесыванием. Иначе говоря кашлевые и рвотные акты ядра vagus'a зависят не от определенной специфичности его клеточных образований, а от специфичности приходящих с периферии импульсов, к каким бы клеткам его они ни пришли. Такое объяснение предполагает, что наряду с относительной анатомической локализацией ядра vagus'a, появляющейся в филогенетическом развитии, — в пределах самого ядра развивается функциональная специфичность в соответствии с характером раздражений, возникающих в сфере его иннервации. Это объяснение сильно подкрепляется фактами Coghill'a, показавшего, что в зависимости от характера падающих раздражений может произойти специализация в отдельных ветвях одного и того же чувствительного аксона [Coghill (20), 1929 г.]. Точно также нам кажется, что этим в значительной мере должны быть объяснены явления так называемой реперкуссии, разобранные недавно проф. Аствацатуровым ((21, 1933). Что касается первого объяснения, которое требует избирательного врастания волокон vagus'a в периферические нервы, то оно мало вероятно уже по одному тому, что ни один из опытов с регенерацией нервов, проделанных целым рядом авторов, не показал такой избирательности [A. Bethe (9), 1931 г.]. Один только исследователь [Verslius (22)] указывает на избирательный рост, но эти эксперименты требуют повторения уже по одному тому, что они противоречат сотням других, говорящих за неизбирательный рост.

В заключение необходимо коснуться вопроса о том, каким закономерностям подчиняется врастание волокон блуждающего нерва в поперечно-полосатые мышцы ноги. Происходит ли врастание волокон одинаково во все те мышцы, которые иннервируются данным периферическим отрезком или только в некоторые из них. На этот вопрос мы не можем сейчас полностью ответить, ибо в настоящее время мы ставим специальные эксперименты для его выяснения. Укажем только

на общие наблюдения, которые нами были сделаны. В большинстве случаев невротизация касалась тех мышц, которые были после перерезки нервных стволов пассивно растянуты отвисающей конечностью. В одном из случаев при раздражении блуждающего нерва выше анастомоза произошло сокращение грудной мышцы, так как невротизация коснулась именно той мышцы, которая должна была после операции пассивно растягиваться вместе с экскурсией грудной клетки. Если эти наблюдения подтвердятся в специальных экспериментах, то это еще более укрепило бы наше предположение о постоянном периферическом влиянии на реинтегративный процесс. Проделанные нами опыты и проведенные наблюдения дают нам возможность сделать следующие выводы:

1. Метод проекции ядра vagus'a на кожу и мышцы передней конечности, путем анастомоза блуждающего нерва с нервами плечевого сплетения, дает возможность изучать процессы постепенной реинтеграции как в центральной нервной системе, так и в периферических образованиях.

2. Специфичность ядра блуждающего нерва является результатом его филогенетических связей с определенными периферическими образованиями и не является зафиксированной раз навсегда: специфичность эта изменяется, как только изменяется характер импульсов, поступающих в ядро vagus'a.

3. Изменение специфичности ядра vagus'a и его межцентральных связей, т. е. процесс реинтеграции, протекает постепенно и может быть разделен на три стадии:

а) Стадия сохранения специфичности и центра, и новой для него периферии. Почесывание кожи в этой стадии вызывает кашель и рвоту.

б) Стадия постепенного изменения распространения периферического импульса ядра vagus'a на адэкватные нервные комплексы до коры включительно. Весь процесс протекает по инициативе и под постоянным влиянием периферических импульсов.

с) Стадия окончательного устранения всех явлений с ядра vagus'a и восстановления нормальных для раздражения кожи реакций. Ядро vagus'a превращается в один из пунктов простого проведения импульса, идущего на адэкватные ему нервные комплексы.

4. Нервный импульс, вызываемый кожными рецепторами при почесывании, обладает некоторой специфичностью, свойственной только ему одному. Ни электрическое, ни температурное, ни болевое раздражение этой специфичностью не обладают.

5. Есть основание думать, что все афферентные импульсы, приходящие к ядру vagus'a, проявляют свое действие в зависимости от своей функциональной специфичности, а не от анатомической локализации.

6. Межцентральные связи ядра vagus'a в результате анастомоза радикально изменяются: оно становится „общим конечным путем" для афферентных двигательных импульсов, идущих от вышележащих нервных образований до коры включительно.

7. Окончательное восстановление движения конечности, в случае анастомоза нескольких соматических нервов затруднено, очевидно, из-за несоответствия регенеративной мощности ствола буждающего нерва.

8. Та конструкция центральной нервной системы, с которой мы встречаемся у взрослого животного, создавалась в процессе филогенетического развития в связи и в зависимости от характера афферентных и эфферентных импульсов. Именно поэтому нервные образования наиболее специфичны, относительно, в низших отделах, где они

непосредственно связаны с периферией, наименее специфичны, но наиболее комплексны, в высших, где они, наоборот, удалены от периферических влияний.

Поступило в редакцию
15 февраля 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА.

1) Langley a. Anderson. Journ. of Physiol. V. 30. 1904. V. 29 1898 — 2) Mislavsky. Com. rend. soc. Biol., Paris, 1902. — 3. Rawa. Arch. f. Anat. u. Physiol., 1885. S. 296 — 4) Barrago — Ziarello. Zblt. f. Chirurgie, Bd. 28, 1901. — 5) Reichert. Americ. J. med. Scien. V. 89. 1885. — 6) Schiff. Gesammelte Beiträge. I, 1984. — 7) Barrago — Ziarello. Ibid. — 8) Ballance. Arch. Neurol. a. Psychiatry, Vol. 25 N 1. Januar 1931. — 9) Bethe. „Plastizität", Handb. d. norm. u. patholol. Physiologie, Bd. 15, Correlationen 1/2, 1931. — 10) Perthes. Handb. d. arzt. Erfarung. in Weltkrieg, 2. Leipzig, 1922. — 11) Bethe. Munch. med. Wochenschr., N 52, S. 1228, 1905. — 12) Barron D. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., V. 29. 1931. — 13) Adrian. Основы ощущений. Медгиз. 1931. — 14) Adrian. Mechanism of nervous action. Philadelphia, 1932. — 15) Uexkühl. „Theoretische Biologie". Berlin, 1928. — 16) Bethe. Ibid. „Plastizität" u. s. w. — 19) Winterstein. Naturwissensch. H. 11, 1931. — 18) Сперанский. Нервная трофика в теории и практике медицины. Сборн. работ лаборатории ВИЭМ 1934, Ленинград. — 19) Ухтомский. Физиологич. журн. СССР. т XVI № 1. 1933 г. 20) Coghill. „Anatomy and Problems of Behavior", Cambrige, University Press. 1929. — 21) Аствацатуров. Советская невроп., псих., и психогигиена, I II, вып. 8 — 9, 1933 г. 22) Verslius. Biol. Generalis (Wien). Bd. 3. 1927; Bd. 4. 1928.

MATERIALS TO THE PROBLEM OF THE CENTRE AND PERIPHERY IN PHYSIOLOGY OF NERVOUS ACTIVITY

First Communication. Experimental changes in the phylogenetic connections of the vagus system

P. Anokhin and *A. Ivanoff*

From the Department of Physiology of the highest nervous activity of the All-Union Institute for Experimental Nedicine at the Gorky Medical Institute (In charge of Prof. Anokhin)

1. The method of projecting the vagus neucleus on the skin and muscles of an upper extremity by means of anastomosis between the vagus & the brachial plexus allows to study the processes of gradual reintegration both of the central nervous system and of the peripheric formations.

2. The specifity of the vagus neucleus is the result of its phylogenetic connections with certain peripheric formations and is not definitely fixed: this specificity varies as soon as the character of the impulses received by the vagus neucleus changes.

3. The alterations of the vagus neucleus specificity and of its intercentral connections i. e. the process of reintegration takes place gradually and can be divided into three stages:

a) The stage of the specificity and of the centre remaining the same and of its periphery being new. In this stage scratching of the skin evokes caughing and vomiting.

b) The stage of gradual extension of the peripheric impulse from the vagus neucleus to adequate nervous complexes including the cortex. The whole process takes place on the initiative and under the constant influence of peripheric impulses.

c) The stage of final removal of all phenomena from the vagus neuc-

leus and of restoration of normal skin irritation reaktions. The vagus neucleus is transformed into a mere intermediate centre which transfers a received impulse to adequate nervous complexes.

4. A nervous impulse produced by skin receptors in response to scratching possesses a certain specificity peculiar to it alone. Neither do electrical, nor temperature or pain irritations possess this specifity.

5. There is a reason to believe that all afferent impulses received by the vagus neucleus exert their activity in accordance with their functional specificity and not with their anatomic localisation.

6. As a result of the anastomosis the intercentral connections of the vagus neucleus change radically: it becomes a „general final course" of afferent locomotion impulses conveying same from the nervous formations situated higher up to the cortex inclusively.

7. In case of anastomosis between several somatic nerves a complexe resteration of locomotion of the extremity is impeded, evidently, due to the disproportion of regenerative power of the vagus stem.

8. The construction of the central nervous system met with in grown up animals was created by the process of phylogenetic development and in connection with and dependant on the character of afferent and efferent impulses. Just this is the reason why nervous formations are comparatively most specific in lower regions, where they are directly connected with the periphery and least specific but most complexive in the upper regions where, on the contrary, they are far from peripheric influences.

ВЛИЯНИЕ ДИАТЕРМИИ НА МОТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕЛУДКА

Н. С. Молчанов и *М. П. Бресткин*

Из кафедры физиологии и из самостоят. курса физиотерапии с курортологией Военно-медицинской академии РККА

Рядом экспериментов на собаках нам удалось показать, что прогревание диатермией области желудка вызывает значительное изменение секреторной его деятельности. Для получения более точного представления об изменении функциональной способности желудка под влиянием диатермии надо было изучить и моторную его функцию. Это нам представлялось тем более необходимым, что в литературе нам удалось найти лишь указания на изменения эвакуаторной способности желудка человека под влиянием диатермии. Имеющиеся по этому вопросу литературные данные чрезвычайно разноречивы, что указывает, повидимому, на недостаточную проработанность темы. В то время как одни авторы — Звоницкий, Исаев и др. указывают на понижение эвакуации, другие — Кирстнер, Лурье и др. отмечают повышение эвакуаторной способности под влиянием диатермии. Все авторы проводили исследование на людях, пользуясь той или иной клинической методикой.

Мы поставили себе целью изучить моторную функцию желудка при воздействии на него диатермией, в условиях чистого эксперимента, ибо только таким путем нам представлялось возможным проследить отдельные этапы в движении желудка.

В своих исследованиях мы рассмотрели следующие стороны двигательной работы желудка: 1) „периодическую деятельность“ или голодные сокращения, 2) движения желудка во время пищеварения и, наконец, 3) переход содержимого из желудка в двенадцатиперстную кишку.

Периодическая работа пищеварительного канала, изученная Аничковым, Болдыревым, Брюно, Клодницким, Кацнельсон, Карлсоном (Carlson), Орбели, Синельниковым, Эдельманом, Чешковым, состоит в кратких чертах в следующем: при пустом желудке и полном покое желудочных желез наблюдаются периодические, длящиеся 20—30 минут, сокращения желудка и тонких кишек и отделение панкреатического и кишечного сока, а также желчи, желудочной и кишечной слизи. В паузах между двумя периодами сокращений, продолжительностью $1^1/_2$—$2^1/_2$ часа, нет ни движений, ни секреции. Периодического отделения слюны и желудочного сока не происходит. Периодическая деятельность прекращается, как только начинает отделяться желудочный сок.

В литературе мы нашли указания на влияние некоторых физических раздражителей на периодические сокращения. Так, С. В. Аничков, изучавший периодическую деятельность при воздействии тепловых раздражителей (собака помещалась в калориметр) нашел, что при повышении общей температуры тела на 1-3° С (в прямой кишке), периодическая деятельность изменялась в сторону повышения. Других указаний на действие тепловых факторов на периодическую работу желудка, так же как и на влияние на нее диатермии, в литературе найти нам не удалось.

С целью выяснения зависимости периодической деятельности желудка от прогревания диатермией, мы поставили 15 экспериментов. Для опытов нам служили две собаки: гастро-эзофаготомированная — „Рыжий" и собака с желудочной фистулой „Овчарка". Наша методика была следующая. Собака, не получавшая еды 18—20 часов, с утра ставилась в станок, промывался желудок; в фистулу желудка помещался резиновый баллон, наполненный водой и соединенный с водяным U-образным манометром. Второй конец манометра при помощи резиновой трубки соединялся с Мареевской записывающей капсулой. Запись велась на пантокимографе при очень медленном ходе барабана. В случаях применения диатермии, одновременно с этим накладывались два электрода: один — величиною 174 *см*² на спину, а другой — 129 *см*² на живот. Последний электрод имел вырез, оставляющий открытой желудочную фистулу.

Предварительно нами было поставлено 5 контрольных опытов для изучения „периодической деятельности" желудка у собак без применения диатермии.

Результаты получились однообразные. Через 30—40 минут после промывания желудка появлялся первый период сокращений продолжительностью от 18 до 25 мин., сменявшийся паузой в 2 ч. 15 м.— 2 ч. 35 м., после чего наступал второй период с длительностью 15—28 м., затем следовала пауза в 1 ч. 40 м. — 2 часа и, наконец, третий период в 15—18 м. Мы позволим себе привести хотя бы один протокол опыта.

Опыт № 3 — 13/VI—1933 г. Собака „Рыжий"

9 ч. 30 м. Поставлен в станок
9 ч. 50 м. промыт желудок.
9 ч. 55 м. помещен резиновый баллон в фистулу желудка.
10 ч. 25 м. появление первой волны сокращений.
10 ч. 46 м. последняя волна первого периода сокращений.
13 ч. 02 м. первая волна второго периода.
13 ч. 20 м. последняя волна второго периода.
15 ч. 15 м. первая волна третьего периода.
15 ч. 30 м. последняя волна третьего периода.
16 часов — опыт закончен.
Примечание. Временами собака спит.

Характер периодических сокращений иллюстрирует рис. 1.

После поставленной серии контрольных опытов мы решили посмотреть, не влияет ли каким-либо образом на периодическую деятельность желудка раздражение собаки шумом работающего аппарата диатермии. Для этого мы включали неоднократно диатермию, не соединяя наложенные электроды с клеммами аппарата. Как оказалось, никаких изменений в наступлении и продолжительности периодических сокращений отметить не удалось.

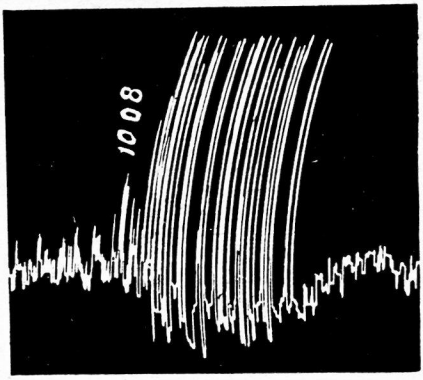


Рис. 1 Периодическая деятельность желудка.

Только после этого мы приступили к изучению влияния диатермического тока на периодическую деятельность. С этой целью мы накладывали, как уже было указано выше, электроды, включали диатермию, доводили силу тока до 0,6 — 0,7 А при продолжительности сеанса 15—30 минут. При этом, в ряде случаев мы включили диатермию во время уже начавшихся сокращений, в других опытах — минут за 5—15 до начала движений и, наконец, в серии опытов в период паузы между сокращениями.

Полученные нами кривые ясно показывают, что ни пауза, ни длительность периода, ни интенсивность его не подвергаются каким-либо изменениям при воздействии диатермии.

Для примера приводим рис. 2 и 2а, взятые из опыта № 4 от 15/VI-1933 г.

Как видно из рис. 2, диатермия, включенная во время периодических сокращений, не оказала никакого влияния на характер и продолжительность движений.

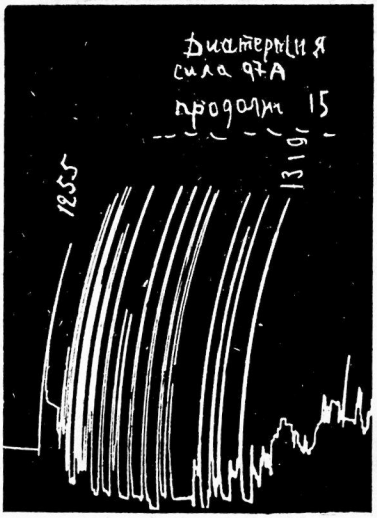


Рис. 2 Периодическая деятельность желудка во время сеансадуиатермии.

Одновременно с проведением только-что описанных опытов, мы время от времени измеряли температуру в полости желудка и прямой кишки у подопытных собак, имея в виду данные С. В. Анич-

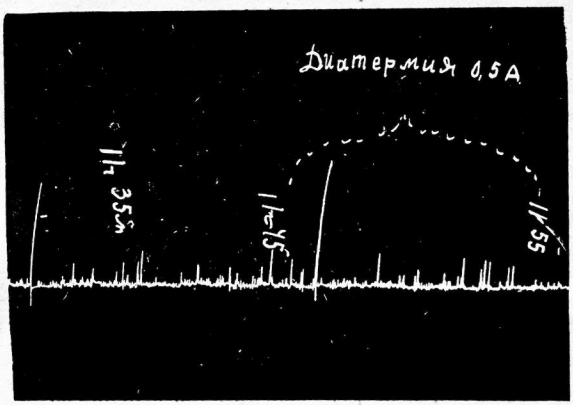


Рис. 2-а Применение диатермии во время паузы.

кова, который получал изменения периодической деятельности при общем интенсивном прогревании животного. Температура измерялась ртутным U-образным термометром, причем последний вводился через фистулу желудка на глубину 8 сантиметров. Была полная уверенность, что в данном случае измерялась температура внутри желудка. Измерение температуры под влиянием диатермии нашло отображение в таблице 1.

ТАБЛИЦА I

Время исследования	Температура в желудке	Температура в прямой кишке	Сила тока	Примечание
12 час. дня	37,6°	37,6°	0А	
12 „ 10 м.	37,6°	37,6°	0А	
12 „ 15 „	38,1°	37,6°	0,5А	Диатермия включается
12 „ 20 „	39,0°	37,6°	0,6А	
12 „ 25 „	39,5°	37,6°	0,6А	
12 „ 40 „	39,8°	37,7°	0,6А	
12 „ 45 „	40,0°	37,8°	0,6А	
12 „ 50 „	39,3°	37,65°	0А	Диатермия выключается

Итак мы видим, что местное применение диатермии, повысившее в желудке температуру почти на 2,5°, не вызывало никаких изменений

со стороны периодической деятельности его; заметного общего повышения температуры у подопытных животных не получалось.

Следующая серия опытов (10) была поставлена с целью изучения характера движений наполненного пищей желудка при воздействии диатермическим током. Для этого мы воспользовались двумя собаками с желудочными фистулами.

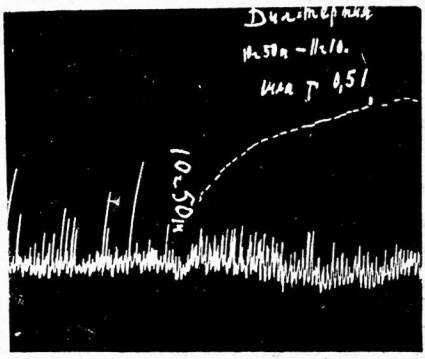


Рис. 3 Движения желудка во время акта пищеварения.

Методика была следующая. Так же, как и в предыдущих опытах, собака ставилась в станок, вводился в фистулу резиновый баллон, соединенный указанным выше способом с пантокимографом; накладывались электроды той же величины на спину и живот. Диатермия включалась минут через 10—15 после дачи собаке 200 *г* хлеба, смоченного в 25 *см*³ воды. Таким образом на кривой нам удавалось зарегистрировать голодные сокращения, затем движения желудка после дачи пищи и, наконец, те же сокращения во время прогревания диатермией. Запись велась непрерывно в продолжение 3-4 часов, и таким образом захватывался основной промежуток времени работы желудка.

Изучая полученные данные, мы должны констатировать, что желудочные движения после приема пищи, под влиянием диатермии, значительных изменений не претерпевали. Они или оставались без изменений, или незначительно усиливались.

Для иллюстрации только-что сказанного приводим рис. 3 и 4.

Наконец, третья серия опытов (12) нами была поставлена для изучения скорости эвакуации пищи из желудка в двенадцатиперстную

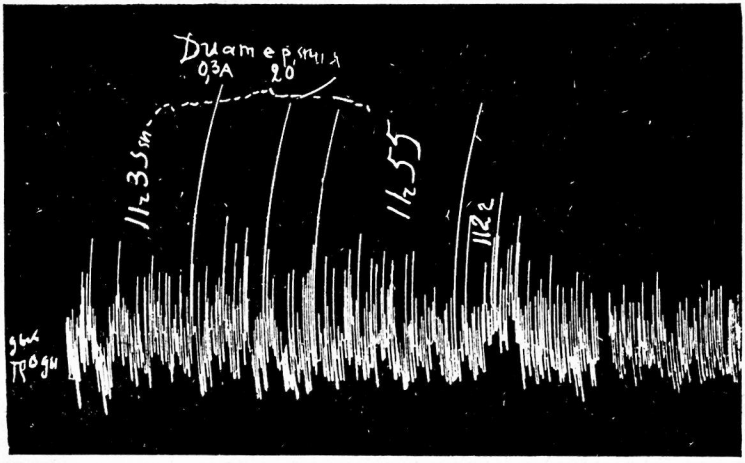


Рис. 4 Движения желудка во время акта пищеварения.

кишку. Для этой цели нами была взята собака „Переходка“, имевшая фистулу и желудка, и двенадцатиперстной кишки. Мы проводили ряд опытов с введением воды и дачей молочного киселя.

Методика экспериментов была такова. Собака, не получавшая с утра еды, ставилась в станок, промывался желудок и, после того как отделение сока прекращалось, в желудок путем зонда через фистулу вводилось 150—200 *см*³ воды комнатной температуры. Затем определялись скорость появления первой порции воды из фистулы двенадцатиперстной кишки, а также регистрировалось выделяемое из duodenum количество воды

через каждые 5—10 минут. Опыт продолжался $1\frac{1}{2}-2\frac{1}{2}$ часа. В случаях дачи молочного киселя методика оставалась прежней с той лишь разницей, что кисель в количестве 200 *г* (приготовленный из 100 *см*³ воды, 100 *см*³ молока и 8 *г* крахмала) вводится per os при закрытой желудочной фистуле.

Поставленный ряд контрольных опытов (5) показал, что вода, введенная указанным выше методом, появлялась из дуоденальной фистулы через 10—70 секунд, а в среднем через 50 секунд; при этом через 10 минут выделялось в среднем 126 *см*³, с колебаниями от 60 до 168 *см*³, через 20 мин. — 142 *см*³, с колебаниями от 80 до 174 *см*³ и через 30 мин. — 143 *см*³ с колебаниями от 97 до 174 *см*³. Молочный кисель задерживался в желудке более длительное время, и первые порции его появлялись из duodenum в среднем через 13,6 минут (с колебаниями от 10 до 25 минут). причем через 30 минут выделялось от 20 *см*³ до 200 *см*³, в среднем 112 *см*³; через 60 минут от 35 до 240 *см*³, в среднем 155 *см*³. В двух из шести контрольных опытов кисель полностью не был выведен и через 2 часа.

Только после поставленной серии контрольных опытов мы приступили к изучению влияния диатермии на эвакуаторную способность желудка. Для этого мы, одновременно с введением пищи, накладывали собаке на область живота и спины электроды, причем первый был величиною 100 *см*² и имел два выреза для фистул желудка и двенадцатиперстной кишки, а второй 174 *см*². Измерения температуры, проведенные неоднократно одновременно в duodenum и желудке, показали, что в двенадцатиперстной кишке температура поднималась несколько выше, чем в желудке. Для примера приведем следующий опыт (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2

Время исследования	Температура в желудке	Температура в duodenum	Сила тока	Примечание
До опыта	38,1	38,2	ОА	
Через 5 минут после включения диатермии	38,6	39,0	0,5А	
Через 10 мин. „ „ .	39,0	39,5	0,6А	
„ 20 „ „ „ .	39,5	40,0	0,6А	

Мы не беремся объяснить полученную разницу температуры в желудке и в двенадцатиперстной кишке, так как, повидимому, это зависит от ряда причин (глубина расположения органа, его величина, густота петель тока и т. д.).

В результате поставленных экспериментов с дачей воды и киселя, с одновременным воздействием диатермией, мы получили следующие данные, суммированные в таблицах 3 и 4.

Итак мы видим, что вода под влиянием диатермии значительно быстрее эвакуируется в двенадцатиперстную кишку, молочный кисель резкого ускорения перехода из желудка в двенадцатиперстную кишку не дал. Можно указать лишь на явное ускорение появления первой порции из дуоденальной фистулы и заметное, но не так резко, как с водой, выраженное ускорение эвакуации.

На основании всего вышеизложенного мы позволили себе сделать следующие выводы (см. на стр. 682).

ТАБЛИЦА 3

Опыт с выведением 200,0 воды

Контрольные опыты (6)		Опыты с диатермией (5)	
Время	Общее кол-во воды, выдел. из duodenum к указанному времени	Время	Общее кол-во воды, выдел. из duodenum к указанному времени
Первая порция через 50 сек. с колебаниями от 10 до 30 сек.		Первая порция через 8 сек. с колебаниями от 2 до 20 сек.	
Через 10 мин.	126 *см*³ { 60 / 180	Через 10 мин.	200 *см*³
„ 20 „	142 *см*³ { 80 / 174		
„ 30 „	143 *см*³ { 97 / 174		

Примечание. 1. В графе „Общее количество воды, выделенное из duodenum к указанному времени" первая цифра означает среднюю цифру выделенного количества, а вторые — предел колебаний.

2. При воздействии диатермией вода выделялась из двенадцатиперстной кишки сплошной струей.

ТАБЛИЦА 4

Опыты с выведением 200,0 *г* киселя

Контрольные опыты (6)		Опыты с диатермией (6)	
Время	Общее кол-во киселя, выдел. из duodenum к указанному времени	Время	Общее кол-во киселя, выдел. из duodenum к указанному времени
Первая капля из duodenum появилась в среднем через 13 м. с колебан. от 10 до 25 м.		Первая капля из duodenum появилась в среднем через 8,4 м. с колебан. от 7 до 11 м.	
Через 10 мин.	11 *см*³ { 0 / 35,0	Через 10 мин.	19 к. с. { 5,0 / 40,0
„ 20 „	55 „ { 0 / 135,0	„ 20 „	65 „ „ { 30,0 / 80,0
„ 30 „	112 „ { 20,0 / 225,0	„ 30 „	105 „ „ { 50,0 / 150,0
„ 40 „	121 „ { 26,0 / 225,0	„ 40 „	130 „ „ { 60,0 / 200,0
„ 50 „	117 „ { 30 / 240	„ 50 „	138 „ „ { 69,0 / 200,0

Примечание. В графе „Общее количество киселя, выделенное из duodenum к указанному времени" первая цифра означает среднее количество выделенного киселя, а вторые — предел колебаний.

1. Прогревание области желудка диатермией не оказало никакого влияния на периодическую деятельность его. Как характер и продолжительность периодических сокращений, так и величина паузы между ними остались такими же, какие были отмечены и в контрольных опытах.

2. При воздействии диатермическим током на наполненный пищей желудок сокращения его или оставались без изменений, или незначительно повышались.

3. Под влиянием диатермии усиливалась эвакуаторная способность из желудка в двенадцатиперстную кишку; особенно быстро выбрасывалась в duodenum вода.

Суммируя все результаты, полученные нами в двух работах при изучении функции желудка во время пищеварительного акта, под влиянием диатермии, мы констатировали, что количество отделяемого желудочного сока, а также кислотность его понижаются, повышается переваривающая способность, усиливается отделение слизи и, наконец, ускоряется прохождение пищевых масс из желудка в двенадцатиперстную кишку, причем особых изменений со стороны движения самого желудка отметить не удалось. Все эти результаты, полученные при изучении отдельных этапов пищеварительной функции желудка, не находятся в противоречии, а, наоборот, дополняя друг друга, дают ясное представление об изменении сложного пищеварительного акта под влиянием тепловых агентов (диатермии). В самом деле, пониженное отделение желудочного сока, полученное главным образом, как нами было указано, в результате воздействия на рефлекторную фазу пищеварения, обусловило и понижение кислотности, так как известно, что чем скорость отделения сока больше, тем выше его кислотность и наоборот (Бабкин). Этому совершенно не противоречит полученное нами повышение переваривающей способности сока, ибо, как показали многие авторы (Лобасов и др.), выделение соляной кислоты и ферментов, производящееся различными (главными и обкладочными) секреторными клетками, суть процессы до известной степени независимые друг от друга (Бабкин), в результате чего могут быть получены всевозможные комбинации между количеством отделяемого сока и содержания в нем ферментов. „Так оно и бывает в действительности“ (Бабкин).

Наоборот, отмеченное нами повышенное отделение слизи, которой раньше приписывали лишь защитные функции, помимо этого, по данным ряда исследователей, стоит в прямой связи с увеличением количества ферментов. Брестки н, Быков, Савич и другие показали, что желудочная слизь играет большую роль в химизме пищеварения. Оказалось, что желудочная слизь содержит много ферментов, которые переходят в сок и этим самым увеличивают его переваривающую силу.

С другой стороны, кислотности желудочного сока принадлежит важная роль в регулировании перехода содержимого желудка в кишки. Этот же последний (переход), в основном, зависит от сфинктора привратника, деятельность которого регулируется желудочным содержимым. Павлов, Сердюков, Линтварев показали, что привратниковый сфинктор замыкается в момент соприкосновения слизистой оболочки duodeni с кислотой желудочного сока или жировыми веществами. Только после нейтрализации кислот щелочными соками, изливающимися в просвет двенадцатиперстной кишки, сфинктор раскрывается и пропускает новую порцию содержимого.

Трудно установить механизм ускорения эвакуации пищи в наших случаях, но, повидимому, одним из существенных моментов, в основе

этого, является непосредственное воздействие теплового фактора на состояние сфинктора. Это предположение подтверждается тем обстоятельством, что при опыте с водой, мы получали при воздействии диатермией выделение воды из дуоденальной фистулы в виде сплошной струи.

Поступило в редакцию
13 марта 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1) Аничков С. В. Ztschr. f. d. Exper. Med. B. 42. — 2) Болдырев. Диссертация. С. П. Б. 1904 г. — 3) Болдырев. Русский врач. 1914 г. № 49 — 4) Брестркин и Быков. Русский физиологический журнал 1924 г. № 7 — 5) Брестркин и Молчанов. Физиологический журнал СССР 1934 г. № 2. — 6) Бабкин. Внешняя секреция пищеварительных желез. — 7) Babkin und Uchikuwa. Pflügers Archiv 1912. 147. Laquer. Ztschr. f. Arzte Fortbild. 25. 829, 128. — 8) Кирстнер. Русская клиника 1923. № 15. 16. — 9) Кирстнер и Лурье. Клин. медицина, 1929 г. № 1. — 10) Они же. Физиотерапия. 1930. № 3. — 11) Минакова. Физиотерапия 1928 г. № 6. — 12) Орбели. Русский физиологический журнал 1923 г. № 5. — 13) Сердюков. Диссертация. СПБ. 1899.

WIRKUNG DER DIATHERMIE AUF DIE MOTORISCHE FUNCTION DES MAGENS

Von *M. P. Brestkin* und *N. S. Moltschanow*

Die Verfasser untersuchten an Hunden mit einer chronischen Fistel des Magens und des Zwölffingerdarms die „periodische Tätigkeit", die Bewegungen des Magens während der Verdauung und den Uebergang des Inhalts aus dem Magen ins Duodenum, bei der Einwirkung der Diathermie auf das Magengebiet. Bei der Untersuchung der Wirkung der Diathermie auf die periodische Tätigkeit wurde die Diathermie während der Periode der Kontraktion, 5—15 Minuten vor deren Beginn und während der Pause vorgenommen. Die Verfasser haben gezeigt, dass weder die Pause, noch der Charakter und die Dauer der periodischen Kontraktionen sich unter der Wirkung der Diathermie verändern.

Bei der Untersuchung der Bewegungen des Magens während der Verdauung wurde die Diathermie 10—15 Minuten nach der Verabreichung den Hunden von 200 *g* Brot eingeschaltet. Im Resultat der angestellten Versuche kommen die Verfasser zur Schlussfolgerung, dass die Bewegungen des Magens entweder unverändert bleiben, oder unter der Wirkung der Diathermie unbedeutend zunehmen.

Bei der Untersuchung der Wirkung der Diathermie auf den Uebergang des Inhalts aus dem Magen in den Zwölffingerdarm wurde eine Serie von Versuchen mit der Einführung von Wasser und eine Reihe von Versuchen mit der Einführung von Milchbrei angestellt. Auf Grund der angestellten Versuche kommen die Verfasser zur Schlussfolgerung, dass die evakuatorische Fähigkeit unter der Wirkung der Diathermie ein wenig zunimmt. Besonders schnell wurde aus dem Duodenum das Wasser evakuiert.

Инст. Высшей нервн. деятельности
БИБЛИОТЕКА

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

1) В журнале помещаются оригинальные статьи по физиологии, физиологии труда, биохимии, фармакологии, а также по истории и методологии указанных дисциплин.

2) Размер статей не должен превышать $^1/_2$ листа (20 тыс. знаков). Исключения допускаются лишь в крайнем случае по особому каждый раз постановлению редакции.

3) Рукописи должны быть четко написаны на машинке на одной стороне листа и после переписки обязательно проверены автором.

4) К рукописям должен быть приложен краткий реферат на одном из иностранных языков или резюме для перевода.

5) Фамилии иностранных авторов в рукописях должны быть даны в русской транскрипции, причем при первом упоминании фамилии в скобках приводится оригин. транскрипция.

6) Литературный указатель помещается обязательно в конце статей, причем имена авторов даются в оригинальной транскрипции.

7) Рукописи, не отвечающие указанным требованиям, будут возвращаться обратно.

8) Редакция оставляет за собой право сокращать статьи в случае надобности.

9) Адрес редакции: Ленинград „22“, Лопухинская ул., № 12.

Рукописи направлять по следующим адресам:

проф. И. П. Разенкову — Москва, Мал. Казенный пер., № 5, Физиологическая лаборатория ин-та им. Обуха;

проф. Б. И. Збарскому — Москва, Погодинская ул., № 10, Центральный и—т питания;

д-ру С. М. Дионесову — Ленинград 9, просп. К. Маркса, № 7-а, кв. 11 (или по адресу редакции);

акад. А. В. Палладину — Киев, Всеукраинская Академия Наук;

проф. Г. В. Фольборту — Харьков, Главн. почтамт, почтов. ящ. № 205.

Ответственный редактор *Л. Н. Федоров*, Технический редактор *И. Нурмсон*

Сдано в набор 14/IV 1934 г. Подписано к печати 17/VIII 1934 г.
Ленбиомедгиз № 28/л. Тираж 1500 экз. Ленгорлит № 15707. Заказ № 1807.
Стат. формат 72 × 110 см., авт. листов 26,71. (109 440 тип. знак. в 1 бум. листе). Бум. листов $8^7/_8$.

2-я типография „Печатный двор“ треста „Полиграфкнига“. Ленинград. Гатчинская, 26.