

132

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР

И МЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА



У819
26/535

Почетный редактор — академик И. П. ПАВЛОВ

Редколлегия:

Проф. Ю. М. ГЕФТЕР, С. М. ДИОНЕСОВ (зам. ответ. редакт.), проф. Б. И. ЗБАРСКИЙ, заслуж. деятель науки проф. А. А. ЛИХАЧЕВ, заслуж. деятель науки акад. Л. А. ОРБЕЛИ, академик А. В. ПАЛЛАДИН, проф. И. П. РАЗЕНКОВ, заслуж. деятель науки проф. А. Д. СПЕРАНСКИЙ, акад. А. А. УХТОМСКИЙ, Л. Н. ФЕДОРОВ (ответ. 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. Гончих, проф. Г. В. Фольборг, заслуж. деятель науки проф. Л. С. Штерн. | 3) Эволюционная физиология:
проф. Х. С. Коштоянц, проф. Е. М. Крепс. |
| 2) Физиология груди:
проф. К. М. Быков, проф. М. И. Виноградов, проф. Э. М. Каган, Д. И. Шатенштейн. | 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. Шагерников. |
| | 6) Фармакология:
проф. В. В. Николаев. |

ТОМ XVIII, ВЫПУСК 5

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

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО БИОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
ЛЕНИНГРАД 1935 МОСКВА

СО Д Е Р Ж А Н И Е

	Стр.
Загорулько Л. Т. и Лебединский А. В. (Ленинград) К вопросу о фоторецепторной функции кожи лягушки	711
Куватов Г. Г. (Москва). Эритропоэтическая функция костного мозга у собак при включении центральных автономных иннерваций	722
Павлова А. М. (Ленинград). Влияние условного рефлекса на величину безусловного.	725
Купалов П. С. и Павлов Н. Н. (Ленинград). Действие короткого условного раздражения при запаздывающем условном рефлексе	734
Асратян Э. (Ленинград). Влияние одновременной перерезки обеих шейных симпатических нервов на пищевые рефлексы у собаки.	739
Свердлова Ф. А. (Москва). Значение сахара в обмене веществ у человека при воздействии высокой внешней температуры. (Сообщ. I. Влияние введения сахара на газовый и азотистый обмен у человека при перегревании) . . .	761
Новаковская Е. С. (Москва). Значение сахара в обмене веществ у человека при воздействии высокой внешней температуры (Сообщ. II. Влияние введения сахара на выделение азота аминокислот и креатинина в моче человека при перегревании)	761
Миттельштедт А. А. (Москва). Значение сахара в обмене веществ у человека при воздействии высокой внешней температуры (Сообщ. III. Влияние введения сахара на выделение глюкуроновой кислоты у человека при перегревании)	761
Миттельштедт А. А., Новаковская Е. С. и Свердлова Ф. А. (Москва). Значение сахара в обмене веществ у человека при воздействии высокой внешней температуры. (Сообщ. IV. К вопросу о механизме подъема температуры тела в условиях высокой внешней температуры при применении питья, содержащего сахар)	786
Гальперин Л., Окунь М., Симонсон Э. и Сыркина Г. Некоторые данные к физиологии утомления	793
Гейман Е. Я. (Ленинград). Методика определения количества аммиака в мышце лягушки	804
Амром С. Д., Бакин Е. И. и Раппопорт А. И. Влияние пилокарпина на скорость секреции подчелюстной слюнной железы при раздражении п. chordae tympani	810
Попов Н. А. и Христофоров И. Д. (Москва). К физиологии и фармакологии движений кишки по опытам на хронически оперированных животных. . .	818
Горбунова-Николаева М. М. (Ленинград). К вопросу о влиянии сплотивших на кишечную секрецию	824
Рухельман А. А. (Одесса). Материалы к вопросу о природе уреазы. (Сообщ. VI. Об олигодинамическом влиянии железа и его окислов на уреазу)	830
Лазарев Н. В. и Старицына Т. В. Опыт сопоставления физико-химических свойств органических ядов и продуктов их превращений в животном организме	832

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

СССР

ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА



Почетный редактор — академик И. П. ПАВЛОВ

Редколлегия:

Проф. Ю. М. ГЕФТЕР, С. М. ДИОНЕСОВ (зам. ответ. редакт.), проф. Б. И. ЗБАРСКИЙ, заслуж. деятель науки проф. А. А. ЛИХАЧЕВ, заслуж. деятель науки акад. Л. А. ОРБЕЛИ, академик А. В. ПАЛЛАДИН, проф. И. П. РА-ЗЕНКОВ, заслуж. деятель науки проф. А. Д. СПЕРАНСКИЙ, акад. А. А. УХТОМСКИЙ, Л. Н. ФЕДОРОВ (ответ. 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. Фольборг, заслуж. деятель науки проф. Л. С. Штерн. | 3) Эволюционная физиология:
проф. Х. С. Коштоянц, проф. Е. М. Крепс. |
| 2) Физиология труда:
проф. К. М. Быков, проф. М. И. Виноградов, проф. Э. М. Каган, Д. И. Шантштейн. | 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 XVIII, ВЫПУСК 5

упр. 1354 -
УПРАВЛЕНИЕ УНИВЕРСИТ. И НАУЧНО-ИССЛЕД. УЧРЕЖД. НАРКОМПРОСА РСФСР

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО БИОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
ЛЕНИНГРАД 1935 МОСКВА

К ВОПРОСУ О ФОТОРЕЦЕПТОРНОЙ ФУНКЦИИ КОЖИ ЛЯГУШКИ

Л. Т. Загорулько* и А. В. Лебединский

Из кафедры физиологии Военно-медицинской академии РККА им. С. М. Кирова
(нач. кафедры — акад. Л. А. Орбели)

1. В последние годы отмечается значительное расширение круга вопросов, связанных с изучением рецепторной функции. Среди них можно отметить большой интерес к вскрытию тех координационных отношений, которые обеспечивают регуляцию уровня чувствительности рецептора, и, с другой стороны, — тех механизмов, посредством которых осуществляются те или иные реакции организма в ответ на раздражения рецепторов.

Обе группы вопросов оказываются тесным образом связанными между собой. Они касаются новой стороны функции рецепторов; в свете уже имеющих фактов рецептор перестает быть в представлении физиологов физическим прибором воспринимающей поверхности тела животного; он оказывается физиологическим механизмом, способным адаптироваться, т. е. таким, уровень чувствительности которого обеспечивается рядом физиологических систем организма; с другой стороны, рецептор приходится представлять себе не только в виде исходного пункта возбуждательного процесса, „разряжающегося“ той или иной рефлекторной реакцией или ощущением, — рецептор оказывается источником влияний, в большой степени „перестраивающих“ (адаптирующих) организм к некоторому новому уровню деятельности.

Но такая связь обоих процессов базируется еще на одном чрезвычайно существенном обстоятельстве. В обе корреляционные системы, обеспечивающие отношения рецептора к организму и организма к рецептору, оказывается включенным один и тот же физиологический механизм — вегетативная нервная система. В этом отношении целиком оправдывается учение, развиваемое с 1922 г. проф. Л. А. Орбели, о роли вегетативной нервной системы, как универсальной адаптационно-трофической системы.

Изучение этих корреляционных систем должно включаться в содержание того отдела физиологии, который обычно называется физиологией органов чувств. В настоящее время приходится констатировать, что „классическое“ направление в этой области, наряду с блестящей разработкой вопросов о физической стороне функции рецептора и психологии восприятия, очень мало продвинуло нас в понимании механизма фоторецепции и совсем обойденным оказалось учение об уровне чувствительности: оба явления не могут рассматриваться вне координационных отношений рецептора.

Но эти координационные отношения представляют большую сложность для изучения в случае высокоорганизованного рецептора, как

например глаза высших животных. Большую помощь в исследовании этих вопросов физиологу может оказать исторический метод изучения функций; и в этом направлении внимание исследователя сразу же приковывают к себе еще не дифференцированные в специальные фоторецепторные органы световоспринимающие системы. Последней у позвоночных животных (рыбы, амфибии, рептилии) является кожа. Изучение механизма некоторых фотореакций кожи лягушки и составляет задачу авторов.

2. Известно, что в коже лягушки имеется ряд рецепторов, как, например, механические и химические. Что же касается наличия рецепторов лучистой энергии, то в литературе существует ряд противоречивых данных. К настоящему времени имеются материалы, касающиеся нескольких сторон фотореакций амфибий; изменения газообмена (школа Molleschott); дыхательной ритмики (Báback), рефлекторной возбудимости (Введенский, Koganui, Büdingen) и пигментации на свету и в темноте.

Относительно первой группы явлений имеются указания на изменение газообмена у лягушек в зависимости от пребывания на свету и в темноте как у животных с сохраненным зрением, так и у ослепленных (Molleschott, Fubini).

Влияние света на спинной мозг впервые показал Н. Е. Введенский (1879); Е. Báback наблюдал изменение возбудимости дыхательного центра на свету и в темноте.

Изменение пигментации амфибий в зависимости от освещенности было уже отмечено старыми натуралистами (Vallisneri, 1715). Анализ этого явления привел к ряду противоречий относительно рефлексогенной зоны этой фотореакции.

В нашей предыдущей работе (9) нам удалось показать, что у ослепленных лягушек получается изменение рефлекторной возбудимости по отношению к кислотному раздражителю при облучении кожи спинки. Оказалось, что результат облучения может быть двойным: либо явление разыгрывается по типу, описанному Н. Е. Введенским, т. е. имеет место повышение рефлекторной возбудимости; либо при сохранении у препарата высших вегетативных центров облучение вызывает преимущественно торможение рефлексов. Давая объяснение этого обстоятельства мы допустили возможность двух процессов, а именно: световое раздражение кожи вызывает возбуждение вегетативных центров, результатом чего является, как и в опытах А. В. Тонких, торможение спинномозговых рефлексов; с другой стороны, наличие двух раздражителей (светового и кислотного), в присутствии высших вегетативных центров (а, возможно, и при их возбуждении) интегрируясь в этих условиях дает преобладание тормозного процесса. Так или иначе, наш результат, истолкованный в свете данных школы проф. Л. А. Орбели, заставил нас утверждать о наличии возбуждения вегетативных центров при облучении фоторецепторов кожи; эти центры оказались вовлеченными в механизм фотореакции в этом случае.

Этот вывод получил свое дальнейшее подтверждение в работе одного из нас (Загорулько), в следующих опытах. У таламических лягушек производилась полная поперечная перерезка спинного мозга на уровне между 5 и 6 корешками (иногда между 4 и 5) и, следовательно, связь вышележащих отделов ц. н. с. с нижележащими отделами осуществлялась только посредством симпатической нервной системы. У оперированных таким образом животных производилась определения кислотных рефлексов при общем и местном облучениях. В первом случае наблюдалось непосредственно вслед за облучением ускорение наступления рефлексов; в последующие определения — торможение. Мы объяснили это тем, что облучение нижней части препарата (ниже 5—6 сегментов) дает типичный феномен Введенского, который мы и наблюдали на спинальном препарате (1933). Вторая волна — эффект тормозного порядка — вероятно стоит в связи с действием света на верхнюю часть животного, — возникновением возбуждения в таламической области и, последовательно, торможением спинальных рефлексов, как это было описано А. В. Тонких.

3. Это же обстоятельство — вовлечение высших вегетативных центров в механизм фотореакции животного — мы подвергли проверке, воспользовавшись еще одной методикой, также принятой в лабораториях проф. Л. А. Орбели — регистрацией ЭДС кожи. ЭДС кожи лягушки были предметом изучения проф. Орбели (1910), а позже этот метод был использован, по его предложению, в ряде работ по изучению вегетативной нервной системы (Федотов, Волохов, Асратян, Алексашьян). В работе Федотова было, в согласии с работами других авторов, показано, что волокна, вызывающие колебание ЭДС, идут к коже в составе симпатических нервов; в дальнейшем это подтвердил Асратян. С другой стороны, тот же Федотов, а затем Волохов доказали, что раздражение вегетативных центров лягушки, тоже симпатическим путем (Волохов), вызывает изменение кожных потенциалов.

Эти данные дали нам право предполагать, что нанесение светового раздражения на кожу, вызывающее, по нашему материалу, явление возбуждения вегетативных центров, должно сопровождаться колебанием кожных потенциалов.

Самый факт изменения ЭДС покоя, под влиянием облучения, упоминается Keller (1932). Прежде чем использовать его для наших целей мы подвергли его физиологическому анализу.

Методика. Опыты ставились на лягушках (*R. temporaria*) в январе—апреле 1934 г. Отведение производилось от наружной поверхности кожи задней левой лапки, погруженной (по коленный сустав) в стаканчик с физиологическим раствором и от внутренней стороны кожи брюшка (противоположной освещению) неполяризуемыми электродами [агар — $ZnSO_4$ (насыщенный) — Zn]. Животное заключалось в темную камеру и через каждые 1—2 мин. производилось измерение ЭДС кожи методом компенсации. Всего было поставлено 56 опытов: на препаратах с полным разрушением ц. н. с. — 5; бульбарных — 8; таламических — 21; гипофизэктомированных (с введением питуитрина) — 10; таламических с введением адреналина — 5; симпатэктомированных — 6.

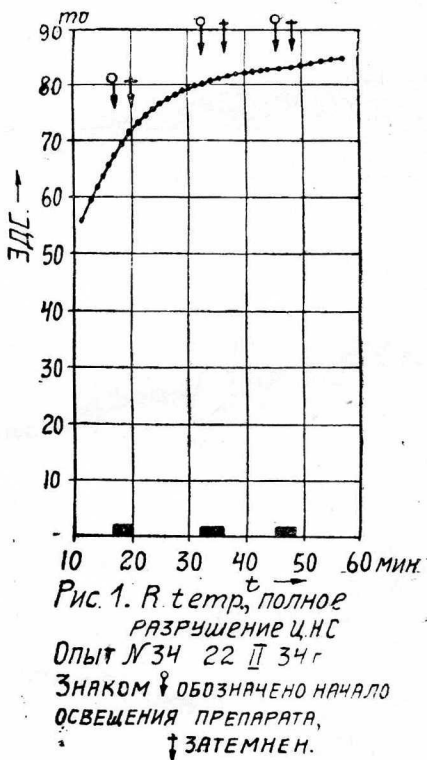
В результате наших опытов следует прежде всего отметить, что колебание ЭДС кожи лягушки при ее облучении представляет собой явление рефлекторное. Нам не удалось отметить колебания на препаратах с разрушенной центральной нервной системой (рис. 1 — оп. № 34).¹

У бульбарных препаратов интересующее нас явление оказывается выраженным довольно отчетливо (из 10 опытов мы не наблюдали его в двух) и проявляется, как правило, в быстром отклонении зеркала гальванометра (рис. 2 — оп. № 30).

Явление может быть воспроизведено несколько раз подряд. Очень часто удается отметить, что колебание ЭДС сопровождает не только момент освещения, но и в равной мере момент „затемнения“ кожи.

У таламических препаратов облучение протекает качественно иначе, но столь же закономерно. Наряду с быстрым колебанием, таким же кратковременным и столь же непосредственно следующим за облучением, как и у бульбарных лягушек, очень часто наблюдается медленно развивающаяся волна изменений; она достигает своего максимума нередко в течение 10—15 мин. после начала воздействия светового стимула (рис. 3 — оп. № 3).

Таким образом создается впечатление о двояком характере реакции на воздействия светового раздражителя. С одной стороны, имеет место колебание ЭДС, осуществляемое без участия высших вегетативных центров, за которым, при наличии последних, следует вторая



¹ В последнее время один из нас (Л. Т. Загорюлько) обнаружил колебание кожных токов при облучении кожи без участия ц. н. с. при ином методе отведения: кожа и периферические нервы.

волна, являющаяся результатом их возбуждения. Это положение нашло подтверждение в серии опытов, проведенных на симпатэктомированных препаратах.

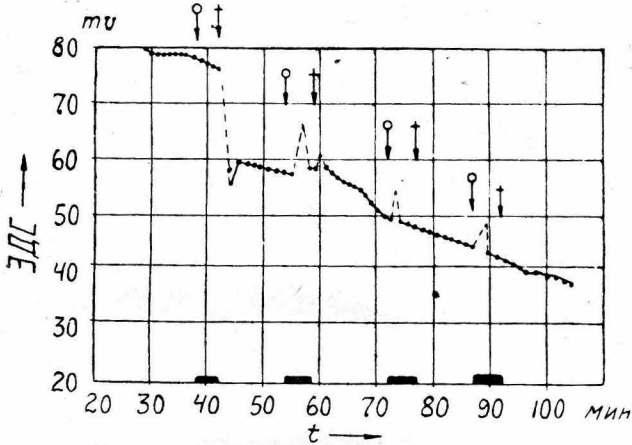


Рис 2 R temp, Бульбарн препарат ♂
Опыт № 30 13 II 34г
(↑↓ обозначают начало и конец облучения)

дражение симпатикуса!) проявляется через 5—15 мин.; на такое же позднее наступление эффекта указывали Rosenberger и Sager (1931).

Эти данные совпадают с результатами, полученными нами в предыдущих работах. В них нами указывалось, что угнетение рефлексов у таламических препаратов под влиянием облучения обычно наступает при втором определении рефлексов по Türsk, т. е. через 7—10 мин. после освещения кожи спинки.

Здесь же следует упомянуть об указании Achelis (1928) на то, что влияние декапитации и перерезки симпатических нервов (раз-

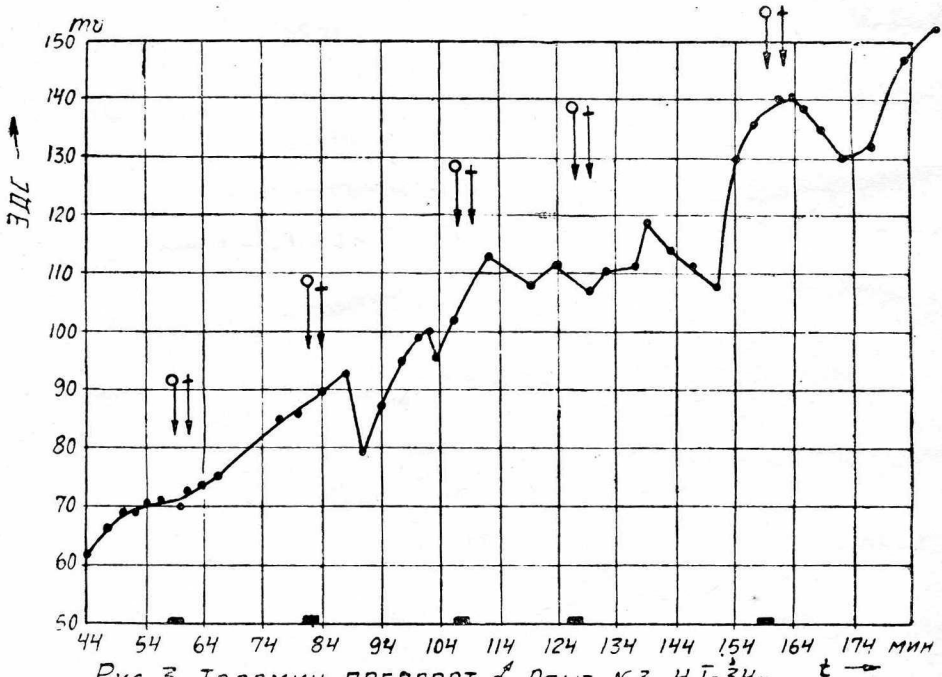


Рис 3. Таламич препарат ♂ Опыт № 3 4 I-34г
(↑↓ обозначают начало и конец облучения)

4. Уже ранее, в ряде работ, вышедших из лаборатории акад. Л. А. Орбели, была доказана возможность осуществления симпати-

ческих эффектов рефлекторным путем при раздражении кожи (Гершун — на кривую утомления мышцы; Лебединский и Стрельцов — на характер кривой рефлекторного тетанического сокращения). Но тот факт, что в механизм фотореакции организма, получаемой при световом раздражении кожи, непременно звеном включается раздражение высших вегетативных центров, представляет собой специальный интерес. Как известно, в механизм тех фотореакций, которые возникают при световом раздражении глаза, тоже, как правило, включается возбуждение тех же вегетативных центров. На это впервые указал Achelis, обнаружив повышение возбудимости периферического нерва после перерезки зрительных нервов или отделении высших вегетативных центров от нижележащих частей центральной нервной системы, а также при перерезке *rami communicantes*. Таким образом, существует некоторая общность в механизмах фотореакций, вызываемых со стороны генерализированного фоторецептора (кожи) и уже специализированного (глаз).

Но факт наличия такого общего звена в осуществлении фотореакции с обеих систем никоим образом не дает права считать их механизмы тождественными. Мы не располагаем пока еще данными, позволяющими судить о механизме фотореакций на одну и ту же эфферентную систему, полученных с двух разных фотоэфферентных систем. Зато мы можем представить материал, иллюстрирующий отличия в механизме различных фотореакций, получаемых с одной и той же фотоэфферентной системы. Эти различия касаются необходимости для их осуществления гормонального звена — гипофиза.

Известно, что фотореакции представляют собой случаи смешанных гормонально-нервных корреляционных отношений в организме. При этом удельный вес отдельных компонентов одной и той же фоторефлекторной реакции варьирует у разных видов. Parker (1932), подводя итог обширной литературе вопроса, приходит к выводу, что в отношении рыб приходится констатировать чисто нервный механизм хроматофорных реакций животного; у амфибий он носит смешанный характер и у рептилий опять-таки оказывается чисто нервным.

Эти вариации взаимоотношений совершенно закономерны с исторической точки зрения. По мнению проф. Л. А. Орбели, обе системы — и гормональная и нервная — представляют собой определенные этапы в развитии корреляционных отношений организма. Их нужно рассматривать не как пришедшие одна на смену другой, но и не как механически соединившиеся друг с другом в процессе эволюционного развития. На самом деле эти две системы вступают в подчас сложные взаимоотношения между собой; и при этом дело надо представить себе таким образом, что не существует шаблонной схемы такой связи. Ее выражение есть результат определенного эволюционного типа развития; потому у разных видов, стоящих на различных ступенях эволюционной лестницы, мы встречаем случаи различного осуществления этой связи; даже у одного и того же вида она варьирует в различных системах органов, в разных отделах одной и той же системы органов.

Именно так, как оказывается, обстоит дело в механизме фотореакции. Несмотря на наличие общего звена, в виде возбуждения вегетативных центров, при раздражении двух разных фоторецепторов, механизм различных фотореакций, осуществляемых с одного и того же рецептора, оказывается различным. Это отличие касается удельного веса такого существенного звена в пигментной реакции амфибий, которое представляет собой гипофизарная секреция.

Факты, показывающие влияние гормонов на состояние меланфоров кожи, были найдены давно, но оказались правильно объясненными только со времени открытия *Corona et Marioni* (1898) явления побледнения кожи лягушки под влиянием введения адреналина. Более поздние работы (*Adler, Alleen, Smith, Zondek* и *Krohn* и, особенно, *Hogben*) доказали значение гипофиза и его препаратов для состояния меланфоров.

Учитывая эти данные, представлялось интересным выяснить значение гипофиза для осуществления изучаемых нами фоторефлексов. С этой целью нами были поставлены две серии опытов: 1) с лягушками, лишенными гипофиза и 2) с введением питуитрина Р лягушкам, у которых была произведена предварительная гипофиз-

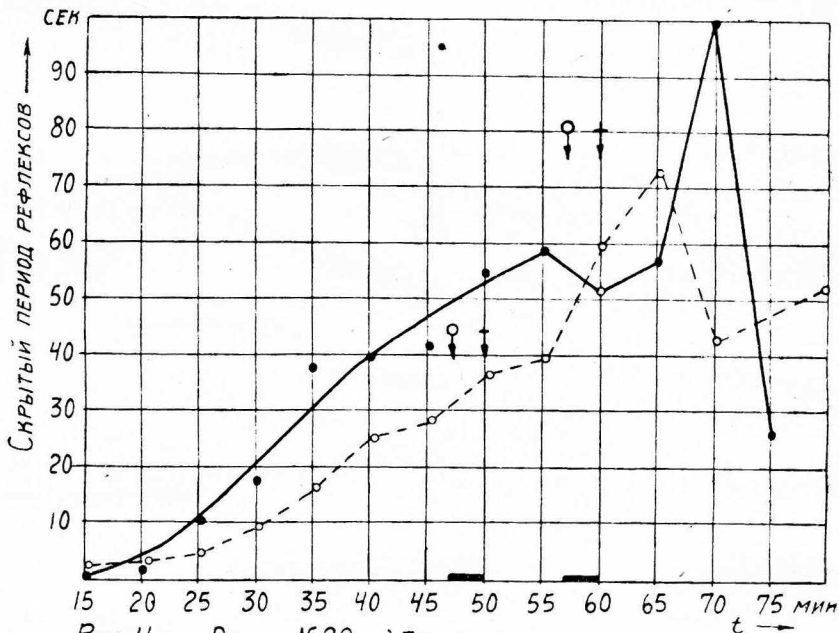


Рис 4 — Опыт №22. 1) ТАЛАМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, ОБА БЕЗ
 --- ОПЫТ №23. ГИПОФИЗА
 2) ♀ ↓ обозначают начало и конец облучения.

эктомия (тотальная). Техника операции нам была продемонстрирована проф. И. А. Дубовик, которой авторы приносят свою благодарность. Удаление гипофиза производилось через ротовую полость, где надрезалась слизистая и под ней вырезался костный треугольник, вершина которого приходилась под хиазмой, а основание — чуть ниже просвечивавшей через твердую оболочку передней доли гипофиза. После разреза твердой оболочки, довольно легко, ложечкой удалялась передняя доля, средняя же и задняя доли обычно выжигались. При удалении двух последних иногда происходит повреждение гипоталамуса.¹ После удачной операции животное уже на втором часу начинает бледнеть и к началу опыта становится совершенно прозрачно-бледным, вследствие сокращения пигментных клеток. Через 2—3 дня после удаления наступает отечность и появляются признаки гиподинамии.

¹ Что выражается отсутствием „кошачьей посадки“ и, иногда, даже временным преобладанием тонуса флексоров.

Оперированными таким образом лягушками мы воспользовались для проверки роли гипофиза в осуществлении обеих изученных нами фотореакций: 1) изменения рефлекторной возбудимости и 2) колебания ЭДС кожи.

С изменением рефлекторной возбудимости был поставлен 31 опыт, из которых удачных было 19. Основным выводом из них следует считать, что фотореакция сохраняется, несмотря на гипofизэктомия. Однако, в этих опытах отмечается большой процент неотчетливых результатов воздействия света, чаще всего из-за очень постоянного фона возбудимости (опыты №№ 9, 18, 31, 25, 32, 34). Но тем не менее в ряде случаев мы наблюдаем изменение возбудимости, хотя и не всегда, в направлении, типичном для таламических препаратов (рис. 4). Удачными в этом смысле следует считать опыты №№ 15, 10, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 29. Опыты №№ 2, 12 (рис. 5), 22, 30, 31, 33 обнаруживают картину укорочения времени рефлекса. Сле-

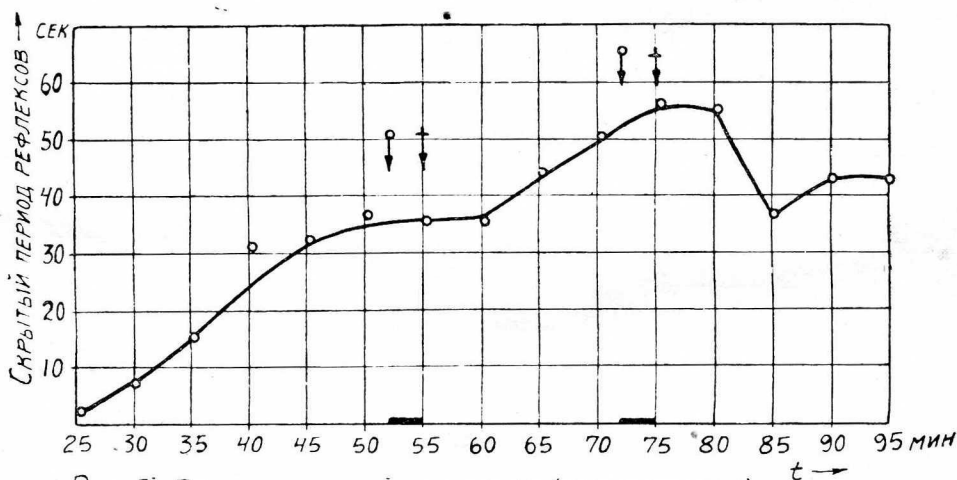


Рис 5. ТАЛАМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ (БЕЗ ГИПОФИЗИА)
(↑↓ ОБОЗНАЧАЮТ НАЧАЛО И КОНЕЦ ОБЛУЧЕНИЯ).

дует отметить, что фаза ускорения рефлексов выражена более резко, чем в опытах без гипofизэктомии; кроме того последующая за ней фаза торможения развивается далеко не так глубоко, как в опытах с сохраненным гипофизом, и вообще изменения возбудимости в связи с облучением развиваются очень медленно. Эти отличия от типичных случаев могут быть объяснены различно. Но во всяком случае отсутствие гипофиза и его гормонов не влечет за собой выпадения функции фоторецепции кожи лягушки, что сказывается в изменении рефлекторной возбудимости в основном так же, как и у негипofизэктомированных животных.

Аналогичный результат относительно необязательности участия гипофиза в качестве одного из звеньев фотореакции мы получили в отношении колебания ЭДС при освещении кожи спинки. У гипofизэктомированных препаратов удается наблюдать типичное для таламических препаратов вообще колебание ЭДС (рис. 6, оп. 57). Однако следует заметить относительно большой процент неудачных опытов. Мы также связываем это с тем, что при удалении гипофиза нередко имеет место повреждение *hypothalami*.

5. Однако, мы были бы неправы, если бы отрицали какую бы то

ни было роль гормонов в осуществлении изученных нами фотореакций.

Опыты с введением питуитрина гипофизэктомированным животным [0,016 см³ питуитрина Р (Института эксперим. эндокринологии, Москва, серия 017) в 1 см³ раствора Рингера] показывают, что явление колебания ЭДС при облучении и затемнении в ряде случаев протекает совершенно одинаково как до, так и после введения гормона (опыты №№ 39, 40, 41, 52, 54). Но все-таки в ряде опытов удается отметить некоторые отличия в обеих сериях. Так, например, в опытах №№ 42 и 56 явление может быть охарактеризовано, как отличающееся в первом из указанных опытов: третье по счету облучение оказывается безрезультатным; во втором неотчетливо в отношении колебания ЭДС уже второе облучение, в то время как после введения эффект оказывается многократно воспроизводимым, несмотря на показавшееся истощение.

В опытах №№ 45, 46 и 56 наблюдается еще одно существенное отличие колебаний ЭДС до и после введения питуитрина, а именно: в первом случае получается только отрицательное колебание ЭДС

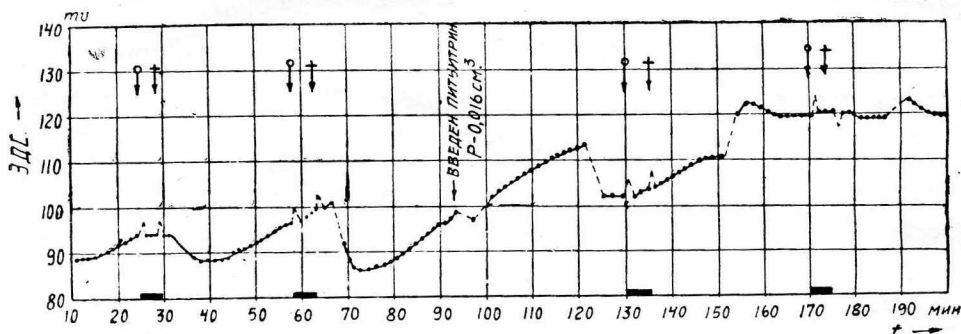


Рис 6 Сталамический препарат, гипофизэктом. Опыт №57. 20 IV 34г

(↑↓ обозначают начало и конец облучения)

при затемнении и оно отсутствует — при освещении. Введение питуитрина вызывает развитие обеих фаз изменения.

Менее отчетливые результаты дает введение адреналина. Первое отличие, наблюдаемое между этими опытами (с введением адреналина Института эксперим. эндокринологии, 1934) и результатами введения питуитрина, касается влияния этих гормонов на величину ЭДС кожи — на „фон“. При введении питуитрина мы ни разу не наблюдали уменьшения ЭДС (в 5 случаях повышение; в 2 — небольшое повышение и в 2 — без изменения), в то время как адреналин из наших 5 опытов в 4 вызвал отчетливое уменьшение ЭДС (рис. 7).

Второе отличие касается времени развития колебания ЭДС вслед за облучением или затемнением; после введения адреналина наблюдается отставание во времени колебания ЭДС, и, наконец, в третьих, в опыте №№ 49, 50, 51, — вторая, медленно растущая волна колебания ЭДС выражена меньше, чем до введения адреналина.

В единственном опыте с предварительным введением адреналина (до начала опыта) обнаруживается поразительная бедность „электрического“ ответа вслед за изменением освещенности. В результате наших опытов с влиянием освещения и затемнения кожи на колебания ЭДС, произведенных на фоне адреналина, получают результаты отличные от опытов с влиянием питуитрина: это отличие в некоторых

случаях может быть охарактеризовано, как противоположное влияние данных гормонов на протекание электрического феномена.

Объяснение этого результата представляется затруднительным; мы не знаем, каков физиологический механизм нашего феномена; не исключено влияние гормонов на эффектор, изменение которого и обуславливает электрическую реакцию. Однако нельзя отрицать возможность воздействия гормонов и на афферентные системы, обуславливающие возникновение этой фотореакции.

О наличии адаптационного процесса в случае светового раздражения кожи говорят данные, приведенные в нашей первой работе, согласно которым возможность получения изменений возбудимости по Түгск и интенсивность их проявления под влиянием света в большой степени зависят от времени предварительного пребывания препарата в темноте. Если представить себе, что интенсивность электрических изменений зависит в какой-то мере от величины действующего светового стимула или состояния адаптации, то при допущении

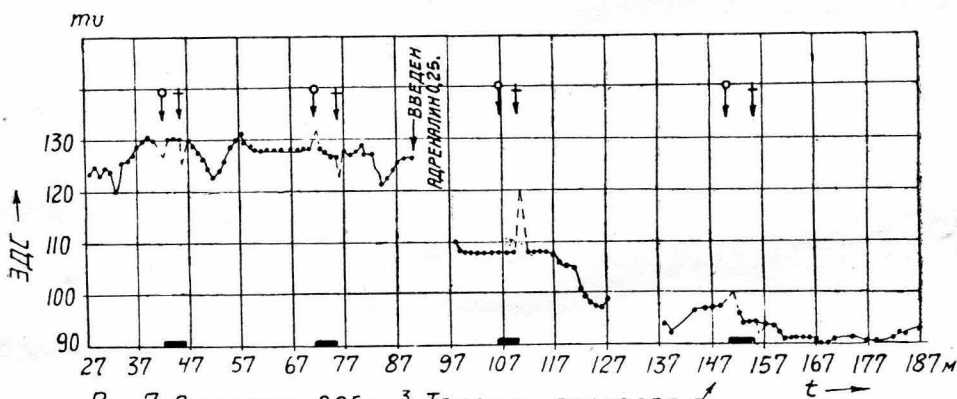


Рис. 7. Адреналин 0,25 см³. Таламич. препарат ♂

Опыт № 48. 7. IV. 34г.

(↑ ↓ обозначают начало и конец облучения)

возможности влияния гормонов на рецептор, гормонам следует приписать какое-то отношение к течению адаптационного процесса кожного фоторецептора. В таком случае наши данные говорили бы об известной общности механизмов, имеющих отношение к фоторецепции как кожного, так и главного фоторецепторов.

Выводы

1. Авторы указывают на важность изучения корреляционных отношений, которые существуют между рецептором и организмом. В отношении рецептора зрения большую помощь в их исследовании может оказать изучение такого недифференцированного фоторецептора, каким является кожа лягушки.

2. В прежних работах авторам удалось показать, что в „фотореакцию“ лягушки, вызванную световым раздражением кожи, оказывается вовлеченной вегетативная нервная система.

3. В настоящей работе авторы представляют новые экспериментальные доказательства этому положению, пользуясь в качестве индикатора возбуждения вегетативной нервной системы при облучении кожи, колебанием ЭДС кожи („кожными токами“).

4. Авторы обращают внимание на некоторые общие черты в механизме „фотореакций“, возникающие при раздражении глаза и кожи. В обоих случаях, в качестве одного из промежуточных звеньев оказывается вовлеченной вегетативная нервная система. С другой стороны, представляют известные отличия механизмы различных фотореакций, вызываемых даже с одного и того же кожного рецептора. Так, например, для осуществления пигментной световой реакции амфибий необходимо участие гипофиза. По данным авторов, изменения рефлекторной возбудимости на свету, а также колебания ЭДС кожи при облучении, имеют место и после предварительной гипофизэктомии.

5. Авторы, однако, не склонны отрицать значение гормональных факторов для осуществления изучавшихся ими фотореакций. Полученные ими данные о влиянии питуитрина и адреналина на изменение кожных ЭДС при облучении они склонны истолковывать, как проявление адаптационного влияния этих гормонов.

Поступило в редакцию
11 ноября 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Achelis. Pfl. Arch. B. 219. S. 411. 1928. — 2. Báback. Pfl. Arch. B. 146. S. 462. 1913. — 3. Báback. Zschr. f. Sinnesphysiol. B. 47. S. 331. 1913. — 4. Büdingen. Zschr. f. Diät. und Physik. Ther. B. 6. S. 272. 1903. — 5. Волохов. Физ. журн. СССР. т. XVI, в. 2, стр. 344. 1933. — 6. Асратян. Физ. журн. СССР т. XVI, в. 2, стр. 363. 1933. — 7. Förster, Altenberg u. Kroll. Zschr. f. Neurol. u. Psych. B. 121. S. 139. 1929. — 8. Гершуни. Русский физ. журн. т. XIII, в. 6, стр. 667. 680. 1930. — 9. Загорулько и Лебединский. Физ. журн. СССР. т. XVI, стр. 472. 1933. — 10. Загорулько. Труды V Всес. съезда физиол. 1934. — 11. Johannes. Pfl. Arch. B. 224. S. 372. 1930. — 12. Kahn. Pfl. Arch. B. 195. S. 337. 1922. — 13. Karplus u. Peczenik. Pfl. Arch. B. 232. S. 402. 1933. — 14. Koller u. Rodewald. Pfl. Arch. B. 232. S. 637. 1933. — 15. Koranyi. Ztb. f. Physiol. Bd. 6. 1892. — 16. Keller. Zschr. f. d. g. Experim. Med. B. 82. S. 42. 1932. — 17. Langendorff. Arch. f. Physiol. H. 4/5. 1877. — 18. Лебединский и Стрельцов. Berichte d. Gesell. Russ. Physiol. H. 3. 1929. — 19. No11. Pfl. Arch. B. 229. S. 198. 1932. — 20. Орбели. Zschr. f. Biol. B. 54. S. 329. 1910. — 21. Pinkussen. Ergebn. d. Physiol. B. 19. S. 145. 1921. — 22. Rosenberger u. Sager. Pfl. Arch. Bd. 228. S. 423. 1931. — 23. Speranskaja-Steranova. Pfl. Arch. B. 209. S. 1 u. 22. 1925. — 24. Тонких. Русск. физ. журн. т. VIII. 1925; Труды II Всес. съезда физиол. 1926, стр. 263. Русск. физ. журн. т. IX. 1926 и т. X. 1927. — 25. Wedensky. Bull. de l'Acad. Imper. des sciences S. Petersb. 1879. — 26. Федотов. Физ. журн. СССР. том XVI, в. 2, стр. 330. 1933. — 27. Орбели. Доклад на V Всес. съезде физиол. 1934. — 28. Zondek u. Krohn. Klin. Wschr. № 10. S. 405 u. № 20. S. 849. 1932.

ZUR FRAGE ÜBER DIE PHOTOREZEPTORISCHE FUNKTION DER FROSCHAUT

Von A. W. Lebedinsky und L. T. Zagorulko

Aus dem Physiologischen Instituts der Militär-Medizinischen Akademie (Direktor — Akademiker L. A. Orbeli)

Die Verfasser weisen auf die Wichtigkeit der Untersuchung der Korrelationsverhältnisse hin, welche zwischen dem Rezeptor und dem Organismus existieren. In bezug auf den Rezeptor des Sehens kann die Untersuchung eines derartigen nicht differenzierten Photorezeptors, wie die Froschhaut, eine grosse Hilfe leisten.

2. In den früheren Arbeiten ist es den Verfassern gelungen zu zeigen, dass das vegetative Nervensystem in die Photoreaktion des Frosches auf die Lichtreizung der Haut hineingezogen wird.

3. In der vorliegenden Arbeit bringen die Verfasser neue experimentelle Beweise dieser Behauptung bei, wobei sie als Indikator der Erregung

des vegetativen Nervensystems bei der Beleuchtung der Haut die Schwankung der EMK der Haut (die „Hautströme“) benutzen.

4. Die Verfasser richten ihr Augenmerk auf einige gemeinsame Merkmale im Mechanismus der Photoreaktionen, welche bei der Reizung des Auges und der Haut entstehen. In beiden Fällen erweist sich, dass das vegetative Nervensystem, als ein Zwischenglied, hineingezogen ist. Andererseits bieten die Mechanismen verschiedener Photoreaktionen, welche selbst von einem und demselben Hautrezeptor hervorgerufen werden gewisse Unterschiede. So ist, zum Beispiel, für das Zustandebringen der Pigmentlichtreaktion der Amphibien die Beteiligung der Hypophyse notwendig. Nach den Angaben der Verfasser finden die Veränderungen der reflektorischen Erregbarkeit bei Licht, sowie die Schwankungen der Hautströme bei Bestrahlung auch nach vorhergehenden Hypophysektomie statt.

5. Die Verfasser sind aber nicht geneigt, die Bedeutung der Hormonalfaktoren für das Zustandebringen der von ihnen untersuchten Photoreaktionen in Abrede zu stellen. Die von ihnen erhaltenen Angaben über die Wirkung von Pituitrin und Adrenalin auf die Veränderung der Hautströme bei der Bestrahlung sind sie geneigt, als eine Äusserung der Adaptationswirkung dieser Hormone aufzufassen.

ЭРИТРОПОЭТИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА У СОБАК ПРИ ВЫКЛЮЧЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ АВТОНОМНЫХ ИННЕРВАЦИЙ

Г. Г. Куватов

Из физиологического отделения отдела физиологии и патологии органов чувств (зав. отделом — Н. И. Проппер, зав. отделением — А. А. Ющенко). Москва

В предыдущей работе нами были изучены морфологические изменения крови у собак с удаленным спинным мозгом (с пятого шейного сегмента вниз) и с перерезанными пп. *vago-sympathici*.

Настоящее исследование проведено нами по предложению А. А. Ющенко и Н. А. Попова на 15 собаках, оперированных по методике Попова с применением определения осмотической резистентности и витальной окраски эритроцитов.

Указанные методы дали нам возможность дополнить изучение состояния эритропоэтической функции костного мозга у собак после удаления спинного мозга и двусторонней перерезки пп. *vago-sympathicorum*.

Собаки были у нас под опытом в среднем от 13 до 23 дней и в течение этого времени они подвергались ежедневному исследованию крови, причем предварительно выяснялась картина крови до операции, затем после операции. Кровь бралась из ушной вены, ежедневно по утрам натощак.

В своих определениях мы пользовались способом Рябьера и Лимбека: в небольших пробирках готовится раствор NaCl различной концентрации, начиная с 0,22 и кончая 0,80. Затем в каждую пробирку вносится кровь пипеткой в 20 мм для взятия пробы на гемоглобин. В тех пробирках, где эритроциты все растворились, жидкость представляется ярко-красной и совершенно прозрачной, и та пробирка, которая находится на границе с мутной, будет указывать на высоту максимальной резистентности. В тех же пробирках, где эритроциты не растворились совсем — жидкость остается неокрашенной, и лишь при частичном растворении эритроцитов жидкость окрасится в слабо желтый цвет. Пробирка со слабо желтым окрашиванием на границе с пробиркой, содержащей неокрашенную жидкость, будет указывать на высоту минимальной резистентности, т. е. на тот раствор NaCl , в котором растворяются только самые неустойчивые эритроциты.

По нашим данным, у нормальных собак максимальная резистентность = 0,36 — 0,40, минимальная = 0,50 — 0,54.

После удаления спинного мозга и перерезки п. *vago-sympathici* максимальная и минимальная резистентность оставалась почти на том же уровне, что и у собак здоровых. Незначительное понижение минимальной резистентности до 0,58 имело место в первые дни после операции, как результат реакции организма на кровопотерю, только в 3 случаях имело место отсутствие этой реакции у истощенных собак с пониженной эритропоэтической функцией костного мозга. Если принять понятие широты резистентности, т. е. той величины, которая получается как результат вычитания максимальной резистент-

ности из минимальной, то широта резистентности у собак весьма широка.

Это обстоятельство вполне совпадает с теми явлениями, которые мы имели при изучении морфологии крови у собак, где в норме нередко встречались молодые эритроциты — нормобласты и большое количество полихроматофилов, что также подтверждается и методом витальной окраски (мы применяли его параллельно с постановкой пробы на резистентность), где у нормальных собак отмечалось от 2 до 5% эритроцитов, содержащих *substantia granulo-filamentosa*, относящихся к группе молодых эритроцитов периферической крови, идентичных полихроматофилам фиксированных мазков.

Увеличение содержания витально окрашенных эритроцитов говорит об усилении эритропоэтической функции костного мозга, уменьшение — об угнетении этой функции.

В наших опытах после удаления спинного мозга и двусторонней перерезки пп. *vago-sympathicorum* метод витальной окраски в среднем дал увеличение количества ретикулоцитов от 1 до 2%.

Резюмируя вышеприведенные данные, мы позволяем себе сделать следующие выводы.

1. Осмотическая резистентность у собак при выключении центральных иннерваций остается почти в тех же пределах, как и у собак здоровых. Незначительное понижение минимальной резистентности имело место в первые дни после операции, как результат реакции на кровопотерю.

2. Метод витальной окраски позволил обнаружить увеличение ретикулоцитов после операции в среднем на 1—2%.

3. Таким образом эритрообразовательная способность кроветворных органов у наших подопытных собак, несмотря на выключение центральных автономных иннерваций, не исчезает. Это указывает на приспособление периферической нервной системы, при наличии гуморальных факторов, к потребностям организма в регуляции деятельности кроветворных органов.

Поступило в редакцию

16 декабря 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шустров и Владос. Клиническая гематология. — 2. Попов. Периферические компенсации автономных функций организма. Журн. сов. псих. № 3. 1932. — 3. Попов Н. Ф. Периферические нервные образования и их роль в вегетативных функциях у собак. — 4. Куватов Г. Г. Изучение изменений морфологии крови у собак при выключении центральных автономных иннерваций. Журн. сов. псих. № 6. 1933. — 5. N. F. Porow. Die vegetativen Funktionen des Hundes nach weitgehender Ausschaltung der Einflüsse des Zentralnervensystems. Pflüger's Archiv. 29. XII. 1933. — 6. A. Alder. Osmotischer Druck des Blutes, Handb. d. norm. u. pathol. Physiologie. Bd. VI, Teil 1. — 7. R. Brinkman. Hämolyse. Handbuch der norm. und pathologischen Physiologie. Bd. VI, Teil 1. — 8. G. Denckel. Normale und pathologische Physiologie der Erythrozyten. Handb. d. allgem. Hämatologie. 1932.

ERYTHROPOETISCHE FUNKTION DES KNOCHENMARKS BEIM HUNDE BEI DER AUSSCHALTUNG ZENTRALER AUTONOMER INNERVATIONEN

Von G. G. Quwatow

Aus der Physiologischen Abteilung (Vorstand — A. A. Juschtschenko) der Abteilung für Physiologie und Pathologie der Sinnesorgane (Vorstand — N. I. Propper) des Instituts der U. d. S. S. R. für Experimentelle Medizin, Moskau.

Bei 4 Hunden mit Ausschaltung der zentralen autonomen Innervationen wurde die osmotische Resistenzfähigkeit der Erythrozyten bestimmt, wobei die vitale Färbung der Erythrozyten angewandt wurde.

Diese Verfahren machten die Untersuchung des Zustands der erythropoetischen Funktion des Knochenmarks nach Entfernung des Rückenmarks und nach beiderseitiger Durchtrennung der N. N. vago-sympathicorum möglich.

Auf Grund der Versuche, die an 15 Hunden ausgeführt wurden, ist der Verfasser zu folgenden Schlussfolgerungen gekommen:

1. Das osmotische Resistenzvermögen bei Hunden mit ausgeschalteten zentralen Innervationen bleibt beinahe in denselben Grenzen, wie bei den gesunden Hunden. Eine unbedeutende Herabsetzung des Resistenzvermögens wurde in den ersten Tagen nach der Operation als ein Resultat der Reaktion auf den Blutverlust beobachtet.

2. Das Verfahren der Vitalfärbung hat es gestattet, eine Vergrößerung der Retikulozytenmenge nach der Operation im Mittel um 1—2% nachzuweisen.

3. Die Fähigkeit der blutbildenden Organe zur Erythrozytenbildung schwindet somit nicht bei unseren Versuchshunden, trotz der Ausschaltung der zentralen autonomen Innervationen. Das weist auf die Anpassung des peripheren Nervensystems, beim Vorhandensein von humoralen Faktoren, an die Bedürfnisse des Organismus in der Regulierung der Tätigkeit der blutbildenden Organe hin.

ВЛИЯНИЕ УСЛОВНОГО РЕФЛЕКСА НА ВЕЛИЧИНУ
БЕЗУСЛОВНОГО

Анна Павлова

Взаимоотношение условного и безусловного раздражителей изучалось в лабораториях акад. Павлова с давних пор и с различных сторон. Прежде всего решался вопрос о значении временных соотношений между условным и безусловным раздражителями при самом образовании условного рефлекса. Обычный способ образования условной связи — это применение агента, из которого мы хотим получить условный раздражитель на 3—5 секунд ранее действия безусловного агента, и затем совпадение их обоих в течение 15—90 и более секунд (акад. Павлов, 1). В работе Крестовникова (2) впервые был поставлен вопрос о возможности получить условную связь при обратном временном соотношении: когда безусловный агент (в его опытах — еда) на 1—10 секунд предшествует индифферентному агенту, из которого желают выработать условный раздражитель. При этих условиях Крестовников не смог получить условной связи между двумя раздражителями и высказался категорически за невозможность ее образования при таком временном соотношении условного и безусловного раздражителей. Но в течение дальнейшей лабораторной работы назрела настоятельная необходимость пересмотреть этот вопрос, и целый ряд работников: Крепс (3), Подкопаев (4), Петрова (5), В. И. Павлова (6), Виноградов (7) задались целью получить условную связь при так называемой на лабораторном языке процедуре „покрытий“, т. е. при предшествовании безусловного раздражителя условному. „Покрытие“ производилось в различных вариациях опыта и на различных типах собак. Эти исследователи выяснили возможность образования условных рефлексов при „покрытии“, но эти рефлексy отличались большой непрочностью, быстро слабели и исчезали, а при длительном „покрытии“ приобретали отчетливо выраженный тормозный характер.

Второй вопрос о взаимоотношениях условного и безусловного раздражителей касался уже выработанных обычным способом условных рефлексов, затем подвергавшихся процедуре „покрытий“. Работы Анохина (8), Райт (9) и Соловейчика (10) показали, что выработанный условный рефлекс под влиянием „покрытия“ сильно тормозится, особенно если этой процедуре подвергается слабый раздражитель, и что это торможение может иррадиировать на последующие рефлексy. Большая или меньшая степень торможения варьирует в зависимости и от типа центральной нервной системы животных. Все вышеуказанные авторы сводят влияние покрытий к отрицательной индукции, развивающейся в результате сильного возбуждения пищевого центра при предшествующей условному раздражителю еде.

Очень красивым контрастом к этим данным является работа Майорова (11), изучившего взаимоотношения условного и безусловного раздражителей в обыкновенных условных рефлексах, не испытавших отрицательного индукционного влияния „покрытий“. Он задался вопросом, какое влияние имеет продолжительность совпадения условного рефлекса с безусловным на величину условного, — вопрос важный и в методическом отношении, так как различные работники лаборатории применяли разное время совпадения. Из опытов Майорова выяснилось, что удлинение периода совпадения условного рефлекса с безусловным ведет к увеличению условного рефлекса.

Третьей стороне вопроса о взаимоотношении условного и безусловного раздражителей посвящена настоящая работа, первоначально имевшая другую цель: проверку некоторых теоретических соображений Мак-Дауголла о применении его дренажной теории к условным рефлексам; но в процессе работы выступил на первый план интерес к тому же обширному вопросу о соотношениях условного и безусловного раздражителей и одновременно с этой работой занялись этой же темой еще два исследователя — Рикман (12) и Асратян (13). Все три работы привели к одинаковому результату.

Прежде чем перейти к изложению опытов, считаю нужным привести взгляды Мак-Дауголла (14), посвятившего в 1929 г. отдельную статью проблеме условного торможения. В этой статье он старался осветить некоторые факты, полученные школой акад. Павлова, с точки зрения дренажной, теории и предлагал постановку решающих опытов, которые, по его мнению, могли бы доказать применимость этой теории в области условных рефлексов. Главнейшие пункты дренажной теории, излагаемые в этой статье, можно свести к следующим положениям:

1. Можно представлять себе нервную систему на высших уровнях головного мозга в виде системы каналов, по которым циркулирует общий запас свободной энергии; этот запас находится в массе афферентных волокон и поддерживается там на известном уровне напряжения токами энергии, притекающими от органов чувств и от базальных ганглиев; этот запас энергии освобождается в систему эфферентных каналов.

2. При процессе возбуждения, нормальное сопротивление этой системы каналов понижается пропорционально силе возбуждения.

3. Возбуждение одной системы нейронов представляет собой путь пониженного сопротивления от афферентной к эфферентной части мозга. Благодаря этому понижению сопротивления возбужденная система А отвлекает на себя и передает своим эфферентным нейронам ту энергию, которая освобождается в афферентных нейронах одновременно возбуждающейся системы В, и, следовательно, тормозит эту систему В.

4. Торможение в центральной нервной системе всегда является в одной системе нейронов прибавочным, побочным эффектом процесса возбуждения, возникающего в другой системе нейронов.

Считая торможение не самостоятельным нервным процессом, а только побочным эффектом возбуждения, Мак-Дауголл старается объяснить с этой точки зрения следующие факты из области условных рефлексов: исчезновение защитной или ориентировочной реакции на электро-кожное раздражение, из которого вырабатывается условный раздражитель, и замену этих реакций — пищевой. Вот его объяснение:

„Исчезновение защитных и исследовательских реакций при окончательном образовании условного раздражителя (из электро-кожного

раздражения) подтверждает предположение, что эти реакции (защитная и исследовательская) тормозятся, частично или целиком, при каждом повторении безусловного раздражителя во время условного процесса“.

Вторым фактом, подтверждающим теорию дренажа, Мак-Дауголл считает торможение слюнного компонента условной реакции всеми агентами, вызывающими состояние страха, любопытства, гнева и т. п.: „во всех таких случаях ясно, что торможение является вторичным, побочным эффектом положительного раздражения, вызывающего моторные реакции — тем торможением, которое И. П. Павлов называет непрямым или внешним“.

Но особенно решающим опытом Мак-Дауголл считает ниже следующий, и с положительным его решением связывает принятие дренажной теории для всех случаев центрального торможения, изучаемого методом условных рефлексов. Опыт этот заключается в следующем: необходимо сравнить количество слюны, выделяемое на определенный раздражитель, в двух случаях: 1) когда этот раздражитель непосредственно следует за другим раздражителем, тормозя его слюноотделительный эффект и 2) когда этот же раздражитель применяется без предшествования его другим раздражителем. Согласно дренажной теории, слюноотделительный эффект будет больше в первом случае, так как там будет иметь место отвлечение нервной энергии с пути предшествовавшего раздражения на путь последующего раздражения. В условиях нашей лабораторной работы вопрос ставится так: когда слюноотделительный эффект безусловного раздражения (еды) будет больше: тогда ли, когда он будет применяться изолированно от условного раздражения (одна еда), или когда ему будет предшествовать условный раздражитель? Дренажная теория требовала бы увеличения слюноотделения во втором случае.

Но, как уже было упомянуто, задача проверки теоретических соображений Мак-Дауголла была отолвинута в сторону интересом к вопросу о взаимоотношении условного и безусловного раздражителей. К изложению своих опытов я перехожу.

Опыты были произведены на двух собаках с кличками „Артур“ и „Джек“ с октября 1929 г. по май 1930 г.

„Артур“, самец, дворняга, около 2—3 кг весом, был давнишним лабораторным животным, имевшим многочисленные условные рефлексы. Поведения солидного, на станке спокоен, к гипнотизации мало склонен; тормозный процесс был несколько слабее раздражительного, и дифференцировка на метроном обычно давала 1—1,5 капли против 9—11 капель положительного метронома. Рефлексы, отставленные на 20 секунд, подкреплялись едой мясосухарного порошка; дробные кривые слюноотделения обычно показывали восходящую линию, условное слюноотделение при подкреплении плавно переходило в безусловное.

После некоторых предварительных проб были поставлены серии опытов двух родов: в одной части опытов применялись наши обычные условные раздражители, подкрепляемые через 20 секунд едой мясосухарного порошка и измерялась величина безусловного рефлекса; в другой части опытов применялась одна еда того же количества порошка через те же равные промежутки времени (6 минут), что и в опытах первой части, и так же измерялась величина безусловного рефлекса. Сравнению подвергался суммарный слюноотделительный эффект в том и другом случае. Для каждой подкормки в тех и других опытах бралось определенное, отведенное количество порошка, смоченное определенным объемом воды.

Привожу для примера протоколы опытов.

Спыт 26, XII 1929 г.

Время	Условный раздражитель	Время отставления (в сек.)	Латентный период (в сек.)	Величина условно-го рефл. в каплях	Величина безуслов. рефлекса в каплях
12—54	Тон	20	3	11	24
1—0	Метроном	"	3	11	25
1—6	Звонок	"	4	9,5	25
1—12	Бульканье	"	3	8,5	27
1—18	Тон	"	4	6	27
				Сумма	128

Опыт 23/1 1930 г.

Время	Безусловный раздражитель	Время отставления	Латентн. период	Величина условн. рефлекса в каплях	Величина безусловн. рефлекса в каплях
2—45	Еда порошка . . .	—	—	—	28
2—51	" "	—	—	—	30
2—57	" "	—	—	—	29
1—3	" "	—	—	—	29
1—9	" "	—	—	—	28
				Сумма	144

Одно время мы были озабочены тем обстоятельством, что к безусловному рефлексу мог присоединиться рефлекс на „время“, так как раздражения повторялись всегда через 6 минут. Поэтому акад. Павлов предложил испытать чистый безусловный рефлекс, давая раз в опыт еду не на 6-й минуте, а на 2-й—3-й и 4-й минутах. Такие опыты были поставлены и показали, что величина безусловного рефлекса в свободный промежуток не отличалась от таковой на 6-й минуте:

25/III. Еда дана в 3-ю паузу на 3-й минуте дала 29 капель.

Еда на 6-й минуте дала, 30, 30, 29, 31, 29, среднее — 29,5 капель.

3/IV. Еда дана в 1-ю паузу на 4-й минуте дала 27 капель.

Еда на 6-й минуте дала 27, 26, 27, 28, среднее — 27 капель.

В течение 7 месяцев было поставлено по три серии опытов одной еды и еды с предшествованием условного раздражителя. В каждом опыте брался суммарный безусловный рефлекс (см. вышеприведенные протоколы) и из опытов каждой серии бралась средняя величина этого суммарного рефлекса, представленная в следующей сводной таблице:

Условный рефлекс предшествует безусловному	Изолированный безусловный рефлекс (одна еда)
1-я серия—132	1-я серия—145
2-я серия—136	2-я серия—146
3-я серия—135	3-я серия—147

Разница в цифрах хотя и небольшая, но постоянная, и притом полученная из большого количества опытов каждой серии, заставляет думать, что это явление не случайное, а закономерное.

Для проверки этих данных были поставлены опыты на другой собаке — „Джек“, в иной вариации. „Джек“ представляет собой животное с сильной нервной системой, работавшее после кастрации совершенно нормально. (Эти опыты были произведены через 2 года после кастрации.) Рефлексы у него были также отставленными на 20 секунд и подкреплялись едой мясосухарного порошка. У „Джека“ в одном опыте три раза применялся один безусловный рефлекс — еда мясосухарного порошка (отвешенная определенная порция) и три раза условный рефлекс предшествовал еде таких же порций порошка. Вот образец протокола опыта:

Опыт 13/1 1930 г.

Время	Раздражитель	Отставление условн. рефлекса	Латентный период условного рефлекса	Величина условных рефлексов в каплях	Величина безусловного рефлекса в каплях	Примечание
11—54	Еда порошка	—	—	—	26	Слюноотделение при подаче кормушки
11—59	Тон	20"	3"	11	23	
12— 4	Еда	—	—	—	29	
12— 9	Метроном	20"	2"	12,5	22	
12—14	Еда	—	—	—	27	
12—19	Звонок	20"	2"	13,5	23	

Сумма безусловного рефлекса при изолированном применении = 82 кап.

Сумма безусловного рефлекса при предшествовании условным = 68 кап.

Вычислив средние цифры всех опытов, поставленных на „Джеке“, мы получим:

Изолированный безусловный рефлекс — 75 кап.

Безусловный рефлекс, предваряемый условным — 71,2 кап.

И на этой собаке соотношения условного и безусловного рефлексов получились те же, что на „Артуре“.

При опытах с „Джеком“ обратило на себя внимание следующее явление: если мы применяли у него обычный стереотип опыта, состоящий из трех слабых условных раздражителей, чередующихся с тремя сильными, и измеряли величину безусловного рефлекса, то он

почти всегда оказывался больше после слабых условных раздражителей, как это можно видеть из следующей таблицы.

Суммарный безусловный рефлекс

Дата	После слабых условных раздражителей	После сильных условных раздражителей	Дата	После слабых условных раздражителей	После сильных условных раздражителей
24/I	76	78	22/II	69	61
25/I	73	71	24/II	71	62
27/I	71	65,5	25/II	78	74
28/I	69	62	1/III	70	71
4/II	71	68	3/III	67	68
7/II	74	68	6/III	77	70
8/II	72	67	22/III	67	67
10/II	77	72	24/III	66	65
11/II	79	70	25/III	71	70
17/II	72	67	27/III	75	69
18/II	73	75	28/III	73	71
21/II	75	65	Среднее	72,4	68,2

На „Артуре“ были поставлены опыты с действием условных и посторонних раздражителей на безусловный рефлекс (в соответствии с аналогичными опытами Рикман и Асратян). Применение одновременно условного и безусловного раздражителей не оказало влияния на величину безусловного рефлекса, как это можно видеть из протокола от 16/XII 1929 г.

„Артур“

Время	Раздражитель	Величина безусловного рефлекса в каплях	Примечание
12—41	Еда порошка	27	Тон пущен через 2 сек., когда кормушка коснулась морды собаки
12—47	Еда порошка	28	
12—53	Тон + еда	27	
12—59	Еда	28	Метроном пущен в момент касания кормушки к морде через 1—2 сек.
1—5	Метроном + еда	28	

Применение слабого постороннего раздражителя (дующий шум), при предварительной пробе оказавшегося индифферентным, также не изменило величины безусловного рефлекса (опыт от 25/I 1930 г.).

„Артур“

Время	Раздражитель	Величина безусловного рефлекса в каплях	Примечание
12—55	Еда порошка	29	Легкая ориентировочная реакция
12—59	Шум 20 сек.	0	
1— 1	Еда	30	Шум пущен одновременно с подачей кормушки
1— 7	Шум + еда	29	
1—13	Еда	29	Еда подана через 2 секунды после начала шума
1—19	Шум + еда	30	

Шум средней силы, примененный одновременно с безусловным рефлексом, через обычный 6-минутный промежуток, также не вызвал изменения в величине безусловного рефлекса (опыт 21/II 1930 г.); когда он же был применен в паузах между 6 минутами, то результаты получились неопределенные (опыты от 27/II, 8/III 1930 г.).

„Артур“. Опыт 21/II 1930 г.

Время	Раздражитель	Величина безусловного рефлекса в каплях	Примечание
12—39	Еда порошка	30	Дал 1,5 капли на 6—8 секунде и поворот к двери
12—42	Шум круга 20"		
12—45	Еда	30	Смотрит на дверь, сейчас же ест
12—51	Шум + еда	31	
12—57	Еда	29	
1— 3	Еда	29	

„Артур“. Опыт 27/II 1930 г.

Время	Раздражитель	Величина безусловного рефлекса в каплях	Примечание
12—20	Еда	30	Одновременно пищевая реакция
12—26	Еда	32	
12—29	Шум круга + еда	34	
12—35	Еда	31	Одновременно
12—38	Шум круга + еда	30	
12—44	Еда	31	

„Артур“. Опыт 8/III 1930 г.

Время	Раздражитель	Величина безусловного рефлекса в каплях	Примечание
12—29	Еда	29	
12—35	Еда	31	
12—39	Шум круга + еда	33	Одновременно
12—45	Еда	30	
12—48	Шум круга + еда	25	Одновременно
12—54	Еда	27	

Обсуждая предложенный фактический материал, надо признать, что теоретические предположения Мак-Дугалла не оправдались на деле: с его точки зрения безусловный рефлекс должен был бы увеличиваться от применения непосредственно перед ним условного рефлекса в силу „отвлечения энергии“ с путей условного рефлекса на путь безусловного; в наших же опытах результат оказался обратным, и отсутствие предшествующего условного рефлекса увеличивало безусловный рефлекс. Ясно, что сложные процессы в центральной нервной системе не укладываются в упрощенную схему теории дренажа.

Обращаясь к нашей прямой задаче — выяснению зависимостей между условным и безусловным раздражителями, можно на основании приведенного фактического материала прийти к следующим выводам:

1. Величина безусловного рефлекса стоит в зависимости, при прочих равных условиях, от условного рефлекса.

2. Величина изолированного безусловного рефлекса постоянно превышает величину безусловного рефлекса, предваряемого условным раздражителем.

3. Относительная сила условного раздражителя влияет на величину следующего за ним безусловного таким образом, что после слабых условных раздражителей — безусловный рефлекс большей величины, после сильных — меньшей.

4. Деятельность клеток условного и безусловного раздражителей объединяется в систему с определенными силовыми отношениями между частями этой системы.

5. Воздействие условного рефлекса на безусловный сводится к индукционным отношениям: слабый условный раздражитель оказывает более слабое влияние на безусловный рефлекс, вследствие чего величина последнего больше, чем при сильном условном раздражителе.

Поступило в редакцию
31 октября 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

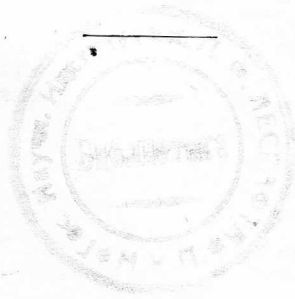
1. Акад. И. П. Павлов. Лекции о работе больших полушарий головного мозга, 1927. — 2. А. Н. Крестовников. Существенное условие при выработке условных рефлексов. Труды О-ва русских врачей 1:13. — 3. Е. М. Крепс. К вопросу о возможности образования условного рефлекса при предшествовании безусловного раздражителя индифферентному раздражителю. Труды физиол. лабораторий акад. Павлова, т. V, 1933 г. 4. Н. А. Подкопаев. Материал к вопросу: что делается с клетками

индифферентных и условных раздражителей во время действия безусловного раздражителя? Труды физиол. лабораторий акад. Павлова т. II, 1927. 5. М. К. Петрова. Преобладание тормозного действия безусловного раздражителя при предшествовании его индифферентному раздражителю. Труды физиол. лабораторий акад. Павлова, т. V, 1933. 6. И. В. Павлова. Образуется ли условный рефлекс при предшествовании безусловного раздражителя индифферентному. Труды физиол. лабораторий акад. Павлова, т. V, 1933. 7. Н. В. Виноградов. Возникновение новых связей в заторможенных участках коры головного мозга. Труды физиол. лабораторий акад. Павлова, т. V, 1933. 8. П. К. Анохин. Взаимодействие клеток условного и безусловного раздражителей в течение применения последнего. Труды физиол. лабораторий акад. Павлова, т. II, 1927. 9. Р. Ф. Райт. Влияние безусловного рефлекса на условный. Труды физиол. лабораторий акад. Павлова, т. II, 1927. 10. Д. И. Соловейчик. Состояние возбудимости корковых клеток во время действия безусловного раздражителя. Труды физиол. лабораторий акад. Павлова, т. II, 1927. 11. Ф. П. Майоров. О влиянии продолжительности совпадения условного рефлекса с безусловным на величину условного рефлекса. Труды физиол. лабораторий акад. Павлова, т. III, 1928. 12. В. В. Рикман. Неопубликованное исследование. 13. Э. А. Асратян. Влияние посторонних и условных раздражителей на безусловный пищевой рефлекс. Доклады Академии наук СССР, 1934. 14. Mac Dougal. The bearing of Prof. Pavlov's work on the problem of inhibition. 1929.

WIRKUNG DES BEDINGTEN REFLEXES AUF DIE GRÖSSE DES UNBEDINGTEN

Von A. M. Pawlowa.

1. Die Grösse des unbedingten Reflexes steht in Abhängigkeit vom bedingten Reflex, unter den übrigen gleichen Bedingungen.
2. Die Grösse des isolierten unbedingten Reflexes übertrifft beständig die Grösse des unbedingten Reflexes, welchen der bedingte Reiz vorangeht.
3. Die relative Kraft des bedingten Reizes wirkt auf die Grösse des auf denselben folgenden unbedingten auf solche Weise ein, dass nach schwachen Reizen der unbedingte Reflex grösser, nach starken Reizen aber geringer ist.
4. Die Tätigkeit der Zellen des bedingten und unbedingten Reizes vereinigt sich zu einem System mit bestimmten Kraftverhältnissen zwischen den Teilen dieses Systems.
5. Die Einwirkung des bedingten Reflexes auf den unbedingten lässt sich auf Induktionsbeziehungen zurückführen: ein schwacher Reiz übt eine schwächere Wirkung auf den unbedingten Reflex aus, weshalb die Grösse des letzteren bedeutender ist, als bei einem starken bedingten Reiz.



ДЕЙСТВИЕ КОРОТКОГО УСЛОВНОГО РАЗДРАЖЕНИЯ ПРИ ЗАПАЗДЫВАЮЩЕМ УСЛОВНОМ РЕФЛЕКСЕ ¹

П. С. Купалов и Н. Н. Павлов

Из физиологического отдела ВИЭМ, Ленинград (зав. — акад. И. П. Павлов)

У большинства собак, имеющих отставленные на 30 секунд условные пищевые рефлексы, короткое применение условного раздражителя в течение 3—5 секунд с последующей паузой в 27—25 секунд вызывает такую же по величине секреторную реакцию, как и обычное сплошное применение раздражителя в течение 30 секунд (Орбели, Купалов, Купалов и Луков, Никитин). Являлось интересным установить, какое действие будет оказывать короткое применение условного раздражителя при запаздывающих условных рефлексах, при которых, если они хорошо выражены, условное слюноотделение начинается через значительный промежуток времени от начала применения условного раздражителя.

Опыты были поставлены на собаке „Рудько“, поступившей к нам от проф. И. Н. Журавлева и имевшей запаздывающий рефлекс на тон в 300 колебаний в секунду (тонвариатор). Тон был отставлен на 2 минуты. Кроме этого раздражителя у собаки имелся условный рефлекс на метроном (120 ударов в минуту), отставленный на 30 секунд. Рефлекс на метроном мы испытывали только в самом начале работы, а затем в течение долгого времени применяли лишь запаздывающий рефлекс на тон, беря его 4 раза каждый опытный день. Интервалы между раздражителями равнялись 7 минутам. В большинстве случаев у „Рудько“ имелся секреторный эффект и в первую минуту от начала действия тона, иногда секреция начиналась уже через 5—10 секунд. Однако, наибольшая секреция всегда была во вторую минуту, и рефлекс явно имел характер запаздывающего. Часто в первые 30 или даже 60 секунд слюноотделение совершенно отсутствовало. На последнем, четвертом, месте рефлекс на тон обычно давал небольшие цифры.

Убедившись в том, что протекание запаздывающего рефлекса приняло у нашей собаки стационарное положение, мы начали периодически применять условный раздражитель — тон короткое время, — от 3 до 10 секунд. После этого следовала пауза, а через 2 минуты от начала действия тона производилось подкрепление едой, т. е. через тот же срок, какой имел место и в обычных опытах, когда тон применялся сплошь.

Короткое применение тона было испробовано как в те дни, когда тон давал значительные цифры уже в первую минуту, так и тогда, когда рефлекс имел полный запаздывающий характер, и в

¹ Доложено в о-ве физиологов им. Сеченова 11 ноября 1932 г

первую минуту секреции почти не было. Во всех случаях мы при коротком применении тона имели практически полное отсутствие секреторной реакции.

Приводим протоколы двух опытов.

Опыт 7/VII 1931 г.

Время	Условный раздражитель	Длительность изолированного действия условного раздражителя в секундах	Скрытый период условной секреторной реакции в секундах	Величина условной секреторной реакции в делениях шкалы				
				За каждые 30 секунд			За 2 минуты	
11:55	Тон	120	8	25	5	28	41	99
12:02	Тон	120	6	11	16	46	46	119
12:09	Тон	5 (115 сек. пауза).	3	10	1	2	5	18
12:16	Тон	120	14	4	12	14	28	58

Опыт 12/VII 1931 г.

Время	Условный раздражитель	Длительность изолированного действия условного раздражителя в секундах	Скрытый период условной секреторной реакции в секундах	Величина условной секреторной реакции в делениях шкалы				
				За каждые 30 секунд			За 2 минуты	
1:10	Тон	120	1	0	9	36	48	93
1:17	Тон	10 (115" пауза).	107	0	3	0	4	7
1:24	Тон	120	57	2	5	47	21	75
1:31	Тон	120	12	5	6	39	36	86

В дальнейшем мы видоизменили опыты следующим образом. Мы брали тон на 10 секунд и прекращали его. Затем на 60—90-й секунде от начала первого применения тона брали этот тон второй раз тоже на 10 секунд и после соответствующей паузы производили подкрепление. Оказалось, что и при такой постановке опыта положительного эффекта не было как от первого, так и от второго короткого применения условного раздражителя.

Приводим один из протоколов.

Опыт 17/VII 1931 г.

Время	Условный раздражитель	Длительность изолированного действия условного раздражителя в секундах	Скрытый период условной секреторной реакции в секундах	Величина условной секреторной реакции в делениях шкалы:				
				За каждые 30 секунд			За 2 минуты	
11:05	Тон	10 (70 сек. пауза) тон 10 (30 сек. пауза)	4	6	0	0	5	11
11:12	Тон	120	5	20	19	31	43	113
11:19	Тон	120	7	7	9	31	41	88
11:26	Тон	120	6	13	5	22	35	75

Таким образом, при запаздывающем условном рефлексе короткого применения раздражителя недостаточно для получения секре-

торной реакции, и необходимо длительное действие раздражителя. Принципиальный взгляд И. П. Павлова, что условным возбудителем может быть любое состояние клеток коры, получает полное подтверждение. Очевидно, как это и принималось, при запаздывающем рефлексе положительным раздражением является условный агент через определенное время от начала действия этого агента. Состояние нервных клеток в этот момент будет существенно отличным от состояния их в начале действия раздражителя.

После получения этих данных поднимался следующий вопрос. Будет ли сохраняться секреторный эффект в том случае, если условный раздражитель прекратить не через 5—10 секунд, а после более долгого времени, например, через минуту, т. е. после того как фаза торможения при запаздывающем рефлексе сменяется фазой возбуждения. Результат при соответствующих опытах получился следующий.

Если действие раздражителя продолжать, не прерывая, в течение 60 секунд, и на следующие 60 секунд его прекратить, то рефлекс протекает нормально. После того как реакция уже началась, после того как наступила фаза возбуждения дальнейшее продолжение действия раздражителя и в случае запаздывающего рефлекса не имеет решающего значения. Здесь наблюдается то же, что и при отставленных рефлексах (Купалов и Луков). Однако, последующие рефлексы на тон (в день испытания этого тона только в течение одной минуты) оказывались значительно уменьшенными. Преждевременное прекращение тона дает картину последовательного торможения.

Приводим протоколы опытов.

Опыт 21/VII 1931 г.

Время	Условный раздражитель	Длительность изолированного действия условного раздражителя в секундах	Скрытый период условной секреторной реакции в секундах	Величина условной секреторной реакции в делениях шкалы				
				За каждые 30 секунд			За 2 минуты	
10 : 40	Тон	120	16	16	30	35	41	122
10 : 47	Тон	60 + 60 пауза	7	10	25	18	47	100
10 : 54	Тон	120	8	10	23	8	10	41
11 : 01	Тон	120	40	0	6	3	2	11

Опыт 30/VII 1931 г.

10 : 10	Тон	120	1	25	30	36	44	135
10 : 17	Тон	60 + 60 пауза	5	16	35	30	35	116
10 : 24	Тон	120	10	10	18	14	16	58
10 : 31	Тон	120	4	15	17	19	35	86

Итак, короткое применение условного раздражителя не может заменить обычного длинного применения раздражителя, если оно производится во время фазы запаздывания условной реакции. В этом случае при коротком применении раздражителя последний прекращается до того момента, как условная секреторная реакция начинает протекать с полной интенсивностью. Сложный цикл нервных процессов, который обуславливает самостоятельное длительное протекание условной секреторной реакции после того как она началась под влиянием короткого раздражения, еще не успевает вступить в действие

во всем объеме. Условный раздражитель может быть без изменения величины секреторной реакции прекращен лишь тогда, когда эта реакция началась полностью.

В правильности такого понимания механизма явления мы могли убедиться и из следующих фактов. Мы восстановили у „Рудько“ рефлекс на метроном, который раньше применялся с отставлением в 30 секунд. Скрытый период на метроном всегда был небольшим, — от 1 до 3 секунд. Короткое применение метронома в течение 3 и 5 секунд давало ту же величину, как и применение метронома в продолжение 30 секунд.

Опыт 15/IX 1931 г.

Время	Условный раздражитель	Длительность изолированного действия условного раздражителя в секундах	Скрытый период условной секреторной реакции в секундах	Величина условной секреторной реакции в делениях шкалы		
				За каждые 15 секунд	За 30 секунд	
				Первые 15	Вторые 15	
12:09	Метр. 120	30	3	20	20	40
12:16	Метр. 120	5 + 25 пауза	1	25	25	50
12:23	Метр. 120	30	$1\frac{1}{2}$	19	20	39
12:30	Метр. 120	30	$1\frac{1}{2}$	25	25	50

Опыт 19/IX 1931 г.

Время	Условный раздражитель	Длительность изолированного действия условного раздражителя в секундах	Скрытый период условной секреторной реакции в секундах	Величина условной секреторной реакции в делениях шкалы		
				Первые 15	Вторые 15	За 30 секунд
10:55	Метр. 120	30	1	26	36	62
11:00	Метр. 120	30	1	24	30	54
11:07	Метр. 120	3 + 27 пауза	1	20	23	43
11:14	Метр. 120	30	$1\frac{1}{2}$	23	28	51

Эти опыты показывают, что наша опытная собака ничем не отличается от других собак, с которыми велись работы по испытанию действия коротких условных раздражений. В случае условных рефлексов, отставленных на 30 секунд, мы имеем при коротком применении условного раздражителя полную нормальную секреторную реакцию, как это имело место и у многих других животных. Следовательно, отсутствие эффекта на короткое раздражение при запаздывающем условном рефлексе следует всецело отнести на те специфические особенности, которые этому рефлексу присущи. И наконец становится ясным, что следовые условные рефлексы по своему механизму должны существенно отличаться от рефлексов запаздывающих.

Выводы

1. Короткое применение условного раздражителя в течение 5—10 секунд в случае запаздывающих условных рефлексов оказывается недействительным и не вызывает секреторной реакции.

2. При запаздывающем условном рефлексе с присоединением подкрепления едой через 2 минуты от начала действия условного раздражителя можно прекратить условный раздражитель через одну минуту, и тогда в следующую минуту условное слюноотделение протекает так же, как и при сплошном применении раздражителя в продолжение двух минут.

3. Запаздывающие условные рефлексы по своему механизму существенно отличаются от следовых условных рефлексов.

4. Короткое применение условного раздражителя при запаздывающих условных рефлексах ведет к положительному эффекту лишь в том случае, если действие условного раздражителя прекращается после того, как тормозная фаза сменяется хорошо выраженной фазой возбуждения.

Поступило в редакцию
7 февраля 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. П. С. Купалов. Архив биол. наук. т. 26, стр. 167, 1926. — 2. П. С. Купалов и Б. Н. Луков. Архив биол. наук. т. 33, стр. 635, 1933. — 3. Н. Н. Никитин. Архив биол. наук. т. 33, стр. 643, 1933. — 4. Л. А. Орбели. Дисс. СПб. 1908.

THE ACTION OF SHORT CONDITIONED STIMULATION IN THE CASE OF RETARDING CONDITIONED REFLEX

P. S. Kupalov and N. N. Pavlov

Department of Physiology, the All-Union Institute of Experimental Medicine (Head of Dpt. — Member of Acad. — I. P. Pavlov)

Authors investigated the action of short conditioned stimulation in the case of retarding conditioned reflex. The conditioned stimulus (ton 300 d. vibrations per sec.) was lasting during two minutes and then to the dog was given the food. By means of this procedure in the dog was established the retarding conditioned reflex. The conditioned salivary reaction appeared after long latent period and is much larger in the second minute. After formation of the retarding reflex on tone, the tone in some experiments was applied only during 10 seconds, then followed the interval in 1 min. 50 sec. and reinforcement with food. Authors found that this short action of tone gives no secretory conditioned reaction. If the action of tone was stopped after 1 min., then there is normal salivary conditioned reflex, which is so large in the next minute as in the case of usual continuous action of tone during 2 min.

Authors conclude that in the case of retarding reflex the application of short conditioned stimulation during the first inhibitory phase of retarding reflex is unefficient. If conditioned reflex is discontinued in the second excitatory phase of retarding reflex then the salivary reaction can proceed without lasting conditioned stimulus.

These experiments confirm the statement of I. P. Pavlov that the conditioned stimulus can be made from every functional state of the cortical cells.

ВЛИЯНИЕ ОДНОВРЕМЕННОЙ ПЕРЕРЕЗКИ ОБОИХ ШЕЙНЫХ СИМПАТИЧЕСКИХ НЕРВОВ НА ПИЩЕВЫЕ УСЛОВНЫЕ РЕФЛЕКСЫ У СОБАКИ

Эзрас Асратян

Из физиологической лаборатории Научного института им. Лесгафта, Ленинград
(зав. лабор. — акад. Л. А. Орбели)

В оригинальном учении акад. Л. А. Орбели об автономной нервной системе совершенно особое место занимает учение об адапционном влиянии симпатической нервной системы на деятельность ц. н. с. Эта часть учения Л. А. Орбели, по существу говоря, не имеет своих предшественников в истории нашей науки.

Еще в старой литературе имелись отдельные указания на существование сосудодвигательных нервов симпатического происхождения, иннервирующих сосуды оболочек центральной нервной системы. Так Valentine (1) показал, что раздражение задних корешков вызывает сужение сосудов твердой мозговой оболочки спинного мозга. Gaskell (2), проследившая внедряющиеся в спинной канал серые ветви, нашел, что они заканчиваются только в оболочках спинного мозга. По мнению Gaskell, они не проникают в самый мозг. Получается впечатление, что Gaskell не приписывает этим волокнам никакой другой функции, кроме вазомоторной.

Совершенно аналогичные взгляды существовали о роли тех симпатических волокон, которые в сопровождении мозговых сосудов проникают в черепную коробку. В литературе существуют указания, что эти вазомоторные нервы в некоторых отношениях отличаются от других вазомоторных нервов. По данным Gärtner и Wagner (3), Hürtle (4), Biedl u. Ringer (5), Wiechowski (6) и др., вазомоторы головы не обладают сосудотонизирующим влиянием. После перерезки их сосуды головы не расширяются; раздражение же этих нервов вызывает сужение сосудистого русла головного мозга. Имеются, однако, и данные, говорящие о том, что очень часто раздражение шейного симпатикуса не вызывает каких-нибудь вазомоторных изменений в сосудах головного мозга [Weber (7)]. Hill (8), Roy и Sherrington (9) на основании своих экспериментов пришли к выводу, что головной мозг вообще не имеет вазомоторов.

Во всей литературе по этому вопросу не имеется, однако, даже намеков на какие-нибудь другие функции симпатических волокон, внедряющихся в головной мозг.

Так как экстирпацией шейных симпатических волокон и перерезкой шейных симпатических нервов занимались очень многие исследователи, преследовавшие различные цели, еще со времени Rouffour du Petit (1727), то я в доступной мне литературе по этому вопросу, подыскал данные, или не подчеркнутые специально авторами, или являющиеся недооцененными намеками в протокольном материале, могущими иметь какое-либо отношение к изучаемому мною вопросу. Все указания, которые мне удалось найти, заключаются в следующем:

1. Экстирпация обоих верхних шейных симпатических узлов у выших животных вызывает „общую худобу, сопровождающуюся инфилтрацией членов, появлением особого рода коросты, которая под конец поражает всю поверхность кожи“ (Druy, 1817 г.).

2. Экстирпация этих ганглий очень часто вызывает смерть животного [Cl. Bernard (11), Бабкин, (12)].

3. Экстирпация этих ганглий у кошек и кроликов вызывает гиперэстезию кожи соответствующей стороны лица и уха (Cl. Bernard, 11a).

4. Сюда относится, наконец опыты Cl. Bernard с повышением температуры самого мозгового вещества, наступающим после экстирпации симпатических ганглий или перерезки симпатических нервов на шее. Следует отметить, что сам автор объяснял увеличенную теплопродукцию, наступающую как в наружных головных органах, так и внутри черепной коробки, не только вазомоторными изменениями в этих органах; он даже не приписывал им главенствующей роли.

Работы школы акад. Л. А. Орбели внесли в этот отдел физиологии совершенно новое. Так, работами Тонких (13), Кунстман (14), Крестовникова и Савича (15) было твердо установлено, что симпатическая нервная система оказывает адаптивное влияние на спинальные и бульбарные центры, что экстирпация или раздражение симпатических нервных образований существенно изменяет функциональное состояние и работу названных частей центральной нервной системы.

В 1927 г. по предложению акад. Л. А. Орбели и под его непосредственным руководством я выполнил работу, которая показала, что симпатическая нервная система оказывает значительное влияние также на условно-рефлекторную деятельность собаки (16). В этой же лаборатории один из учеников Л. А. Орбели — Стрельцов (17) показал, что симпатическая нервная система оказывает влияние даже на thalamus, т. е. на область, которая многими считается высшим центром самой симпатической системы.

Эти работы и ряд новых данных из лаборатории Л. А. Орбели (18) с несомненностью устанавливают, что сфера адаптивного влияния симпатической нервной системы, помимо других важнейших систем организма, захватывает также всю центральную нервную систему, и что симпатическая нервная система является универсальной адаптивной системой для всего организма.

Огромный интерес, который возник в мировой физиологической науке вокруг учения акад. Л. А. Орбели в целом и вокруг отдельных групп фактов из его лаборатории относительно симпатической иннервации тех или иных систем (полосатой мускулатуры, периферических рецепторов, нервного волокна и т. д.), захватил также круг фактов, относящихся к центральной нервной системе. Как в отношении других систем, так и в отношении и этой системы были сделаны многочисленные и разносторонние проверки помощью тончайших методов (в особенности хронаксиметрии) и, часто, с теми или иными вариациями. И надо сказать, что несмотря на некоторую разноречивость в деталях данных различных исследователей, они в основном подтверждают фактический материал и воззрения школы Орбели на предмет в целом (Alteberger и Kroll, Achelis, Lapicque, Brücke с сотрудниками и мн. др.). Объем и задача этой статьи не позволяют более подробно остановиться на данных этих исследователей. Интересующимся можно рекомендовать хорошую обзорную статью Brücke (19), в которой, однако, по непонятной причине, автор не всегда прослеживает нити, связывающие эти данные с первоначальными данными из лаборатории Л. А. Орбели.

В 1928—30 г. в г. Эривани и ряд товарищей занялись вопросом о влиянии верхних шейных симпатических узлов на функцию большого полушария головного мозга. По моей просьбе Александян и Гзгзян повторили на двух собаках выполненную мною в Ленинграде работу относительно влияния экстирпации верхних шейных узлов на условно-рефлекторную деятельность.

Единственная вариация, введенная нами в эту работу, заключалась в том, что перед иссечением ганглий собаки подверглись контрольной операции, что дало возможность выяснить значение влияния самой операции.

Работа показала, что контрольная операция не оказывает какого-либо длительного существенного влияния на условно-рефлекторную деятельность собак, тогда как двухмоментная экстирпация сначала одного, затем, после некоторого перерыва, и другого верхнего шейных симпатических узлов вызвала серьезные и длительные изменения этой деятельности: у этих собак выступило значительное ослабление условно-рефлекторной деятельности, причем положительные условные рефлексы пострадали сильнее отрицательных, что дало явный перевес тормозным процессам в работе головного мозга.

В Эривани в те же годы, я занялся изучением последствий экстирпации верхних шейных симпатических ганглий у щенят, интересуюсь, в частности, внешне-наблюдаемым поведением последних. Полученные предварительные данные на 8 щенятах 2—3-месячного возраста позволяют с некоторой осторожностью сказать, что: 1) одновременная экстирпация обоих ганглий рискованна для жизни щенят; 2) если экстирпация второго ганглия делается через небольшой промежуток после экстирпации первого ганглия, то это тоже связано с опасностью для жизни; 3) если же промежуток времени между двумя операциями увеличивается до 1—1½ мес., то большей частью щенки выживают. Сравнение этих щенят с совершенно неоперированными, или же с контрольно-оперированными щенками из того же помета показало с большой очевидностью, что первые являются вялыми, малоподвижными, менее игривыми, больше лежат (спят) и как будто даже немного отстают в росте.

Эти данные нуждаются в точной проверке, что мы и сделаем в ближайшее время; однако, о них следует, хотя бы вскользь, упомянуть здесь.¹

¹ Как работа Александяна и Гзгзяна, так и моя работа со щенками еще нигде не опубликованы. Собранный в Эривани материал, по существу говоря, является проверкой и подкреплением тех моих данных, которые я получил в лаборатории акад. Л. А. Орбели в Ленинграде.

Все это не позволяет сомневаться в изменении работы головного мозга под влиянием экстирпации шейных симпатических ганглий. Но возникает вопрос: как понять интимную сторону действия экстирпации ганглий на условно-рефлекторную деятельность?

Для ответа на поставленный вопрос можно было бы условно, расчленив на две части: 1) каково значение экстирпации самих ганглий и каково значение перерыва путей для центральных симпатических импульсов к голове, — перерыва, который неизбежно обуславливается самой экстирпацией? 2) каков ближайший характер влияния этой экстирпации (или перерезки): обуславливаются ли изменения сосудодвигательными эффектами или же они являются результатом нарушения тонкого баланса сложной инкреторной системы или, наконец, они обуславливаются прямым адаптационным влиянием симпатической нервной системы на головной мозг и на рецепторы, или же еще какой-нибудь другой причиной? Если даже можно было бы сделать очень вероятное гипотетическое допущение, что эти изменения являются результатом комплексного влияния всех перечисленных моментов, то все же было бы немаловажно, хотя бы приблизительно, выяснить значение и место каждого из этих моментов.

Я в первую очередь занялся главным образом вопросами первой группы: выяснением значения экстирпации ганглий и значения перерыва путей.

Составленный мною план работы был следующий: у возможно всесторонне изученной собаки в первую очередь перерезать шейные симпатические пути до вступления их в верхние узлы, выяснить влияние этой операции, а затем только во вторую очередь экстирпировать узлы и выяснить последствия этой экстирпации. Одновременная перерезка обоих шейных симпатических нервов непосредственно ниже (каудальнее) нижних симпатических узлов была произведена Л. А. Орбел и 15/IV 1933 г. у собаки „Арча“, которая почти два года до того была у меня в работе по условным слюноотделительным рефлексам.

Перед тем как перейти к описанию полученных результатов, я позволю себе привести некоторые данные о собаке и о проведенной до операции работе.

„Арча“, дворняжка, была прекрасной для работы по условным рефлексам собакой среднего возраста, с сильной нервной системой, — уравновешенный сангвиник. Как положительные, так и отрицательные условные рефлексы у нее были очень хорошими и стойкими. Совершенно бесперебойно она работала у меня в течение 2 лет. Помимо того, что дала прежняя работа для характеристики „Арча“, незадолго до операции был сделан ряд специальных опытов-проб, чтобы можно было более обстоятельно судить об изменениях после операции. Угашались и восстанавливались различные положительные пищевые условные рефлексы, испытывалось последовательное торможение на положительные условные рефлексы от угасательного и дифференцировочного торможения, испробовано было влияние сильного экстрадраждителя (набрасывание кошки на собаку во время опыта), перенапряжение торможения (продолжительное действие дифференцировочного раздражителя в течение 5 мин.), „ешибка“ между положительными и отрицательными рефлексам. Были специально исследованы индукционные взаимоотношения между центрами условных и безусловных рефлексов, была установлена величина безусловного рефлекса на стандартный по составу и величине безусловный раздражитель (мясосухарный порошок). Кроме того было исследовано влияние питуитрина.

Ради экономии места об этих опытах отдельно я подробно говорить не буду; для сравнения с аналогичными опытами после соответствующих операций — они будут разобраны вместе с последними.

Результаты перерезки шейных симпатических нервов

Изменения в условно-рефлекторной деятельности собаки после одновременной перерезки обоих шейных симпатических нервов были

глубокими и длительными; во всех отношениях они были сильнее, чем это было у моих ленинградских и эриванских собак после двух-моментной экстирпации верхних шейных симпатических узлов.

Со второго дня после операции в течение 15 следующих дней у собаки были рвота и кашель; собака ходила вяло, ела не особенно охотно, не было характерного сильного стремления к камере; она почти не лаяла, не играла, была апатичной, мало подвижной. Частота сердцебиений немного увеличилась (100—130 в 1 мин.), а дыхание было в первые дни резко замедлено (10—12 в мин.) Эти явления были особенно сильно выражены в первые дни после операции, далее они постепенно проходили. Через 15—20 дней рвота почти совершенно исчезла, а кашель заметно ослабел. Собака становилась все бодрее и живее, иногда лаяла и играла, стала охотно входить в камеру и ела охотно и даже жадно, постепенно прибавлялась в весе и почти достигла дооперационного веса. В дальнейшем картина все быстрее улучшалась, внешне собака хорошо поправилась.

Однако, несмотря на это, через 40 дней после операции собака все-таки не достигла еще дооперационной живости, игривости и изредка кашляла.

Что касается специально условно-рефлекторной деятельности, то тут изменения оказались очень глубокими. Положительные условные рефлексы почти полностью отсутствовали в течение первых 15 дней. Правда, на 11—12-й день после операции они появились в слабом виде, но затем быстро исчезли, причем на 11-й день рефлекс получился только на первом месте, на 12-й день — только на первом, втором и третьем местах. Несмотря на заметное улучшение состояния собаки, и наличие хорошего аппетита и сильного пищевого безусловного рефлекса, — условные положительные рефлексы не появились и в течение последующих 5 дней.

После этого срока они стали постепенно появляться только на первых местах; на следующих местах опять их не было. Постепенно они появились также на втором, третьем, иногда даже на четвертом месте, причем все они были очень слабы. Даже эта слабая деятельность не была регулярна — она то появлялась, то совсем исчезала. Эта картина наблюдалась в течение 40 дней после операции, когда общее состояние собаки в общем было вполне удовлетворительным. Данные, приведенные на табл. 1, иллюстрируют сказанное.

В одном из приведенных опытов (5/V-32) видно, что тогда как рефлексы совершенно исчезли при привычном 20-секундном действии раздражителей, они в слабом виде появились при 40-секундном их действии после очень больших латентных периодов.

Ясно замечалось, что условные рефлексы на слабые раздражители пострадали меньше, чем рефлексы на сильные раздражители; иногда прямо получалась парадоксальная фаза. Следует заметить, что наблюдаемое у „Арч“ раньше промежуточное слюноотделение (особенно в начале опыта) совершенно прекратилось после операции.

Это относится к слюноотделительному компоненту положительных условных рефлексов. Двигательный же компонент этих рефлексов появился сравнительно быстро — на 8—10-й день, очень быстро усилился и укрепился в дальнейшей работе. В этом периоде работы диссоциация между обоими компонентами условных рефлексов была очень ясна.

В упомянутом периоде отрицательные условные рефлексы на дифференцировочный раздражитель (стук — 60) оставались стойкими и совершенно не растормаживались ни в слюноотделительном, ни в

ТАБЛИЦА 1

Контрольный опыт		25/IV—32 г.			5/V—32 г.			22/IV—32 г.			
Название условн. раздражителя и продолжит. его действ.	Латентн. период условн. рефлекса (в сек.)	Величина условн. рефлекса в делен. шкалы за 35 сек.	Название условн. раздражителя и продолжит. его действ.	Латентн. период условн. рефлекса (в сек.)	Величина условн. рефлекса в делен. шкалы за 35 сек.	Название условн. раздражителя и продолжит. его действ.	Латентн. период условн. рефлекса (в сек.)	Величина условн. рефлекса в делен. шкалы за 35 сек.	Название условн. раздражителя и продолжит. его действ.	Латентн. период условн. рефлекса (в сек.)	Величина условн. рефлекса в делен. шкалы за 35 сек.
Звонок 20"	1	33	112	Свет 20"	12	145	2	30	Касалка 2"	2	120
Стук по 20"	2	28 ^{1/2}	110	Звонок 20"	17	148	18	4	Звонок 20"	18	132
Свет 20"	3	24	108	Касалка 20"	—	129	15	8	Свет 20"	15	130
Шипение 20"	3	26	105	Свет 20"	—	133	—	0	Стук 20"	—	132
Звонок 2"	3	28	102	Свет 2"	—	—	—	0	Стук 20"	—	134
Стук по 2"	—	0	—	Звонок 40"	25	122	16	5	Свет 20"	16	128
Свет 20"	3	19	100	Свет 40"	30	—	—	0	Звонок 20"	—	124
				Стук по 40"	27	—	—	0	Свет 20"	—	120

Паузы везде пятиминутные

11/IV—32 г.		13/V—32 г.		2/V—32 г.	
(на 3 ч. позже обычн. времени)		(после одностороннего отдыха)		чение 5 дн. (в день 1,5 г NaBr)	
Стук п. 20"	28	Касалка 20"	130	Стук 20"	112
Свет 20"	11	Стук 2"	180	Свет 0"	33
Касалка 20"	10	Звонок 20"	27 ^{1/2}	Звонок 20"	9
Звонок 20"	17	Свет 20"	124	Касалка 20"	14
Стук по 20"	0	Свет 20"	131	Звонок 20"	19
Стук по 2"	0	Стук по 20"	124	Свет 40"	19
Звонок 4"	23	Касалка 20"	120	Стук по 40"	28
Звонок 4"	0			Звонок 40"	10
Стук 40"	0			Свет 20"	0
Свет 40"	0			Касалка 20"	0

* После касалки даются три порции еды без предварительного действия условных раздражителей.
 † Появляется и постепенно увеличивается своеобразный "латентный период" для безусловного рефлекса (2—5").

двигательном компонентах. Судя по движению, они как будто даже усилились.

Должен сказать, что отдых и дача небольших доз брома (1,5 г NaBr в день) не оказали существенного влияния, хотя получилось впечатление небольшого сдвига в сторону улучшения. Следует заметить, что в период дачи брома собака стала очень возбужденной, чуть не кусалась при работе, усиленно двигалась во время опыта. Возбужденное состояние наблюдалось и вне камеры. Повышение пищевой возбудимости (опыт на 2—3 часа позже обычного времени, или даже 2—3-дневное голодание) тоже не дало значительного улучшения. Далее, условно-рефлекторная деятельность почти совсем не улучшалась, когда были удлинены паузы между применением раздражителей (вместо обычных 5-минутных пауз, — 7-минутные паузы, табл. 1).

Для того, чтобы иметь более или менее полное представление о состоянии условно-рефлекторной деятельности собаки в этом периоде, я испытал влияние сильного экстрараздражителя на фоне сплошных нулей одного опыта. В середине опыта один из товарищей зашел в камеру с кошкой в руках, закрыл дверь камеры за собой и несколько раз бросил кошку на собаку, стоящую у стенки. Собака при этом пришла в сильное возбуждение. После выхода товарища с кошкой из камеры, опыт продолжался. Выяснилось, что это экстрараздражение кратковременно вернуло исчезнувшие условные положительные рефлексы.

Привожу протокол этого опыта (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2

Опыт 15/V-32 г.

Название условн. раздражителя и продолжит. его действия (в сек.)	Латентн. период условн. рефлекс. (в сек.)	Величина условн. рефлекса в дел. шкалы	Величина безусловн. рефлекса в дел. шкалы за 35 сек.
Стук 30''	23	17	133
Свет—30''	—	0	135
Звонок—30''	—	0	136
Касалка—30''	—	0	128
Звонок—30'' ¹	15	14 ¹ / ₂	113
Свет—30''	—	0	118
Свет—27''	3	3	116

¹ Заходит Р. Б. с кошкой в руках и несколько раз бросает кошку на собаку; собака сильно возбуждена.

Перерезка шейных симпатических путей оказала существенное влияние также на безусловный слюноотделительный рефлекс. В первые 5—6 дней, когда состояние собаки вообще было еще неудовлетворительным, безусловные рефлексы значительно ослабли по сравнению с дооперационным периодом; затем, однако, они быстро увеличились и в скором времени перешагнули границы дооперационного уровня. Так, если в дооперационном периоде, в среднем, величина безусловного рефлекса колебалась в пределах 100—120 делений шкалы за 35 секунд, то в первые 5—6 дней после операции она ко-

лебалась в пределах 90—110 делений, а потом соответствующие цифры стали 120—150. В опытах, приведенных выше, сказанное иллюстрировано с достаточной ясностью. Было отмечено заметное усиление безусловного рефлекса на безусловный раздражитель одинаковой величины и одинакового состава. Но в этих случаях не учитывался весь безусловный рефлекс, так как величина шкалы не позволяла этого делать. С целью более точного измерения величины безусловного рефлекса, как в дооперационном периоде, так и в послеоперационном периоде измерялась валовая величина безусловного рефлекса на меньшее количество мясосухарного порошка стандартного веса и состава (10 г порошка + 10 см³ воды). Сравнение аналогичных проб показывает, что действительно безусловные слюноотделительные рефлексы усилились в противовес условным рефлексам. Приводим данные (табл. 3; слюна измеряется за каждые 10 секунд, пауза между кормлениями — 4 мин.):

ТАБЛИЦА 3

Часть опыта 13/IV-32 г. (контроль)									
№ 1.	26	38	27	13	3	1	1 ^{1/2}	109 ^{1/2}	
№ 2.	25	37	28	12	0	3	1 ^{1/2}	106 ^{1/2}	
№ 3.	25	36	27	15	2	2	0	107	
№ 4.	23	33	22	1	2	2	2	94	
Часть опыта 30/IV-32 г. (16-й день после операции)									
№ 1.	36	62	34	30	0	0	0	152	
№ 2.	32	66	37	30	0	0	0	155	
Звонок 20" — берет сразу же еду:									
№ 3.	30	50	39	29	0	0	0	148	
№ 4.	Не берет пищи; вхожу, даю с руки								156
№ 5.	" " " " "								151
№ 6.	Берет сразу " " " " "								140
№ 7.	35	50	25	7	5	0	0	122	
Часть опыта 25/V-32 г. (Условные рефлексы значительно усилились, см. этот же опыт на таб. 1)									
№ 5.	33	50	36	12	0	0		131	
№ 6.	31	48	29	13	0	1		122	
№ 7.	32	45	27	13	0	0		117	

Характерно, что с появлением условных рефлексов безусловные рефлексы постепенно уменьшались в величине.

Затем установленное на этой собаке закономерное уменьшение безусловного рефлекса после предшествующего действия условного раздражителя (отрицательная индукция на центр безусловного рефлекса) почти совершенно исчезло; условные раздражители не вызывали рефлекса и заметно не уменьшали непосредственно следующего за ним безусловного рефлекса (опыт 30/IV).

С безусловным рефлексом был связан еще ряд интересных моментов. Первое, что обращало на себя особое внимание, это быстрое прекращение, обрыв слюноотделения после окончания еды. В дооперационном периоде последовательное безусловное слюноотделение длилось около минуты, а после операции оно длилось каких-нибудь 20—25 секунд, несмотря на относительно большой размер рефлекса. Это хорошо видно на приведенных в табл. 3 специальных пробах, но

оно особенно ярко выступало при подкреплении условных рефлексов большими порциями еды.

Второй особенностью является появление „латентных периодов“ для безусловного рефлекса, чего раньше никогда не было. В середине опытов, и в особенности в конце, когда условные рефлексы совершенно отсутствовали, — безусловное слюноотделение начиналось спустя 5—7, иногда и больше секунд после того, как собака уже начала есть поданную порцию. Следует отметить, что этот „латентный период“ особенно увеличился после дифференцировочного раздражителя. Иногда дифференцировочный раздражитель оказывал на безусловные рефлексы заметное последовательное торможение, что, очевидно, говорит об усилении тормозного процесса после операции. И наконец, новой особенностью, связанной с безусловным рефлексом являлось то, что собака при наличии хорошего аппетита (на что указывали жадность и величина безусловного рефлекса), в период от 8-го до 15-го дня после операции часто отказывалась от еды во время опыта. Характерно, что тут известную роль играло действие условного раздражителя. В начале опыта собака брала еду даже тогда, когда перед подачей пищи действовал условный раздражитель. Затем она не брала еды в этой комбинации, но охотно брала и жадно ела, если пища давалась без предварительного действия условных раздражителей. Еще дальше — она отказывалась брать пищу даже при таких обстоятельствах, но охотно и жадно ела, если я входил в камеру и предлагал есть. В этой связи хотелось бы отметить одно совпадение, может быть случайного характера — это то, что описанное явление особенно ярко было выражено в дни первого появления и исчезновения первых условных рефлексов (11-й и 12-й дни после операции). В дальнейшем это явление исчезло.

Такова была картина, когда я сделал летний перерыв, который, по некоторым обстоятельствам, длился больше, чем следовало, — почти четыре месяца.

За время этого четырехмесячного перерыва собака очень хорошо поправилась. Иногда все-таки она кашляла (кстати говоря, длительное сохранение кашля у „Арча“ целиком гармонирует с наблюдениями С. I. Bergard, у которого собаки после экстирпации шейных симпатических узлов, кашляли в течение ряда месяцев). Собака выглядела гораздо бодрее, почти совершенно исчезли апатия, вялость, малоподвижность. Она „рвалась“ в камеру так же, как и в дооперационный период. Судя по внешнему поведению, можно было смело сказать, что почти все последствия операции исчезли. Явления со стороны обоих глаз (сужение зрачков, паралич третьих век, впячивание глазного яблока, подвисание нижнего века) немного сгладились, но все-таки они были очень сильно выражены.

Состояние условно-рефлекторной деятельности тоже улучшилось, но до нормы еще было далеко. В опытах на первом месте были хорошие условные рефлексы, на втором месте — уже резкое падение, на дальнейших местах рефлексы были еще меньше, а в конце опыта (на 7—8 местах) получались уже нули. При этом иногда наблюдалось парадоксальное отношение между рефлексами на слабые и сильные раздражители. Дифференцировочный рефлекс оставался попрежнему стойким. Характерно, что по сравнению с дооперационным периодом немного ослабели также безусловные рефлексы; во всяком случае они очень быстро уменьшались в течение одного и того же опыта. С целью быстрого улучшения состояния условных рефлексов собака на некоторое время была переведена на совпадающие услов-

ные рефлексы. Это существенно помогло. Улучшение шло волнообразно, постепенно хорошие условные рефлексы появились на втором, на третьем и последующих местах, а нули стали совершенно исчезать даже в конце опытов. Привожу примеры опытов (табл. 4).

ТАБЛИЦА 4

Название усл. раздражителя и продолжит. действия	Латентн. период условн. рефлекса (в сек.)	Величина усл. рефлекса в дел. шкалы	Велич. безусловн. рефлекса в дел. шкалы за 35 сек.
--	---	-------------------------------------	--

Опыт 1/X-32 г.

Звонок . . .	1—2	32	100
Стук 120 . . .	11	11	96
Шипение . . .	10	12	95
Свет	5	15	92
Звонок . . .	14	6	90
Шипение . . .	12	9	93
Звонок . . .	—	0	87
Свет	—	0	83

Опыт 11/XI-32 г.

Стук	1	30	92
Свет	2	20	96
Касалка	6	13	92
Звонок	4	19	87
Стук	—	0	—
Звонок	8	9	82
Звонок	5	11	80
Стук	6	7	75
Касалка	9	3	72

Опыт 24/XI-32 г.

Шипение	1	35	110
Стук	1	30	116
Касалка	4	20	112
Звонок	3	27	114
Свет	4	16	112
Стук	—	0	—
Звонок	6	10	109
Свет	2	19 ¹ / ₂	111
Касалка	6	14	108
Стук	7	8 ¹ / ₂	103

Как видно из этой таблицы, параллельно увеличились и безусловные рефлексы. Следует сказать, что с улучшением состояния условно-рефлекторной деятельности появилось также промежуточное снуоотделение в начале опыта. Затем существенно удлинился период последовательного снуоотделения безусловного рефлекса.

ТАБЛИЦА 5

Название условн. раздражителя и продолжит. его действия	Латентн. период условн. рефлекса (в сек.)	Величина условн. рефлекса в дел. шкалы	Величина безусловн. рефлекса в дел. шкалы за 35 сек.
---	---	--	--

Опыт 27/XII-32 г. (после 4-дневного перерыва)

Звонок . . .	3	18	72
Стук 120 . .	4	11	68
Свет	6	7	64
Шипение . .	5	9	63
Звонок . . .	4	11	65
Стук 60 . . .	—	0	—
Звонок . . .	—	0	56
Свет	9	6 ¹ / ₂	60
Касалка . . .	11	3	58
Стук 120 . .	—	0	61

Опыт 14/I-33 г.

Звонок . . .	1	39	107
Стук 120 . .	2	29	110
Свет	4	20	110
Шипение . .	2	25	108
Звонок . . .	3	25	105
Стук 60 . . .	—	0	—
Звонок . . .	9	11 ¹ / ₂	103
Свет	5	19	105
Касалка . . .	7	12	104
Стук 120 . .	10	14	105

Опыт 23/II-33 г.

Касалка . . .	1	34	112
Звонок . . .	1	35	112
Шипение . .	2	23	116
Стук 120 . .	2	28	114
Касалка . . .	3	17	116
Свет	4	19	114
Звонок . . .	3	25	109

Опыт 28/II-33 г. (после 3-дневн. перерыва).

Касалка . . .	2	20	97
Звонок . . .	3	15 ¹ / ₂	95
Шипение . .	3	15	86
Стук 120 . .	3	14	80
Касалка . . .	4	9 ¹ / ₂	81
Свет	3	11	80
Звонок . . .	3	13	77

В период резкого ослабления условно-рефлекторной деятельности я не делал никаких специальных функциональных проб, во-первых, потому, что и без них картина была очень ясна, во-вторых — потому, что я нарочно избегал осложнения и затруднения и без того ослабленной условно-рефлекторной деятельности собаки. Но когда, спустя 6—7 месяцев после операции, наступил период улучшения, я начал делать специальные функциональные пробы.

Влияние перерыва

В норме недельные и даже месячные перерывы совершенно не ослабляли условных рефлексов, скорее даже наоборот. В этом же периоде сравнительного улучшения условно-рефлекторной деятельности, как ни странно, даже 3—4-дневный перерыв сильно ослаблял условные рефлексы. При этом условные рефлексы достигали прежней величины через 3—4 дня работы. С течением времени это ослабляющее действие перерыва в работе постепенно ослабело, и спустя почти год после операции оно совершенно исчезло: даже 23-дневный перерыв не оказал ослабляющего влияния (табл. 5).

ТАБЛИЦА 6

Название усл. раздражителя и продолжит. его действия	Латентн. период условн. рефл. (в сек.)	Величина условн. рефл. в дел. шкалы	Велич. безусловн. рефл. в дел. шкалы за 35 сек.	Название усл. раздражителя и продолжит. его действия	Латентн. период условн. рефл. (в сек.)	Велич. условн. рефл. в дел. шкалы	Велич. без. рефл. в дел. шкалы за 35 сек.
6/1-33 г. Один из 8 опытов с системой (через 7 мес. после операции).				23/IV-33 г. Один из опытов с системой (через 11 мес. после операции), уменьш. порция еды.			
Звонок . . .	1	37	105	Свет	1	36	115
Стук	1	31	102	Касалка . . .	2	32	112
Свет	4	18	100	Звонок	2	31	109
Шипение . . .	7	16	98	Стук	2	30	112
Звонок	3	24	98	„	—	0	—
Стук	—	0	—	Звонок	4	14 ¹ / ₂	118
Звонок	9	12	93	Свет	3	21	107
Касалка	4	11 ¹ / ₂	90	Касалка	6	10	102
Стук	4	21	88				
9/1-33 г. Воспроизведение системности.				28/IV-33 г.			
Стук 120 . . .	1	36	109	Стук 120 . . .	1	38	108
„	5	18	108	„	2	28 ¹ / ₂	105
„	6	17	—	„	2	30	101
„	7	16	108	„	6	26	100
„	8	16	109	„	15	8	105
„	7	17	112	„	7	18	101
„	6	20	108	„	6	22	103
„	9	16 ¹ / ₂	105	„	7	14	100
„	9	14 ¹ / ₂	102	„			

Системность

В дооперационном периоде 5—6-дневного применения определенной системы раздражителей было достаточно, чтобы у собаки образовалась системность, которая, как показатель высшей аналитической и синтетической деятельности, проявлялась тем, что применение одного раздражителя в течение всего опыта приблизительно повторяло ход условных рефлексов с системой раздражителей. В этом периоде сравнительного улучшения условно-рефлекторной деятельности значительно ослабела способность собаки образовывать системность (7 месяцев спустя после операции). Через 11 месяцев после операции эта способность уже имелась (табл. 6).

ТАБЛИЦА 7

Название условн. раздражителя и продолжит. его действия	Латентн. период условн. рефлекса (в сек.)	Величина условн. рефлекса в дел. шкалы	Величина безусловн. рефлекса в дел. шкалы на 35 сек.
---	---	--	--

Опыт 5/IV-32

Звонок . . .	1	36	120
Свет	2	27	124 ¹
Звонок . . .	10	10 ^{1/2}	126
"	2	23	—
"	2	26 ^{1/2}	118
Свет	4	11 ^{1/2}	114
Стук	3	22	115
"	3	24	113
"	5	12	123
"	6	18	98
Звонок . . .	3	23	103

Опыт 22/II-33

Звонок . . .	1	35	110
Свет	2	25	116
Звонок . . .	12	8	101
"	10	10	116
"	8	16 ^{1/2}	113
Свет	8	7	110
Стук	9	10	113
"	10	8	110
"	12	4	86
"	13	3 ^{1/2}	98
Звонок . . .	10	5	101

¹ Бросание кошки на собаку во время опыта

Влияние экстрараздражителей

Выше было сказано относительно влияния экстрараздражителей (кошка) на условные рефлексы в период сильной депрессии условно-рефлекторной деятельности собаки. Через 9 месяцев после операции было еще раз испытано влияние этого сильного экстрараздражителя.

Выяснилось, что условные рефлексы страдают от этого воздействия больше, чем это было в дооперационный период. Привожу опыты для сравнения (табл. 7).

Совершенно аналогичные результаты имеются также по влиянию более слабого экстрараздражителя — подкожного впрыскивания нескольких $см^3$ физиологического раствора перед началом опытов (болевое раздражение от укола). Тогда как в дооперационном периоде эта процедура почти не оказывала влияния, в послеоперационном периоде улучшения она заметно ослабляла положительные условные рефлексы и даже немного растормаживала дифференцировочный рефлекс.

Влияние питуитрина

Влияние питуитрина на условно-рефлекторную деятельность собаки в данном конкретном случае интересно лишь только как проба; на этом вопросе подробно я здесь не буду останавливаться. Питуитрин „Т“ (Ин-та эксперим. эндокринологии, Москва), изготовленный специально для научно-исследовательских работ, в средних дозах ($1 - 1\frac{1}{2} см^3$) сильно ослаблял условные слюноотделительные рефлексы у „Арча“ в дооперационном периоде. Это влияние питуитрина однако на следующий день совершенно исчезло. В описываемом периоде улучшения спустя год после операции тот же препарат в тех же дозах оказал совершенно аналогичное влияние; однако оно не исчезло на следующий день, а даже, как будто, усилилось; оно целиком исчезло только через день (табл. 8).

Угашение и восстановление рефлексов

Сравнение опытов с угашением положительных условных рефлексов до и спустя год после операции показывает, что условные рефлексы во втором случае гораздо быстрее угасали и труднее восстанавливались, чем в первом случае. Это наблюдалось для всех раздражителей. Для рефлекса на метроном 120 ударов в мин. соответствующие цифры величины условных рефлексов по делениям шкалы были (угашение через 3-минутные паузы):

9/IV-32. 32, 18, 11, 9, $6\frac{1}{2}$, 0, 0, 0; подкрепляется: 3, 10, 16, 6, 18, 12.
15/II-33 г. 39, 20, 0, 0, 0, 0, 0; подкрепляется: 6, 9, 10, 12, 9.

Для звонка соответствующие цифры были:

28/III-32 г. 29, 25, $12\frac{1}{2}$, 6, $2\frac{1}{2}$, 2, 0, 0; подкрепляется: 3, 9, 4, 13, 17, 19, 22.

13/II-33 г. 34, $24\frac{1}{2}$, 12, 5, 0, 0, 0, 0; подкрепляется: 5, 8, $10\frac{1}{2}$, 7, 11, 8.

Последовательное торможение от дифференцировочного раздражителя было почти одинаково в норме и в послеоперационном периоде; может быть в последнем случае оно было немного сильнее, но эта разница не имела особо-существенного значения. Не было особой разницы также в результате пятиминутного действия дифференцировочного раздражителя.

Этим кончается цикл тех специальных функциональных проб, которые были сделаны на „Арче“ до и после операции.

Удаление левого верхнего шейного симпатического узла

Спустя почти год после первой операции, 4/IV-33 г. „Арч“ подвергся контрольной операции. Под эфирно-хлороформным наркозом у него был сделан надрез кожи на бедре и рана была зашита. Уже

на третий день после контрольной операции собака была совсем бодрa, и рефлексы, хотя и в слабом виде, были налицо. На седьмой день после операции рефлексы достигли нормальной величины.

ТАБЛИЦА 8

Название условн. раздражителя и продолжит. его действия	Латентн. период условн. рефл. в секунду	Величина условн. рефл. в секунду	Велич. безусловн. рефл. в дел. шкалы за 35 сек.	Название условн. раздражителя и продолжит. его действия в секунду	Латентн. период условн. рефл. в секунду	Величина условн. рефл. в дел. шкалы	Велич. безусловн. рефл. в дел. шкалы за 35 сек.
Опыт 11/IV-33 г.				Опыт 10/V-33 г.			
Введен Pituitrin за 2 часа до опыта (оп. до симпатэктомии)							
Звонок . . .	7	9	117	Свет 20 . . .	5	16	102
Стук 120 . .	9	6	124	Стук 120 20	7	10	86
Свет	12	5	176	Звонок 20 .	—	след.	76 ¹
Звонок . . .	17	1	120	Касалка 20 .	12	—	71 ¹
Свет	—	0	118	Свет 20 . . .	—	0	1
Стук 120 . .	—	0	116	Звонок 40 .	—	0	1
Звонок . . .	—	0	—	Свет 40 . . .			
Звонок . . .	—	0	109				
Опыт 9/V-32 г.				Опыт 11/V-33 г.			
Введен Pituitrin за 2 часа до опыта (оп. после симпатэктомии)							
Свет	2	22	124	Касалка 20 .	1	32	116
Звонок . . .	5	8	134	Звонок 20 .	2	25	118
Касалка . . .	3	12	128	Свет 20 . . .	4	18	120
Стук 120 . .	7	6	129	Стук 20 ¹ . .	3	22 ¹ / ₂	114
Свет	—	0	124	Свет 20 . . .		0	
Звонок . . .	7	7 ¹ / ₂	125	Звонок 20 .		0	106
Стук 120 . .	—	0	—				
Звонок . . .	—	0	112				

¹ Не сразу берет пищу

Спустя два с половиной месяца после контрольной операции, 17/VI-33 г. у „Арча“ был удален левый верхний шейный симпатический узел. Общее состояние собаки после этой операции изменилось больше, чем после контрольной операции. Собака стала апатичнее; появился частый кашель, иногда рвота. Однако состояние собаки быстро шло к лучшему, и через 10—15 дней почти достигло прежнего уровня. Следует сказать, что уже на второй день после операции левый глаз отличался от правого: нижнее веко спускалось больше, зрачок еще больше сузился, третье веко сильнее было выдвинуто вперед; при надавливании на глазное яблоко, сопротивление с левой стороны было меньше; в величине глазной щели не было большой разницы. Однако еще спустя 5—6 дней все эти явления сохранились, кроме того что левый зрачок стал шире правого. Эта разница была отчетлива и сохранилась в течение почти месяца.

Со стороны условно-рефлекторной деятельности изменения были сильнее, чем после контрольной операции, однако во много раз слабее, чем после первой операции, когда были перерезаны оба шейных симпатических нерва.

На шестой день после операции появились первые рефлексы, а на девятый день рефлексы на первых местах были хорошими, а на последующих исчезли. В следующие дни они довольно быстро возросли, и через 20 дней почти восстановилась дооперационная картина.

Другие функциональные пробы не выявили каких-либо различий между периодом до и после контрольной операции. Экстирпация левого шейного симпатического узла, как и контрольная операция, по своим последствиям была далека от операции перерезки шейных симпатических нервов. По существу говоря, последние операции не вызвали серьезных и длительных изменений в условно-рефлекторной деятельности собаки.

При этом состоянии собаки был сделан летний перерыв на 53 дня, и характерно, что летний перерыв совершенно не ослабил условно-рефлекторной деятельности собаки.

После летнего перерыва у „Арча“ почти исчезла разница между явлениями со стороны обоих глаз, состояние собаки было хорошее, только она немного похудела. Условно-рефлекторная деятельность была даже лучше, чем до последней операции. Был испробован снова ряд функциональных проб (угашение, последовательное торможение от угасательного и дифференцировочного торможения и т. д.). Получилось впечатление, что состояние условно-рефлекторной деятельности достигло уровня дооперационного периода в смысле баланса между процессами торможения и возбуждения, в смысле их подвижности и в смысле силы нервной системы.

Удаление правого верхнего шейного симпатического узла

14/X-33 г. был экстирпирован также второй правый верхний шейный симпатический узел. Со второго же дня появились сильная рвота и кашель. Собака сильно исхудала, дыхание и сердцебиение были учащены. Ела неохотно и съеденное сразу же выводила рвотой обратно. Со стороны правого глаза на второй же день было отмечено слабое сужение зрачка, продвижение третьего века, впячивание глазного яблока и сужение глазной щели. При надавливании на глазное яблоко — правый глаз оказывал меньше сопротивления.

Характерны дальнейшие изменения со стороны глаза. На третий день после операции эти явления еще усилились, а с четвертого дня и до смерти все явления продолжали развиваться в том же направлении, а зрачок стал расширяться и стал гораздо шире левого зрачка (раза в три).

Постепенно состояние собаки ухудшалось, и она погибла 19/X.

Вскрытие показало, что 1) оба верхние шейные симпатические узла экстирпированы полностью, 2) имеется воспалительный процесс в легких (гепатизация обоих легких, экссудат). Очевидно это явилось одной из главных причин (если не самой главной причиной) смерти.

Заключение

Суммируя полученный фактический материал можно сказать, что одновременная перерезка обоих шейных симпатических нервов вызывает глубокие и длительные нарушения в условно-рефлекторной дея-

тельности собаки. Характерной чертой этих нарушений является ослабление условно-рефлекторной деятельности, что выразилось в исчезновении условных рефлексов, в затяжке их восстановления, в их ослаблении после небольших перерывов, сравнительно сильном ослаблении под влиянием экстрараздражителей, а также под влиянием питуитрина и ряда других моментов. Очевидно этим же ослаблением можно объяснить нарушение баланса между процессами возбуждения и торможения в сторону усиления последнего и сравнительную инертность процессов (быстрая угашаемость и медленная восстанавливаемость положительных условных рефлексов, усиленное последовательное торможение от угасательного и дифференцировочного торможения и т. д.). Затем следует констатировать ослабление сложной и тонкой синтетической деятельности (системность). Безусловные рефлексы в период полного исчезновения условных рефлексов и в период их резкого ослабления, наоборот, значительно усилились, затем был период, когда они, так же как и условные рефлексы, были слабы, а спустя 6—7 мес. после операции они параллельно с условными рефлексами постепенно усилились. Экстирпация левого шейного верхнего симпатического узла спустя почти год после первой операции оказала сравнительно слабое влияние на условно-рефлекторную деятельность собаки.

Какие же можно сделать заключения и выводы из приведенного в статье фактического материала?

Во-первых, как понять явления рвоты и кашля, которыми всегда сопровождалась операция на шейных симпатических нервах и узлах? Являлись ли они результатом травматизации волокон *n. vagi* или же они являлись результатом изменения возбудимости в соответствующих нервных элементах продолговатого мозга и вышележащих частей, вследствие перерыва симпатических путей или экстирпации узлов? Хотя у меня нет специального материала для ответа на поставленный вопрос, но думается, что оба момента играли тут роль. Работа Савича и Крестовникова из лаборатории Л. А. Орбели, также работа Стрельцова из той же лаборатории дают основание для допущения, что и второй момент мог участвовать в этом симптомокомплексе. Не предвещая вопроса о первичном или вторичном происхождении несомненного и значительного усиления безусловного рефлекса после перерезки шейных симпатических нервов, можно все же этот факт привести в подкрепление указанного допущения.

В дальнейшем встает вопрос — можно ли описанные нарушения в условно-рефлекторной деятельности собаки считать только вторично-происшедшими в связи с возникшими в организме общими изменениями, проявлением коих отчасти являются рвота, кашель и т. д., или же эти отклонения являются результатом прямого или косвенного изменения функционального состояния рецепторов и нервных механизмов (сосудодвигательные изменения, гуморальный баланс, адаптационные изменения)? Совершенно не исключая возможности влияния общего состояния организма на условно-рефлекторную деятельность собаки, я все-таки склонен думать, что в данном конкретном случае оно не являлось единственной и даже основной причиной. Общее состояние собаки после первой операции сравнительно быстро улучшилось, а пертурбации в условно-рефлекторной деятельности продолжали существовать еще почти год после этой операции.

Очевидно, что основной причиной этих глубоких и длительных изменений были сдвиги именно в функциональном состоянии соответствующих нервных звеньев — вследствие выключения притока тони-

ческих или часто повторяющихся фазических симпатических импульсов центрального и ганглиозного происхождения. Весьма вероятно, однако, что изменение функционального состояния рецепторов головы тоже играет некоторую роль в этих пертурбациях. Что симпатическая нервная система может изменять функциональное состояние рецепторов, на это имеем совершенно точные указания Claude Bernard (11a), многочисленные точные данные из лабораторий Л. А. Орбели и др. Конкретно, относительно рецепторов головы мы имеем данные Cl. Bernard о том, что чувствительность кожи головы и ушей повышается после экстирпации верхних шейных узлов. Foerster (19) и сотрудники на человеческом материале показали укорочение хронаксии для тактильных и болевых раздражений кожи лица после экстирпации или повреждения шейного симпатического нерва. Имеются указания и относительно изменения функционального состояния глазного анализатора под влиянием симпатической нервной системы (Hess u. Lehman, 20). Возможны аналогичные изменения также со стороны вкусового и обонятельного рецепторов.

На основании сказанного не приходится сомневаться в том, что у моей подопытной собаки были также сдвиги в функциональном состоянии рецепторов головы. Что эти изменения оказали влияние на всю описанную картину ее условно-рефлекторной деятельности, — это тоже не подлежит сомнению; но что они тоже не были основной причиной этих пертурбаций об этом говорит тот факт, что условный рефлекс на кожно-механическое раздражение бедра (область, симпатическая иннервация которой не была затронута) в общем изменялся одинаково со всеми остальными рефлексам на другие раздражители.

Что же касается вопроса, что имеет главное значение: перерыв путей или экстирпация ганглий, то, повидимому, основной причиной этих изменений является именно перерыв путей, по которым идут центральные импульсы, хотя, как показывает материал по влиянию экстирпации левого верхнего шейного узла, — ганглии тоже оказывают известное влияние. Возможно, что это влияние вообще сильнее чем то, которое выявилось в случае „Арч“, где имела место компенсация со стороны второго ганглия, но этот вопрос можно будет решить только после удачной экстирпации обоих узлов.

В литературе существует много различных точек зрения на роль автономных нервных узлов. Так: Langley (21) приписывал им функцию вспомогательной силы, Schultz (22) полагал, что они усиливают импульсы преганглионарных волокон; имеется предположение, что они расширяют области действия импульсов преганглионарных волокон [Bidder u. Volkman (23) и др.]; раньше даже существовало мнение, что они являются своеобразными центрами [Claude Bernard, Hoffmann (24) и др.].

Ряд старых данных, в особенности наблюдения Cl. Bernard о том, что после экстирпации верхних шейных симпатических узлов теплопродукция в наружных головных органах сильнее, чем при простой перерезке шейных симпатических нервов, а также новейшие очень точные данные Adrian (25) и сотрудников относительно увеличения волн тонических импульсов в постанглионарных волокнах шейного симпатического нерва с очевидностью говорят о том, что предположения Langley u. Schultz близки к истине. Я полагаю, что мои данные в сопоставлении с старыми данными (одновременная экстирпация обоих шейных узлов рискованна для жизни, а одновременная перерезка обоих шейных симпатических нервов не рискованна) частично гармонируют с воззрениями Langley u. Schultz. Эти данные:

частично говорят также о том, что эти узлы после перерезки преганглионарных волокон способны, хоть в слабой степени, к самостоятельной деятельности (явления со стороны глаз, слабое изменение условно-рефлекторной деятельности). А это гармонирует с данными Budge (26), Langendorf (27), Braunstein (28) и Егорова (29).

Факт расхождения между условными и безусловными рефлексами в известный период работы (резкое ослабление первых и значительное усиление вторых) можно понять разное, допустив, что здесь имеет место: 1) своеобразное „растормаживание“ нервных механизмов безусловного рефлекса в силу отсутствия условных рефлексов; или 2) сильная отрицательная индукция на нервные механизмы условных рефлексов в силу повышенной возбудимости центров безусловного рефлекса; или же допустив, что какой-то третьей причиной обусловлены оба явления: и ослабление условных рефлексов и усиление безусловного рефлекса. Которое из этих возможных предположений соответствует истине — сейчас трудно сказать; решение вопроса — задача будущего.

Выводы

Помощью метода условных рефлексов удается вызвать и подробно исследовать ряд глубоких изменений в высшей нервной деятельности собак в результате оперативного воздействия на шейные симпатические нервы и узлы. В работе представлена дальнейшая разработка ряда вопросов, которые были поставлены и частично разрешены одной моей работой в 1927/28 г., выполненной в лаборатории проф. Л. А. Орбели в общей системе работ его школы по автономной нервной системе.

У одной уравновешенной собаки с сильной нервной системой в течение двух лет были подробно исследованы пищевые условные рефлексы (взаимоотношения корковых процессов возбуждения и торможения, влияние экстрараздражителей, перерыва в работе, гормонов и т. д.). После одновременной перерезки симпатических шейных нервов ниже (каудальнее) одноименных нижних шейных узлов в течение года и 4 месяцев были исследованы изменения в условно-рефлекторной деятельности собаки.

Основные изменения следующие:

1. После одновременной перерезки обоих симпатических нервов положительные условные рефлексы оказались в течение 5—6 месяцев сильно ослабленными, причем в первые 15—20 дней они почти совершенно отсутствовали.

2. В противовес условным положительным рефлексам безусловный рефлекс существенно усилился в первый месяц, затем, с появлением и усилением условных рефлексов, он тоже ослаб.

3. В период наибольшей депрессии условно-рефлекторной деятельности кратковременный отдых и препараты брома существенно не улучшали ее. Сильные экстрараздражители растормаживали хронически заторможенные условные положительные рефлексы.

4. Несмотря на рано начавшееся и быстро прогрессирующее улучшение общего состояния собаки, положительные условные рефлексы достигли относительно лучшего состояния лишь через 6—7 месяцев спустя после операции (в смысле величины, стойкости, регулярности рефлексов). Однако, специальные функциональные пробы показали, что в этом периоде относительного улучшения, условно-рефлекторная деятельность собаки еще существенно отличается от таковой дооперационного периода:

а) 3—4-дневный перерыв в работе сильно ослаблял условные положительные рефлексы (в норме месячные перерывы не оказывали ослабляющего влияния на условные рефлексы).

в) Сильно ослабела способность собаки образовывать системность в условно-рефлекторной деятельности.

с) Экстрараздражители оказали более сильное влияние на условные рефлексы.

д) Питуитрин оказывал более длительное ослабляющее действие на условные рефлексы.

е) Положительные рефлексы угасали быстрее и восстанавливались медленнее, чем в норме.

5) В течение года после операции состояние условно-рефлекторной деятельности значительно улучшилось, и, судя по новым показаниям только что перечисленных проб, — это состояние по истечении года незначительно отличалось от дооперационного состояния.

В этом периоде контрольная операция (наркоз, разрез кожи бедра, шов) оказала незначительное и кратковременное (5—10 дней) ослабляющее влияние на условно-рефлекторную деятельность.

6) Последовательно произведенная экстирпация одного верхнего шейного симпатического узла ослабила условно-рефлекторную деятельность значительно сильнее и длительнее, чем контрольная операция, но несравненно слабее, чем предшествовавшая одновременная перерезка обоих шейных симпатических нервов. После экстирпации второго верхнего шейного симпатического узла собака погибла (очевидно от воспаления легких).

7) Анализируя полученный экспериментальный материал, можно прежде всего констатировать подтверждение основных данных моей первой работы в этой области. Затем можно сказать с несомненностью, что происшедшие изменения в условно-рефлекторной деятельности нельзя приписывать изменениям в общем состоянии собаки после операции, ибо улучшение общего состояния началось очень скоро и протекало быстро, а состояние условных рефлексов оставалось неудовлетворительным в течение долгих месяцев.

Далее, не исключая возможности вмешательства сосудодвигательных изменений, изменений в гуморальном балансе (gl. thyreoidea, hypophys cerebri, pl. choroidea, gl. pinealis), а также изменения рецепторов в обусловливании описанной картины, я все же прихожу к выводу, что основной причиной всего описанного являются адаптационно-трофические изменения больших полушарий вследствие перерезки симпатических путей (или экстирпации узлов). Это с одной стороны согласуется с теорией проф. Л. А. Орбели об адаптационном влиянии симпатической нервной системы на центральную нервную систему, а с другой стороны подкрепляет эту теорию.

8) Сопоставляя эти данные с прежними моими данными и учитывая факт сравнительно слабого изменения условно-рефлекторной деятельности собаки после экстирпации верхнего шейного симпатического узла (вторично), — прихожу к выводу, что изменения, которые происходят в высшей нервной деятельности собаки после первичной экстирпации верхних шейных симпатических узлов, обуславливаются, главным образом, не самой экстирпацией этих узлов, а перерывом центральных путей.

—:—:—

Пользуясь поводом, хочу выразить свою сердечную благодарность проф. Л. А. Орбели, в лабораториях которого я начал и в течение 5 лет продолжал свою работу в различных областях физиологии и которому я чрезвычайно многим обязан в получении моей научной физиологической квалификации.

Поступило в редакцию
19 сентября 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Valentine Цит. по Gaskell (2).—2. Gaskell. The Involuntary Nervous System, 1916.—3. Gartner u. Wagner. Wien. Med. Wochenschr. 1887.—4. Bartle. Arch. f. Physiol. 1889.—5. Biedlu. Ringer. Pflügers Arch. Bd. 75, 1900.—6. Wiechowski. Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 52, 1905.—7. Weber. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1908.—8. Hill. Journal of Physiol. v. 26, 1898.—9. Roy u. Sherrington. Journal of Physiol. 11. 1890. 10. Дирриу. Цит. по Клод-Бернару. (11).—11. Клод-Бернар. Лекции по физиологии нервн. сист. 1866.—11a. Claude Bernard. Цит. по Brücke (19). 12. Бабкин. Pflügers Arch. Bd. 149, 1913.—13. Гонких. Русск. Физиол. Журнал т. VIII. 1925 и т. X. 1927.—14. Кунстман. Извест. Научн. Ин-та. Лесгафта, т. XIV, 1928.—15. Савичи Крестовников. Медико-Биолог. Журн. 1928.—16. Асратян. Архив Биолог. Наук, т. XXX, 1930.—17. Орбели Л. А. Больш. Медич. Энци., т. IV, 1928 г., Физиол. Журнал СССР т. XVI, 1933.—18. Brücke. Ergebnisse d. Physiol. Bd. 34, 1932.—19. Foerster-Altenburger u. Kroll. Zeitschr. Neurol. Bd. 121, 1929.—20. Hess u. Helman. Pflügers Arch. Bd. 211. 1926.—21. Langley. Ergebnisse d. Physiol. Bd. 2, 1903.—22. Schultz. Arch. f. Anat. u. Physiol., 1894.—23. Bidder u. Volkman. Цит. по Spiegel (Bethe's Hand., t. X, 1927).—24. Hoffmann. Цит. по Schilf (Das Autonome Nervensystem 1926.—25. Adrian Journal of Physiol. v. 74, 1932.—26. Budge. Цит. по Langley. (22).—27. Langendorf. Цит. по Schilf (Das Aut. Nerv.)—28. Braunstein. Цит. о Schilf (Das Aut. Nerv.).—29. Jegorov. Цит. по Langley. (22).

THE EFFECT OF SIMULTANEOUS NEUROTOMY OF BOTH CERVICAL SYMPATHETIC NERVES ON FOOD REFLEXES IN DOG

By *Ezras Hasratian*

From the Physiological Laboratory of the Scientific Lesgaft Institute, Leningrad.
(Chief of Laboratory — Akademiker. L. A. Orbeli)

By means of applying the method of conditional reflexes it is possible to cause and to investigate in detail a number of deep changes in the higher nervous activity in dog, produced by operative interference on cervical sympathetic nerves and ganglions. The present paper deals with the working out of a number of questions which had been raised and partly solved in one of my works issued in 1927/28 carried out in Prof. L. A. Orbeli's laboratory in a general course of works of his school on the question of autonomic nervous system.

In a well balanced dog with a strong nervous system the food conditional reflexes (the correlation between cortical processes of excitation and depression, the influence of extrastimuli, interruption in work, hormones etc.) were investigated in detail during a period of two years. After a simultaneous sektion of the cervical sympathetic nerves proximal to the inferior cervical ganglion the changes in the conditional reflexes in dog were investigated during a year and 4 months.

The chief changes were as follows:

1) After a simultaneous section of both sympathetic nerves the positive conditional reflexes were greatly weakened during 5—6 months, being nearly quite absent during the first 15—20 days.

2) As a counterbalance of conditional positive reflexes the unconditional reflex became stronger during the first month, then, with the reappearance and strengthening of the conditional reflexes, it also weakened.

3) During the period of the greatest depression of the conditional reflex activity a short rest and bromides produced no considerable improvement. Strong extra-stimuli chronically restored inhibited conditional positive reflexes.

4) Notwithstanding an early and swiftly growing improvement in the general condition in dog, the positive conditional reflexes attained a comparatively improved condition (in the sense of value, steadiness, regularity of reflexes) only in 6—7 months after the operation. Special functional tests showed, however, that during this period of comparative improvement, the conditional reflex activity in dog differs considerably from the same during the pre-operative period:

a) An interruption in work lasting 3—4 days greatly weakened conditional positive reflexes (under normal conditions interruptions lasting a month did not produce any weakening effect on conditional reflexes).

b) The capacity in dog to create a systematical conditional reflex activity was greatly weakened.

c) Extra-stimuli affected more strongly the conditional reflexes.

d) Pituitrin produced a more lasting weakening effect on the conditional reflexes.

e) Positive reflexes died out faster and revived slower than under normal conditions.

5) In the course of a year after the operation the state of the conditional reflex activity improved considerably, and judging from new indications of the above enumerated tests, this condition, after the lapse of a year, differed but slightly from the pre-operative one.

During this period a control operation (anaesthesia, incision of the skin of the femur, suture) produced a slight and short (5—10 days) weakening effect on the conditional reflex activity.

6) A subsequent extirpation of one upper cervical sympathetic ganglion weakened the conditional reflex activity considerably more and for a longer time than the control operation, but much less than the preceding simultaneous neurotomy of both cervical sympathetic nerves. After extirpation of the second upper cervical sympathetic ganglion the dog perished (evidently of pneumonia).

7) On analysing the experimental material obtained, one can state first of all that the chief data of my first paper in this region are confirmed. One can further say with certainty that the changes which took place in the conditional reflex activity cannot be attributed to the changes in general condition in dog after the operation as an improvement in the general condition set in very soon and developed fast, whereas the state of conditional reflexes remained grave during many months.

Farther, not excluding the possibility of interference of vaso-motor changes, of changes in the humoral balance (gl. thyreoidea, hypophysis cerebri, pl. chorioidei, gl. pinealis) as well as changes in the receptors in forming the above condition, I still come to the conclusion that the chief cause of everything described above lies in the adaptive-trophic changes in the cerebral hemispheres resulting from neurotomy of sympathetic connections (or extirpation of ganglia). This fact is not only in agreement with Prof. L. A. Orbeli's theory of adaptive influence of the sympathetic nervous system on the central nervous system, but also supports this theory.

8) Comparing these data with the data of my previous work and taking into consideration the fact of a comparatively slight change in conditional reflex activity in dog after secondary extirpation of the superior cervical sympathetic ganglion, I come to the conclusion that the changes which take place in the higher nervous activity in dog after the primary extirpation of superior cervical sympathetic ganglia are caused chiefly not by the fact of extirpation of said ganglia, but by the interruptions of connections with the central nervous system.

ЗНАЧЕНИЕ САХАРА В ОБМЕНЕ ВЕЩЕСТВ У ЧЕЛОВЕКА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВЫСОКОЙ ВНЕШНЕЙ ТЕМПЕРАТУРЫ

Сообщение 1. Влияние введения сахара на газовый и азотистый обмен у человека при перегревании

Ф. А. Свердлова

Из отделения обмена веществ физиологической лаборатории Ин-та им В. А. Обуха (зав. лабораторией — проф. И. П. Разенков; зав. отделением обмена — А. А. Миттельштедт), Москва.

Настоящая работа является продолжением проведенной в 1932 г. Миттельштедт и Новаковской работы на тему: „Газовый и азотистый обмен человека под влиянием высокой внешней температуры при некоторых питьевых режимах“ (1). В результате проведенного как в лабораторной, так и в производственной обстановке эксперимента авторы пришли к заключению, что при применении газированного угольной кислотой раствора сахара с содержанием хлористого натрия в условиях высокой внешней температуры, азотистый обмен протекает нормально, мочевинообразовательная функция по своему течению приближается к норме. Вводимый сахар, по мнению авторов, способствует по всей вероятности реутилизации продуктов белкового распада и регулирует мочевинообразовательную функцию в организме. Наряду с этим авторы отметили, что при применении газированного угольной кислотой раствора сахара с содержанием NaCl в условиях перегревания, температура тела исследуемого лица остается несколько повышенной, в то время как при применении в тех же условиях газированного угольной кислотой раствора хлористого натрия температура тела снижается. Так как указанная теоретическая работа представляла большой практический интерес в смысле установления питьевого режима для рабочих горячих цехов, то задачей дальнейших исследований нашей лаборатории являлся более глубокий анализ тех процессов, которые протекают в организме человека при даче сахара под влиянием высокой внешней температуры. Мне была предложена проф. И. П. Разенковым частная задача, именно, изучение вопроса о влиянии введения сахара на газовый и азотистый обмен у человека при перегревании. Теоретические предпосылки, положенные в основу этой работы, составились на основании литературных данных и целого ряда наблюдений, проведенных сотрудниками физиологической лаборатории Института им. Обуха [Г. В. Дервиз (2), С. Е. Северин (3) и А. А. Миттельштедт (4).] Необходимо отметить, что имеющиеся в литературе данные в большинстве случаев были получены в опытах на животных и, конечно, только с известными оговорками могут быть сопоставлены с данными наших экспериментов, проводившихся исключительно на человеке.

Так как в одной из работ А. А. Миттельштедт (4) и Миттельштедт и Новаковской приводится исчерпывающая литература по вопросу о влиянии высокой внешней температуры на газо-водный обмен и на водно-солевой обмен, то, во избежание повторения, литературный обзор этого вопроса мы опускаем. Укажем лишь на то, что из имеющихся в нашем распоряжении литературных данных следует, что при повышении температуры окружающего воздуха окислительные процессы в организме сначала не меняются, пока физическая регуляция не нарушена, при явлениях же перегревания они повышаются, а в периоде после нагревания они оказываются пониженными.

Что касается влияния высокой температуры, в частности перегревания, на азотистый обмен, то можно сослаться на следующие литературные данные, правда, в большей части относящиеся к вопросам лихорадки.

Vogel и Müller (5) показали, что при лихорадке выделяется значительное количество азота. Naup (5) указал на то, что повышение распада белка является не только результатом гипертермии, так как оно наблюдается и до появления повышения температуры. Senator (1873) считает, что при лихорадке разложение белка повышается по сравнению с небелковыми частями. Мау (5) установил, что повышение окислительных процессов при этом идет за счет распада белков. Grafe (5) полагал, что это повышение идет за счет недоокисленных углеводов. Voit нагревал собаку 12 часов и получил повышение выделения азота на 37%. Linser и Schmidt считают, что повышение распада белка в организме при гипертермии имеет место только при подъеме температуры до 39°. Мау высказал предположение, что углеводы резко снижают лихорадочный распад белка и что при лихорадке гликоген печени исчезает быстрее, чем в норме. Американским исследователям Schaffer и Coleman (5) удалось у тифозного больного удержать азотистое равновесие при введении углеводов. Экспериментальные данные Красногорского (7) убеждают, что при инфекциях как правило наступает токсический распад белка, но это повышение распада снижается введением углеводов. Весьма трудно определить, происходит ли повышенный распад белка при лихорадке вследствие расстройства теплорегуляции, обусловленного центральными причинами, или вследствие периферического действия токсического агента на клеточную протоплазму. Freund и Grafe (8) удалось доказать, что у животных после выключения химической терморегуляции белковый обмен резко повышается, хотя лихорадка уже больше не имеет места. С этой точки зрения значительную потерю белков при тяжелых инфекциях и при повышении температуры тела можно было бы объяснить расстройством регулирующего аппарата.

Методика

Испытуемый приходил в лабораторию в 8 часов утра натощак и оставался в лаборатории до конца наблюдения в течение 96 часов. Для него был установлен приблизительно одинаковый пищевой режим при среднем содержании белка. После предварительных наблюдений испытуемый подвергался воздействию температуры в тепловой камере в течение 2 часов при 50° по сухому термометру и при относительной влажности в 32%. Во время пребывания в тепловой камере испытуемый получал различное питье или оставался там вовсе без питья; в это же время следили за его пульсом, дыханием и температурой. Через 20 мин. после опыта пульс и дыхание обычно возвращались к исходной величине. До входа в камеру и по выходе из нее испытуемый взвешивался. По выходе из тепловой камеры один испытуемый возвращался в свою комнату и проводил там остаток времени, а другой — наш сотрудник — в дни опытов не прерывал своей обычной работы.

Длительность наблюдения при каждом питьевом режиме у первого испытуемого — 5 дней, у второго — 10 дней. Следует отметить, что в течение каждого опыта первый испытуемый подвергался воздействию тепла в тепловой камере один раз, а второй — три раза. Исследование газового обмена проводилось на следующий день после последнего пребывания в тепловой камере.

В качестве питья испытуемый М. в камере получал газированную угольной кислотой воду, простой и газированный угольной кислотой раствор глюкозы (1%), раствор сахарного песка, левулезу, раствор хлористого натрия (0,75%) и 1% раствор сахара с содержанием 0,75% хлористого натрия. У испытуемого Л. были применены только газированные растворы.

За время пребывания в тепловой камере (2 часа) испытуемый получал 1 литр жидкости, по 125 см³ через каждые 15 мин.

Величина газового обмена изучалась в большом респирационном аппарате в течение восьмичасового опыта. В аппарате испытуемый лежал в постели и читал; большую часть времени он спал. Опыты газового обмена начинались в 9 часов утра. За все время исследования при всех режимах у испытуемых собиралась моча порциями (2 порции — дневная и ночная) в течение 3 дней; в один из дней нагревания собирался пот. Азот мочи определялся по методу Kjeldal, азот пота по Kjeldal — Аргутинскому, азот мочевины — по Бородину, при учете недостатков этого метода.

Так как абсолютные величины определявшихся компонентов не всегда вскрывают ту или другую зависимость, мы пользуемся при анализе процентными отношениями.

Экспериментальная часть

При изложении экспериментального материала прежде всего нужно остановиться на данных газового обмена. Как уже указывалось выше, по прекращении воздействия высокой температуры потребление кислорода и выделение угольной кислоты падают. Это изменение газового обмена в большей мере зависит от рода пищи испытуемого. На это указывает в одной из своих работ А. А. Миттельштедт (6).

В другой работе Миттельштедт и Новаковская (1) показали, что при длительном перегревании организма и при пользовании во время перегревания различными питьевыми средствами, газовый обмен в общем меняется незначительно и что при введении газированного угольной кислотой раствора глюкозы с содержанием хлористого натрия иногда наступает повышение потребления кислорода; последнее, однако, может и не наблюдаться.

ТАБЛИЦА 1
Газовый обмен

	Температура респир. аппарат.	Потребление O ₂ на 1 кг веса в час			Выделение CO ₂ на 1 кг веса в час			Дыхат. коэф.ц.	
		см ³	‰	Разн. ¹ ‰	см ³	‰	Разн. ‰		
Испыт. М.									
Газирован. CO ₂	Без питья	19	318	91	- 9	290	88	-12	0,912
	1‰ раств. глюкозы	18,9	310	88	-12	—	—	—	—
	1‰ раств. сах. песка	20,4	372	106	+ 6	246	74	-26	0,661
	Вода	19,6	374	107	+ 7	281	84	-16	0,751
	1‰ раств. сах. песка	20,6	346	99	- 1	287	86	-14	0,829
	1‰ раств. левулезы	20,7	236	67	-33	233	66	-34	0,987
	0,75‰ раств. NaCl	17,6	311	90	-10	269	81	-19	0,865
	0,75‰ раств. NaCl	16,3	294	84	-16	258	77	-23	0,878
Испыт. Л.									
Газирован. CO ₂	Без питья	20,3	438	99	- 1	281	74	-26	0,641
	Вода	18,1	433	98	- 2	310	82	-18	0,716
	1‰ раств. сах. песка	20,6	478	108	+ 8	293	72	-28	0,614
	1‰ раств. левулезы	20,6	230	52	-48	277	73	-27	1,20
	0,75‰ раств. NaCl	20,4	383	86	-14	324	85	-15	0,846
	0,75‰ раств. NaCl	13,6	442	0	0	275	72	-28	0,622
	+ 1‰ раств. сахара								

¹ Процент разницы высчитан по отношению к исходной величине потребления O₂ и выделения CO₂: для испыт. М. O₂ — 350 см³ на 1 кг веса в час, а CO₂ — 332 см³; для испыт. Л. соответственно — O₂ — 442 см³ и CO₂ — 379 см³.

Из табл. 1 видно, что величина потребления кислорода у испытуемого М. в большинстве случаев несколько понижена. Наиболее резкое понижение наблюдается при питье растворов левулезы и сахара + NaCl.

У испытуемого Л. потребление кислорода наиболее резко понижено при питье раствора левулезы.

На рис. 1 представлен графически размер потребления кислорода при употреблении отдельных питьевых средств: цифры при приемах сахара даны средние. Диаграмма подтверждает то, что было указано при рассмотрении таблиц.

Что касается выделения угольной кислоты, то у обоих испытуемых наблюдается понижение выделения ее при всех питьевых режимах; иногда это понижение очень значительно.

Эти данные с несомненностью свидетельствуют о том, что при перегревании в организме окислительные процессы претерпевают изменения, и введением во время действия высокой температуры того

или иного средства мы влияем на их течение, что обнаруживается нашими исследованиями даже тогда, когда от момента окончания перегревания прошло уже много часов. Значительное понижение выведения угольной кислоты свидетельствует о том, что в организме происходит ее задержка.

О влиянии сахара на различные стороны обмена имеется в настоящее время большой экспериментальный материал; сюда относится работа Carpenter и Fox (7), изучавших газообмен и теплопродукцию при нагрузке организма глюкозой и левулезой приблизи-

тельно в 1% растворе. Наблюдая газообмен и теплопродукцию в течение 3½ — 4½ часов, авторы нашли, что введение даже небольших доз глюкозы дает повышение углеводного обмена и теплопродукции. Специфически-динамическое действие оказалось равным от 4 до 6% для глюкозы и от 2 до 12% для левулезы.

В приведенных выше наших опытах по обмену, конечно, нельзя было открыть подобного влияния, так как исследование газового обмена происходило на следующий после нагревания день, но в температурной кривой при нагревании эти данные как будто полностью подтверждаются.

Переходя к вопросу об азотистом обмене при перегревании организма мы должны отметить его отличие от того, что наблюдается при обычных условиях: подтверждение этого мы встретили как в литературе, так и в наших опытах. Именно, в обычных условиях при достаточном питании в моче выделяется столько азота, сколько его было принято с пищей. В условиях же высокой внешней температуры, как свидетельствуют литературные данные, выведение азота или увеличивается [Bartels (5), Schleich (5), Горлевский (5)], или уменьшается [Knorr, Frey, Heligenthal (5)], или не изменяется вовсе [Koch (5), Симановский (5)]. Впрочем, из данных указанных авторов совершенно не ясно, на каком пищевом режиме находились испытуемые, и поэтому невозможно найти объяснение их разноречивым заключениям. Этот недостаток сведений был восполнен исследованиями Миттельштедт: испытуемые в ее опытах находились на диете с различным количеством белка; первый режим — 156 г

Потребление O_2 при различных питьевых средствах, рассчитанное на 1 час и 1 кг веса

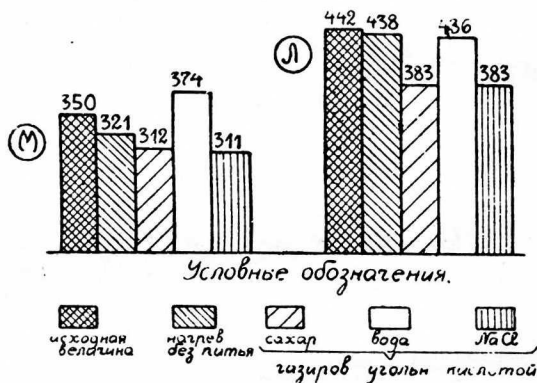


Рис 1

белка и второй режим — 75 г белка; испытуемые подвергались нагреванию ежедневно по 2 часа. В период нагревания при первом режиме наблюдалась задержка азота организмом, что выразилось в понижении выведения азота мочой; при пониженном введении азота с пищей в моче азота выводилось больше, чем вводилось.

На основании этих данных при учете всей картины изменения обмена, Миттельштедт делает вывод, что в условиях ежедневных перегреваний азотистый обмен претерпевает какие-то изменения, причем при режиме бедном белком происходит потеря азота организмом. В другой работе того же автора было установлено, что выделение азота мочевины под влиянием перегревания резко падает. Это падение особенно сильно выражено на другой день после перегревания.

При применении для питья газированного угольной кислотой раствора сахара с содержанием хлористого натрия, этого понижения иногда не наблюдалось. В этом случае мочевинообразовательная функция организма близка к норме. Что касается других

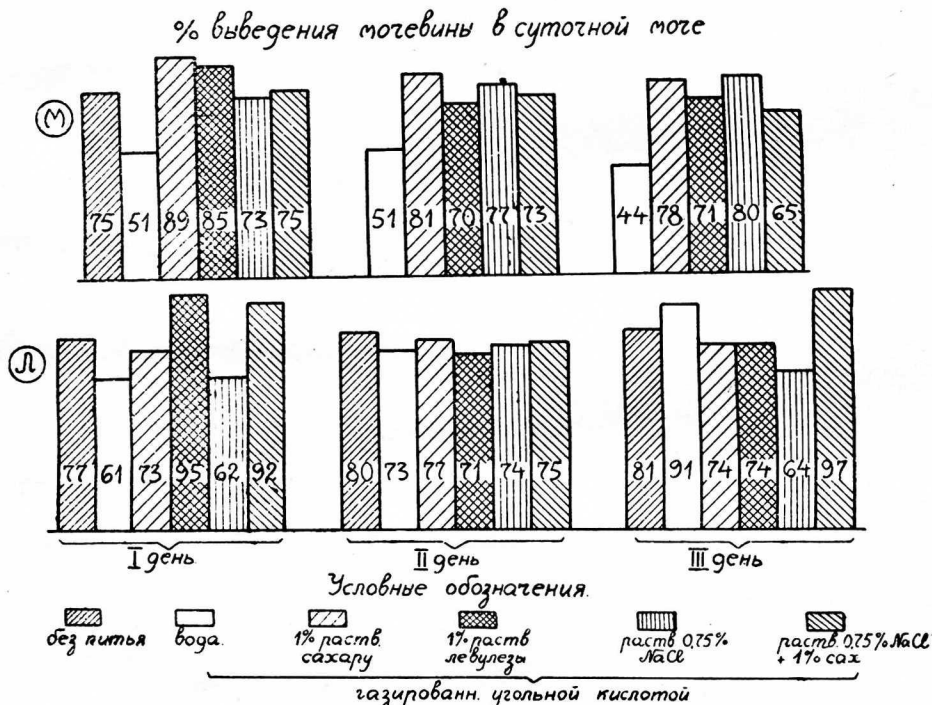


Рис 2

азотистых компонентов, то при всех примененных питьевых средствах процентное содержание азота аммиака было повышено, причем абсолютное количество его следовало за абсолютной величиной азота. Азот креатинина был также повышен.

Кроме того, следует указать на то, что остаток азота мочи в период нагревания был значительно повышен, исключения представляли опыты с питьем газированного угольной кислотой раствора сахара с содержанием хлористого натрия, при котором эта величина была в пределах нормы.

Заслуживают внимания также данные, полученные Миттельштедт и Новиковской (1) у рабочих в условиях производства. Режимы применялись такие же, как в лаборатории. При применении простой воды в качестве питья потери азота в моче превышали введенное количество; при применении же газированного угольной кислотой раствора глюкозы с содержанием хлористого натрия выведение азота сразу резко падало.

Переходя к разбору полученных нами данных можно указать на следующее: у испытуемого М. (рис. 2) процентное содержание суточной мочевины в дни нагревания несколько ниже его обычной нормы (80% при неоднократном исследовании в лаборатории). Если сравнить между собой питьевые режимы, то можно видеть, что газированный угольной кислотой раствор сахарного песка и раствор леулузы дают наибольшее со-

держание мочевинового азота. На другой день после нагревания наблюдается и в этих данных значительное падение содержания мочевины, но

Средний % азота мочевины.

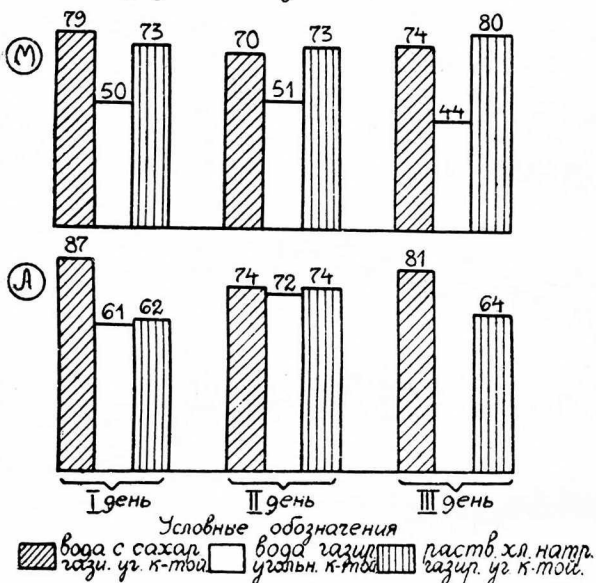


Рис 3

и здесь влияние сахара выступает совершенно отчетливо. У испытуемого Л. (рис. 2) как в дни нагревания, так и в следующие дни размер выделения суточного азота мочевины лежит ниже нормы; исключение представляют дни приема левулезы и газированного угольной кислотой раствора сахара с содержанием хлористого натрия, в которые процент мочевины значительно более высок. На другой день после нагревания наблюдается такая же картина, как и у первого испытуемого.

На рис. 3 даны процентные величины выделения азота у обоих испытуемых за три дня исследования.

Сравнивая их между собой при одних и тех же питьевых режимах, можно ясно видеть влияние сахара в дни нагревания.

Колебания в выведении азота мочи днем и ночью по отношению к общему объему.

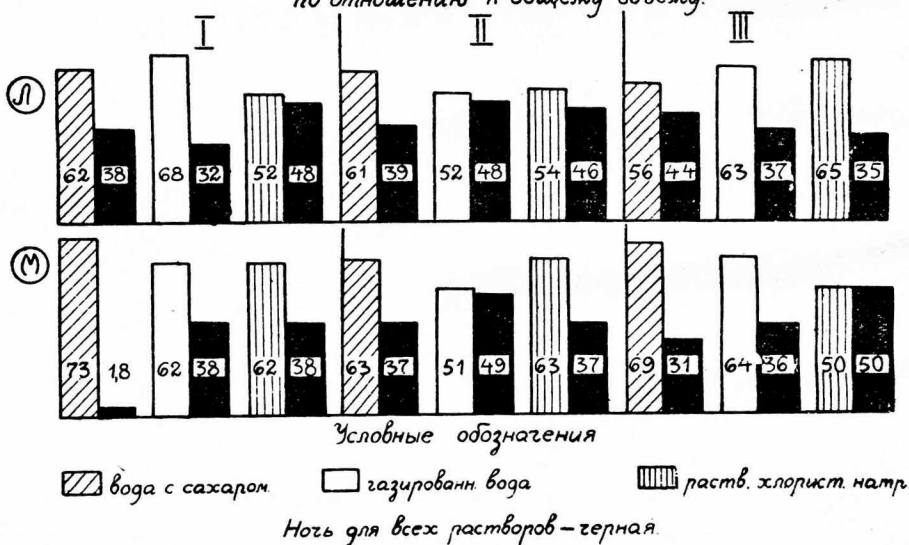


Рис. 4

При рассмотрении распределения в выведении азота мочи и мочевины за день и за ночь, следует отметить, что, как правило, днем

азота в моче выводится больше по сравнению с ночью, так как главный прием белка падает на первую половину дня. При режимах с содержанием сахара эти соотношения достаточно отчетливы, при других же режимах — выступают менее ясно (рис. 4). В дни исследования газового обмена и в заключительные дни при питье газированной воды, левулезы и хлористого натрия днем имеется задержка азота, которая затем компенсируется выделением ночью. У испытуемого Л. как в дни нагревания, так и в другие дни выделение азота мочи днем и ночью не являет значительных отличий, но влияние сахара и в данном случае сказывается: газированный угольной кислотой раствор сахара с содержанием хлористого натрия дает отношения наиболее близкие к физиологическим (рис. 4).

Для мочевины эти данные приведены в табл. 2.

ТАБЛИЦА 2

Среднее процентное содержание азота мочевины днем и ночью
(первое число в каждом столбце — день, второе — ночь)

Исп.	Растворы	Нагревание	I	II
М.	Сахар	72—28	61—39	69—31
	Вода	60—40	49—51	64—36
	Хлор. натрий	61—39	59—41	53—47
Л.	Сахар	58—42	62—38	60—40
	Вода	62—38	63—37	64—36
	Хлор. натрий	62—38	59—41	66—34

Как видно из таблицы, все сказанное про общий азот можно повторить и для азота мочевины.

Что касается концентрации мочи, выводимой в разные дни исследования при питье одного и того же раствора, а также и при питье разных растворов, то здесь нам не удалось отметить каких-либо определенных закономерностей. Для доказательства приводится табл. 3.

ТАБЛИЦА 3

Средняя концентрация мочи

Исп.	Растворы	Нагревание	I	II
М.	Сахар	1,03	0,90	1,06
	Вода	0,87	0,75	1,33
	Хлор. натрий	0,95	0,63	0,67
Л.	Сахар	0,33	0,55	0,43
	Вода	0,51	0,46	0,36
	Хлор. натрий	0,51	0,52	0,47

Кроме исследования азотистых компонентов мочи, были еще произведены определения азота в поте. По Benedict, при умеренной работе с потом выделяется приблизительно 0,13 г азота в час, а в покое — 0,071 г в день. При высокой температуре выделение азота значительно повышается. По нашим исследованиям оказалось, что

абсолютное содержание азота в поте особенных отклонений от нормы не дает у обоих испытуемых (табл. 5). Такие же данные были получены в прежних исследованиях нашей лаборатории.

ТАБЛИЦА 4

Азот пота

Режимы	Азот в граммах		
	Испыт. М.	Испыт. Л.	
Без питья	—	0,95	
1% раствор глюкозы	0,69	—	
1% раствор сахарн. песка	0,73	—	
Газирован. CO ₂	С сахарным песком	0,47	0,93
	Вода	0,54	0,67
	С левулезой	0,49	0,37
	С хлор. натрием	0,69	0,60
	С хлор. натрием + сахар	0,87	1,0

При анализе данных, полученных у обоих испытуемых во время пребывания в тепловой камере при 2-часовом опыте, обращает на себя внимание следующее: во время нагревания, когда испытуемый не получал никакого питья, t° тела у него несколько повышалась; так, максимальная температура у испытуемого М. — $38,1^{\circ}$, у испытуемого Л. — $37,5^{\circ}$. Наиболее благоприятное действие на температуру тела у испытуемого М. оказывают газированные угольной кислотой растворы: хлористого натрия, сахарного песка, раствор сахара с содержанием хлористого натрия и газированная угольной кислотой вода, но следует отметить, что почти при всех режимах, хотя температура тела имеет тенденцию к снижению, все же она остается выше $36,5^{\circ}$. Так, например, при газированной воде — $36,9^{\circ}$, при газированном сахарном песке — 37° , при газированном сахаре + NaCl — $37,1^{\circ}$ (рис. 5).

Аналогичное течение температуры тела наблюдается и у испытуемого Л., но у него она еще более повышена, чем у испытуемого М. при всех питьевых режимах.

Почему при действии сахара улучшаются самочувствие и общее состояние испытуемых, а также направление белкового обмена, в то время как температура тела остается несколько повышенной?

На основании полученных нами данных этому факту пока не представляется возможным дать исчерпывающее объяснение, но проведенный в последнее время дополнительный эксперимент, данные которого будут в ближайшее время сообщены, уже сейчас позволяет сказать, что причина поднятия температуры при применении сахара лежит в специфически-динамическом его действии.

На основании литературных данных, а также результатов наших исследований, можно полагать, что регулирующая способность организма, пока физическая регуляция еще не нарушена, контролируется и руководится нервной системой; обмен веществ при этом не меняется, как об этом свидетельствуют опыты газового обмена. Когда физическая регуляция становится недостаточной, все химические процессы изменяются: в организме появляются такие продукты распада, которые в норме могли и не быть, а если и были, то быстро

элиминировались в различных процессах. Экспериментальный материал показал, что белковый обмен, возможно и углеводистый, претерпевают значительные изменения; при этом в деятельности нервной системы могут также произойти изменения, и в регуляции этого

Средние температуры тела при различных питевых режимах.

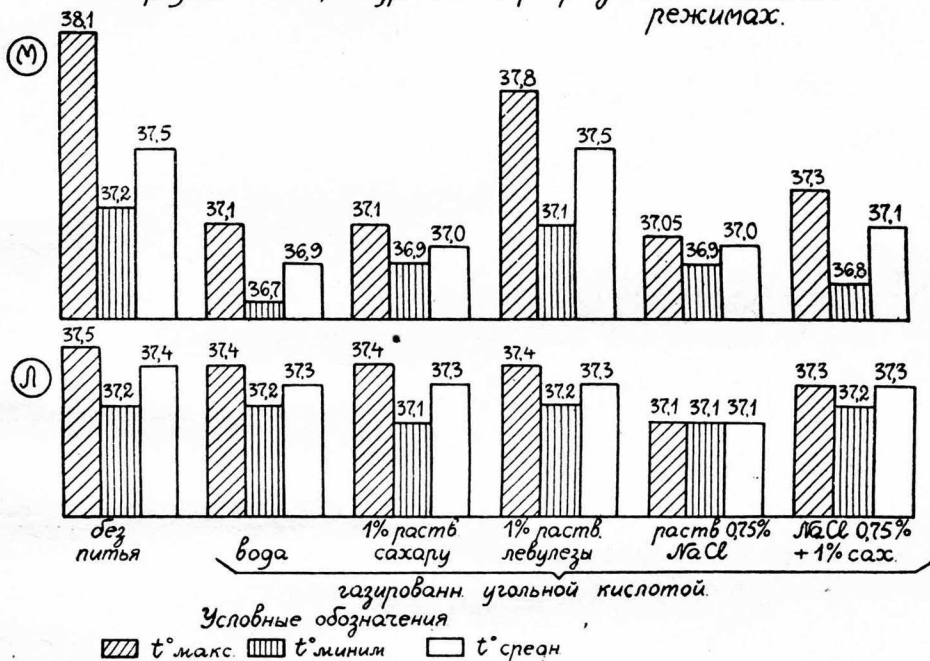


Рис. 5.

периода перегревания будет играть преобладающую роль гуморальный фактор.

Выводы

1. Мочевинообразовательная функция организма при введении сахара в различных комбинациях приближается к норме, тогда как при введении других питьевых средств (газированная угольной кислотой вода, хлористый натрий и т. д.) эта функция уклоняется от нормы довольно значительно.

2. Дневное выведение азота, которое при перегревании организма падает, при введении сахара в разных комбинациях — возвращается к норме или приближается к ней.

3. При других применявшихся питьевых средствах такого выравнивания не наблюдается.

4. Углеводы действительно оказывают берегающее действие на белки и участвуют в регуляции белкового обмена.

5. Особняком стоит леулеза, которая регулирует мочевинообразовательную функцию организма, снижает значительно дыхательный газообмен, но на температуру тела оказывает скорее возбуждающее действие.

6. Применение газированного угольной кислотой раствора сахара с содержанием хлористого натрия в условиях высокой внешней тем-

пературы может быть рекомендовано в качестве питья для рабочих горячих цехов.

7. Повышение температуры тела при введении в условиях влияния высокой внешней температуры сахара в различных комбинациях не имеет в основе нарушений процессов обмена.

В заключение выражаю благодарность проф. И. П. Разенкову за предложенную тему и А. А. Миттельштедт — за систематическое руководство в проведении данной темы.

Поступило в редакцию

5 июля 1934 г.]

ЛИТЕРАТУРА

1. Миттельштедт А. А. и Новаковская Е. С. Сборник № 1. Ин-та им. Обука. Влияние высокой температуры на животн. организм и на организм человека. —
2. Дервиз Г. В. и др. Там же. — 3. Северин С. Е. и др. Там же. — 5. Миттельштедт А. А. Там же. — 5. Цит. по Isenschmid. *Bethe's Handb. Bd. XVII.* — 6. Миттельштедт. Физиолог. Ж. СССР. 1932. № 5. — 7. Carpenter, Mand a. Fox. *Journ. of Nutrit.* — 8. Glover D. M. *Journ. of industr. Hygiene*, v. XIII, 1931.

DIE BEDEUTUNG DES ZUCKERS FÜR DEN STOFFWECHSEL BEIM MENSCHEN UNTER EINWIRKUNG HOHER ÄUSSERER TEMPERATUR

1. Mitteilung. Die Wirkung des Zuckers auf den Gas- und Stickstoffwechsel beim Menschen bei Ueberwärmung

Von F. A. Swerdlowa

Aus der Stoffwechselabteilung des Physiologischen Laboratoriums des W.-A. Obuch'schen Instituts (Vorstand des Laboratoriums—Prof. I. P. Rasenkow, Vorstand der Stoffwechselabteilung—A. A. Mittelstedt)

Die vorliegende Arbeit ist eine Fortsetzung der Arbeit von Mittelstedt u. Nowakowskaja unter dem Titel „Gas- und Stickstoffwechsel beim Menschen unter Einwirkung hoher äusserer Temperatur bei einigen Trinkregimen“. Die Aufgaben der vorliegenden Arbeit waren die Analyse der Prozesse, welche im menschlichen Organismus, bei der Verabreichung von Zucker, unter dem Einfluss hoher äusserer Temperatur verlaufen, und der Versuch die Ursache dessen zu erklären, dass die Körpertemperatur ein wenig erhöht bleibt. Die Methodik der Untersuchung lässt sich auf Folgendes zurückführen: die Versuchsperson kam ins Laboratorium um 8 Uhr morgens, mit nüchternem Magen, und blieb im Laboratorium bis zum Ende des Versuchs, im Laufe von 96 Stunden. Es wurde für dieselbe eine annähernd gleiche Nahrungskost bei einem mittleren Eiweissgehalt festgestellt. Nach den vorläufigen Beobachtungen wurde die Versuchsperson der Temperatureinwirkung in einer Wärmekammer im Laufe von 2 Stunden bei 50°—nach dem trockenen Thermometer—und bei einer relativen Feuchtigkeit von 32% ausgesetzt. Während des Verbleibens in der Wärmekammer erhielt die Versuchsperson verschiedene Getränke oder sie bekam gar nichts zu trinken. Als Getränke wurden mit Kohlensäure gasiertes Wasser, einfache und mit Kohlensäure gasierte Glukoselösung (1%), eine Lösung von feinem Zucker, Levuloselösung, Chlornatriumlösung (0,75%) und 1% Zuckerlösung mit einem Gehalt von 0,75% Chlornatrium gegeben. Die Dauer der Beobachtung betrug bei jeder Trinkregime bei einer Versuchsperson 5 Tage, bei der anderen 10 Tage. Die

Versuche mit dem Gasaustausch wurden am folgenden Tage nach der letzten Erwärmung angestellt. Die Grösse des Gasaustausches wurde in 8 Stunden lang dauernden Versuchen in einem grosser Respirationsapparat bestimmt. Für die ganze Versuchszeit, bei allen Regimen, wurde bei den Versuchspersonen der Harn in Portionen (Nacht- und Tagesportion) im Laufe von 3 Tagen gesammelt; an einem von den Erwärmungstagen wurde der Schweiss gesammelt. Der Harnstickstoff wurde nach dem Kjeldahl'schen Verfahren, der Stickstoff des Harnstoffs — nach Borodin, der Schweissstickstoff — nach der Methode von Kjeldahl-Argutinsky bestimmt. Die gegebene Literaturübersicht über die Wirkung des Zuckers auf den Stoffwechsel bei Ueberwärmung und die Besprechung des eigenen Versuchsmaterials berechtigen zu folgenden Schlussfolgerungen:

1) die Harnstoffbildende Funktion des Organismus nähert sich bei der Einführung von Zucker in verschiedenen Kombinationen zur Norm, während sie bei der Einführung anderer Trinkmittel (mit CO_2 gasiertes Wasser, Chlor-Natrium u. s. w.) von der Norm ziemlich stark abweicht.

2) Die Tagesentleerung des Stickstoffes, welche bei der Ueberwärmung des Organismus absinkt, kehrt bei der Einführung von Zucker in verschiedenen Kombinationen zur Norm zurück, oder nähert sich zu derselben.

3) Bei anderen verwendeten Trinkmitteln wird eine derartige Ausgleichung nicht beobachtet.

4) Die Kohlenwasserstoffe üben in der Tat eine aufbewahrende Wirkung auf die Eiweissstoffe ein und beteiligen sich an der Regulierung des Eiweissstoffwechsels.

5) Eine besondere Stellung nimmt die Levulose ein, welche die Harnstoff-bildende Funktion des Organismus reguliert, den Atmungsgasaustausch bedeutend herabsetzt, auf die Körpertemperatur aber eher erregend einwirkt.

6) Die Anwendung von mit CO_2 gasierter Zuckerlösung mit einem Gehalt an Chlor-natrium kann unter Bedingungen einer hohen äusseren Temperatur als Getränk für die bei hoher Temperatur Arbeitenden empfohlen werden.

7) Der Erhöhung der Körpertemperatur bei der Einführung unter Bedingungen der Einwirkung hoher äusserer Temperatur von Zucker in verschiedenen Kombinationen liegt nicht eine Störung der Stoffwechselprozesse zugrunde.

ЗНАЧЕНИЕ САХАРА В ОБМЕНЕ ВЕЩЕСТВ У ЧЕЛОВЕКА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВЫСОКОЙ ВНЕШНЕЙ ТЕМПЕРАТУРЫ

Сообщение II. Влияние введения сахара на выделение азота аминокислот и креатинина в моче человека при перегревании

Е. С. Новаковская

Из отделения обмена веществ физиологической лаборатории института им. В. А. Обуха (зав. лабораторией — проф. И. П. Разенков, зав. отделением А. А. — Миттельштедт, Москва)

Настоящее сообщение является частью коллективной работы отделения, проделанной в целях более углубленного анализа нарушений обмена, происходящих в организме человека при перегревании, и выяснения механизма действия вводимого в этот период питья, содержащего сахар. Исследование выведения аминокислот и креатинина мочой явилось следствием соображений, высказанных в предыдущих работах, проведенных в 1931—1932 гг. в нашей лаборатории по вопросу о рациональном питьевом режиме для рабочих горячих цехов (1), (2).

В этих работах указывается на то, что под влиянием перегревания в организме человека происходит, наряду с другими изменениями, резкое нарушение в обмене белка и накопление продуктов неполного окисления. Это выражается в повышенном выделении мочой углерода по отношению к выводимому общему азоту. Такое явление *Bickel* (3) предложил назвать дизоксидативной карбонурией. Как на это указывают многие авторы [*Pregl* (4), *Tangl* (5), *Spigo* (6)], выводимый дизоксидативный углерод может быть связан или с азотистыми веществами (мочевина, мочевая кислота, аллантоин, креатин, креатинин, аминокислоты и др.) или с веществами безазотистыми, как органические кислоты, а также с веществами бедными азотом. Вот эти два основных возможных источника происхождения дизоксидативного углерода в моче стали предметом нашего внимания, когда, наряду с нарушением картины белкового обмена, мы получали и явления дизоксидативной карбонурии. В биохимическом отделении нашей лаборатории проведена работа *Р. Я. Юделович* (7), касающаяся картины органических кислот в моче у человека при перегревании. Один из испытуемых в цитируемой работе был одновременно и под нашим наблюдением. Оказалось, что перегревание само по себе вызывает повышение количества выводимых органических кислот. Однако, повышенное выведение количества органических кислот вряд ли целиком укладывается в количество выводимого дизоксидативного углерода. Применение различных видов питья (простая вода, вода, газированная угольной кислотой, такая же вода, содержащая хлористый натрий, сахар и сахар с хлористым натрием), исследованных в работе *Р. Я. Юделович*, показало, что почти во всех случаях, за исключением питья простой воды, в той или иной степени наступало понижение количества выделяющихся органических кислот в моче, тогда как совсем неодинаково проявляет себя дизоксидативная карбонурия при тех же видах питья [*Миттельштедт, Новаковская* (2)].

Поэтому казалось интересным исследовать наряду с другими продуктами обмена также и изменения выделения азота аминокислот и азота креатинина в моче у человека в случаях перегревания и дачи питья, содержащего сахар.

Аминокислоты, как продукты распада белка, выделяются в норме главным образом в виде гликокола в количестве от 0,5 до 2,0% общего азота мочи. Не ставя пока себе целью выяснение вида тех аминокислот, которые можно было бы обнаружить в наших случаях нарушения белкового обмена, мы поставили перед собой несколько ограниченную задачу, — проследить картину выведения главной массы аминокислот. Общее количество азота аминокислот определялось по методу Sørensen формоловым титрованием.

При ознакомлении с литературой рассматриваемого вопроса, мы совершенно не встретили никаких указаний по поводу влияния того или иного питья на содержание аминокислот в моче. В обстоятельной работе Игнатовского (8) приводятся данные Linser и Schmid по исследованию количества выделяемых аминокислот при гипертермии. Эти авторы нашли, что азот аминокислот повышается при перегревании, но не в самый день нагревания, а на следующий.

Переходя к разбору фактического материала, я не буду касаться описания постановки всего опыта, так как это достаточно подробно изложено в 1-м сообщении данной серии работ [Свердлова (9)]. Исследование проведено на двух испытуемых: М. и Л.

Содержание аминокислот в моче в покоем состоянии у обоих испытуемых несколько различно. Процентное отношение азота аминокислот за день и за ночь к суточному количеству общего азота мочи у испытуемого Л. для дня равно 2,52%, для ночи — 1,93%, а в суточной порции — 4,46% в среднем; для испытуемого М. — днем 2,90% ночью — 1,83% и за сутки — 4,7%. Характерно то, что при некотором количественном различии соответственных величин, соотношение между содержанием аминокислот в дневной и ночной порциях мочи одинаково, именно: в дневной порции аминокислот выделяется значительно больше, чем в ночной (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

Процентное отношение азота аминокислот за день и ночь по отношению к общему азоту за сутки

Испыт. М.	Проц. азота	Испыт. Л.	Проц. азота
День	2,90	День	2,52
Ночь	1,83	Ночь	1,93
Сутки	4,73	Сутки	4,46

Переходя к вопросу о колебании количества аминокислот в условиях перегревания организма с применением некоторых видов питья, интересно сопоставить, каково отношение количества азота аминокислот: 1) к общему азоту мочи, 2) к азоту остатка и 3) какова связь картины колебания азота аминокислот при некоторых видах питья с изменением потребления кислорода и температуры тела (по данным стоящей и предыдущей работы). Как это уже указано (Свердлова, 9), испытуемые были в несколько различных условиях в смысле длительности их нагревания и длительности применения питья. Поэтому наиболее сходным для сравнения нам кажется тот день, который следует непосредственно после нагревания, т. е. 2-й день наблюдений. Это не исключает возможности сравнения наблюдаемых результатов и в остальные дни исследований. Надо еще принять во

внимание и момент индивидуальных отличий биологического порядка, а также и то, что испытуемый Л. жил в лаборатории во все время наблюдения и вне нагревания вел спокойный образ жизни, тогда как испытуемый М. оставался на своей работе в качестве препаратора нашей лаборатории, отдыхая только непосредственно после нагревания. Если рассмотреть с учетом этих особенностей процентное отношение азота аминокислот к общему азоту мочи, при применении различных питьевых средств, то выявляется следующее (табл. 2). У обоих испытуемых наблюдается большее или меньшее увеличение количества азота аминокислот на следующий день после нагревания при питье воды, газированной угольной кислотой, такой же газированной воды с содержанием 0,75% хлористого натрия; кроме того у испытуемого М. при питье воды с 1% содержанием сахарного песка и 1% раствора левулезы в воде, газированной угольной кислотой.

ТАБЛИЦА 2

Процентное отношение азота аминокислот к общему азоту мочи в сутки

Питьевой режим.	Испыт. М.				Испыт. Л.				
	1-й день	2-й день	3-й день	Средн.	1-й день	2-й день	3-й день	Средн.	
Исходная величина	—	—	—	4,73	—	—	—	4,46	
Нагревание без питья	—	—	—	—	7,40	5,04	5,58	6,0	
1% раствор сах. песка	5,43	3,73	2,75	3,97	—	—	—	—	
1% раствор глюкозы	4,98	3,84	4,49	4,41	—	—	—	—	
Газиров. CO ₂ вода с содержанием жидким:	Вода	1,99	2,93	2,14	2,35	1,29	4,83	6,33	4,15
	1% раствор сахара	2,03	3,40	3,60	3,01	5,15	4,93	4,03	4,70
	1% раствор левулезы	2,10	5,11	7,18	4,79	7,91	5,24	3,66	5,60
	0,75% раствор NaCl	4,59	5,95	4,85	5,13	6,17	6,60	6,05	6,24
	0,75% раствор NaCl + 1% раствор сахара	3,91	2,06	3,89	3,28	6,57	6,44	8,0	7,0

Применение же у испытуемого М. 1% раствора сахарного песка и 1% раствора глюкозы на простой воде, а у испытуемого Л. — газированного угольной кислотой раствора сахара, а также газированного 1% раствора сахара с 0,75% NaCl у обоих испытуемых — на следующий день после нагревания ведет к понижению количества азота аминокислот. Средний процент выведения азота аминокислот у М. во всех случаях держится в пределах исходной величины, или ниже ее, кроме случая дачи хлористого натрия, когда этот процент выведения превышает исходную величину. У Л. средний процент выведения превышает исходную среднюю величину не только при даче газированного раствора хлористого натрия, но и при даче левулезы и хлористого натрия с 1% раствором сахара. Далее, если посмотреть отношение азота аминокислот к азоту остатка (табл. 3), то можно видеть аналогичную картину влияния сахара, соли, газированной воды и самого фактора нагревания.

Нагревание само по себе ведет к повышению содержания аминокислот и дает у испыт. Л. в среднем самую высокую цифру выведения; такой же резкий сдвиг в сторону повышения содержания аминокислот дает применение у обоих испытуемых газированного угольной кислотой раствора NaCl (0,75%). Все же другие виды питья: газированная CO₂ вода, глюкоза, с содержанием сахарного песка, хлористый натр вместе с сахарным песком, а также и раствор глюкозы на простой воде, — понижают количество аминокислот на 2-й день после нагревания, приближая его к исходным величинам или даже доводя до цифр значительно ниже исходных; это снижение доходит часто до 60%. При рассмотрении средних данных особенно у исп. М. (табл. 3) можно отметить, что все варианты питья с сахаром держат азот аминокислот в пределах исходной величины. Отклонением является случай применения 1% газированного раствора сахара у М.; эта картина вызвана резко увеличенным содержанием азота аминокислот в первый день наблюдения (77,5%), тогда как характер реакции на введенный раствор сахара по сути дела тот же, что и в других случаях (2-й и 3-й день). У испытуемого Л. также довольно ясно видна картина положительного влияния сахара в смысле снижения выведения азота аминокислот из организма.

ТАБЛИЦА 3

Процентное отношение азота аминокислот к азоту остатка

Питьевой режим.	Испыт. М.				Испыт. Л.			
	1-й день	2-й день	3-й день	Средн.	1-й день	2-й день	3-й день	Средн.
Исходная величина	—	—	—	22,0	—	—	—	22,15
Нагревание без питья	—	—	—	—	29,0	25,80	41,60	31,89
1% раствор сах. песка	19,60	20,32	20,50	20,04	—	—	—	—
1% раствор глюкозы	27,10	8,39	39,63	25,04	—	—	—	—
Газиров. CO ₂ вода с содер- жащим:	Вода	37,90	6,90	4,24	16,34	12,30	16,90	—
	1% раствор сахара	77,50	21,20	19,10	39,23	23,35	27,40	24,16
	1% раствор левулезы	26,20	20,35	29,90	25,48	—	20,60	16,85
	0,75% раствор NaCl	23,85	49,20	40,90	37,98	18,0	28,0	19,90
	0,75 раствор NaCl+1% раствор сахара	20,50	9,23	14,60	14,80	—	—	—

Изложенные данные позволяют нам сделать следующие выводы: 1) накопление недоокисленных продуктов в условиях перегревания, помимо органических кислот, происходит также за счет накопления продуктов белкового распада, а именно аминокислот, в количестве иногда значительно превышающем исходные величины. 2) То, что газированная угольной кислотой вода и газированные растворы глюкозы, сахара, а также сахара в комбинации с NaCl влияют положительно, хотя в различной степени, и в известной мере индивидуально, приводя количество выводимых аминокислот к нормальным исходным величинам, дает основание считать более полноценным ход окисления белка в организме именно при питье, содержащем сахар. Если, не приводя здесь цифр выведения мочевины во всех разобранных случаях (см. сообщ. 1), сопоставить эти данные с картиной выведения аминокислот в тех же условиях, то можно увидеть, что с уменьшением выведения азота аминокислот увеличивается количество выводимой мочевины. На такую зависимость мочевинообразования и роли в этом аминокислот указывают многие авторы: так Krebs (9), Bang (10), Rosenbaum (11) и другие в своих работах прямо указывают на аминокислоты, как на один из материалов, служащих для образования мочевины. Как в работе Свердловой (6), так и в работе Миттельштедт и Новаковской по изучению питьевого режима, применение того или иного вида раствора, содержащего сахар, не уничтожает повышения температуры тела, наступающего в условиях перегревания, тогда как применение в питье хлористого натрия ведет к ее понижению. В предыдущей серии работ по питьевому режиму уже указывалось на то, что потребление кислорода, по данным дыхательного газообмена, при применении в питье сахара повышено в сравнении с потреблением кислорода при других видах питья, в частности, содержащих NaCl. Особняком по отношению к применявшимся растворам сахара стоит левулеза, которая не снижает температуры тела, но понижает потребление O₂ и повышает выделение CO₂, так что дыхательный коэффициент оказывается больше единицы. При сопоставлении этих трех моментов: а) понижения выведения азота аминокислот, в) повышения потребления кислорода при с) остающемся некотором, часто незначительном, повышении температуры тела — кажется вполне правомерным предположить, что повидимому само по себе небольшое количество вводи-

мых углеводов именно в период наибольшего распада белка в организме (период перегревания) создает условия для улучшения синтетических процессов в организме, повышая не только функцию печени в смысле ее мочевинообразования, но, может быть, и сберегая собственные белки организма.

Cathcart (12) на основании экспериментальных данных, а также приводя мнение ряда авторов, приходит к заключению о безусловной необходимости углевода как активной части для обеспечения синтеза белковой молекулы при условии достаточного количества кислорода. Verwoorn (13) считает, что восстановление питательных веществ в организме может происходить за счет азотистых остатков и кислорода. В той же работе Cathcart приводятся данные Lütje, Sörensen, Lobry de Bruyn, Wolf; из более поздних работ Boucaert (14), которые доказали как *in vitro*, так и *in vivo* абсолютную важность углеводистой части в процессах синтеза и ресинтеза белковой молекулы.

Kuthy (15) в своей работе о специфически-динамическом действии аминокислот, приводя мнение различных авторов об этой роли аминокислот в жизнедеятельности организма, демонстрирует две точки зрения: Rubner, Geelmuysen, Tergoin, затем Meyerhoff, Lohmann и Meyer (16) и Abderhalden (17) считают, что специфически-динамическое действие аминокислот заключается в химическом процессе их перехода в углеводы путем дезаминирования. Meyerhoff и его школа считают, что процесс повышения дыхательной функции печеночных клеток обусловливается специфически-динамическим действием белка, при котором дезаминированные аминокислоты по пути через молочную или пировиноградную кислоту синтезируются в углевод. Другие, как Lusk и его школа (18), а также и Kuthy (15) защищают то положение, что специфически-динамическое действие аминокислот обусловливается их раздражающим действием на клетки организма и чем длительнее аминокислоты задерживаются в крови, тем длительнее их специфически-динамическое действие; эти авторы указывают на то, что между дезаминированием аминокислот и теплопродукцией нет зависимости во времени и что, наконец, не все виды аминокислот обладают специфически-динамическим действием; на это указывают работы Lieberschütz (19), Plant и Schadow, Müllert (20).

Однако, возвращаясь к сопоставлению трех фактов, наблюдаемых в наших работах по изучению питьевых режимов, именно при даче сахара: 1) понижения выведения азота аминокислот с возвращением мочевинообразования до нормы, 2) повышения потребления кислорода и 3) остающегося некоторого повышения температуры тела при этом — мы не можем объяснить два последних явления специфически-динамическим действием аминокислот вследствие их раздражающего действия на живую клетку, как можно было бы сделать в случаях перегревания без питья, тем более, что в случае введения с питьем NaCl количество выводимых аминокислот резко возрастает, а температура тела снижается и потребление кислорода не повышается. Скорее, повидимому, в случаях дачи в питье сахара в условиях перегревания, можно объяснить эти три сопутствующих друг друга фактора повышением процессов синтеза азотсодержащих веществ, огромной ролью в этом процессе печени, существенным участием вводимых в период перегревания углеводов и их специфически-динамическим действием.

Введение левулезы, в отличие от других сахаров, вызвало более резкую картину сдвига, выражавшуюся в повышении температуры тела, нарушении общей картины дыхательного обмена (повышение выделения CO_2 при неизменном потреблении O_2); различно для каждого испытуемого она влияла на количество выводимого азота аминокислот, создавала субъективно плохое самочувствие испытуемых. Очевидно, левулеза участвует в синтетических процессах в обратном направлении, чем правовращающий сахар, на что есть указания в литературе [Gigon и др. (21)].

При тщательном просмотре приводимых цифр на первый взгляд может смутить количественное несоответствие и даже некоторая каче-

ственная разница в реакции каждого испытуемого на одно и то же мероприятие. Здесь мы имеем в виду различие реакции на дачу 1% раствора сахарного песка, газированного CO₂ и газированной воды у испытуемых Л. и М. Еще в начале данного сообщения указывалось на то, что исследование колебаний азота аминокислот, как и вообще отдельных компонентов нами рассматривается в комплексном сочетании с другими нарушениями в организме. И в таком смысле основании для оценки дачи сахара и его коррегирующей роли в нарушениях обмена белка, наступающих при перегревании, может служить преобладающая картина изменения цифр.

Теперь перейдем к другому, исследованному нами компоненту мочи — к креатинину. Азот креатинина мы определяли по методу Folin в суточных порциях мочи. Количество азота креатинина, выделяемого мочой за сутки без всякого воздействия на организм, взятое в процентном отношении к суточному количеству общего азота мочи в среднем выражается у испытуемого М. в 3,97% и колеблется в пределах от 3,5 до 5,4%, у испытуемого Л. в среднем — 4,35% с колебаниями от 3,8 до 5,30%.

Folin (22), различая в общем обмене белка в целом организме экзогенный и эндогенный обмен, считает, что креатинин мочи может служить мерилем для суждения об эндогенном обмене, т. е. мерилем количества расщепленного собственного белка организма. Экзогенный же обмен значительно менее стабилен, и поэтому Folin считает, что не всегда азот креатинина в моче может идти параллельно с изменением общего азота мочи. Однако, Paton (23) на основании данных Cathcart и своих пришел к заключению, что азот креатинина мочи если не точно параллельно следует количеству выделяемого общего азота, то явно стремится ему следовать; авторы широко пользуются сопоставлением этих величин.

Переходя к разбору наших данных, мы и начнем с изменений количества выводимого азота креатинина по отношению к общему азоту мочи за сутки (табл. 4).

ТАБЛИЦА 4

Процентное отношение азота креатинина к общему азоту мочи за сутки

Питьевой режим	Испыт. М.				Испыт. Л.				
	1-й день	2-й день	3-й день	Средн.	1-й день	2-й день	3-й день	Средн.	
Исходная величина	—	—	—	3,97	—	—	—	4,35	
Нагревание без питья	—	—	—	—	6,18	5,05	5,13	5,46	
1% раств. сах. песка	4,70	5,43	5,26	5,13	—	—	—	—	
1% раств. глюкозы	1,92	3,77	5,95	3,88	—	—	—	—	
Газиров. CO ₂	Вода	5,47	6,03	5,21	5,57	4,13	3,66	5,21	4,33
	1% раств. сах. пес.	8,58	3,22	3,52	5,11	5,51	5,35	4,70	5,18
	1% р. левулезы	7,07	5,58	4,06	5,57	5,43	3,27	4,49	4,96
	0,75% раств. NaCl	7,43	1,14	7,80	5,45	4,27	4,47	5,40	4,68
	0,75% раств. NaCl + 1% раств. сахара	5,99	4,63	7,18	5,93	5,32	5,23	6,40	5,65

В табл. 4 можно отметить прежде всего индивидуально различный уровень исходного количества азота креатинина, когда испытуемые не подвергаются какому-либо воздействию. Затем бросается в глаза очень большая разница между величинами азота креатинина в 1-й день наблюдений у испыт. М. Можно объяснить это явление тем, что испытуемый М. в течение экспериментального периода не оставлял работы и учебы, и хотя в дни самых наблюдений старались беспокоить его минимально, — возможно, что моменты возбуждения в процессе работы вызывали такие однократные резкие

сдвиги. У испытуемого Л. таких скачков не отмечается, он, как выше отмечалось весь период наблюдений оставался в условиях комнатного покоя.

Однако, несмотря на всю разность степени колебания отдельных величин — характер их очень сходен, а именно: у обоих испытуемых при перегревании количество выделяемого азота креатинина держится выше исходной величины (см. средний процент в табл. 4). У испыт. М. это резко выражено. Тем не менее почти во всех случаях (кроме 1% раствора сахарного песка и глюкозы и чистой газированной CO_2 воды для испыт. М., и 0,75% раств. NaCl для испыт. Л.) на второй день после нагревания отмечается большая или меньшая задержка азота креатинина. На третий день еще не всегда наступает возвращение к исходной величине. Это, повидимому, свидетельствует о том, что картина выведения азота креатинина четко отражает влияние фактора перегревания на организм. Хотя нет особенных специфических закономерностей во влиянии того или иного питья на выделение азота креатинина, все же при сравнении действия дачи сахарных растворов и раствора хлористого натрия видно, что при сахаре на 2-й и 3-й день наступает снижение выделения азота креатинина, тогда как при питье раствора хлористого натрия наступает на 3-й день резкое повышение выделения азота креатинина, как и в 1-й день наблюдения. У испыт. Л. при питье всех видов растворов кроме раствора, содержащего хлористый натрий, как в комбинации с сахаром, так и без него, на 2-й день наблюдается задержка азота креатинина с приближением к исходной величине на 3-й день; введение же раствора хлористого натрия вызывает повышение выделения азота креатинина не только на второй, но и на третий день.

В цитированных выше работах Cathcart и Folin исследовалось влияние углеводов пищи на белковый обмен; совершенно четко доказано сберегающее значение углеводов в креатин-креатининовом обмене, если его взять по отношению к выведению общего азота мочи. Ряд данных других авторов также говорит в пользу этого. Так, Кпорр и Windaus, наблюдая образование из глюкозы метиламидазола в присутствии аммиака и окиси цинка, показали, что при этом образуется также гистидин, креатинин и пурин. Mathews высказывает предположение, что мочевина может дать креатин простым синтезом ее с моноаминоуксусной кислотой. Если учесть литературные данные о роли углеводов в экономии креатин-креатинина, можно объяснить на основании полученного здесь экспериментального материала задержку азота креатинина при введении углевода в организм — улучшением ресинтеза белковых частиц, усматривая в этом оберегающее действие сахара.

Давая в результате изложенного материала общую оценку тому или иному питьевому режиму, мы должны отметить, что если введение углевода в достаточной мере явно корректирует состав выводимых из организма продуктов обмена, то, очевидно, в первую очередь корректируется химизм органов и тканей организма. Благодаря этому и наступает улучшение, resp. приближение к нормальному состоянию гуморальной среды живого организма в его целом. При интимнейшей взаимной связи и взаимодействии органов и тканей в живом целом организме, такое восстановление его гуморальной среды путем рационального питья является важным фактором в улучшении регуляции обмена веществ, теплорегуляции и функциональной способности всего организма в условиях труда в горячем цеху.

Выводы

1. В распределении количества азота аминокислот на протяжении суток отмечается, что в дневной порции мочи выделение азота аминокислот значительно превышает количество выводимого в ночной порции. Такое соотношение не меняется и во всех случаях на-

гревания, кроме случая введения 1% газированного раствора левулезы.

2) Отмечается понижение выведения азота аминокислот при применении в питье сахара, что, наряду с другими изменениями в тех же случаях, дает право предположить наступающее улучшение синтетических процессов в печени при активном участии вводимого углевода.

3) Исключением является левулеза, не улучшающая использование продуктов неполного окисления белковых веществ.

4) Уменьшение выведения азота креатинина в случаях питья различных растворов сахара подтверждает предположение об улучшении в этих условиях процессов ресинтеза белковых частиц.

5) Наблюдавшееся в предыдущей и настоящей работе отсутствие снижения температуры тела в случаях питья растворов сахара и имевшее место повышение потребления кислорода, отмеченное в предыдущей работе, заставляет предположить наличие специфически-динамического действия вводимого углевода, что может быть детально доказано в особой работе.

6) На основании изложенного материала можно сделать вывод о том, что наиболее полноценным питьем для рабочих горячих цехов является вода, газированная угольной кислотой с содержанием в ней сахара и хлористого натрия.

Поступило в редакцию
8 июля 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миттельштедт, А. А. — Физиолог. Журн. СССР, т. XV, вып. 5, 1932.—2. Миттельштедт, А. А. и Новаковская, Е. С. — Сборник работ физиол. Лабор. Ин-та им. Обуха, № 1.—3. Bickel, A. und Kaufmann-Cosla, O. Virchow's Archiv 1926, Bd. 259.—4. Pregl, A. Pflüger's Archiv, Bd. 75.—5. Taugl, Arch. f. Anat. u. Physiol., Phys. Abt. 1899.—6. Spiro, zit. nach Bickel, siehe 3.—7. Юделович, Р. Я.—Сборник работ Физиол. Лабор. Ин-та им. Обуха, № 1.—8. Ignatowski, A. H.—S. Zeitschr. Bd. 42. 1904, S. 371.—9. Свердлова. Физиолог. ж. СССР. т. XVIII, № 3. 1935 г.—9a. Krebs, H. A. u. Heuseleit. Kl. W. 1933, № 18.—10. Bang, I. Biochem. Ztschr. Bd. 74, 1916.—11. Rosenbaum, S. Ztschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 41, 1924.—12. Cathcart, E. P. Journ. of Physiol. vol. XXXIX.—13. Цитир. по Cathcart, см. 12.—14. Bouckaert, J. J. The Amer. Journ. of Physiol. vol. XC, 1929.—15. Von K üthy. A. Pflüg. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 225, 1930.—16. Meyerhoff, Lohmann und Meier. Bioch. Ztschr. Bd. 157, 1925.—17. Abderhalden, E. und Buatze, S. Ztschr. f. d. g. exp. Med. Bd. 65, 1925.—18. Atkinson und Lusk, Journ. of Biol. Chem., 36, 1918, p. 415.—19. Lieberschutz-Plaut u. Schadow. Pfl.-Arch. Bd. 214. 1926.—20. Цитир. по A. K üthy, см. 15.—21. Gigon, A. Pflüg. Arch. Bd. 140, 1911.—22. Folin, O. Amer. Journ. of Physiol. XIII, 1905.—23. Patan. N. The Journ. of Physiol., vol. 39, 1909—1911.

DIE BEDEUTUNG VON ZUCKER IM STOFFWECHSEL BEIM MENSCHEN UNTER DER WIRKUNG HOHER ÄUSSERER TEMPERATUR

2. Mitteilung. Die Wirkung der Einführung von Zucker auf die Absonderung von Aminosäuren- und Kreatininstickstoff im menschlichen Harn bei Ueberwärmung

Von E. S. Nowakowskaja

Aus der Abteilung für den Stoffwechsel des Physiologischen Laboratoriums des W. A. Obuch'schen Instituts (Vorstand des Laboratoriums—Prof. I. P. Rasenkov, Vorstand der Abteilung—A. A. Mittelstedt)

In den vorhergehenden Mitteilungen liegen Hinweise darauf vor, dass die Störung des Eiweissstoffwechsels, welche bei der Ueberwärmung

des Organismus eintritt, von der Ansammlung nicht vollständig oxydierter Produkte begleitet wird: es stellt sich eine disoxydative Karbonurie ein. Um die Quelle der disoxydativen Erscheinungen auf zu klären, wurde, neben anderen Stoffwechselprodukten, die Menge des im menschlichen Harn abgesonderten Aminosäuren- und Kreatininstickstoffes untersucht.

Die Versuchsanstellung wurde in der I. Mitteilung beschrieben. Die Bestimmung der Aminosäuren wurde durch Formoltitration nach dem Verfahren von Sørensen, die Kreatininbestimmung — nach dem Verfahren von Folin ausgeführt.

Schlussfolgerungen:

1. Die Verteilung der Absonderung des Aminosäurenstickstoffes im Laufe von 24 Stunden gestaltet sich auf solche Weise, dass die Menge des Aminosäurenstickstoffes in der Tagesportion des Harns den Gehalt an demselben in der Nachtportion* beträchtlich übertrifft. Dieses gegenseitige Verhältnis zwischen der Tags- und Nachtportion bleibt auch in allen Erwärmungsfällen unverändert, mit Ausnahme der Einführung von 1⁰/₆ gasierter Levuloselösung.

2. Es wurde die vornehmliche Herabsetzung der Aminosäurenstickstoffabsonderung beim Gebrauch von Zucker in Getränken beobachtet, was neben anderen Veränderungen in denselben Fällen uns dazu berechtigt, die eintretende Verbesserung der synthetischen Prozesse in der Leber bei activer Beteiligung des eingeführten Kohlenwasserstoffes zu vermuten.

3. Eine Ausnahme stellt die Levulose vor, welche die Ausnutzung der Produkte der unvollständigen Oxydation der Eiweissstoffe nicht verbessert.

4. Die vornehmliche Herabsetzung des Kreatininstickstoffes im Falle des Trinkens verschiedener Zuckerlösungen bestätigt die Vermutung über die Verbesserung der Resyntheseprozesse der Eiweisspartikeln unter den erwähnten Bedingungen.

5. Das in der vorhergehenden und vorliegenden Arbeit beobachtete Ausbleiben einer Herabsetzung der Körpertemperatur und die stattgefundenene Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs, welche in der vorhergehenden Arbeit beobachtet wurde, veranlassen zur Vermutung, des Vorhandenseins einer spezifischen dynamischen Wirkung des eingeführten Kohlenwasserstoffes, was in einer speziellen Arbeit eingehend bewiesen werden kann.

6. Auf Grund des geschilderten Materials kann die Schlussfolgerung ziehen, dass für die Arbeiter, welche bei hoher Temperatur arbeiten, mit Kohlensäure gasiertes, Zucker- und Chlornatriumhaltiges Wasser das vollwertigste Getränk ist.

ЗНАЧЕНИЕ САХАРА В ОБМЕНЕ ВЕЩЕСТВ У ЧЕЛОВЕКА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВЫСОКОЙ ВНЕШНЕЙ ТЕМПЕРАТУРЫ

Сообщение III. Влияние введения сахара на выделение глюкуроновой кислоты у человека при перегревании

А. А. Миттельштедт

Из отделения обмена веществ физиологической лаборатории Ин-та им. В. А. Обуха (зав. лаборат. — проф. И. П. Разенков; зав. отделением обмена — А. А. Миттельштедт, Москва.)

Настоящее сообщение представляет собой часть коллективной работы. Общий вывод из предыдущих сообщений тот, что те сдвиги белкового обмена, которые наблюдаются в организме под влиянием перегревания, выравниваются, если при достаточном введении в организм белка во время перегревания исследуемое лицо получает газированный угольной кислотой раствор сахара с содержанием хлористого натрия. В этой общей работе дело не ограничилось только изучением сдвигов азотистого обмена; внимание было направлено и на изучение обмена углеводов.

В то время как при введении сахара при перегревании белковый обмен возвращается к норме, в некоторых случаях наблюдается повышение потребления кислорода при некотором повышении коэффициента C/N в моче. Поэтому мог встать вопрос о повышении при этом чисто окислительных процессов, тем более что исследования нашей лаборатории показали, что при перегревании организма наступает затруднение отдачи кислорода тканям и эта отдача приближается к физиологической при введении во время перегревания сахара. Эти соображения и некоторые литературные данные заставили нас обратиться к изучению выведения глюкуроновой кислоты,

Как известно, в организме глюкуроновая кислота в чистом виде не встречается и выводится мочой в виде парных соединений. Относительно физиологии выведения глюкуроновой кислоты известно очень мало. Литературная справка указала нам, что суточное выведение глюкуроновой кислоты в моче у здорового человека равно 0,2—0,4 г (Шорыгин). У голодающего животного выделение глюкуроновой кислоты падает, введение сахара его повышает. Место образования парных глюкуроновых кислот в организме — печень. Глюкуроновая кислота действует антиацидотически.

Заинтересовавшись вопросом о глюкуроновой кислоте при разработке поставленной темы, нужно было выяснить и кое-какие физиологические отношения. Для этого были проведены исследования суточного выведения глюкуроновой кислоты в моче у 5 сотрудников лаборатории.

В отношении выведения глюкуроновой кислоты испытуемых можно было разбить на две группы: у одной части (в среднем из 10 исследований на каждое лицо) получена величина в 0,39 г, а у другой— 0,77 г. Лица с меньшим выведением глюкуроновой кислоты выделяют и меньшее количество мочи. Полного соответствия между этими величинами по отдельным дням отметить не удастся, хотя если взять средние величины, то цифры для количеств мочи у той и другой группы будут 1242 и 1915 см³.

В целях более детального изучения выведения организмом глюкуроновой кислоты были поставлены опыты с наблюдением выведения ее при разовой нагрузке водой и при разовой нагрузке сахаром. Нагрузка водой состояла в приеме 1 литра чая; сахара давали на прием 200 г. Это исследование не указало на строгую зависимость выведения глюкуроновой кислоты от введенного количества воды и выведенной мочи. Введение сахара как будто понижало выведение глюкуроновой кислоты. Для исследования были взяты лица, выводящие за сутки различные количества глюкуроновой кислоты. Результаты сведены в табл. 1.

ТАБЛИЦА 1

Глюкуроновая кислота мочи при нагрузке водой и сахаром

	Испыт. М		Испыт. С	
	Количество		Количество	
	мочи в см ³	гл. к-ты в г	мочи в см ³	гл. к-ты в г
Исходная величина	2250	0,85	1000	0,41
Нагрузка в 1 литр воды	1830	0,64	1430	0,35
На следующий день	2145	0,68	—	—
Нагрузка в 200 г сахара	1550	0,57	750	0,13
На следующий день	2130	0,83	910	0,21

Если просмотреть данные о выведении глюкуроновой кислоты в условиях перегревания при введении различных питьевых средств, то окажется, что у обоих испытуемых величина его лежит на разной высоте (описание постановки опыта см. в сообщении 1). Несмотря на это, сдвиги в течение исследования протекают у обоих в одинаковом направлении. Полученные данные представлены в табл. 2.

ТАБЛИЦА 2

Среднее суточное выделение глюкуроновой кислоты при перегревании (в г)

	Испыт. М.			Испыт. Л.		
	Нагревание	После нагревания		Нагревание	После нагревания	
		1-й день	2-й день		1-й день	2-й день
Без питья	—	—	—	0,48	0,81	0,78
Вода	0,27	0,47	0,19	0,79	0,86	1,80
Раств. хлористого натрия	0,64	0,29	0,46	0,99	—	0,40
Растворы сахара	0,29	0,40	0,28	0,77	0,76	0,96

При рассмотрении данных испытуемого М. мы видим, что в день нагревания наибольшая величина наблюдается при употреблении раствора хлористого натрия, при употреблении воды и растворов сахара эта величина падает; очень часто низкие величины глюкуроновой кислоты наблюдались через день после нагревания. Для испытуемого Л. наибольшая величина выведения лежит также при питье раствора хлористого натрия, но последующее падение у него наблюдалось не особенно часто.

Указанные изменения заставляют предположить, что для случаев приема при перегревании газированного угольной кислотой раствора хлористого натрия имеют место наибольшие изменения процессов углеводного обмена; повидимому, здесь имеет место увеличение той части утилизации сахара, которая происходит путем непосредственного окисления кислородом углеводной молекулы. В данном случае будет безразлично, является ли это процессом первичным или вызывается вторично, вследствие увеличенного образования при перегревании организма каких-то веществ типа фенолов (если увеличенное образование их при перегревании было бы доказано). На общем потреблении кислорода это не отражается ни у того, ни у другого испытуемого (ср. сообщ. 1). Эти данные могут указывать на то, что при перегревании организма, вследствие нарушений в белковом обмене выступает при введении сахара регуляция его за счет усиления углеводного обмена. В чем заключается эта регуляция? В предыдущих сообщениях уже указывалось на то, что: 1) сахар влияет сберегающе на белки в организме и 2) сахар, повидимому, участвует в реутилизации продуктов белкового распада, т. е. углеводам принадлежит способность участвовать в регуляции белкового обмена. I s a a k (2) в 1933 г. высказал мысль о том, что нервная регуляция возможна только для углеводистого и жирового обмена, причем регуляция этих видов обмена ведет к сохранению белков организма. Если регулирующие возможности углеводов и жира падают, то повышается белковый распад. Эти положения не опровергаются в настоящее время ни одним явлением и, наоборот, с этой точки зрения становятся понятными процессы, бывшие до этого времени неясными.

О количественных соотношениях этой регуляции, конечно, пока не может быть сделано никаких заключений.

Все эти исследования и соображения не имели бы большого значения, если бы так или иначе на основании их нельзя было несколько ближе подойти к разрешению наиважнейшего для нас вопроса, — вопроса о том, почему же в условиях перегревания при введении газированного угольной кислотой раствора хлористого натрия при более благоприятном уровне температуры тела наблюдается необычное протекание процессов обмена веществ, а при прибавке к этому раствору сахара, хотя процессы обмена веществ приближаются к норме, температура тела оказывается, хотя и незначительно, но выше (см. сообщ. I). Правда, здесь, повидимому, большое значение имеет состояние питания исследуемого организма.

Вся спорность вопроса о значении этих небольших подъемов температуры сводится к тому, что следует приписывать тому или иному подъему температуры в организме. Установившаяся в литературе точка зрения на этот предмет заключается в том, что всякое повышение температуры тела есть выражение, а не причина изменения в организме процессов обмена, т. е. температура тела есть выражение интенсивности процессов сгорания в организме. Во время перегревания эти процессы при недостаточной физической регуляции

повышаются, в результате чего и наступает повышение собственной температуры тела. Только что законченная работа Д. Э. Гродзенского (3) указывает, что при перегревании организма в нем развиваются процессы экзотермические, что способствует более быстрому повышению температуры тела. Исходя из этого, мы рассматриваем повышение температуры тела при перегревании как процесс вторичный и, следовательно, если процесс, лежащий в основе этого явления, приближается к физиологическому, а температура тела все же остается повышенной, то естественно искать объяснение этого явления в других моментах. Разбирая работы лаборатории и литературный материал, мы предположили, что повышенная температура тела у испытуемых при питье в условиях перегревания газированных угольной кислотой растворов с сахаром объясняется специфически-динамическим действием сахара. Специально поставленная работа, как будто, подтвердила полностью эти соображения. В этом сообщении нет возможности излагать этот дополнительный материал, но несомненно одно, что если речь идет о специфически-динамическом действии, то нет оснований бояться этих небольших подъемов температуры.

Приведенные экспериментальные данные и теоретические соображения дают возможность сделать следующие выводы:

1. Выведение организмом глюкуроновой кислоты, свидетельствующее о непосредственном окислении углеводов в организме, индивидуально различно.

2. Высота выведения глюкуроновой кислоты в моче довольно тесно связана с выводимым количеством мочи: для большинства случаев организм, выводящий большое количество мочи, дает большее выведение глюкуроновой кислоты.

3. При перегревании организма при одновременном введении различных питьевых средств выведение глюкуроновой кислоты изменяется в связи с большей или меньшей интенсивностью непосредственного окисления углеводов.

а. При пользовании газированным угольной кислотой раствором хлористого натрия выведение глюкуроновой кислоты повышается.

б. При введении при перегревании газированного угольной кислотой раствора сахара с содержанием хлористого натрия эта величина понижается или остается неизменной.

4. Протекание процессов обмена при перегревании свидетельствует о наиболее благоприятном действии при этих условиях газированного угольной кислотой раствора сахара с содержанием хлористого натрия.

5. Полученный материал дает возможность предложить газированный угольной кислотой раствор сахара с содержанием хлористого натрия в качестве питья в условиях производства, связанного с пребыванием в условиях высокой температуры.

Поступило в редакцию
8 июля 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. П. П. Шорыгин. Химия углеводов, 1932. — 2. S. Isaak. Kl. W. 1933, № 6, 209. — 3. Д. Е. Гродзенский. Изменения концентрации водородных ионов в ткани в условиях высокой температуры. Доложено на конференции Физ. лаборатории Ин-та им. Обуха. 31/1-34 г.

DIE BEDEUTUNG DES ZUCKERS IM STOFFWECHSEL BEIM MENSCHEN UNTER DER WIRKUNG HOHER ÄUSSERER TEMPERATUR

3. Mitteilung. Die Wirkung der Einführung von Zucker auf die Absonderung von Glukuronsäure beim Menschen bei Ueberwärmung

Von A. A. Mittelstedt

Aus der Stoffwechselabteilung des Physiologischen Laboratoriums des W. A. Obuch'schen Instituts (Vorstand des Laboratoriums — Prof. I. P. R a s e n k o w; Vorstand der Stoffwechselabteilung — A. A. Mittelstedt)

Die vorhergehenden Arbeiten des Laboratoriums haben darauf hingewiesen, dass bei der Ueberwärmung die Einführung von Zucker die Sauerstoffabgabe aus dem Blute an die Gewebe erleichtert; nun erhebt sich die Frage über den Verlauf der Prozesse der direkten Oxydation der Kohlenwasserstoffe. Über die Grösse der direkten Oxydation der Kohlenwasserstoffe im Organismus kann man nach der Absonderung von Glukuronsäure im Harn urteilen.

Methodik der Versuchsanstellung — siehe I. Mitteilung. Die erhaltenen Angaben lassen sich auf Folgendes zurückführen:

1. Die Absonderung von Glukuronsäure zeugt von der direkten Oxydation der Kohlenwasserstoffe im Organismus und ist individuell verschieden.

2. Die Höhe der Absonderung von Glukuronsäure im Harn steht in einem ziemlich engen Zusammenhang mit der entleerten Harnmenge: in der Mehrzahl der Fälle ergibt der Organismus, welcher eine grosse Harnmenge entleert, eine grosse Absonderung von Glukuronsäure.

3. Bei der Ueberwärmung des Organismus bei gleichzeitiger Einführung verschiedener Trinkmittel verändert sich die Absonderung von Glukuronsäure im Zusammenhang mit der grösseren oder geringeren Intensität der direkten Oxydation der Kohlenwasserstoffe.

a. Beim Gebrauch von mit Kohlensäure gasierter Chlornatriumlösung erhöht sich die Absonderung von Glukuronsäure, was, wie es scheint, eine Aeusserung der Erschwerung der glykolytischen Prozesse ist.

b. Bei der Einführung, im Falle der Ueberwärmung, von mit Kohlensäure gasierter Zuckerlösung mit Chlornatriumgehalt, wird diese Grösse herabgesetzt, oder sie bleibt unverändert, was mit der Verbesserung der glykolytischen Prozesse verbunden werden kann.

4. Der Verlauf der Stoffwechselprozesse bei der Ueberwärmung zeugt von der günstigsten Wirkung unter diesen Bedingungen einer mit Kohlensäure gasierten Lösung von Zucker mit Chlornatriumgehalt.

5. Das gewonnene Material gibt uns die Möglichkeit mit Kohlensäure gasierte Zuckerlösung, mit Chlornatriumgehalt, unter Betriebsbedingungen als Getränk zu empfehlen.

ЗНАЧЕНИЕ САХАРА В ОБМЕНЕ ВЕЩЕСТВ У ЧЕЛОВЕКА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВЫСОКОЙ ВНЕШНЕЙ ТЕМПЕРАТУРЫ

Сообщение IV. К вопросу о механизме подъема температуры тела в условиях высокой внешней температуры при применении питья, содержащего сахар

А. А. Миттельштедт, Е. С. Новаковская и Ф. А. Свердлова

Из лаборатории обмена веществ и энергии Моск. филиала ВИЭМ

В предыдущих наших сообщениях (1) было установлено, что при прибавлении 1% сахара к питью, содержащему хлористый натрий и газированному угольной кислотой, температура тела у некоторых лиц при перегревании лежит несколько выше, чем при применении того же питья без сахара. Одновременно все процессы обмена веществ в организме выравниваются, приближаясь к норме. Как правило — не наблюдается изменений газового обмена на другой день после нагревания, но иногда отмечается повышение потребления кислорода. Впрочем почти во всех случаях дыхательный коэффициент оказывается пониженным, однако, без явления дизоксидативной карбонурии (2). Эти же работы подтвердили роль сахара как вещества сберегающего собственные белки организма; подтвердилось и то положение, что сахар участвует в ресинтезе белка. Регулирующая роль в этом направлении принадлежит печени¹.

Уже первые работы, проведенные лабораторией по вопросу о влиянии высокой внешней температуры на организм человека, заставили сделать предположение, что в регуляторных процессах при перегревании выдающаяся роль принадлежит печени. Как известно, роль печени в терморегуляции подчеркивалась неоднократно Grafe (3) и Isenschmid (4).

Исследования лаборатории это подтвердили. Опыты были поставлены на собаках. Животному производилась перерезка спинного мозга между VII шейным и I грудным позвонками; через некоторый срок после перерезки собаку подвергали нагреванию. Через канюлю, введенную в мочевой пузырь, в определенные сроки бралась моча; в порциях мочи производилось определение величины общего азота по Kjeldal. Проведенные опыты представлены в табл. 1.

Таблица показывает, что азот мочи в порции, взятой за время нагревания, по отношению к азоту мочи, взятому за время операции или за время от конца операции до подъема температуры тела собаки до 37°, значительно нарастает; при внутривенном введении раствора глюкозы при перегревании выведение азота не превышает величины выведения за время операции.

¹ Последнее время все больше и больше выдвигается вопрос о регуляции обмена при перегревании со стороны мышечной системы.

ТАБЛИЦА 1
Азот мочи в 2⁰/₀

I За время операции	II За время от операции до начала перегрева (рассчит. на 1 час)	Разница в процентах по отнош. к I	III За время нагревания (рассчит. на 1 час)	Разница в процентах по отнош. к I	Примечание
0,67	0,54	-20	1,43	+144	Перерезка спинного мозга между С ₇ и Д ₂
0,65	0,66	—	1,03	+56	
0,86	1,24	+45	1,12	+43	
1,27	1,05	-17	1,15	-9	То же с вливанием во время перегрев. 1 ⁰ / ₀ раств. глюкозы

В последние годы Isaak (5) высказал мысль, что при перерезке спинного мозга этот результат зависит не от снятия задерживающего влияния, идущего от центров, а от того, что в этом случае теряется возможность регуляции углеводного обмена, что только одно в состоянии удержать белок от распада.

Исключить воздействие нервной системы на процессы обмена можно путем денервации печени. Лаборатория поставила эти опыты на животных; постановка самого эксперимента такова, как описано выше для случаев с перерезкой спинного мозга. Полученный материал собран в табл. 2.

ТАБЛИЦА 2
Азот мочи в 2⁰/₀

От момента конца операции до нагревания	За время нагревания	После нагревания	Примечание
1,57	1,94	1,64	Нагревание при нетронутой печени Денервация печени; нагревание с внутривенным введением раствора хлористого натрия (0,75%)
0,64	1,27	2,73	
0,53	0,71	0,71	
1,1		0,56	То же с внутривенным введением раствора глюкозы (1%)

При нагревании в случае нетронутой печени за время нагревания наблюдается повышенное выведение азота; при денервации печени с введением во время перегревания раствора хлористого натрия выделение азота повышается и остается повышенным после прекращения перегревания: при введении глюкозы во время перегревания выведение азота мочой падает, что указывает на то, что место приложения регулирующего действия глюкозы находится в печени.

Работами многих авторов, а также работами нашей лаборатории показано, что углеводный обмен при перегревании резко изменяется. Так Ю делович (6) показала, что в мышцах повышаются гликолитические процессы: более ранние работы лаборато-

при установили (7), что с потом человек при перегревании теряет большие количества молочной кислоты. Понятно, что запасы гликогена в организме при этом падают.

Роль печени в процессах регуляции углеводного обмена общеизвестна, а так как при исследовании белкового обмена было установлено изменение функции печени, а регуляция этого изменения шла за счет введения глюкозы, то естественно было предположить, что при перегревании регуляция углеводного обмена со стороны печени также страдает, если при этом не вводить в организм глюкозы. Что это несомненно так — указывает тот факт, что при введении в организм при перегревании раствора сахара понижается или вовсе исчезает выведение в моче продуктов неполного окисления, [коэффициент $C/N(2)$], хотя коэффициент C/N не решает вопроса о том, какого именно характера эти выводимые вещества; вероятно, они должны быть отнесены к группе кетоновых тел.

В 1904 г. Geelmuuden (8) высказал предположение о том, что кетоновые тела представляют собой продукты межуточного обмена, которые в организме образуются в достаточном количестве, чтобы при нормальном питании и обмене веществ вновь превратиться в другие межуточные продукты обмена. И так как далеко не незначительные количества углеводов (до 150 г ежедневно) потребны для уничтожения кетонурии, то здесь кажется подходящим то объяснение, что углеводы и ацетоновые тела в межуточном обмене связаны между собой в синтетических процессах. Выпадение или ограничение этого синтеза влечет за собой скопление ацетоновых тел с последующим увеличенным выделением их. Через несколько лет была высказана гипотеза, что кетоновые тела, возникшие в межуточном обмене, не сгорают прямо, но сначала синтезируются в сахар, соотв. гликоген, так что кетоновые тела представляют собой переходную ступень для образования сахара из жиров или из других кетоногенных субстанций. Значение углеводов как антикетоногенных субстанций состоит в том, что печень из ацетоновых тел только тогда может образовывать сахар, если она в состоянии связать их с преформированными углеводами.

Если правильна мысль, что обмен кетоновых тел в печени зависит от действительного сгорания гликогена, то этим уже дано условие, что только гликоген, но никак не виноградный сахар является материалом для сгорания в клетках организма. За это говорит, как будто, специфически-динамическое действие сахара.

Специфически-динамическое действие сахара ясно обнаруживается в организме при изучении газового обмена после нагрузки сахаром [Carpenter a. Fox (9)]. В случае, когда терморегулирующие способности организма нарушены, выраженные специфически-динамического действия сахара обуславливает тот или иной (всегда небольшой) подъем температуры. Gigon (10) в своих опытах получил, что при обычном состоянии питания введение декстрозы обуславливает ясное повышение газового обмена. Однократное введение дает проходящее повышение. Предшествовавшее состояние питания оказывает очень большое влияние на высоту проявления специфически-динамического действия. Benedict (11) высказывается по этому вопросу следующим образом: если за 12 часов до начала опыта газового обмена испытуемый съедает пищу богатую углеводами, то дыхательный коэффициент оказывался выше, чем в случае без предшествовавшего введения углеводов. Но это имеет место только тогда, если запас углеводов в организме не велик. Если запасы гликогена в организме малы, то введение сахара обнаруживает еще и другие особенности; например при голодании организма толерантность к сахару понижается. От чего это зависит, от изменения всасывания в кишечнике или от хода межуточного обмена? При введении глюкозы в организм различными путями в картине крови ничего не меняется, следовательно, в основе изменения толерантности при голодании лежат изменения межуточного обмена (12).

Мы уже говорили о том, что при перегревании организма наблюдается повышение гликолитических процессов в мышцах и молочная кислота теряется в больших количествах потом. Падение толерантности к сахару и во время голодания, и при всяком обеднении организма углеводами, обнаруживается тем, что при введении сахара *per os* сахарная кривая крови лежит очень высоко. На это имеется очень много указаний в литературе. Объяснений этому явлению дается много, но наиболее приемлемое то, которое высказывает Элиас: именно причиной этого понижения толерантности является или обеднение печени гликогеном, или понижение ее способности ассимилировать углеводы; причиной понижения способности печени ассимилировать углеводы является ацидоз (будет ли то при голодании, или в каких-либо других случаях). Если при таких условиях ввести в организм сахар, то специфически-динамическое действие его будет резко выраженным.

Разбирая свой экспериментальный материал, полученный на людях, и обсуждая имеющиеся литературные данные, мы и высказали в свое время предположение, что несколько более высокое стояние температурной кривой в условиях горячего цеха при применении питья, газированного угольной кислотой и содержащего сахар, по сравнению с таким же питьем без сахара зависит от специфически-

динамического действия сахара, подчеркнуто проявляющегося в условиях наших опытов.

Доказательство этого положения было получено таким образом: путем 10-дневного лишения углеводов испытуемый был доведен до крайней бедности ими: у испытуемого появилась ацетонурия. Обеденные организмы углеводами было доказано протеканием сахарной кривой. Затем испытуемый был подвергнут перегреванию и определено протекание температурной кривой при одновременном применении в качестве питья раствора сахара. За это же время определялась величина потери молочной кислоты с потом. Через известный срок было проделано то же самое при перекармливании испытуемого углеводами при достаточном содержании в пище белка.

И тогда обнаружилось, что в первом случае повышение температуры тела было больше и больше была потеря молочной кислоты в поту.

Этот опыт полностью подтвердил высказанное нами предположение. Опыт был проведен на одном из сотрудников; пища бедная углеводами в течение 12 дней состояла из мяса, масла, яиц, сыра, небольшой порции молока, с полным исключением из рациона хлеба, картофеля, сахара и др. углеводов. Во второй диете в качестве ежедневной прибавки давалось 200 г сахара.

У испытуемого определялся газовый обмен в 8-часовых опытах (испытуемое лицо неоднократно было под опытом, так что неизменяющиеся в норме величины обмена легко было сравнивать); азотистый обмен определялся в 4-суточных опытах.

Протекание азотистого обмена в описанных условиях было таково (табл. 3 и 4):

ТАБЛИЦА 3

Азот мочи при мясо-жировой пище

День наблюдений	Выведение азота		% азота аммиака по отношен. к общему азоту	Примечание
	Абсолютн. колич.	Процентное повышение по отношен. к 1 дню		
I	18,0	—	3,2	Исходн. величины День нагревания День газового обмена Закл. величин
II	23,8	+32	3,6	
III	19,5	+8,3	4,0	
IV	20,5	+14	4,0	

ТАБЛИЦА 4

Азот мочи при углеводистой пище

День наблюдений	Выведение азота		% азота аммиака по отношен. к общему азоту	Примечание
	Абсолютн. колич.	Процентное повышение по отношен. к 1 дню		
I	13,9	—	3,0	Исходные величины День нагревания День газового обмена
II	12,1	-13	1,8	
III	13,2	-5	1,8	

Приведенный материал показывает, что выведение азота в моче при перегревании в том случае, если в организме большой недостаток углеводов, — очень велико (+32%), в то время как при достаточном содержании углеводов в день нагревания имеем задержку азота (-13%).

Величины выведения азота аммиака в моче в первом случае также повышены и абсолютно и относительно; именно средняя цифра за 4 дня наблюдения для абсолютного количества аммиака в первом случае — 0,74 г, а во втором — 0,29 г.

Изменение газового обмена, исследованного на второй день после перегревания, было таково (табл. 5):

ТАБЛИЦА 5
Газовый обмен

	Потребл. O ₂ на 1 кг веса в 1 час	Выделение CO ₂ на 1 кг веса в 1 час	Процентная разница потреб. O ₂ по отнош. к исходному	Дыхатель- ный коэффи- циент
Исходн.	311	294	—	0,945
I режим.	354	243	+16	0,686
II режим.	406	297	+30	0,731

Таким образом, в обоих случаях после перегревания имеет место повышение потребления кислорода; при I режиме это повышение меньше, чем при II. Такие отношения в потреблении кислорода отмечались уже неоднократно в работах лаборатории.

При I режиме имеется ясное указание на наличие ацидоза: в моче испытуемого появился ацетон, при низком дыхательном коэффициенте и при повышенном выведении процента аммиака в моче.

Исследование пота при перегревании при обоих режимах показало: для I режима за 2 часа с потом было выведено 185 мг молочной кислоты, для II — за то же самое время — 86 мг. Все это указывало на то, что в организме произошло падение запасов гликогена.

Проследив течение сахарной кривой при нагрузке глюкозой, мы получили дальнейшее подтверждение этого положения (табл. 6).

ТАБЛИЦА 6
Сахар крови в мг % в 15-мин. промежутки
после приема 10 г глюкозы

Режим	Исходн.	I	II	III	IV	V	VI
I.	79	123	126	123	89	85	79
II.		108	110	104	95	86	82

Цифры показывают, что при I режиме, действительно, толерантность к сахару оказалась пониженной.

При этом проявление специфически-динамического действия сахара в условиях перегревания оказалось повышенным, и колебания температуры протекали следующим образом (табл. 7):

ТАБЛИЦА 7

Температура тела в получасовые промежутки времени при перегревании

Режим	Исходн.	I	II	III	IV	V	VI
I.	36,5	38,0	38,0	38,1	38,0	37,0	37,0
II.	36,5	37,5	37,6	37,8	37,8	36,7	—

Таблица показывает, что при I режиме имеет место более высокое стояние температуры тела; кроме того, по окончании перегревания возвращение к исходной величине не происходит так скоро, как в случае II. Таким образом, опыт подтверждает, что при обеднении организма углеводами, реакция на введение сахара при перегревании проявляется более высоким протеканием температурной кривой; следовательно, специфически-динамическое действие сахара выражено более ярко.

Исходя из этого можно сделать вывод, что причина более высокого стояния температуры при перегревании у некоторых лиц при применении в качестве питья растворов с сахаром объясняется усиленным проявлением специфически-динамического действия сахара на почве предшествовавшего обеднения такого организма углеводами.

Для практики отсюда следует тот вывод, что большее повышение температуры при питье растворов с сахаром в условиях перегревания указывает на обеднение организма углеводами; ввиду этого введение сахара прямо показано и, следовательно, этим вполне оправдывается предложение употреблять газированные угольной кислотой растворы сахара и поваренной соли в качестве питья при пребывании в таких местах, где возможны явления перегревания.

Поступило в редакцию
8 июля 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Миттельштедт, Е. С. Новаковская, Ф. А. Свердловва. Значение сахара в обмене веществ у человека при воздествии высокой внешней температуры. Сдано в печать. — 2. А. А. Миттельштедт и Е. С. Новаковская. Труды физиолог. лаборатории, 1934. — 3. E. Grafe. *Bethe's Handb.* Bd., 5, S. 278. — 4. Iseuschmid. *Arch. f. exp. Pathol.* Bd. 85, 1920, S. 271. — 5. S. Isaacs *Kl. W.* 1933, № 6, S. 209. — 6 Р. Я. Юделович. К вопросу о гликолитических процессах в мышце при перегревании. Сдано в печать. — 7. Г. В. Дервиз, С. Е. Северин и др. Сборник работ физиолог. лаборатории. 1934. — 8. H. Geelmuyden. *Ergebn. d. Physiol.* Bd. 22, 1923. — 9. Carpenter, T. M. and Fox, E. L. *Journ. of Nutrition*, 1930, v. 11, № 4. — 10. Gigon. *Pflüger's Archiv*, Bd. 140, 1911, S. 509. — 11. Benedict, F. and H. Higgins. *Amer. Journ. of Physiol.*, 30, 1912. — 12. H. Straub. *Zeitschr. f. klin. Mediz.* 1922, Bd. 93, S. 89.

DIE BEDEUTUNG DES ZUCKERS IM STOFFWECHSEL BEIM MENSCHEN UNTER DER EINWIRKUNG HOHER ÄUSSERER TEMPERATUR

IV. Mitteilung. Zur Frage über den Mechanismus des Anstiegs der Körpertemperatur unter Einwirkungsbedingungen einer hohen äusseren Temperatur bei der Anwendung von Zucker-haltigen Getränken

Von A. A. *Mittelstedt*, E. S. *Nowakowskaja* und F. A. *Swerdlowa*

Aus dem Laboratorium des Stoff- und Energiewechsels der Moskauer Abteilung des Instituts für exp. Medizin der USSR

Das Ziel der Arbeit ist die Aufklärung der Ursache des höheren Verlaufs der Temperaturkurve unter Ueberwärmungsbedingungen bei der Anwendung von Getränken, die Zucker-haltigen Lösungen derselben im Vergleich zu Zucker-losen darstellen.

Der Versuch wurde an einer Person angestellt, die vorher auf einer praktisch kohlenhydratloser Diät und später auf einer Diät gehalten wurde, die an Kohlehydratstoffen, bei genügendem Eiweissgehalt, reich war.

Es wurden untersucht: der Gasumsatz in den 8-stündigen Versuchen; die Ausführung des Stickstoffs durch den Harn; die Verluste der Milchsäure im Schweiss und der Verlauf der Temperaturkurve bei Ueberwärmung und die Schwankung der Toleranz zu den Kohlehydratstoffen.

Es hat sich herangestellt, dass bei der Ueberwärmung des Organismus bei einer praktisch kohlehydratlosen Diät unter Bedingungen der eingetretenen Verarmung des Organismus an Kohlehydraten, eine Sinkung der Toleranz zum Zucker beobachtet wird, wobei die spezifisch dynamische Wirkung desselben scharf ausgesprochen ist.

Es ist daraus ersichtlich, dass die Ursache des höheren Standes der Temperatur bei der Ueberwärmung bei einigen Personen bei der Verabreichung als Getränke von Zucker-haltigen Lösungen die verstärkte Aesserung der spezifisch-dynamischen Einwirkung des Zuckers auf Grund der vorherigen Verarmung eines derartigen Organismus an Kohlehydraten ist.

НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ К ФИЗИОЛОГИИ УТОМЛЕНИЯ

Сообщение I

Л. Гальперин, М. Окунь, Э. Симонсон и Г. Сыркина

Из физиологической (зав. — проф. Э. М. Симонсон) и биохимической (зав. — проф. Д. Л. Фердман) лабораторий Института труда ВУСПС в Харькове

Наши знания о существенных и характерных процессах состояния утомления имеют еще весьма много пробелов. На основании данных, полученных на изолированной мышце, нельзя безоговорочно делать заключение относительно процессов утомления в целом организме. В возникновении состояния утомления в целом организме большую роль играет центральная и вегетативная нервная системы. В изолированной же мышце, понятно, такое влияние отсутствует. В зависимости от характера работы может меняться не только участие различных систем в общем утомлении, но и протекающие в них процессы обмена веществ.

Литературный обзор этого вопроса уже опубликован одним из нас (Э. С.), поэтому мы здесь не приводим литературных указаний.

К исследованию столь сложного явления, как состояние утомления, мы подошли различными методами. Прежде всего мы исследовали газообмен в покое и при работе. Из химических исследований нам пришлось ограничиться исследованием превращений углеводов. При этом мы исходили из того, что распад гликогена до молочной кислоты в конечном счете является важным источником энергии в динамике мышечного сокращения. Мы определяли содержание гликогена и молочной кислоты в печени и в трех мышцах (*m. gastrocnemius*, *gluteus* и *m. quadriceps*). По данным газообмена можно было рассчитать количество окисленных углеводов, — таким образом мы могли проверить коэффициент Meyerhof на целом организме. Чтобы получить некоторое представление относительно изменения физико-химического состояния, мы, кроме того, исследовали растворимость белков, пользуясь методом Denticke. Опыты производились нами на лягушках (*r. esculenta*) в целях сравнения с данными, полученными на изолированных мышцах лягушки. Мы в дальнейшем имеем в виду произвести опыты и на теплокровных животных.

Методика

Лягушку при помощи механического раздражения заставляли прыгать на влажной подстилке до утомления. После известного числа прыжков лягушка больше не была в состоянии прыгать, на механическое раздражение она отвечала только попытками ползания. Мы все же после этого еще несколько раз раздражали лягушку, чтобы достигнуть по возможности полного утомления. Прыжки по высоте бывают различны. Поэтому по количеству прыжков нельзя с достоверностью судить о произведенной работе.

Уже через одну, две минуты прыгания (от 29 до 82 прыжков) наблюдалось полное утомление лягушек. Указанное наблюдение представляет особый интерес, если при-

нять во внимание, на какую длительную работу способна изолированная мышца лягушки при электрическом раздражении определенного ритма (30—40 в минуту).

Опыты с исследованием газообмена мы производили в респирационной камере. Для этой цели был приспособлен эксикатор, нижнюю камеру которого наполняли водой для поддержания влажности воздуха. В отверстие крышки эксикатора вставлялась резиновая пробка с двумя стеклянными трубочками, к одной из них была присоединена резиновая груша для вдувания, к другой же — груша для взятия проб воздуха. Перед взятием пробы воздух несколько раз перемешивался (при помощи резинового баллона). Однако, следует избегать слишком значительных колебаний давления, так как при этом нарушается изолированность от внешнего воздуха. Лягушка сидела на металлической сетке. Емкость эксикатора и груши устанавливалась путем наполнения их водой. Содержание воздуха в эксикаторе равняется емкости эксикатора и груши за вычетом объема воды в эксикаторе и объема тела лягушки. Анализы воздуха производились на аппарате *Halda ne* (в модификации *Симонсона*). Опыт длился час, причем содержание CO_2 не превышало 1%. Как известно, такое количество CO_2 заметно не влияет на газообмен. Для того, чтобы избежать абсорбции углекислоты водой, последнюю подкисляли серной кислотой.

Опыты производились следующим образом. Прежде всего мы определяли газообмен при покое. Во время опыта эксикатор затемнялся, так как при этом лягушки сидят гораздо спокойнее и лишь изредка двигаются. Затем производилась описанная уже работа. Ее мы не изучали в респирационном аппарате, так как период работы очень короткий (1—2 минуты). Тотчас же после прекращения работы лягушку снова помещали в камеру, и в два последовательных периода, по часу каждый, определяли газообмен.

В течение второго часа обычно еще наблюдался повышенный по сравнению с покоем газообмен. Не исключена возможность, что в некоторых случаях еще не оканчивалась реституция и через 2 часа. Однако, мы не продолжали наблюдения более 2 часов, так как чем длительнее опыты, тем труднее, чтобы животное сохраняло спокойное состояние.

Кислородная задолженность при работе устанавливалась, как обычно, по избыточному потреблению кислорода во время обоих реституционных периодов по сравнению с потреблением при покое. Так как полностью не удавалось исключить движения лягушки во время опытов, установленные нами данные имеют лишь ориентировочное значение, причем нижние пределы более точны, чем верхние.

Наши средние величины, благодаря большому количеству опытов, могут претендовать на достоверность. Как видно из табл. 1, потребление кислорода при работе у всех лягушек мало разнится. Мы исследовали в периоде от декабря 1932 года до марта 1933 года 18 лягушек, по 3—4 опыта на каждой. Средние данные приведены в табл. 1. Общее число опытов равнялось 64. После последнего опыта лягушке давали несколько дней отдыха, затем ставился опыт с работой, аналогично описанному, после чего ее тотчас убивали и исследовали.

По величине избыточного потребления кислорода и специфического дыхательного коэффициента после работы вычислялось по *Zuntz* количество окисленных углеводов или жира (в *мг*). Все данные пересчитаны нами на 100 г веса тела.

В виду того, что наши опыты производились в период декабрь — апрель, весеннее состояние лягушек должно было оказать влияние на наши данные. Поэтому мы в дальнейшем производили анализ наших данных отдельно по месяцам. К сожалению, наш материал распределяется неравномерно в различные месяцы; в декабре — январе мы имели только 3 лягушки (№№ 1—3), в феврале — марте — 8 лягушек (№№ 4—11), и в марте — апреле — 7 (№№ 12—18). В соответствии с этим мы говорим о трех группах лягушек.

Анализ полученных данных

1. Газообмен

Среднее время наступления утомления у второй группы равно 1 минуте, в то время как у первой и третьей групп оно равно 2 мин.

Потребление кислорода в час в см^3 на 100 г веса тела при покое в декабре составляло 8,8, в январе 4,8, в феврале 6,1 в апреле — 13,6.

Таким образом, имеется связь между скоростью наступления утомления и высотой потребления O_2 при покое.

Среднее избыточное потребление O_2 после работы для лягушек первой группы равно 26 см^3 , для лягушек второй группы — $17,4 \text{ см}^3$ и для лягушек третьей группы — $24,9 \text{ см}^3$. При пересчете же на 100 г веса тела лягушки, для лягушек первой группы — $19,3 \text{ см}^3$, для лягу-

ТАБЛИЦА 1
Данные газообмена при прыгании лягушки до утомления

№№ лягушек	Дата опыта	Число опытов	Средняя длительность работы (в мин.)	Число прыжков	Вес тела (в г)	Покой		Избыточный		Спец. дыкат. коэф.ц.	Гликоген		Жир		Избыточный O ₂		Ликоген на 1 прыжок
						O ₂ /час	Дыхател. коэф.ц.	O ₂	CO ₂		На общий вес тела	На 100 г веса тела	На общий вес тела	На 100 г веса тела	На 1 прыжок	На 100 г веса тела	
1	5-8/XII	3	2	82	109	8,3	0,59	20,5	23,2	1,13	24,0	22,1	—	—	18,0	0,27	0,30
2	9-13/XII	4	1,9	60	136	13,5	0,61	27,2	24,1	0,89	19,7	14,5	5,6	4,1	20	0,45	0,32
3	11-15/I	4	2	40	135	7,2	0,55	27,3	27,9	1,02	22,5	16,7	4,7	3,5	20	0,70	0,56
4	14-17/II	4	1	39,5	95	5,3	0,91	17,8	17,1	0,96	7,4	7,8	6,0	6,3	19	0,46	0,19
5	15-19/II	4	1	34	76	6,4	0,80	23,1	18,9	0,79	19	25,0	5,9	7,7	30	0,66	0,56
6	20-23/II	4	1	39	138	6,2	0,74	20,4	26,1	1,19	21,4	15,5	1,6	1,16	15	0,55	0,55
7	20-23/II	4	1	29	72	4,9	0,77	19,4	16	0,82	11,8	16,4	4,8	6,7	26	0,66	0,41
8	26/II-2/III	4	1	35	148	5,6	0,75	16	16,7	1,04	12,4	8,4	2,8	1,9	11	0,47	0,35
9	26-28/II	3	1	34	99	7,3	0,68	17,1	16,6	0,97	15,2	15,3	2,1	2,1	17	0,52	0,45
10	3-5/III	3	1	33	91	5,6	0,61	12,6	14,3	1,14	15	16,5	—	—	14	0,35	0,45
11	5-9/III	4	1	34	1,04	4,7	0,79	13,2	16,0	1,21	13,4	12,8	1,0	0,96	13	0,39	0,39
12	13-15/III	3	2	55	128	11,9	0,85	27,4	27,8	1,01	24,2	18,9	6,7	5,2	21	0,49	0,44
13	21-23/III	3	2	55	102	10	0,85	25,5	28,2	1,1	31	30,4	—	—	25	0,38	0,56
14	19-21/III	3	2	60	152	12,5	0,71	24,4	31,3	1,28	29	19,1	—	—	16	0,40	0,48
15	3-7/IV	4	2	63	143	11,5	0,96	24,6	27,2	1,12	30	20,8	—	—	17	0,39	0,48
16	5-8/IV	4	2	67	68	10,1	0,87	23,9	25,9	1,09	29	42,6	—	—	35	0,33	0,43
17	8-11/IV	4	2	69	92	10,8	0,71	24,7	25,7	1,04	20,1	21,8	3,2	3,5	27	0,36	0,29
18	9-11/IV	3	2	48	64	13,7	0,96	23,7	26,8	1,13	28	44,4	—	—	37	0,71	0,53

шек второй группы — $18,1 \text{ см}^3$ и для лягушек третьей группы — $25,4 \text{ см}^3$. Разница в избыточном потреблении кислорода после работы обусловлена различной величиной произведенной работы, о которой нельзя судить по времени наступления утомления. Наиболее низкая величина избыточного потребления O_2 получена при наиболее коротких периодах утомления. При пересчете средних данных на один прыжок избыточное потребление O_2 для лягушек первой группы равно $0,47 \text{ см}^3$, для лягушек второй группы — $0,51 \text{ см}^3$, для лягушек третьей группы — $0,44 \text{ см}^3$. Потребление на единицу работы при наиболее коротком периоде наступления утомления — самое большое, хотя потребление при покое при этом наиболее низкое.

Колебание дыхательного коэффициента (Д. К.) при покое довольно значительно. Надо, однако, принять во внимание, что опыты поставлены на различных животных. Средний Д. К. для лягушек третьей группы — 0,84. Таким образом обмен веществ при покое в январе — апреле характеризуется нарастающей мобилизацией гликогена, зимой почти исключительно сжигается жир, причем, возможно даже происходит превращение жира в углевод (Д. К. ниже 0,71). Интересно, что специфический Д. К. при работе почти во всех случаях равен или больше единицы. Следовательно и зимой для работы происходит мобилизация гликогена, хотя при покое почти исключительно сжигается жир. Дыхательный коэффициент выше 1,0 указывает на то, что происходит даже избыточная мобилизация гликогена, так как наблюдается превращение углевода в жир. Избыточную мобилизацию углеводов у человека, после короткой напряженной работы наблюдали Lang и Ridout. У лягушек мы в среднем получили такие величины специфического Д. К.: у лягушек первой группы — 1,0, у лягушек второй группы — 1,02, у лягушек третьей группы — 1,1. Таким образом отмечается заметная тенденция к повышению мобилизации гликогена, начиная с середины марта.

При пересчете на сжигание гликогена и жира это соотношение становится еще более явственным. В среднем у лягушек первой группы потреблено $17,8 \text{ мг}$ гликогена, у лягушек второй группы — $14,8 \text{ мг}$ и у лягушек третьей группы — $28,3 \text{ мг}$ (на 100 г веса тела). Потребление жира дает обратное соотношение, а именно: лягушки первой группы в среднем — $2,5 \text{ мг}$, лягушки второй группы — $3,5 \text{ мг}$ и лягушки третьей группы — $1,2 \text{ мг}$ (на 100 г веса тела).

Таким образом, потребление углеводов максимально в опытах, произведенных после 15 марта, и при этом только в виде исключения наблюдалось сжигание жира.

II. Углеводный обмен

Мы определяли в 3 мышцах (mm. gastrocnemius, gluteus, quadriceps) содержание молочной кислоты и гликогена. В печени также определялось содержание гликогена. Соответствующие данные приведены в табл. 2. Как уже указывалось, опыты с химическим анализом производились через несколько дней после окончания опытов с газообменом. Однако, не все лягушки, на которых были поставлены опыты с газообменом, исследовались биохимически; с другой стороны, на некоторых лягушках были поставлены биохимические исследования без предварительных опытов с газообменом. Мы поэтому придаем значение только средним данным, а не результатам отдельных опытов.

Тотчас после наступления состояния утомления лягушек убивали и погружали мышцы и печень в жидкий воздух. Молочную кислоту определяли по методу Fürth—Charnas в модификации Lehnhartz, гликоген — по методу Pflüger.

По содержанию молочной кислоты исследованные 3 мышцы отличались незначительно. Так как нас интересует только общее количество молочной кислоты, в табл. 2 приведены средние данные о содержании молочной кислоты в исследованных мышцах. Далее мы пересчитали все данные на общий вес лягушки, при этом мы принимали, что мышцы составляют 50% веса лягушки. (Это несколько произвольно, но выводы наши не меняются, если даже принять во внимание возможность ошибки в 20%).

Содержание гликогена также приведено среднее для 3 мышц, и пересчитано на 100 г веса лягушки. При исследовании печени определялся и ее вес, так что в этом случае расчет общего количества гликогена точен (в противоположность данным относительно общего веса мышц и общего содержания в них гликогена). Эти данные также пересчитаны на 100 г веса лягушки.

В табл. 2 приведены результаты отдельных опытов при работе и покое в то же время года, но для разных лягушек.

ТАБЛИЦА 2

Углеводный обмен в мышцах при прыгании лягушки до утомления

Дата	№№ лягушек	Вес тела (в г)	Молочная кислота		Гликоген мышц		Гликоген печени			Вес печени		
			(в %)	На общий вес тела	(в %)	На 100 г веса тела (в мг)	(в %)	На общий вес печени	На 100 г веса тела	Действит.	На 100 г веса тела	
31/XII 4/I 8/I 17/I 20/II 26/II 9/III 10/III " " " "	Прыгание	3	115	0,231	134	0,202	101,0	—	—	—	—	—
		4	137	0,204	138	0,197	98,0	—	—	—	—	—
		5	115	0,246	142	0,218	109,0	—	—	—	—	—
		6	137	0,126	85	0,197	98,0	3,00	120	81	4,0	2,7
		11	76	—	—	119,0	59	—	—	—	—	—
		12	139	0,118	82	0,064	32,0	1,55	60	43	3,8	2,8
		13	71	0,138	50	0,200	100	2,2	60	83	2,7	3,8
		14	147	0,148	98	0,083	42,0	—	—	—	—	—
		15	98	0,216	108	0,123	61,0	1,6	46	46	2,8	2,8
		16	90	0,178	78	0,098	49	1,3	35	39	2,7	3,0
" "	17	102	0,169	86	0,190	95,0	2,26	67	67	3,0	3,0	
" "	18	152	0,244	185	0,282	141,0	2,4	108	62	4,5	2,6	
28/I 13/II	Покой	8	115	0,041	23	0,458	229,0	—	—	—	—	—
		9	115	0,080	46	0,423	212,0	3,0	105	90	3,5	3,0

Как видно из табл. 2, в наших опытах не наблюдалось значительного накопления молочной кислоты. Максимальное содержание — 0,246% значительно ниже максимальных количеств, получаемых в изолированных мышцах при утомлении. Таким образом, утомление нельзя свести на накопление молочной кислоты или же следует допустить, что живой организм сильнее реагирует на накопление молочной кислоты. В дальнейшем мы еще остановимся на этом вопросе.

Содержание гликогена в утомленных мышцах, правда, заметно снижено, однако, все же оно достаточно высоко, так что в данном случае нельзя считать истощение углеводов причиной утомления.

Мы этим не хотим опровергнуть противоположное предположение *Yokl* в отношении другого объекта (крысы) и при иной форме утомления при более длительной работе. По данным *Embden* и *Jost*, при длительной работе (электрическое раздражение) у лягушки содержание молочной кислоты в утомленной лапке такое же или даже ниже, чем на неутомленной стороне. Этим еще не опровергается высказанное в свое время *Meuerhof* и *Hill* мнение, что при очень короткой интенсивной работе накопление молочной кислоты является причиной утомления. *Hill*, *Long* и *Lupton* на основании своих расчетов пришли к заключению, что при короткой работе происходит такое же значительное накопление молочной кислоты, как в изолированной мышце лягушек (0,4%). Однако, правильность расчетов *Hill* и его сотрудников вызвала сомнение со стороны *Herxheimer*, а также одного из нас (Э. С.) и *Gollwitzer-Meier*. Приведенные здесь опыты также противоречат этим расчетам, поскольку при работе целого организма мы у лягушки (служившей объектом и у *Hill*) не обнаружили такого высокого содержания молочной кислоты.

Мы подошли к вопросу чрезвычайно существенному для нашей проблемы.

Как известно, *Hill* пытался отождествлять химикофизические процессы, происходящие при работе и утомлении человека, с процессами, установленными в изолированной мышце. Неоднократно одним из нас (Э. С.) высказывались возражения против такой попытки. Однако, эти возражения были преимущественно общего характера. Материал, имеющийся сейчас в нашем распоряжении, дает возможность конкретизировать наши возражения.

При изучении превращения углеводов в изолированной мышце установлено 2 наиболее существенных факта: 1) при работе происходит количественное превращение гликогена в молочную кислоту, 2) при ресинтезе молочной кислоты в гликоген $\frac{1}{4} - \frac{1}{3}$ устраненной молочной кислоты окисляется (оксидативный коэффициент *Meuerhof*). Так что прежде, чем поставить более детальное исследование, следует проверить, в какой мере эти основные процессы превращения углеводов имеют место в целом организме. Средние данные для всех опытов, приведенных в табл. 2, следующие: содержание гликогена во всех мышцах (общий вес мышц = 50% веса тела) и на 100 г веса лягушки: при покое = 220 мг, при работе = 83 мг, разность = 137 мг — распад гликогена при работе. Печень в среднем содержит при покое 2,9% гликогена, причем средний вес печени 3 г на 100 г веса лягушки, отсюда при покое содержание гликогена в печени 87 мг, при работе — 60 мг, разность — 27 мг. Общий распад гликогена в печени и мышцах составляет, таким образом, $137 + 27 = 164$ мг. Таким же образом произведен расчет образования молочной кислоты при работе.

Общее содержание молочной кислоты на 100 г веса лягушки: после работы — 89 мг, при покое — 25 мг, разность — 64 мг.

Из 164 мг разложенного гликогена, только 64 мг обнаружены в виде молочной кислоты.

Разница слишком значительна, чтобы ее можно было отнести за счет ошибки опыта или расчета. Даже если допустить, что мышцы составляют 100% общего веса лягушки, то и тогда количество образовавшейся молочной кислоты оказалось бы значительно ниже количества исчезнувшего гликогена. Ввиду того, что определение глико-

гена и молочной кислоты производилось одновременно и притом тотчас же после смерти животного, найденная нами значительная разница не может быть обусловлена какими-либо синтетическими процессами. Она также не может быть объяснена окислением молочной кислоты во время работы или переходом молочной кислоты в кровь, так как эти процессы у лягушки при наших условиях опыта не могут быть значительными. Таким образом, следует считать установленным, что в целом организме молочная кислота представляет только часть продуктов распада гликогена, и притом лишь незначительную часть. Возможно, что в целом организме промежуточные продукты гликогена и молочной кислоты — более стабильны или же, вообще, распад гликогена в целом организме качественно отличается от распада в изолированной мышце. Для выяснения того, какие продукты распада накапливаются наряду с молочной кислотой, нужны дальнейшие исследования. Во всяком случае установленное различие в превращении углеводов в целом организме и в изолированной мышце для нашей проблемы весьма существенно.

Из приведенных данных также вытекает, что установленный Meyerhof на изолированной мышце коэффициент окисления, как основной фактор при ресинтезе, нельзя прямо переносить на целый организм. Затруднение тут в том, что получаются два различных коэффициента в зависимости от того, берется ли отношение количества окисленного углевода к устраненной молочной кислоте или же к ресинтезированному гликогену. В первом случае получается окислительный коэффициент $\frac{64}{20,5} = 3,11$ (среднее из всех опытов, приведенных в табл. 2), т. е. близкий к средним данным, установленным Meyerhof. Однако, как уже указывалось, молочная кислота является только частью образующихся продуктов, и поэтому было бы произвольно относить количество окисленного гликогена только за счет нее. Несомненно более логично рассчитывать окислительный коэффициент для общего количества гликогена: тогда находим $164:20,5 = 8,0$. Устранение продуктов распада в целом организме, следовательно, происходит вдвое экономнее, чем в изолированной мышце.

В наших расчетах мы исходили из того, что распавшийся гликоген полностью восстанавливается во время реституции. В реституционном периоде мы ограничились только исследованием газообмена, не исследуя содержания гликогена у лягушки. Мы считали возможным не прибегать к таким исследованиям, так как, ведь, несомненно, ресинтез является только вопросом времени. Период в 2 часа повидимому вполне достаточен для реституции, так что цифра 20,5 вероятно близка к действительности. Даже, если принять несколько большее количество, то наше положение, что окислительный коэффициент не представляет единую величину и что при расчете на гликоген он выше, чем установлено для изолированных мышц, остается правильным.

Из наших опытов следует, что превращение углеводов в целом организме протекает иначе, чем в изолированной мышце. Дальнейшее выяснение этого вопроса должно пойти по пути исследования малоизвестных до настоящего времени процессов распада и ресинтеза гликогена в целом организме. Наши данные указывают, что в отношении превращения углеводов нельзя переносить процессы, установленные на изолированной мышце, на целый организм.

Необходимо проверить, протекают ли также и другие химические процессы тождественно в целом организме и в изолированной мышце.

III. Белковый обмен

Чтобы получить некоторое представление об изменении физико-химического состояния при утомлении, мы определяли растворимость белков по Denticke. По данным Denticke, в утомленных изолированных мышцах содержится меньше растворимых белков, чем в неутомленных.

При методе Denticke измельченные мышцы оставляют стоять в течение 12 часов в концентрированной фосфатной буферной смеси; фильтруют и в фильтрате определяют весь растворимый азот. После осаждения трихлоруксусной кислотой определяют остаточный азот и по разности судят о количестве азота растворимых белков. Кроме того определяют и общий азот и по разности между ним и растворимым азотом устанавливают содержание нерастворимого азота. Мы точно придерживались метода Denticke.

В табл. 3 приведены средние данные наших опытов.

ТАБЛИЦА 3

Влияние прыгания до утомления на белковый обмен лягушки

Мышцы	A	B	C	B — C	A — B	
	Общий N в мышцах	N растворим. белка + ост. азот	Остаточный азот	N растворим. белка	N нераствор. белка	
<i>m. gastrocnemius</i>	2.494(3)	1.171(6)	0.344(6)	0.827(6)	0.970(3)	После работы " "
<i>m. quadriceps</i>	2.577(3)	1.011(6)	0.790(6)	0.720(6)	1.526(3)	
<i>m. gluteus</i>	2.568(5)	1.266(6)	0.057(6)	0.869(6)	1.305(5)	
Среднее	2.570	1.135	0.336	0.799	1.414	"
<i>m. gastrocnemius</i>	—	1.075(2)	0.271	0.838	—	покой " "
<i>m. quadriceps</i>	2.288(3)	0.944(3)	0.245	0.700	1.285	
<i>m. gluteus</i>	—	1.003(3)	0.243	0.760	—	
Среднее	2.288	0.993	0.251	0.741	1.372	"
Корректированное среднее данных после работы	2.288	1.010	0.295	0.710	1.260	работа —
Изменение в %	—	+ 2.0	+ 17.5	— 4.2	— 8.15	

Общий азот при покое определяется в *m. quadriceps*, средние данные таким образом относятся к этой мышце. При выведении средних для общего азота и нерастворимого азота при работе главная часть опытов падает на *m. gluteus* (5 опытов, на двух других мышцах проведено только по 3 опыта).

Среднее содержание общего азота (графа А) в опытах с работой выше, чем при покое: это можно объяснить индивидуальными различиями; наши опыты были далеко не достаточно многочисленны, чтобы компенсировать эти различия. Мы внесли поэтому поправку, пересчитав все данные при работе, исходя из равенства количества общего азота при работе и покое (т. е. уменьшив на 8,9%).

Если сравнить данные при покое с коррегированными данными при работе, то получается уменьшение растворимого белка на 4,2%. Это приблизительно соответствует изменению, которое Denticke наблюдал после получасового раздражения изолированной мышцы.

В наших опытах сравнение затруднено тем, что мы должны были для покоя и работы пользоваться разными лягушками, в то время как Denticke сравнивал две аналогичные мышцы одной и той же лягушки.

Принимая во внимание большие индивидуальные колебания, следует указать, что найденные нами изменения хотя и лежат в пределах, установленных Denticke, недостаточно значительны, чтобы можно было с уверенностью утверждать, что растворимость белков при утомлении изменяется. Что касается остаточного азота, то тут установлено повышение его на 17,5%, т. е. такое повышение, которое уже нельзя отнести за счет индивидуальных различий. Уменьшение нерастворимого азота, таким образом, обусловлено преимущественно диффузией остаточного азота. В своих опытах Denticke на изолированных мышцах не наблюдал заметной разницы в содержании остаточного азота при утомлении и покое.

Таким образом и в отношении остаточного азота имеется значительное различие между изолированной мышцей и целым организмом. Мы еще не можем сказать, чем обусловлено повышение остаточного азота при утомлении. Следует иметь ввиду, что тут могут оказать влияние не только работа, но также и автолиз; правда, по данным Denticke, влияние автолиза незначительно. Абсолютное увеличение остаточного азота (0,044) более значительно, чем уменьшение растворимого белка (0,031), сумма же их (Б) изменяется лишь в пределах ошибки. Таким образом не исключена возможность, что при утомлении целого организма происходит распад белков, вследствие чего часть растворимого белка, имевшегося при покое, переходит в фракцию остаточного азота. Такой процесс указывал бы на более глубоко идущие изменения физико-химического состояния белков, чем установленные Denticke на изолированной мышце.

Многочисленные данные указывают на то, что кровоснабжение имеет решающее значение для всех процессов утомления. Как известно, нервные центры особенно чувствительны к недостатку кислорода (на это указывал еще Verworn).

При тяжелой работе недостаточность кровообращения является наиболее существенной причиной утомления. Недостаточность кровообращения может быть обусловлена разными причинами: например, изменением распределения крови вследствие периферического застоя крови (при некоторых типах статической работы), а также изменением двигательной силы сердца. При тяжелой физической работе последний фактор несомненно играет главную роль. Согласно расчетам Hill, Long и Lupton недостаточное снабжение сердца кислородом приводит к утомлению сердца, а, следовательно, и всего организма. Правда, речь идет не об экспериментальных данных, а о соображениях, базирующихся на расчетах. Эти расчеты же не совсем убедительны. Во всяком случае возможно, что напряженная механическая работа сердца может привести к состоянию утомления.

Напрашивается предположение, что причиной нарушения кровообращения при утомлении является также и изменение физико-химического состояния сердечной мышцы. Несмотря на важное значение, которое могли бы иметь такие данные для общей физиологии утомления и кровообращения, этот вопрос до последнего времени не исследовался.

Мы исследовали поэтому также содержание растворимого и остаточного белка в сердце по методу Denticke. Полученные нами данные будут изложены в нашем втором сообщении.

Пока же можно сказать, что утомление органов кровообращения при исследованном нами феномене имеет существенное значение в общих процессах утомления, так как изменения, найденные в сердечной мышце выше, чем в скелетных. Быструю потерю способности к прыжкам, вероятно, частично можно объяснить дисфункцией органов кровообращения. Быстрое утомление органов кровообращения, имеющее место при тяжелой работе, возможно, найдёт себе объяснение отчасти в данных наших исследований. Нужно, конечно, отметить, что полное перенесение наших данных на теплокровных невозможно. Мы поэтому намерены проверить свои данные и на теплокровных.

В ы в о д ы

1. Нами изучались комплексно при утомлении лягушек во время прыгания газообмен, содержание молочной кислоты и гликогена в мышцах quadriceps, gastrocnemius и gluteus, содержание гликогена в печени и азоторастворимых белков в скелетной и сердечной мышцах.

2. Утомление у лягушки наступает очень быстро, через 1—2 минуты. Это особенно наблюдается в периоде от февраля до середины марта, когда утомление в среднем наступает в течение 1 минуты.

3. Быстрая утомляемость в феврале до середины марта совпадает с большим потреблением кислорода при покое на единицу веса лягушки, с большей величиной сгорания жира и минимальным окислением углеводов. Величина потребления кислорода, пересчитанная на прыжок, при этом наибольшая.

4. В нашем случае утомление не объясняется ни накоплением молочной кислоты, ни уменьшением гликогена.

5. Обмен углеводов у лягушки значительно отличается от обмена углеводов в изолированной мышце. В целом организме молочная кислота составляет только часть распавшегося гликогена. Окислительный коэффициент, высчитанный по исчезнувшей молочной кислоте, равен 3,11, высчитанный же на ресинтез гликогена — равен 8,0. Таким образом исчезновение продуктов распада в целом организме является более экономным, чем в изолированной мышце.

6. Растворимость белков при утомлении уменьшается на 4,2%. Это отклонение лежит в пределах ошибки. Остаточный азот в условиях наших опытов после утомления повышается на 17,4%.

Поступило в редакцию
17 июня 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Э. Симонсон. Современное состояние проблемы утомления (печатается). — Denticke H. S. Zeit. 210, 97 (1932). — E. Simonson u. Hebestreit. Pfl. Arch. 225, 498, 1930. — Hill. The Revolut. in Muscle physiology — Physiol. Rev. 12, № 1, 1932. — Hansen. Arbeitsphysiol. B. 7, 291 (1933). — E. Simonson u. G. Sirkina. Arbeitsphys. B. 6, 528, 553, 562, (1933). — E. Simonson. Hand. d. norm. u. path. phys. B. XV. — Furusawa. Proc. roy. Soc. B. 98, 65 (1925). — Krogh. u. Lindhard. Biochemi c. J. 14, 290 (1916). — Joke Ernst Pflüg. Arch. 232, 268 (1933). — Embden u. Jost. H-S, 165, 224 (1927). — Hill, Long. u. Lupton. — Proc. Roy. Soc. Med. 96, 438 (1924). — Herxheimer u. Kost Z. Klin. Med. 110, 37, (1929). — Golwitzer-Meier u. Simonson: Klin. Woch. 1929, 1445.

EINIGE ANGABEN ZUR PHYSIOLOGIE DER ERMÜDUNG

L. Galperin, M. Okunj, E. Simonson und G. Sirkina

Zusammenfassung

1. Die Ermüdung am ganzen Frosch nach Sprungleistung wird mit komplexer Methode (Bestimmung des Gaswechsels des Milchsäure — und Glykogengehalts von *Musc. Quadriceps*, *Gastroknemius* und *Glutaeus*, des Leberglykogens, der Eiweisslöslichkeit von Skelettmuskel) untersucht.

2. Die Ermüdung tritt am ganzen Organismus auffallend rasch ein, nach 1—2 Minuten. Die rascheste Ermüdungszeit ist im Februar bis Mitte März mit 1 Minute durchschnittlicher Arbeitsdauer.

3. Die niedrigsten Ermüdungszeiten von Februar — Mitte März gehen mit dem höchsten Sauerstoffverbrauch bei Ruhe pro Gewichtseinheit Frosch, mit dem höchsten Wert der Fett — und dem niedrigste Wert der K. H. Verbrennung konform. Der Wert des Sauerstoffverbrauchs pro Sprung ist dabei am grössten.

4. Die Ermüdung kann in unserem Fall weder auf Milchsäureanhäufung noch auf Glykogenverarmung zurückgeführt werden.

5. Der K. H. — Umsatz ist am ganzen Frosch vom K. H. — Umsatz am isolierten Muskel in wesentlicher Beziehung verschieden. Am ganzen Organismus macht die Milchsäure nur einen Teil der Spaltprodukte des Glykogens aus, und zwar sogar nur den geringeren Teil. Der Oxydationsquotient, berechnet für die Beseitigung der Milchsäure, beträgt 3,11, dagegen berechnet für die Resynthese des Glykogens = 8,0. Die Beseitigung der Spaltprodukte am ganzen Organismus ist also viel ökonomischer als am isolierten Muskel.

6. Die Eiweisslöslichkeit ist nach der Ermüdung um 4,2% geringer; diese Abweichung liegt noch innerhalb der Fehlergrenzen. Der Rest — N ist bei der Extraktion nach Ermüdung um 17,4% erhöht.

7. Beim Herzen finden wir eine Erhöhung des löslichen Eiweiss — N um 200%. Der Befund erklärt das Versagen des Kreislaufs bei schwerer Arbeit und zeigt die zentrale Bedeutung des Kreislaufs im Gesamtkomplex der Ermüdung.

МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА АММИАКА В МЫШЦЕ ЛЯГУШКИ

Е. Я. Гейман

Из отдела сравнит. биохимии ВИЭМ, Ленинград (зав. отд. — проф. Ю. М. Гефтер)

Для определения количества аммиака в мышце употребляются обычно методы либо Embden (1, 2), либо Pagnas (3—5). Однако, при освоении их нам пришлось встретиться с рядом затруднений; применяемая нами и описываемая ниже методика представляет собой синтез обоих способов с некоторыми видоизменениями.

Принцип определения: 1. Обработка мышцы жидким воздухом по Embden. 2. Перегонка NH_3 в приборе Pagnas и Heller по Pagnas. 3. Титрование остатка кислоты щелочью по Embden.

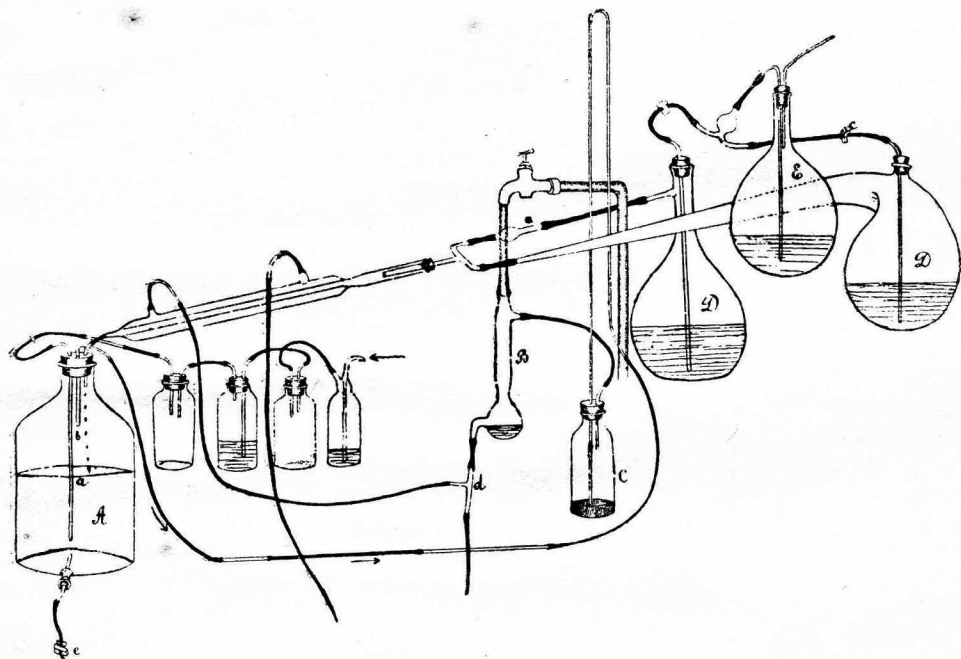
Помещение должно быть изолированным; на столах устанавливаются широкие сосуды с H_2SO_4 для улавливания NH_3 из воздуха. Вся вода — свежее перегонана из дистиллированной подкисленной и подкрашенной перманганатом воды и эвакуирована от CO_2 и NH_3 . Специальная установка позволяет одновременно перегонять и эвакуировать воду. Взятие воды из бутылки А производится путем выключения на несколько минут насоса и снятия зажима с трубки тубулуса (рис. 1). Через воду, поступающую из холодильника, непрерывно просасывается воздух, освобожденный в склянке с H_2SO_4 (I) от NH_3 и в склянке со щелочью (III), от CO_2 . Холодильник охлаждается водой, поступающей в него через тройник d из насоса В. Реакция воды нейтральна. Преимущества установки: 1) экономия времени, особенно при работе с двумя колбами или ретортами (рис. 1. Д.); 2) экономия воды — использование отработанной воды для холодильника; 3) удобство взятия воды. Приборы для отгонки NH_3 построены по типу Pagnas и Heller (3) позднейшей конструкции (4) со съёмными колбочками, предложенными для работы с мышцами¹ (5). Парообразователем служит литровая колба Вюрца (рис. 2). Трубка А, соединенная с отводом, погружена в батарейный стакан В с водой — стакан является водяным затвором. Через пробку колбы пропущены две трубки: одна — длинная, доходит до дна и служит манометром (а), другая (b) через трехходовый кран сообщается с самим прибором Pagnas. Другой ход крана соединен с воздухом через Вульфону склянку Д или промывалку с H_2SO_4 .

Чрезвычайно большое значение при работе с мышцами имеют размеры частей прибора Pagnas. Длина прибора от верхнего края расширения до дна колбочки — 30 см; длина насадки — 20 см. Насадка

¹ Желательно снабдить каждый прибор 2—3 пришлифованными колбочками.

² Следует проверить кварцевую трубку, так как некоторые трубки из плавящего кварца отдают щелочь.

отходит под прямым углом. Оба вздутия должны быть довольно значительны, лишь немного отставая от объема колбочки. Работа с меньшими приборами, вполне пригодными для определения NH_3 в крови, нежелательна из-за опасности засасывания обильно образующейся в мышечной каше пены. Прибор изготовлен из обычного стекла, колбочки желательнее — из молибденового. Иенская трубочка, через которую улавливаются пары, плотно приложена к кварцевой трубке 2—3 мм в диаметре, проходящей через холодильник на протяжении 25 см и далее в муфте Е (ниже пробки) еще на $9\frac{1}{3}$ —10 см² (общая длина кварцевой трубки около 50 см). Муфта Е имеет длину



D — парообразователи; *E* — колба для пополнения выкипающей в *D* воды; *C* — ртутный предохранитель; малые склянки (справа налево): *I* — склянка с серной кислотой; *III* — склянка со щелочью; *II* и *IV* — предохранители; *B* — водоструйный насос,

Рис. 1.

$19\frac{1}{2}$ —20 см и 20—22 мм просвета. Палочка в нижней ее пробке смазана вазелином и подвижна. В муфту вставляется приемник *F* — толстостенная круглодонная пробирка, градуированная на 10 см³, 10 см длины, 18—20 мм наружного и 16 мм внутреннего диаметра. Аппарат Рагна свободно подвешен, муфта укрепена на штативе. Все соединения прибора должны быть рассчитаны на работу в вакууме, т. е. тщательно пригнаны; резиновые трубки с относительно толстыми стенками, пробки резиновые же — новые, тщательно вымытые и прокипяченные. Боковой отросток муфты краном соединен с мощным масляным насосом, на пути включается манометр *g*. Водоструйные насосы оказались непригодными вследствие недостаточности и, главное, непостоянства разрежения. Для работы с симметричными мышцами в цепь должны быть включены одновременно 2 прибора. Схема включения такова (рис. 2): трубка от насоса соединена с манометром; последний при посредстве тройника *K* связан с кранами муфт обоих приборов. Где-либо на пути включен тройничок *J*, соединен-

ный через промывалку с серной кислотой (H) с воздухом. Регулируя выпуск воздуха в систему трубок зажимом Гофмана или краном можно, если нужно, умерить разрежение.

Реактивы

- 1) N/300 раствор NaOH
- 2) N/300 раствор H_2SO_4
- 3) Индикатор Tashiro: а) насыщенный метилрот в 50% спирту.
б) 0,025 г метиленблау в 100 см³ 50% спирта. Смешиваются 3 части а.

готовятся из очень чистых препаратов; титр устанавливается по индик. Tashiro— появление неменяющегося изумрудно-зеленого цвета.

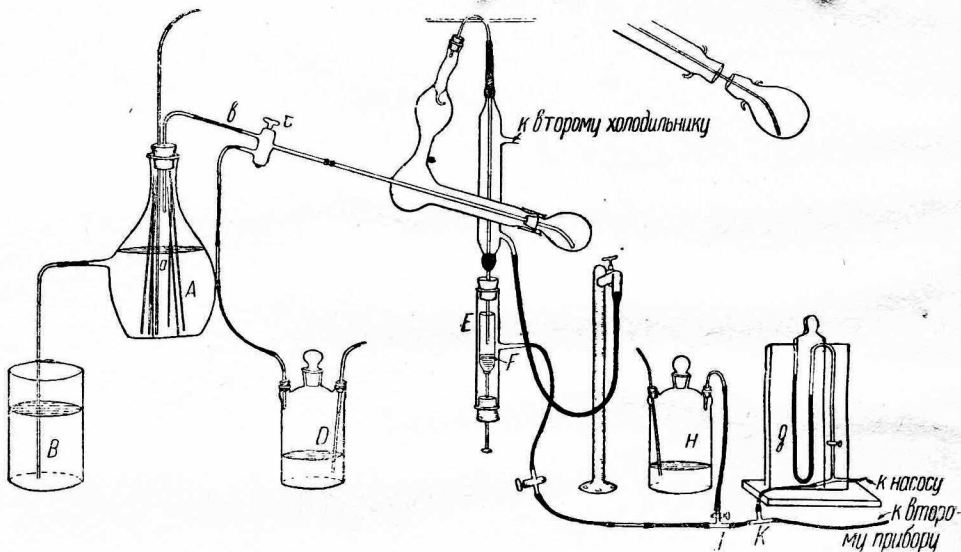


Рис. 2.

с 1 частью б. Индикатор созревает через 2—3 дня и сохраняется не меньше 1—2 месяцев.

4) Боратный раствор: насыщенный водный раствор буры (Kahlbaum) освобождается от следов NH_3 кипячением. Раствор буры по Рагнас задерживает ферментативное отщепление NH_3 , а в вакууме, при нагревании, вытесняет NH_3 из соединений.

5) Стандартный раствор $(NH_4)_2 SO_4$, содержащий 0,01 мг N— NH_3 в 1 см³.

6) Жидкий парафин.

Все реактивы должны быть очень чисты и обязательно приготовлены на эвакуированной и свежестиллированной воде. Реактивы 3, 4, 5, 6 хранятся под стеклянным колпаком, погруженным в H_2SO_4 .

Ход определения

Перед тем как приступить к определению NH_3 в мышце, необходимо убедиться в правильной работе прибора и в отсутствии как занесения NH_3 извне из воздуха и из реактивов, так и потерь его. Поэтому определению аммиака в мышце надо предпослать следующие опыты: 1) пропарку в вакууме пустого прибора с титрованием от-

гона, 2) „пустой“ опыт, т. е. проверку реактивов: в колбочку наливается 4 см³ буры и 1 см³ парафина и производится отгонка. (На связывание NH₃ в обоих этих опытах должно пойти не больше 0,03—0,05 см³ N/300 H₂SO₄) и 3) к буре и парафину добавляется 1 см³ стандартного раствора (NH₄)₂SO₄, т. е. 0,01 мг N-NH₃ (на связывание его должно пойти 0,21 см³ N/300 H₂SO₄). Техника пропарки ничем не отличается от описанной в дальнейшем изложении.

1. „Пустой“ опыт

Прибор собран, кран водопровода к холодильникам открыт, в парообразователях А кипит свежее-налитая, подкисленная фосфорной кислотой вода. В колбу опущены запаянные с одного конца капилляры. Масляный насос включен. Все краны приборов смазаны, закрыты. На дно муфт вставляются приемники с 1 см³ N/300 H₂SO₄. Открывается кран манометра, и в системе трубок устанавливается путем регулирования зажима давление в 4—6 мм ртутного столба. Осторожно открываются оба крана от муфт к насосу; проверяется вакуум.

Когда давление установилось на 5—7 мм, поднимают приемник F 1-го прибора до соприкосновения конца кварцевой трубки с жидкостью и осторожно впускают струю пара в колбочку; температура последней не должна превышать 25—30° на ощупь. То же делают со вторым прибором. Образующиеся пары увлекают с собой NH₃ в приемник F. Когда уровень жидкости здесь дойдет до 6 см³ — приемник спускают и дают стечь свободно из трубочки еще 1 см³ жидкости; закрывают кран к насосу, кран к пару и последний (С) поворачивают на соединение с воздухом. Воздух входит в прибор. Кран закрывают, извлекают приемник, прибавляют 0,3 см³ индикатора Tashiro и титруют N/300 NaOH. На связывание NH₃ из пустого прибора не должно уходить больше 0,03—0,05 см³ N/300 H₂SO₄.

2. Определение количества NH₃ в мышце

В запасные колбочки, или если их нет, то в те же, наливается 4 см³ буры. Колбочки погружаются на несколько секунд в жидкий воздух, закрываются пробками, обтираются и взвешиваются на аналитических весах.

Одним из обычных способов отпрепаровывают на льду симметричные *mm. gastrocnemii* лягушки, тщательно избегая травмирования мышцы, и обрабатывают их отдельно жидким воздухом по *Embden* и *Lawaszek*. Равномерно тонкий порошок никелированной ложечкой переносят во взвешенную колбочку в буре, закрывают и повторно взвешивают колбочку. Навеска мышцы (берется около 0,2 г) рассчитывается как разность между 2-м и 1-м взвешиваниями. В колбочку добавляется по 1 см³ парафина и они присоединяются к прибору, куда уже вставлены приемники. Далее следует уже описанная операция отгонки с той разницей, что приходится быть особенно осторожным при впускании пара, во избежание засасывания и перебрасывания в приемник обильно образующейся пены, а также перегрева жидкости в колбочке. Отгонка 6 см³ жидкости происходит обычно в 15—20 мин. Если все же идет сильное пенообразование, надо быстро спустить приемник и на несколько секунд закрыть оба крана — к насосу и парообразователю. Пена быстро спадает. В про-

цессе работы нежелательно снижать разрежение. Если это делается, то необходимо спустить приемник, чтобы конец кварцевой трубки не был погружен в жидкость, иначе неминуемо кислота засосется в трубку и дальше.

Титрование. Первоначальный тон пробы с индикатором фиолетовый.

Титрование каждой пробы продолжается до перехода в изумрудно-зеленый цвет яркого и неменяющегося оттенка. Контролем цвета служит пробирка с оттитрованным N/300 раствором щелочи, 1 см³ H₂SO₄, разведенным водой до объема в 7 см³.

Вслед за основной операцией следует контроль на полноту отгона NH₃; все остается на месте, только вставляется новый приемник с кислотой, и перегонка повторяется. В своих опытах мы ни разу не получили дополнительных количеств NH₃; если бы это случилось, то нужно было бы сложить количества связавшейся при основной и поверочной перегонке кислоты.

Время от времени путем введения в колбочку 1 см³ стандартного раствора (NH₄)₂SO₄, т. е. 0,01 мг N—NH₃, производится проверка точности методики и достаточности взятого количества буры для отгона всего аммиака.

На всю процедуру парного опыта уходит около 3 часов. Если в тот же день ставится 2-й парный опыт, то предварительная пропарка может быть опущена, поскольку прибор проверен последовательной пропаркой 1-го опыта на отсутствие аммиака.

Расчет производится на N-NH₃ в мг⁰/₀ мышечного вещества. 1 см³ N/300 раств. H₂SO₄ эквивалентен 1 см³ N/300 N, т. е. $\frac{14}{300} = 0,0466$ мг N. Отсюда количество азота аммиака в мышце в мг⁰/₀ (учтя поправку на „пустой“ опыт), равно $\frac{0,047 \cdot \text{количество связавшейся кислоты} \cdot 100}{\text{навеска мышцы}}$.

Пример — вес навески 0,1589, на титрование ушло 0,93, т. е. связалось 0,07 N/309 H₂SO₄.

$$\text{Количество N-NH}_3 = \frac{0,047 \cdot 0,07 \cdot 100}{0,1589} = 2,07 \text{ мг}^0/\text{0}$$

Промывка прибора. После работы колбочка снимается, аппарат Parnas разбирается с системой, основательно моется тонким ершиком в теплой мыльной воде и прополаскивается водопроводной и дистиллированной водой.

Наши исследования дают в 2 параллельных порциях мышечного порошка, полученного путем смешения из 3—4 мышц, отклонение до 1,7⁰/₀, в опытах над симметричными мышцами — до 4,83⁰/₀.

Поступило в редакцию
7 февраля 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Embden, Carstensen, Schumacher. Hoppe-Seyl. Z. 179, 1928.—
2. Гефтер Ю. М.—Лаборат. Практ. 1930.—
3. Parnas u. Heller. Bioch. Z. 152, 1924.—
4. Parnas u. Klisieski. Bioch. Z. 173, 1926.—
5. Parnas u. Mozolowski. Bioch. Z. 184. 1927.

ZUR METHODIK DER AMMONIAKBESTIMMUNG IN DER FROSCH-
MUSKULATUR

H. I. Heyman

Aus der Abteilung für vergleichende Biochemie des Instituts f. experim. Medizin der
USSR (Vorscht.—Prof. Dr. J. M. Heft er) Leningrad

Es wird eine Methodik zur Bestimmung des Muskelammoniaks in der Froschmuskulatur beschrieben. Als Grundlage der Methode dienen die einzelnen Momente der Methoden von Embden und Parnas: Verarbeitung des Muskels mit flüssiger Lüft, Destillation des Ammoniaks im Parnas'schen Apparat, azidimetrische Titrierung nach Embden. Einige Einzelheiten sind geändert. Es wird eine Vorrichtung für gleichzeitige Wasserdestillation und Evakuierung von CO_2 und NH_3 angeboten.

ВЛИЯНИЕ ПИЛОКАРПИНА НА СКОРОСТЬ СЕКРЕЦИИ ПОДЧЕ- ЛЮСТНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ N. CHOR- DAE TYMPANI

С. Д. Амром, Е. И. Бакин и А. И. Рапопорт

Из физиологической лаборатории 1-го Ленинградского медицинского института
(зав. — проф. П. С. Купалов)

Среди веществ, оказывающих влияние на секреторную функцию слюнных желез, физиологов издавна интересовал пилокарпин, вызывающий при достаточных дозах самостоятельное отделение слюны. Langley, изучая действие пилокарпина, находил, что через несколько минут после начала пилокарпиновой секреции раздражение хорды дает усиление тока слюны, однако, абсолютная скорость секреции меньше, нежели она была при раздражении хорды до инъекции пилокарпина. Когда секреция от пилокарпина уменьшается, раздражение хорды начинает давать нормальный эффект. Это уменьшение секреции при раздражении хорды яснее выступает при больших дозах пилокарпина. Gleu, работая на кураризированных собаках и вводя внутримышечно растворы азотнокислого пилокарпина в дозах от 5 до 10 мг, видел следующее. Иногда, хотя пилокарпиновая секреция бывает и обильной, раздражение хорды оказывается недействительным, иногда же наблюдается небольшое ускорение. Иная картина получается в самом начале после введения пилокарпина, когда пилокарпиновая секреция еще небольшая, здесь при раздражении нерва всегда имеется усиление секреции. Demoor показал, что подчелюстная железа, при замене нормального кровообращения пропусканием Локковского раствора, через $\frac{1}{2}$ —1 час уже не дает секреторного ответа на раздражение хорды. Если же кровообращение восстановлено, или если к пропускаемой через железу жидкости прибавлена кровь или сыворотка того же животного, то раздражение хорды начинает вызывать секрецию. На основании этого он заключает, что хорда действует лишь в присутствии какого-то вещества, находящегося в крови. Ввиду того, что железа, ирригуемая раствором Локка с прибавлением пилокарпина дает обильную секрецию, а без пилокарпина не реагирует на раздражение хорды, Demoor считает, что пилокарпиновая секреция не является настоящей секретцией. В лаборатории Hamburger'a было показано, что при пропускании через железу Рингеровского раствора секреция имеет место, если к раствору прибавляется небольшое количество слюны.

В 1932 г. появляется одновременно несколько работ, посвященных действию пилокарпина на слюнные железы. Интерес к слюнным железам и к веществам, влияющим на их деятельность, возрастает благодаря накоплению фактов, указывающих на существование гуморального механизма действия хорды на секрецию подчелюстной железы. Guinagaïs нашел, что если собрать у одной собаки слюну, выделившуюся под влиянием инъекции 0,01 г пилокарпина, и ввести ее в а. carotis другой собаки (после перевязки всех артериальных ветвей, кроме ветви, идущей к слюнной железе), то у последней наступает слюноотделение, длящееся около 15 минут и по ходу секреции похожее на пилокарпиновое. Таким образом и при пилокарпиновой секреции, так же как и при раздражении хорды, в слюну переходит какое-то вещество, которое будучи введено в кровь действует слюногонно. Эффект этот получается и через 5 месяцев после перерезки хорды и перерождения нервных волокон. На основании этого Guinagaïs делает заключение, что пилокарпин действует не только на нервные окончания, но и на железистые клетки.

Работы, выходящие из лаборатории проф. Бабкина, установили, что состав слюны при пилокарпиновой секреции отличается от хордальной слюны меньшим содержанием как органических веществ, так и минеральных (Вахтер).

Имея эти факты, нам представлялось интересным изучить влияние пилокарпина при помощи того метода, который применили в своей работе Купалов и Скипин. Они нашли очень правильную зависимость между скоростью секреции подчелюстной

слюнной железы и частотой ритма раздражения п. *chordae tympani* отдельными размыкательными ударами. Начиная от редких подпороговых ритмов, величина секреции в единицу времени правильно возрастает по кривой, имеющей форму гиперболы. Тот наибольший интервал между отдельными размыкательными ударами, при котором раздражение нерва еще продолжает давать секрецию, является, очевидно, показателем предела суммационной способности слюнной железы. При очень частых ритмах происходит уменьшение секреции.

Опыты производились нами на децеребрированных собаках после предварительного эфирно-хлороформного наркоза или с применением в качестве наркоза хлоралозы.

Отпрепаровывался проток подчелюстной слюнной железы. N. *chordae tympani* после предварительной перерезки п. *lingualis* укладывался в погруженные электроды. Канюля, введенная в Вартонов проток, соединялась со шкалой, каждое деление которой равнялось 0,004 см³ слюны. На кимографе записывалось время в секундах двойным отметчиком Дебрэ. Этим же отметчиком над линией времени отмечалось замыканием ключа продвижение жидкости по шкале на определенное число делений. На основании данных времени и количества слюны, выделенной в единицу времени, мы имели возможность строить кривые секреции. Раздражение нерва производилось размыкательными индукционными ударами с частотой от одного удара каждые 9 секунд, до 70 ударов в одну секунду. Таким образом интервалы между раздражениями равнялись соответственно 9 сек. и 0,014 сек. Сила тока оставалась постоянной во все время опыта и была немного выше пороговой величины для раздражения с ритмом около 5 раздражений в секунду. Блуждающий и симпатический нервы соответствующей стороны перерезались на шею.

После подготовки к опыту, приблизительно через час от производства децеребрации мы приступали к раздражению нерва электрическим током с различным ритмом. В большинстве случаев, чтобы не затягивать опыт, что могло бы повести к изменению возбудимости железы, мы испытывали лишь небольшое число различных ритмов. Характер кривой соотношения между скоростью секреции и ритмом раздражения достаточно установлен в работе Купалова и Скипина и подтвержден нами в первых опытах, поэтому мы в дальнейшем могли удовлетвориться нахождением лишь небольшого числа точек. После нескольких раздражений нерва и регистрации слюноотделения мы вводили внутривенно от 0,12 до 0,6 мг *pilocarpini hydrochlorici*, иногда повторно. При этих дозах у некоторых собак начиналось вскоре спонтанное отделение слюны, продолжавшееся 1—2 минуты, у других собак эти дозы не давали видимого эффекта. Через 3—5 минут после прекращения спонтанной секреции или после введения пилокарпина в том случае, если спонтанной секреции не было, мы испытывали снова раздражение нерва с теми же ритмами, как и до введения пилокарпина. Иногда при этом мы применяли и более редкие ритмы. В том случае, если раздражение производилось на фоне пилокарпиновой секреции, что было в двух опытах, при вычерчивании кривых за скорость секреции принималась та величина, которая получалась за вычетом средней скорости пилокарпиновой секреции к моменту раздражения.

Результаты опытов

Нами было поставлено 14 опытов. За исключением трех из них, которые оказались неудачными благодаря случайным причинам технического свойства, все остальные дали одинаковые результаты. Раздражение п. *chordae* после введения небольших доз пилокарпина вызывало увеличение скорости секреции, подтверждая данные Gleu. При очень частых ритмах раздражения в двух опытах мы имели увеличение той максимальной величины секреции, которая получалась при раздражении нерва до введения пилокарпина. В других опытах это выступало не отчетливо, а в двух опытах, при частых ритмах после пилокарпина, мы получали даже более низкие цифры после введения пилокарпина. Таким образом выводы L a n g l e u также имеют основания.

Мы считаем, что в отношении частых ритмов нельзя дать какого-либо определенного правила, так как здесь на величину секреции влияет несколько моментов: состояние органа, которое определяется несколькими факторами, затем количество введенного пилокарпина и наконец сила раздражающего тока. Мы не ставили себе задачей полное выяснение этого вопроса, так как он для нас не представлял принципиального интереса, и сосредоточили наше внимание на редких

ритмах раздражения и на сравнении кривой соотношения между интервалами и скоростью секреции в норме и после введения пилокарпина.

Опыты показывают, что после пилокарпина всегда имеется увеличение секреции, которое является результатом повышения суммационной способности слюнной железы. После введения пилокарпина в дозах, не дающих спонтанной секреции, начинают давать эффект и те редкие ритмы раздражения, которые до введения пилокарпина являлись недействующими. Кривые соотношения между величиной интервалов и скоростью секреции после пилокарпина сохраняют ту же форму, какую они имеют в норме.

Приводим протоколы нескольких опытов и соответствующие кривые.

Опыт 3. 18 июня 1932 г. Собака 13,7 кг весом. Хлоралоза 0,1 г на кг веса. Правая железа. Правый блуждающий и симпатический нервы перерезаны на шее. Расстояние между первичной и вторичной катушками $10\frac{1}{2}$ см.

Время	Интервалы между раздражениями в секундах	Латентный период в секундах	Скорость секреции в $мм^3$ в секунду
ч. м.			
12 23	0,77	3,6	5,85
12 30	0,37	6,0	9,70
12 38	0,77	4,6	5,82
12 45	3,00	34,0	0,57
1 00	1,50	23,0	1,83
1 06	0,77	8,0	5,03
1 12	6,00	—	0,00
1 15	Введено в бедреную вену 0,4 мг пилокарпина. Спонтанной секреции нет.		
1 20	0,77	3,3	13,30
1 28	1,50	8,2	7,12
1 35	3,00	12,2	3,31
1 44	6,00	44,0	1,10
2 02	Введено 0,4 мг пилокарпина. Через несколько секунд пилокарпиновая секреция со скоростью $1,15 мм^3$ в секунду.		
2 05	6,0	—	1,38 (за вычетом пилокарпин. секреции)
Перед раздражением пилокарпиновая секреция со скоростью $0,47 мм^3$ в секунду			
2 15	3,0	—	3,83 (за вычетом пилокарпин. секреции)
Перед раздражением пилокарпиновая секреция со скоростью $0,35 мм^3$ в секунду			
2 23	1,5	—	6,51 (за вычетом пилокарпин. секреции)
Спонтанной пилокарпиновой секреции нет			
2 33	0,77	3,6	10,02
2 43	3,00	—	4,23
2 53	6,00	—	0,00

Опыт 5. 28 июня 1932 г. Собака 23 кг. Хлоралоза—0,1 г на кг веса. Правая железа. Перерезка правого блуждающего и симпатического нервов. Расстояние между катушками 20 см.

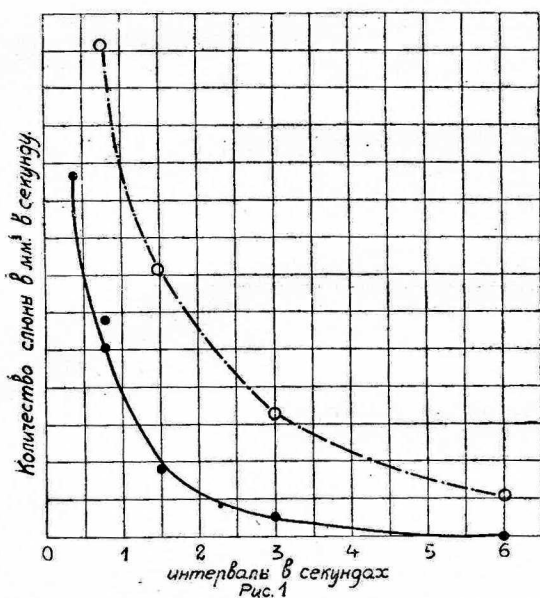
Время	Интервалы между раздражениями в секундах	Латентный период в секундах	Скорость секреции в $мм^3$ в секунду
ч. м.			
12 05	0,225	18,5	30,3
12 13	0,069	18,0	46,0
12 20	0,037	4,4	58,8
12 28	1,10	—	9,0
12 35	0,42	21,8	9,83
12 40	0,25	8,8	29,0
12 47	1,05	—	0,0
12 55	0,47	22,0	12,5
1 00	Введено в кровь 0,4 мг пилокарпина. Спонтанной секреции нет		
1 04	0,475	4,6	29,0
1 10	0,80	20,2	7,76
1 17	0,037	15,2	34,8
1 25	1,70	—	0,0
1 32	Введено в кровь 0,6 мг пилокарпина. Перед раздражением спонтанная секреция со скоростью 5,6 $мм^3$ в секунду		
1 36	0,185	—	56,0 (за вычетом пилокарпин. секреции)
Перед раздражением пилокарпиновая секреция со скоростью 3,2 $мм^3$ в секунду			
1 43	0,037	—	52,0 (за вычетом пилокарпин. секреции)
Перед раздражением пилокарпиновая секреция со скоростью 1,4 $мм^3$ в секунду			
1 50	0,037	—	44,5 (за вычетом пилокарпин. секреции)
Пилокарпиновой секреции нет			
2 00	1,0	120	0,28
2 08	2,0	150	0,16
2 17	0,037	—	32,30

Опыт 9. 16 июня 1933 г. Собака 18 кг. Децеребрация. Перерезка правого блуждающего и симпатического нервов. Правая железа. Расстояние катушек 20 см.

Время	Интервалы между раздражениями в секундах	Латентный период в секундах	Скорость секреции в $мм^3$ в секунду
ч. м.			
1 10	0,25	13	2,0
1 15	0,125	12	1,6
1 20	0,06	5	4,4
1 25	0,125	10	3,7
1 30	0,06	4	7,2
1 35	Введено внутривенно 0,25 мг пилокарпина. Небольшая спонтанная секреция, прекращающаяся через 2 минуты		
1 45	0,125	4	5,3
1 50	0,06	3	7,5
1 55	0,125	3	5,1
2 00	0,25	5	3,0
2 05	0,50	7	2,0
2 10	1,00	9	1,4
2 15	2,00	25	0,6

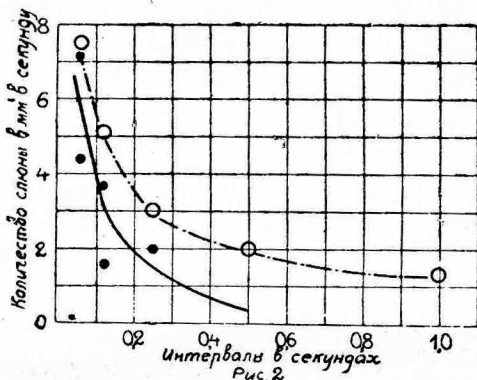
Опыт 11. 22 июня 1933 г. Собака 12,5 кг. Делеребрация. Правая железа. Перерезка правого блуждающего и симпатического нервов. Расстояние между катушками 24 см.

Время	Интервалы между раздражениями в секундах	Латентный период в секундах	Скорость секреции в $мм^3$ в секунду
ч. м.			
2 30	0,06	7	6,4
2 35	0,03	7	11,6
2 40	0,015	10	3,2
2 45	0,015	6	6,4
2 50	0,125	5	5,3
2 55	0,25	16	2,5
3 00	0,05	7	10,6
3 10	0,025	5	18,1
3 15	0,015	5	5,2
3 20	0,025	5	12,8
3 25	0,03	5	14,2
3 30	Введено внутривенно 0,26 мг пилокарпина. Небольшое спонтанное отделение слюны, прекратившееся через $2\frac{1}{2}$ минуты		
3 40	0,03	1	22,6
3 45	0,06	2	15,5
3 50	0,015	3	20,0
3 55	0,125	4	9,1
4 00	0,25	6	4,9
4 05	0,05	3	16,0
4 10	0,025	3	18,0
4 15	0,015	3	12,6
4 20	0,025	3	21,6



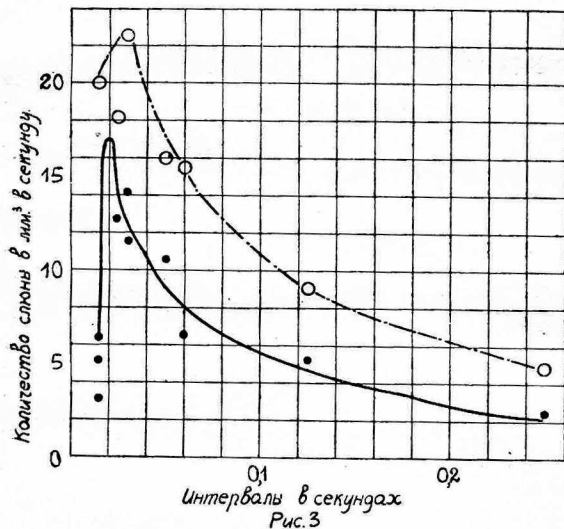
Опыт 3. По оси абсцисс интервалы между индукционными ударами в секундах. По оси ординат количество слюны в $мм^3$ в секунду. Сплошная линия — соотношение между величиной интервалов и скоростью секреции до введения пилокарпина, прерывистая линия — то же соотношение после введения пилокарпина.

Почти во всех опытах после введения пилокарпина мы имели вполне отчетливое увеличение количества выделяемой в единицу времени слюны при одном и том же ритме раздражения. Далее, железа после пилокарпина начинает давать секрецию и при тех редких ритмах, которые в норме не достаточны для получения секреторного эффекта. Неотчетливые результаты мы видели лишь при испытании очень частых ритмов. Здесь в некоторых случаях после пилокарпина имелось точно так же увеличение секреции, в других же случаях секреция уменьшалась, что может указывать на то, что эти ритмы становятся пессимальными. Форма кривой, дающей соотношение между величиной интервалов между отдельными раздражениями и скоростью секреции в единицу времени остается после пилокарпина той же, какой она была и до введения пилокарпина. Таким образом основной механизм секреции в отношении жидких составных частей слюны под влиянием пилокарпина не меняется. Слюнная железа становится лишь более отзывчивой к действующим на нее раздражениям, и ее суммационная способность возрастает.



Опыт 9. Обозначения как на рис. 1.

Известно, что состав слюны, сецернируемой на введение пилокарпина, отличается меньшим содержанием плотного остатка и органических веществ по сравнению со слюной, получаемой в ответ на раздражение хорды. Вахтер показал на собаках с постоянными фистулами подчелюстной слюнной железы, что на фоне пилокарпиновой секреции как еда мясосухарного порошка, так и инъекция холина сразу же ведут к резкому возрастанию содержания в слюне органических веществ. Поэтому он приписывает пилокарпину чисто „секреторное“ действие, в том смысле как этот термин был применен Heidenhain'ом, а холину — „трофическое“. Такое же трофическое влияние по Бабкину оказывает и парасимпатический нерв. Все это можно понимать так, что некоторые процессы в клетках, связанные с секрецией жидких составных частей слюны, протекают под влиянием пилокарпина быстрее, нежели при обычном нервном воздействии, процессы же, связанные с образованием органических веществ слюны,



Опыт 11. Обозначения как на рис. 1.

органических веществ. Поэтому он приписывает пилокарпину чисто „секреторное“ действие, в том смысле как этот термин был применен Heidenhain'ом, а холину — „трофическое“. Такое же трофическое влияние по Бабкину оказывает и парасимпатический нерв. Все это можно понимать так, что некоторые процессы в клетках, связанные с секрецией жидких составных частей слюны, протекают под влиянием пилокарпина быстрее, нежели при обычном нервном воздействии, процессы же, связанные с образованием органических веществ слюны,

задержаны в своей скорости. Это и обуславливает меньшее содержание органических и минеральных веществ в слюне, выделяемой на пилокарпин. Возможно также, что это зависит от различного действия пилокарпина, косвенного или прямого на различные секреторные клетки.

Вопрос о месте приложения действия пилокарпина остается неясным, несмотря на многочисленные работы. По данным Guimarães, пилокарпин ведет к образованию особого вещества, которое при больших дозах пилокарпина вызывает секрецию и переходит в сецернируемую слюну. При раздражении chordae точно так же происходит образование специфического вещества, которое переходит в слюну (Hamburger, Demoor, Guimarães) и в кровь (Babkin, Alley and Stavray, Beznák). Но где происходит образование этого особого возбуждающего секрецию вещества? Вырабатывается ли оно нервными окончаниями парасимпатического нерва, или быть может образование этого вещества происходит в самих секреторных клетках при их деятельности? Можно ли допустить, что концевые аппараты нервов, имеющие своим назначением лишь дать начало циклу функциональных изменений секреторных клеток, вырабатывают такое большое количество специфического возбуждающего вещества, что оно в избытке может переходить и в кровь и в слюну?

Как данные Guimarães, так и работа Stavray, показывают, что пилокарпин оказывает действие не на окончания парасимпатического нерва, но на более периферическую часть секреторного аппарата железы, на рецептивную субстанцию или даже на секреторные клетки. Таким образом то повышение секреции, которое мы находили после инъекции пилокарпина, и реагирование железы на более редкие ритмы раздражения есть результат повышения возбудимости и увеличения суммационной способности или рецептивной субстанции, или железистых клеток.

Авторы выражают благодарность проф. П. С. Купалову как за предложенную тему, так и за руководство работой.

Выводы

1. После инъекции собакам пилокарпина в дозах 0,12—0,6 мг раздражение хорды при одинаковой чистоте индукционных ударов дает более высокую секрецию, нежели без пилокарпина.

2. Возбудимость и суммационная способность секреторного прибора слюнной железы под влиянием пилокарпина возрастает, благодаря чему после инъекции пилокарпина секреция получается и при тех редких ритмах раздражения, которые до введения пилокарпина были недействительными.

Поступило в редакцию
11 февраля 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Babkin B. P. Trans. Roy. Soc. Canada v. 25, 205, 1931.—2. Babkin B. P. Canad. Med. Assoc. Journ. v. 25, 134, 1931.—3. Babkin B. P. Alley, A. and Stavray G. W. Trans. Roy. Soc. Canada, v. 89, 1932.—4. Baxter N. Arch. intern. de Pharm. et Therapie, v. 42, 411, 1932.—5. Beznák A. Pflug. Arch. v. 229, 719, 1932.—6. Demoor M. I. Arch. intern. de Physiol. t. 12, 52, 1912.—7. Guimarães A. C. R. Soc. Biol. t. 110, 1046, 1048, 1049, 1932.—8. Gley E. Arch. de Physiol. norm et path. t. I, 151, 1889.—9. Heidenhain R. Pflug. Arch. Bd. 17, 3, 1878.—10. Langley J. N. Journ. of Physiol. v. I, 339, 1878.—79.—11. Купалов и Скипин. Физиол. журнал СССР, т. 17, стр. 464, 1934 г.

THE INFLUENCE OF PILOCARPINE HYDROCHLORIDE ON THE RATE OF SECRETION OF THE SUBMAXILLARY GLAND UNDER STIMULATION OF THE N. CHORDA TYMPANI

S. D. Amrom, E. S. Bakin and A. I. Rappoport

From the Laboratory of Physiology of the 1-st Leningrad Medical Institute
(chief — Prof. P. S. Kupalov)

In dogs in acute experimentes the n. chorda tympani was stimulated with break induction shocks of different frequencies. Plotting the quantity of saliva secreted in the unit of time against the intervals between induction shocks in seconds it is possible to construct a curve, which gives the relation between the rate of secretion and the frequency of stimulation. This curve usually is quite smooth.

The authors found that after intravenous injection of pilocarpine hydrochloride in small doses (0,12—0,6 mg on kilo weight), which for the most part causes no spontaneous secretion of saliva, the rate of secretion at the same frequency of stimulation notably increases. After pilocarpine injection the flow of saliva appears on very slow rhythm of stimulation, which before pilocarpine was unefficient. That shows that pilocarpine increases the excitability of the secretory apparatus of the gland and raises the summation of single stimuli.



К ФИЗИОЛОГИИ И ФАРМАКОЛОГИИ ДВИЖЕНИЙ КИШКИ ПО ОПЫТАМ НА ХРОНИЧЕСКИ ОПЕРИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ

Н. А. Попов и И. Д. Христофоров

Из физиологического отдела Гос. института экспериментальной ветеринарии. Москва.

Операция, предложенная И. П. Павловым, с целью демонстрации движений кишки в условиях хронического опыта была использована Л. С. Гиршбергом (1) в лаборатории Л. А. Орбели для исследования двигательной функции кишки. Результаты были получены в высшей степени поучительные. Наблюдалась периодическая деятельность кишек, был установлен ритм сокращений, изучалось влияние еды, отравления атропином, адреналином и физостигмином на периодическую деятельность, механическую возбудимость и тонус мускулатуры кишечника и т. д.

Автор указывает на существенное расхождение его результатов с результатами других авторов, работавших на желудке, относительно частоты сокращений. Автор наблюдал в 10—20 раз большую частоту сокращений по сравнению с таковой, наблюдавшейся авторами, работавшими на желудке. Л. С. Гиршберг склонен объяснять это расхождение тем, что он наблюдал движение кишки простым глазом, не применяя какой-либо графической регистрации. Эта последняя, по его мнению, сама по себе деформирует или искажает движения, а истинный характер таковых лучше всего регистрируется простым глазом.

В настоящей работе сделана попытка воспользоваться той же методикой И. П. Павлова, которой пользовался Л. С. Гиршберг, с применением однако метода графической регистрации. Целью работы было освещение вопроса о влиянии морфия и некоторых слабительных на движения тонких кишек.

Методика

Под общим наркозом собаке производилась следующая операция.

Собака фиксировалась на левом боку и справа, отступя 4 см от средней линии, в области непосредственно зади ребер производился кожный разрез по кривой, круто вогнутой к спине. Лоскут кожи отсепаивался по возможности дальше к спине, и за ребрами, отступя несколько от области глубоких спинных мышц, производился разрез через все слои мышц правой боковой части брюшной стенки и париетальную брюшину.

Находилась и выводилась наружу петля тонкой кишки, непосредственно следовавшая за двенадцатиперстной. Подходящая к кишке брыжейка разделялась на две части и между ними производилось сшивание всех слоев мышц. Далее, кишечная петля обворачивалась кожей. Внутренние слои кожи сшивались друг с другом 1—2 швами. Кожный шов накладывался в виде буквы Т. Через некоторое время после снятия швов собака бралась для опыта. Животное ставилось в станок. На кожную складку, содержащую кишечную петлю, накладывался регистрирующий прибор, состоящий из двух лапок и находящегося между ними Мареевского барабанчика. При помощи

лапок прибор фиксировался на кожной складке. Кишечная петля оказывалась непосредственно около барабанчика. Движения петли передавались через посредство пелота барабанчика другому барабанчику, писчик которого записывал на кимографе кривую движений кишечной петли.

На рис. 1 изображен прибор для регистрации движений кишки. Видны две изогнутые лапки, охватывающие кишку. В прорезы лапок вставлены припаянные к М ареевскому барабанчику наклеен пелот, соприкасающийся с кишкой. Лапки прибора могут устанавливаться по-разному при помощи помещенного внизу шарнира.

Собаки кормились за 15—16 часов до опыта.

Результаты были получены следующие.

Прежде всего оказалось, что применявшийся нами способ регистрации не деформировал существенно движений. На приведенной в качестве примера кимограмме (рис. 2), мы видим довольно правильное чередование волн с ритмом, приближающимся к таковому же, наблюдавшемуся Л. С. Гиршбергом.¹ Однако волны, как правило, не являются строго одинаковыми. Почти всегда они группируются в небольшие периоды. На приведенной кимограмме видны 5 таких периодов. В других случаях такая группировка была выражена еще резче.

Далее в условиях нашего опыта мы также могли наблюдать и периодическую деятельность кишечника. Так, например, в опыте 19 ноября 1930 г. на фоне исходного покоя появились движения с характерной группировкой. Эти движения, длившиеся в общем 6 минут, сначала были слабее (рис. 3, I), затем усилились (рис. 3, II). После этого движения стали быстро уменьшаться и скоро исчезли совсем (рис. 3, III).

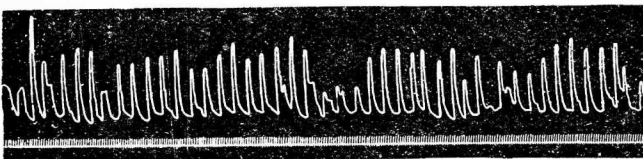


Рис. 2.

Нормальная кимограмма сокращений кишки. Внизу — время в секундах. Частота сокращений 9—10 в минуту. Волны кимограммы располагаются группами. Видно 5 групп.

нас скорее преобладали периоды движения, почему мы и наши дальнейшие эксперименты с дачей морфия и слабительных вели на фоне наличия движений.

¹ Допущение этого автора об одинаковости ритма желудка и кишек в значительной степени произвольно. Даже отдельные части желудка жвачных сокращаются с разным ритмом.

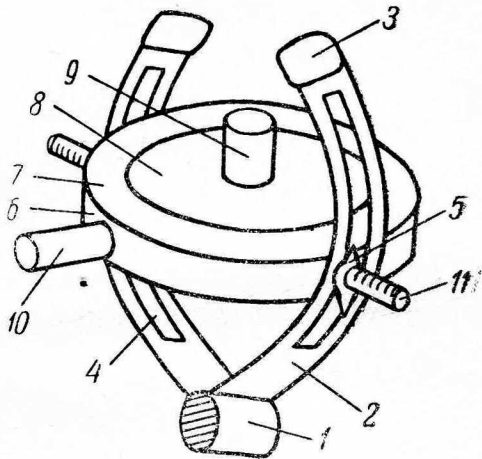


Рис. 1.

1 — шарнир, 2 — резиновый наконечник, 3 — лапка, 4 — прорез, 5 — гайка, 6 — барабанчик, 7 — резина, 8 — пластинка с пелотом (9), 10 — воздушная отводящая трубка, 11 — винт.

После 35-минутного перерыва движения возобновились (рис. 3, IV), затем снова исчезли на 4 минуты, снова возобновились и больше не исчезали до конца наблюдения.

Вообще же говоря, в условиях наших наблюдений у

Опыты с дачей морфия

Н. А. Попов и Н. Ф. Попов установили, что морфий останавливает движения сетки у овцы. Далее Н. А. Поповым и А. А. Кудрявцевым (2,4) было установлено, что раздражение обшитого кожей блуждающего нерва вызывает сокращение остановленной морфием сетки, что не

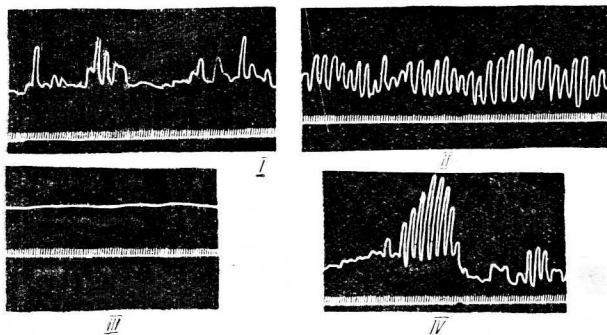


Рис. 3.

Кимограммы сокращений кишки. Периодика: I — начало активного периода, II — разгар активного периода, III — покой, IV — возобновление движений. Внизу — секунды.

проследить влияние морфия на движения кишки также в обстановке хронического опыта.

По установлении исходного фона собаке вводилось под кожу 1,0—6,0 см³ 2% раствора соляно-кислого морфия. Результаты получились следующие.

Опыт 3 декабря. На фоне наличия довольно правильных движений введение 1 см³ 2% морфия вызвало через 5½ минут учащение сокращений в 1,5 раза, затем небольшое ослабление и возвращение к исходному состоянию. Опыт длился 65 минут.

Опыт 2 декабря. На фоне движений кишки введено 2 см³ 2% морфия. Через 2½ минуты — заметно учащение сокращений; немного позднее — рвота. Затем движения стали несколько реже. Через 4 минуты после рвоты — второй приступ учащения движений; далее постепенное ослабление и наконец полное прекращение движений. После 5 минут почти полного покоя движения возобновились, но минут через 6 опять почти прекратились и в течение 30 минут появлялись лишь изредка, после чего возобновились и уже не исчезали. Длительность опыта — 85 минут.

Опыт 28 ноября. На фоне хорошо выраженных движений введение 5 см³ 2% морфия вызвало учащение сокращений в 1,5 раза (через 2 минуты); через 4 минуты появилась рвота, после чего движения быстро прекратились и отсутствовали в течение 3 минут; затем появились слабенькие движения, сменившиеся шестиминутным покоем и наконец возобновлением движений.

Опыт 25 ноября. На фоне хорошо выраженных движений введение 6 см³ 2% морфия вызвало длительное (около 4 минут) учащение сокращений с последующим ослаблением движений (16 минут) и полным прекращением движений (свыше часа),

что не оказывалось возможным после остановки движений сетки пилокарпином. Эксперименты велись в обстановке хронического опыта с применением просвечивания желудка рентгеном. Из указанных опытов вытекает, что морфий действует на движение желудка овцы через посредство головного мозга.

Исходя из этого, нам представлялось весьма существенным

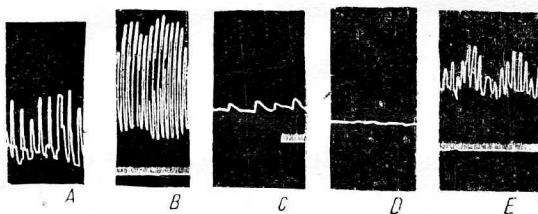


Рис. 4.

Действие морфия на движения кишки. Кимограммы движений кишки. А — до отравления, В — после отравления; первая фаза — учащение почти вдвое и усиление движений; С — вторая фаза — ослабление движений, D — вторая фаза — прекращение движений, E — восстановление движений. Внизу — секунды.

хотя отдельные движения изредка наблюдались. Далее в течение 15 минут отдельные движения стали появляться чаще и наконец движения возобновились и были прослежены еще на протяжении свыше часа.

Опыт 5 декабря. На фоне довольно правильных движений (рис. 4 а), вслед за введением 2 см³ 2⁰/₀ морфия через 3 минуты появилось резкое усиление и учащение движений (рис. 4 б), длившееся свыше 3 минут. Вслед за этим движения стали ослабевать, минут через 13 от начала отравления они стали совсем малыми (рис. 4 с) и еще через 8 минут совсем исчезли (рис. 4 д). Затем через несколько минут движения снова появились, снова исчезли и наконец восстановились приблизительно до исходного состояния (рис. 4 е). Длительность всего опыта после отравления 64 минуты.

Изложенное не оставляет у нас никаких сомнений в том, что морфий оказывает совершенно определенное действие на движения кишки.¹ Действие это разбивается на две фазы: краткую возбуждающую и длительную тормозную. При малых дозах выражена только возбуждающая фаза.

Опыты с дачей серноокислого магния

Соль вводилась в виде крепкого раствора через зонд в желудок. Результаты были следующие.

Опыт 8 декабря. На фоне движений средней интенсивности введено через зонд в желудок 25 г серноокислого магния. В течение первых 25—28 минут характер движений существенно не изменился, после чего в течение 7 минут было заметно усиление движений.

Опыт 9 декабря. На фоне движений средней интенсивности введено 25 г MgSO₄. Через несколько минут замечено ослабление и урежение, а минут через 40 учащение и усиление движений.

Опыт 16 декабря. На фоне редких, расположенных группами движений введение 20 г MgSO₄ вызвало учащение движений — особенно через 20—25 минут.

Опыт 17 декабря. На фоне движений обычной интенсивности вслед за введением 20 г MgSO₄ последовало резкое ослабление и урежение движений. Далее движения восстановились, а через 30 минут достигли большой интенсивности.

Таким образом опыты с серноокислым магнием не дали столь отчетливых результатов, как опыты с морфием. На фоне движений отмечалась тенденция к ослаблению таковых. Отмечалось также усиление движений через 30—40 минут после введения соли.

Опыты с другими веществами

Введение через зонд 20 г серноокислого натрия не оказывало ясного влияния на движения кишки, хотя в одном случае отмечалось усиление таковых непосредственно после введения соли. Опыты с введением через зонд в желудок 40—50 г касторового масла не дали определенных результатов. То же можно сказать об опытах с дачей каломеля. Все эти опыты продолжались по нескольку часов.

Подведем итоги всему вышеизложенному. Прежде всего придется признать, что введенная нами методика графической регистрации не искажает ритма сокращений, как это можно было бы думать, исходя из соображений, высказанных Л. С. Гиршбергом. Графически зарегистрированный нами ритм мало отличается от наблюдавшегося этим автором. Повидимому, наша методика регистрации если и нарушает несколько голодную периодику, то все же не в такой степени, чтобы таковая не могла быть зарегистрирована. Далее на основании наших регистраций мы должны признать, что нормальная кимограмма

¹ Однообразие результатов, сравнение с результатами опытов со слабительными и временные отношения исключают всякую возможность наложения голодной периодики на полученные нами картины движений.

движений кишки не состоит из ряда совершенно одинаковых волн. Почти во всех наших опытах волны располагались в виде чередующихся групп (рис. 1).

Опыты с дачей морфия не оставляют у нас никаких сомнений в том, что этот яд оказывал совершенно определенное влияние на движения кишки в условиях нашего эксперимента. Действие морфия двухфазное — сначала возбуждающее, потом тормозящее. Как понизить действие морфия? Из ряда соображений и между прочим по аналогии с результатами, полученными Н. А. Поповым и А. А. Кудрявцевым на овце (см. выше) и результатами полученными этими же авторами с действием морфия на сосудодвигательный, дыхательный и слюнный центры собаки, — мы склонны и в данном случае объяснить действие морфия его влиянием на центральные нервные аппараты. С этим согласуется факт урежения ритма сокращений под влиянием морфия, что по аналогии с опытами на желудке жвачных может говорить за центральное действие.

Опыты со слабительными носили ориентировочный характер. Серноокислый магний, повидимому в известной фазе своего действия, оказывает тормозящее действие на движение кишки. Что же касается других слабительных (каломель, касторовое масло, серноокислый натрий), то мы не обнаружили заметного действия таковых на движения кишки в условиях нашего опыта.

В заключение мы не можем не признать, что комбинация Павловской методики выведения кишки под кожу с предлагаемой нами методикой графической регистрации может помочь освещению целого ряда вопросов, связанных с функционированием кишечника.

Выводы

1. Предлагаемый нами метод графической регистрации движений выведенной под кожу кишки не искажает таковых и дает результаты, подобные таковым же, получаемым при наблюдении простым глазом.
2. Кимограмма движений кишки состоит из ряда волн, обычно располагающихся группами. Ритм сокращений кишки колеблется обычно между 10—20 в минуту.
3. Введение морфия под кожу вызывает сначала учащение и усиление движений кишки, а затем резкое ослабление и даже полное прекращение таковых.
4. Дача 20—25 г серноокислого магния вызывала некоторое ослабление и последующее усиление движений кишки.
5. Наши опыты с дачей серноокислого натрия, каломеля и касторового масла не обнаружили заметного влияния этих слабительных на движения кишки.

Поступило в редакцию
25 декабря 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. С. Гиршберг. Русский Физиол. Журн. т. 6. в. 6. 1927. — 2. Н. Роров А. Kudrjawzew, W. Krasousky. Arch. f. Tierernähr. Bd. 9. N. 2. 1933. — 3. Н. А. Попов и Н. Ф. Попов Тр. Гос. Инст. Эксп. Вет. VII. 2. 1931. — 4. Н. А. Попов и А. А. Кудрявцев. Тр. Гос. Инст. Эксп. Вет. VII. 2. 1931. Сборн. „К физиол. овцы“ 1932. — 5. Н. А. Попов и А. А. Кудрявцев. Тр. Гос. Инст. Эксп. Вет. VII. 2. 1931.

ZUR PHYSIOLOGIE UND PHARMAKOLOGIE DER DARMBEWEGUNG
NACH VERSUCHEN AN CHRONISCH OPERIERTEN TIERENVon *N. A. Popow* und *I. D. Christophorow*

Aus der Physiologischen Abteilung des Staatlichen Instituts für Experimentelle Tierheilkunde

1. Die von uns vorgeschlagene Methode der graphischen Registrierung der Bewegungen des unter die Haut ausgeleiteten Darms veranstaltet nicht diese Bewegungen und ergibt Resultate, welche den bei der Beobachtung mit unbewaffnetem Auge erhaltenen ähnlich sind.

2. Das Kymogramm der Bewegungen besteht aus einer Reihe von Wellen, welche sich gewöhnlich in Gruppen anordnen. Der Kontraktionsrhythmus des Darms schwankt gewöhnlich zwischen 10—20 in einer Minute.

3. Die Einführung von Morphium unter die Haut ruft zuerst eine Beschleunigung und Verstärkung der Darmbewegungen hervor, nachher aber eine scharfe Abschwächung und sogar das vollständige Aufhören derselben.

4. Die Verabreichung von 20—25 G. von schwefel-saurem Magnium bewirkte eine gewisse Abschwächung und ferner eine Verstärkung der Darmbewegungen.

5. Unsere Versuche mit der Verabreichung von schwefel-saurem Natrium, Calomel und Oleum Ricini ergaben keine merkliche Wirkung dieser Abführmittel auf die Bewegungen des Darms.

К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ СНОТВОРНЫХ НА КИШЕЧНУЮ СЕКРЕЦИЮ¹

М. М. Горбунова-Николаева

Из Отд. фармакологии ВИЭМ—Ленинград. (Зав. отд. — проф. В. В. Савич)

Давно уже известен факт угнетения мочеотделения под влиянием некоторых снотворных. Данные Ріск'а и его сотрудников показали, что различные снотворные и наркотики не одинаковым образом действуют на диурез. Вещества, отнесенные Ріск'ом в первую группу, действующие преимущественно на кору мозга (*Grosshirnhypnotica*), как например алкоголь, хлорал-гидрат, амиленгидрат, хлоралоза относительно мало влияют на водный диурез собаки; угнетение мочеотделения под влиянием этих веществ может проявиться лишь при применении больших доз, действующих уже не только на кору мозга, но и на глубже лежащие вегетативные центры. Вещества же второй группы по Ріск'у, как например люминал, сандоптал, хлорэтон, соли магния, точкой приложения действия которых являются вегетативные центры, расположенные в среднем мозгу (*Hirnstammhypnotica*), проявляют уже резкое угнетающее действие на диурез собаки. Особенно подробно действие снотворных на диурез было за последние годы изучено Вонстапп, который в основном подтвердил данные Ріск'а.

При изучении влияния некоторых алкалоидов опия на кишечную секрецию нам пришлось столкнуться с тем фактом, что морфий, антидиуретическое действие которого установлено уже совершенно определенно (Вонстапп, Сперанская-Степанова и др.), проявил резкое угнетающее действие и на сокоотделение из изолированной кишечной петли, причем это действие проявляется и при очень малых дозах, не сказывающихся еще на общем состоянии собаки. Это заставило нас обратиться к другим веществам, угнетающим образом действующим на нервную систему, с целью проследить их влияние на кишечную секрецию. Из наркотических жирного ряда нами были изучены алкоголь, хлорал-гидрат и хлоралоза. Кроме того было исследовано влияние сернокислой соли магния, которая в последние годы была предложена как наркотическое средство.

Методика

Опыты были поставлены на собаках, оперированных по способу Thiry Vella, а именно с изолированной кишечной петлей. Как и при изучении действия морфия, нами была использована для контрольных опытов каломельная проба, предложенная В. В. Савичем. Она основана на том, что при местном орошении изолированной кишечной петли каломельной болтушкой наблюдается сильнейшая гиперсекреция, длящаяся около двух часов, после чего на третьем часу секреция возвращается к норме. Каломельная

¹ Доложено на 7-й научной конференции Отд. фармакологии ВИЭМ 5/V 1934 г.

проба оказалась чрезвычайно удобной при изучении веществ, угнетающим образом действующих на кишечную секрецию. Применение в этих случаях простого механического раздражения резиновой трубочкой дает настолько незначительный и непостоянный секреторный эффект, что говорить об уменьшении его под влиянием угнетающих средств весьма затруднительно. Сила угнетающего действия какого-нибудь вещества видна из сопоставления опытов, где вводилось это вещество, с опытами, где применялось лишь каломельное орошение (контрольные опыты).

Методика опыта была следующая: в головной конец изолированной кишечной петли вставлялась снабженная отверстиями резиновая трубка (дренаж), соединенная в свою очередь со стеклянной. По этой трубке сок стекает в подвешенный градуированный цилиндр. Показания цилиндра отмечались каждые 15 минут. Количество сока за первый час и являлось нормой, с которой сравнивались последующие часовые порции. Контрольный опыт с каломелем заключался в следующем: в кишку вводился дренаж, и сок собирался в течение часа, затем слизистая изолированной кишечной петли орошалась в течение 10 минут болтушкой из 0,3 г каломеля и 5 см³ физиологического раствора и отмывалась наконец теплым физиологическим раствором. Затем сок собирался в течение 3 часов.

Исследуемые вещества вводились обычно за 30-60 минут до орошения каломелем. Алкоголь, хлорал-гидрат и хлоралоза вводились *per rectum*, серноокислый магний — под кожу.

Алкоголь

Алкоголь мы вводили в виде клизмы в 100 см³ воды за 30 минут до орошения каломелем. Были испытаны дозы в 10 и 15 см³ чистого спирта. Доза в 10 см³ заметного влияния на поведение собаки не оказывала. Равным образом она почти не сказывалась на секреции кишки. Доза в 15 см³ вызывала уже сонливость собаки. Параллельно с этим наблюдалось и действие на кишечную секрецию. Доза в 15 см³ давала угнетение секреции, хотя и кратковременное, длящееся всего лишь час. В течение же второго часа секреция вновь возрастала и не отличалась от секреции за этот час в контрольных опытах. Это совпадало с переходом собаки из сонливого состояния в бодрствующее.

Хлорал-гидрат

Хлорал-гидрат мы обычно вводили за час до орошения каломелем; были испытаны дозы в 0,25 и 0,3 г на 1 кг веса. Применявшиеся дозы оказывали свое действие на центральную нервную систему (собака засыпала, повиснув в лямках). Секреция от механического раздражения трубочкой совсем почти не менялась после введения хлорал-гидрата; после же орошения каломельной болтушкой наблюдалось некоторое угнетение секреции; однако за второй час количество сока вновь достигало контрольных цифр, что, как и в опытах со спиртом, совпадало с более бодрым состоянием собаки.

Хлоралоза

При введении хлоралозы в количестве 0,1—0,2 г на 1 кг веса нам ни разу не удалось наблюдать угнетения кишечной секреции. Вполне возможно, что применявшаяся доза была не достаточна, так как на поведении собаки она сказывалась очень мало. Однако, если рассмотреть опыты Вонсманп'а, изучавшего влияние снотворных на диурез, то можно видеть, что применения хлоралозу даже в таких дозах, которые вызывали глубокий сон собаки, он также не видел никакого влияния на диурез, в то время как большинство других снотворных в аналогичных дозах обнаруживали отчетливое антидиуретическое действие. Следовательно в отношении действия на диурез

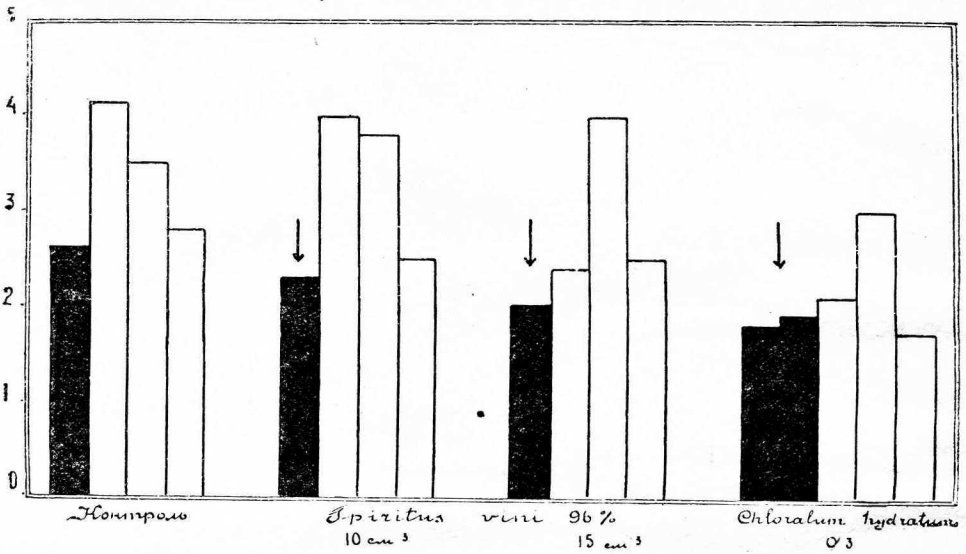


Рис. 1. Влияние алкоголя и хлорал-гидрата на кишечную секрецию (цифры на ординате указывают количество кишечного сока в $см^3$). Черные столбики — часовые порции сока до орошения каломелем, белые — после него. Стрелками указано время введения *per cluam* ядов.

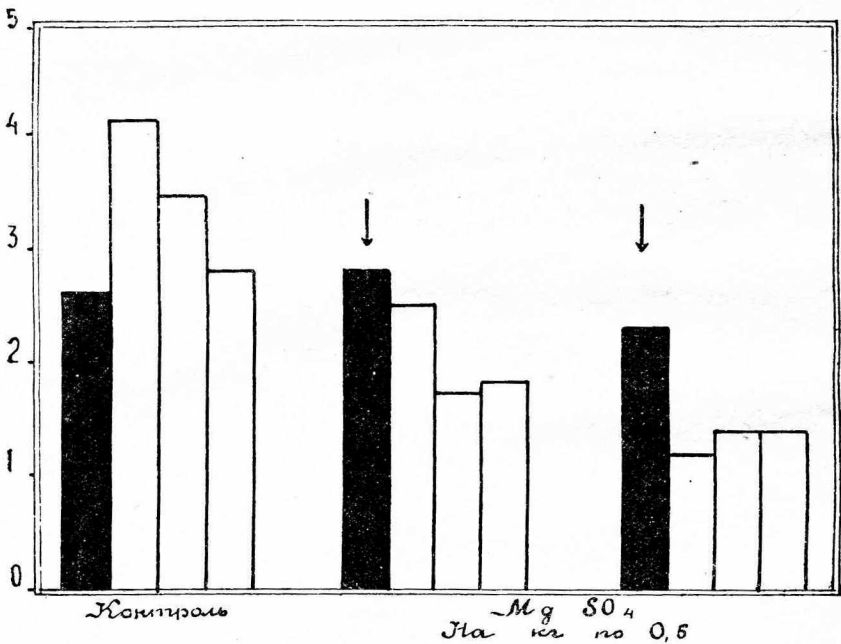


Рис. 2. Влияние сернистого магния на кишечную секрецию (цифры на ординате указывают количество кишечного сока в $см^3$). Черные столбики — часовые порции сока до орошения каломелем, белые — после него. Стрелками указано время введения под кожу магния.

и кишечную секрецию хлоралоза занимает особое положение среди других снотворных.

Сернокислый магний

Кроме веществ жирного ряда был испытан еще сернокислый магний. Опытами Е. Н. Сперанской-Степановой установлено, что это вещество в дозах, превышающих 0,4 г, проявляет отчетливое антидиуретическое действие. Мы начали с доз в 0,1 г на 1 кг веса. Оказалось, что только начиная с дозы в 0,3 г на 1 кг веса начинает проявляться угнетающее действие на кишечную секрецию. Эти дозы вызывают резкое угнетение центральной нервной системы. Через полчаса после введения появляется сонливость собаки, постепенно переходящая в глубокий сон. Угнетение сокоотделения из изолированной кишечной петли под влиянием сернокислого магния выражено настолько резко, что его можно было наблюдать даже при простом механическом раздражении трубкой. Орошение каломельной болтушкой вообще не давало своего сокогонного эффекта после введения сернокислого магния в дозах, превышающих 0,3 г на 1 кг веса. Таким образом сернокислый магний оказывает резкое угнетающее действие на кишечную секрецию.

Обсуждение результатов

Полученные данные дают нам некоторые нити к выяснению вопроса о механизме каломельной гиперсекреции. Мы можем сделать вывод, что кишечная секреция (каломельная) зависит от состояния центральной нервной системы. Раздражение слизистой оболочки изолированной кишечной петли каломельной болтушкой достигает центральной нервной системы и в случае ее угнетения не дает проявиться нервно-гуморальному механизму, благодаря которому усиливается кишечная секреция. Если бы это было одно только местное действие, то угнетение центральной нервной системы снотворными не вызывало бы изменения секреции. Следовательно передатчиком действия на кишечник является центральная нервная система. Но каким образом осуществляется эта связь, сказать пока трудно. Утверждать, что она осуществляется исключительно нервными путями, мы не можем. Ведь, по данным школы проф. Л. А. Орбели, так называемая рефлекторная анурия может проявляться в случае вполне денервированной почки. В случае перерезки спинного мозга на границе между шейной и торакальной частями рефлекторную анурию можно было наблюдать при раздражении передней конечности животного. Высказывается предположение, что значительная роль в происхождении этой анурии принадлежит гипофизарному аппарату. Возможно, что и в случае каломельной гиперсекреции раздражение аферентных нервов каломельной болтушкой может вызвать усиленную работу эндокринных желез, в свою очередь влияющих на секрецию пищеварительных желез. Этот вопрос подлежит еще дальнейшему углублению.

Рассматривая полученные результаты с точки зрения Ріск'а мы видим совпадение с его данными и с данными Волсманп'а, по крайней мере в отношении тех веществ, которые нам пришлось исследовать. Спирт, хлорал-гидрат, хлоралоза, принадлежащие к I группе по Ріск'у, слабо влияющие на диурез собаки, и в отношении кишечной секреции проявили себя аналогичным образом. Они или совсем не влияли на кишечную секрецию (хлоралоза) или давали незначи-

тельное угнетение лишь при увеличении дозы (спирт, хлорал-гидрат). Сернистый магний, отнесенный Рісk'ом во II группу, оказал наоборот чрезвычайно резкое угнетающее действие на кишечную секрецию. Расхождение получается только в отношении доз. Угнетение кишечной секреции получается лишь при таких дозах сернистого магния, которые уже резко сказываются на поведении животного. Между тем по Рісk'у вещества II группы оказывают резкое, угнетающее действие на диурез уже в небольших дозах, совсем не влияющих на поведение собаки. Интересно продолжить эти исследования и по отношению к другим снотворным с целью выяснения их распределения по группам Рісk'a.

Выводы

1. Алкоголь и хлорал-гидрат в дозах, сказывающихся на общем поведении собаки, уменьшают сокогонное действие каломеля, причем это уменьшение кишечной секреции кратковременно и длится всего лишь 1 час, после чего секреция возвращается к норме.

2. В дозах, не сказывающихся на поведении собаки, алкоголь и хлорал-гидрат не вызывают уменьшения сокогонного действия каломеля.

3. В применявшихся дозах хлоралоза не оказывала влияния на сокогонное действие каломеля.

4. Сернистый магний вызывает резкое угнетение кишечной секреции лишь при дозах, дающих резкое угнетение центральной нервной системы.

5. Увеличение кишечной секреции от каломеля обязано не только местному его действию на стенку изолированной кишечной петли, но осуществляется и через центральную нервную систему (нервногуморальным путем).

Поступило в редакцию
13 февраля 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вонсманн. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1931. Bd. 156 и 161; 1932 Bd. 165, 1933; Bd. 172.— 2. Н. П. Говоров и В. В. Савич. Физиологич. журнал СССР, 1934, т. XVII, вып. 6.— 3. М. М. Горбунова-Николаева. Архив биологич. наук, 1933, т. 33.— 4. Molitor u. Pick. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1925, Bd. 107 и Biochem. Zschr, 1927, Bd. 186.— 5. Pick. Wien. Klin. Woch., Bd. 40.— 6. В. В. Савич. Отделение кишечного сока. Дисс. СПб. 1904.— 7. Е. Н. Сперанская-Степанова. Zschr. f. d. ges. exp. Med., 1933, Bd. 88.

ZUR FRAGE ÜBER DIE WIRKUNG VON NARCOTICA AUF DIE DARMSEKRETION

Von *M. M. Gorbunowa-Nikolajewa*

Aus der pharmakologischen Abteilung des Instituts der USSR für experimentelle Medizin, Leningrad (Vorstand der Abteilung — Prof. W. W. Sawitsch)

Es wurde die Wirkung von Alkohol, Chloral-Hydrat, Chloralose und Magnium auf die Darmsekretion untersucht. Die Versuche wurden an Hunden mit nach Thiry-Vella ausgeleiteter Darmschlinge angestellt. Für Kontrollversuche wurde die Hypersekretion der Darmschlinge nach deren Irrigation mit Calomelsuspension ausgenutzt. Alkohol, Chloral-Hyd

rat und Chloralose wurden per rectum, schwefelsaures Magnium — unter die Haut eingeführt. Alkohol ($96^{\circ},15\text{ cm}^3$ pro 1 Tier) und Chloral-Hydrat (0,3 pro 1 kgr. Körpergewicht), in Dosen, welche auf das Verhalten des Hundes einwirken, verringerten in unbedeutendem Masse die Wirkung von Calomel im Laufe der ersten Stunde, worauf die Sekretion zur Norm zurückkehrte. In kleineren Dosen wirkten sie auf die Sekretion nicht ein. In den verwendeten Dosen (0,1—0,2 pro 1 kg Körpergewicht) beeinflusste die Chloralose nicht die safttreibende Wirkung von Calomel. Das schwefelsaure Magnium in einer Dosis von 0,3 pro 1 kg. Körpergewicht und mehr, ergab eine stark ausgesprochene Erhöhung der Saftabsonderung.

Der Verfasser kommt zur Schlussfolgerung, dass die Verstärkung der Darmsekretion nach der Irrigation des Darms mit Calomelsuspension nicht nur durch die lokale Wirkung von Calomel auf die Wandung der isolierten Darmschlinge bedingt wird, sondern dass sie auch durch das Zentralnervensystem (auf nervös-humoralem Wege) zustande gebracht wird.

МАТЕРИАЛЫ К ВОПРОСУ О ПРИРОДЕ УРЕАЗЫ

VI сообщение. Об олигодинамическом влиянии железа и его окислов на уреазу

А. А. Рухельман

(Одесса)

В наших исследованиях относительно природы уреазы (1) мы вводили в систему мочевины-уреазы активаторы или парализаторы в виде растворимых солей.

Однако, начиная с 5-го сообщения (2) мы решили ввести в систему фермент-субстрат в качестве активатора или парализатора порошкообразные металлы или их оксиды, причем эти вещества должны быть практически нерастворимы и в воде и в реактивной смеси.

Ряд наблюдений над влиянием некоторых тяжелых металлов 1-й группы на систему уреазы-мочевина позволил нам сделать предварительные выводы о наблюдаемых взаимодействиях; для возможного углубления вопроса мы продолжили наши исследования в этом направлении.

Исследования олигодинамического действия металлов на ферменты, в частности на уреазу, были проведены и ранее, но сама постановка опыта и методика работы могли дать только указания на факт торможения или активирования ферментной реакции без характеристики кинетической картины процесса. Здесь уместно упомянуть работы Baumgarten u. Luger (3), наблюдавших олигодинамическое действие меди и серебра на трипсин и диастазу, либо при непосредственном введении металла в систему фермент-субстрат, либо же при применении в опыте дистиллированной воды, в которую предварительно были на некоторое время погружены указанные металлы. Jacoby u. Shimizu (4) в своих работах об олигодинамическом действии кобальта, никеля, меди и железа на диастазу пришли к несколько иным результатам, что объясняется иной методикой, примененной этими авторами при исследовании.

Вопрос о влиянии металлов (металлы, близкие к никелю, в частности железо) на уреазу из сои изучался Jacoby u. Shimizu (1) и Jacoby (2), причем железо оказалось наименее активным из всех исследованных ими металлов.

В настоящей работе мы занялись вопросом о влиянии на уреазо-мочевинную реакцию порошкообразного железа (*Ferrum hydrogenio reductum*), Fe_2O_3 и препарата активированного железа — „Siderac“.

Исследования и расчеты проводились нами так же, как и во всех предыдущих работах относительно уреазы. В мерные колбы емкостью 100 cm^3 вводились следующие ингредиенты: раствор уреазы по Folin'у, 1% раствор мочевины, фосфатный буфер $pH=7,1$,

инактивирующее вещество. Колба помещалась в термостат при 37°C и через различные промежутки времени отбирались пробы в 10 см^3 в мерные колбы на 50 см^3 , в которых находилось 5 см^3 3% серной кислоты. Колба доливалась до метки 5 см^3 реактива Винклера и водой; образовавшийся под влиянием уреазы аммиак определялся колориметрически (колориметр Дюбоска).

По формулам:

$$K = \frac{1}{t} \lg \frac{a}{a-x}, \dots \dots \dots (1)$$

(t — время в минутах; a — начальное количество мочевины; x — количество мочевины, разложенной за время — t).

$$Uf = \frac{K \cdot \text{gr. Ferment}}{\text{gr. Substrat}} \dots \dots \dots (2)$$

$$K_1 = \frac{x}{t} \dots \dots \dots (3)$$

$$H = \frac{K_0 - K_1}{K_0} \dots \dots \dots (4)$$

$$H_1 = \frac{Uf_0 - Uf_1}{Uf_0} \dots \dots \dots (5)$$

(Uf — активность фермента)

рассчитывалось K (скорость мономолекулярной реакции), K_1 (скорость линейной реакции), Uf (активность фермента), H и H_1 (степень торможения или активирования скорости реакции и активности фермента).

В указанных раньше исследованиях все ингредиенты после смешения помещались в термостат. В настоящей работе, так же как и в предыдущей, мы вариировали основную схему опыта, превратив ее фактически в 4 схемы, а именно:

Схема I. Раствор уреазы по Folin'у смешан с инактиватором за 20—21 час до опыта и смесь оставлена при комнатной температуре (13 — 15°C). Через указанное время к смеси прибавлен фосфатный буфер — $\text{pH}=7,1$ и раствор мочевины; смесь помещена в термостат при 37°C , после чего начаты указанные выше измерения.

Схема II. Та же предварительная обработка, что и в схеме I, с той лишь разницей, что смесь уреазы-инактиватор 20—21 час до опыта находится не при комнатной температуре, а в термостате при 37° .

Схема III. К раствору уреазы по Folin'у прибавлены одновременно инактиватор и фосфатный буфер $\text{pH}=7,1$, смесь оставлена в термостате при 37°C на 20—21 час. По истечении этого срока к раствору прибавлена мочевина, смесь снова поставлена в термостат при 37°C и затем произведены измерения.

Схема IV. Все ингредиенты (фермент, мочевина, буфер, инактиватор) непосредственно смешиваются и помещаются в термостат при 37°C для измерения.

При всех указанных исследованиях мы вводили 20 см^3 уреазы по Folin'у (сухое вещество в 5 см^3 — $56,5$ — $58,0\text{ мг}$), 20 см^3 фосфатного буфера с $\text{pH}=7,1$, 10 см^3 1% раствора мочевины, варьируя количество инактиватора. При некоторых исследованиях раствор перед колориметрированием фильтровался от взвешенных окрашенных частиц инактиватора.

Переходим к непосредственному описанию экспериментальных исследований, данные которых сведены в таблицы.

ТАБЛИЦА 1

Fe — 50 мг

№	$Uf \cdot 10^5$	$K \cdot 10^4$	$K_1 \cdot 10^3$	H	H_1	Схема
1	55	12,39	24,71	4,50	10,00	3
2	42	9,52	19,80	25,81	31,25	1
3	18	4,18	8,71	43,03	39,39	2

Результаты: наибольшее активирование наблюдается при смешении на холоду без буфера; менее значительное — при предварительном смешении и нагревании с буфером; смешение при нагревании без буфера дает инактивирование.

ТАБЛИЦА 2

Siderac — 50 мг

№	$Uf \cdot 10^5$	$K \cdot 10^4$	$K_1 \cdot 10^3$	H	H_1	Схема
1	50	11,36	23,08	46,72	56,25	1
2	20	4,14	9,51	25,23	26,41	2
3	41	8,88	18,42	32,85	32,27	3

Результаты: наибольшее инактивирование наблюдается при смешении в термостате с буфером; близко к нему смешение в термостате без буфера; смешение на холоду дает активирование.

Примечание. Перед колориметрированием — фильтрация.

ТАБЛИЦА 3

Fe₂O₃ — 50 мг

№	$Uf \cdot 10^5$	$K \cdot 10^4$	$K_1 \cdot 10^3$	H	H_1	Схема
1	9,3	2,11	4,63	22,54	21,00	2
2	29,0	6,69	14,23	30,33	34,33	3

Результаты: наибольшая инактивация наблюдается при смешении с буфером в термостате.

Примечание. Перед колориметрированием — фильтрация.

При исследованиях с Fe₂O₃ и „Siderac“ реакционную смесь перед колориметрированием для определения аммиака приходилось фильтровать, так как жидкость этими мелкоизмельченными легкими порошками окрашивается, что, конечно, препятствует колориметрированию.

При постановке исследований по схеме № 4 как железо (до 2000 мг), так и „Siderac“ (до 600 мг) не дали никаких результатов (ни активирования, ни торможения).

Из данных проведенных исследований видно, что железо, в зависимости от различных условий постановки опыта, влияет по-разному на течение уреазо-мочевинной реакции. При схеме № 4 железо не

дает никакого эффекта — время, очевидно, слишком мало для начала реакции между ингредиентами и, в частности, для реакции с железом. Смешение уреазы с железом при комнатной температуре за 20—21 час до опыта дает активирование; здесь должно предположить влияние большой поверхности раздробленного вещества, приводящей в соприкосновение при дальнейшем опыте фермент и субстрат, что должно ускорить реакцию между ними и форсировать вторую фазу этой реакции.

Говорить здесь об образовании зимогена, нам кажется, не приходится. Но тот же опыт при схеме № 2 дает уже инактивирование, и мы склонны предположить здесь дальнейшее развертывание процесса и образование уже железо-уреазы со всеми вытекающими последствиями. Активирование, наблюдаемое при постановке опыта по схеме № 3, мы склонны объяснить защитным действием буфера в отношении фермента за время предварительного опыта.

Данные относительно Fe_2O_3 вполне совпадают с данными относительно металла первой группы периодической системы и подлежат такой же трактовке.

Исследование с „Siderac“ по схемам № 2 и 3 дает те же данные, что и при Fe_2O_3 ; активирование при исследовании по схеме № 1 и индифферентное действие при исследовании по схеме № 4 — мы склонны объяснить так же, как и для железа.

Приводя в настоящей работе данные экспериментальных исследований, мы воздерживаемся пока от выводов и обобщений, считая необходимым дополнить материалы в отношении некоторых элементов других групп периодической системы, сохранив те же условия опытов. К этим исследованиям, в порядке накопления фактов о течении уреазо-мочевинной реакции, уже приступлено и результаты будут опубликованы в ближайшее время.

Поступило в редакцию
18 июля 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Biochem. Ztschr. Bd. 247, 69, 1932; Bd. 253, 294, 1932; Bd. 251, 51, 1932; Bd. 254, 479, 1932. — 2. Biochem. Ztschr. Bd. 259, 358, 1933. — 3. Wien. klin. Wochen. № 39, 1222, 1927. — 4. Biochem. Ztschr. Bd. 128, 95, 1922. — 5. Bioch. Ztschr. Bd. 128, 89, 1922. — 6. Bioch. Ztschr. Bd. 128, 80, 1922. — 7. Bioch. Ztschr. Bd. 259, 358, 1933.

BEITRÄGE ZUR FRAGE UEBER DIE NATUR DER UREASE.

Mitteilung VI. Ueber die oligodynamische Wirkung des Eisens und der Eisenoxyde auf die Urease

Von A. A. Ruchelmann

(Odessa)

ОПЫТ СОПОСТАВЛЕНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ОРГАНИЧЕСКИХ ЯДОВ И ПРОДУКТОВ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ В ЖИВОТНОМ ОРГАНИЗМЕ

Н. В. Лазарев и Т. В. Старцица

Из токсикологической лаборатории Ленинградского института организации экономики и охраны труда

В литературе можно найти единичные попытки обнаружить в превращениях органических ядов в животном организме некоторое общее направление. Первая попытка этого рода была сделана Bergzeller, который сопоставлял поверхностную активность нескольких ядов и продуктов их превращений в организме — парных соединений или продуктов окисления. На основании этих опытов Bergzeller пришел к заключению, что в результате превращений ядов в организме из них образуются вещества с меньшей поверхностной активностью. В этом Bergzeller, правда с оговорками, хотел видеть глубокий биологический смысл, так как действие ядов часто связано с их поверхностной активностью, способностью накапливаться на границах разделов, где разыгрываются многие важные биологические процессы. Однако, проверка этих данных на значительно более обширном материале, предпринятая в 1926 г. Rose a. Shergwin, привела к иным выводам. Оказалось, что в ряде случаев продукты превращений ядов могут оказываться даже более поверхностно активными, чем исходные вещества, или во всяком случае поверхностная активность может оставаться неизменной.

Другая, значительно более удачная попытка в том же направлении была сделана Schüller, который не ставил вопрос в общей форме, а касался лишь одного частного случая, именно образования парных соединений. Сопоставляя растворимость большого количества ядов и парных соединений, в которые они вступают в организме, Schüller нашел, что растворимость продуктов превращения в воде оказывается всегда большей, чем растворимость самих ядов. Schüller считал, что это увеличение растворимости обозначает обезвреживание яда, так как оно обеспечивает большую скорость выделения в моче.

Недостатком указанных работ был эмпирический подход к разрешению проблемы. Их авторы пытались уловить общую тенденцию превращений ядов, исходя из отдельных физико-химических признаков, из каких-либо отдельных констант. Между тем каждая такая константа зависит от целого ряда факторов (например, степени полярности молекулы, молекулярного объема и веса, образования агрегатов молекул и т. д.), которые не всегда изменяются в одном и том же направлении. Уже поэтому возможны исключения (и они действительно существуют), которые как будто не укладываются в то или иное правило. Это относится особенно к работе Bergzeller, так как на основании современных представлений о связи между поверхностной активностью и строением молекул (Harkins, Langmuir) можно даже предсказать, что в части случаев изменения ядов в животном организме должны вести к образованию более поверхностно активных веществ. В особенности это верно, если иметь в виду не поверхность раздела вода : воздух, имеющую сравнительно малое биологическое значение, а поверхность раздела двух несмешивающихся жидкостей. Как a priori, так и на основании экспериментальных исследований Лазарева, Лаврова и Матвеева можно сказать, что, например, окисление углеводов должно вести к образованию веществ более активных на границе раздела вода : масло или вода : бензол, чем сами углеводороды. Подробно на этом вопросе мы здесь не будем останавливаться, так как он будет предметом особой работы.

Попытка обнаружить какую-либо общую закономерность в превращениях ядов, исходя из сопоставления физико-химических констант, может рассчитывать на успех только в том случае, если будут приняты во внимание не отдельные константы, а вся совокупность их, которая характеризует изменение молекулярных силовых полей, иначе говоря, межмолекулярные силы сцепления. Современная физическая химия, в лице

Debye, Hückel и др., дала возможность в сравнительно простых схемах связать и сопоставить между собой столь разнообразные константы, как точки кипения и плавления, удельные веса, поверхностное натяжение и диэлектрическую постоянную и т. д. Уже неоднократно успехи физической химии служили также толчком и к более быстрому развитию физиологических дисциплин, в том числе и фармакологии и токсикологии. Хорошо известно, насколько изменились фармакология и токсикология с появлением теории электролитической диссоциации. У нас сложилось глубокое убеждение в том, что для той части токсикологии, которая имеет дело с органическими веществами, с неэлектролитами, столько же плодотворным может оказаться учение о молекулярных диполях — несмотря на те затруднения, на которые это учение наталкивается в целом ряде случаев и которые заставляют физиков и физико-химиков идти дальше вперед и обращаться к более сложным представлениям, заимствованным из волновой механики и т. д. Нам представляется, что нужно делать попытки к применению тех широких обобщений, которые даются нам этим учением для целого ряда токсикологических проблем, как бы неудачны ни были отдельные такие попытки на первое время.

Таковы соображения, которые побудили нас взяться за настоящую работу. Материал, на котором она построена, получен путем тщательной выборки из справочников, главным образом из *International critical tables* (русский перевод в Справочнике технической энциклопедии) констант разнообразнейших ядов и тех веществ, которые, по имеющимся в литературе данным, могут рассматриваться как продукты превращения тех же ядов в организм.¹ К сожалению мы должны были часто ограничиваться сопоставлением очень небольшого количества данных. В громадном большинстве случаев оказывалось, что от мысли сопоставить константы данного яда и образующихся из него в организме продуктов нужно отказаться, так как недостает или константы яда или констант продуктов превращения или, наконец, и того и другого одновременно. Поэтому, в дальнейшем изложении даже сравнение таких констант, как точки плавления и кипения, проведено на более скромном материале, чем мы первоначально рассчитывали. Еще скуднее оказались данные по таким константам, как поверхностное натяжение или диэлектрическая постоянная.

В работе нашей мы касаемся только органических ядов — неэлектролитов или очень слабых электролитов. Превращения в организме неорганических ядов, преимущественно сильных электролитов, подчиняются в основном совершенно иным закономерностям уже хотя бы потому, что в этом случае речь идет главным образом о превращении не молекул, а ионов. Изменения степени ионизации вещества, валентности ионов, образование и распад комплексных ионов и т. д. — вот круг вопросов, которые оказываются на первом плане при рассмотрении изменений неорганических ядов и которые требуют совершенно особого к ним подхода.

Сопоставление констант органических ядов и продуктов их окисления в организме

На рис. 1 в графическом изображении сопоставлены данные о точках кипения 23 ядов и 31 продукта их окисления в организме

Диаграмма построена следующим образом: в незаштригованных четырехугольниках вписаны названия ядов (например циклогексан, бензол, толуол и т. д.), точки кипения которых сравниваются с точками кипения продуктов их окисления. Цифры над этими названиями обозначают точки кипения ядов. Вверх или вниз от этих четырехугольников мы предполагали изобразить столбиками в одном масштабе, насколько точки кипения продуктов окисления данного яда выше или ниже точки кипения исходного вещества (самого яда). Высота столбика пропорциональна разнице между точкой кипения яда и точкой кипения продукта его окисления. В случае, если продукт окисления кипит при более высокой температуре, чем яд, столбик должен был откладываться вверх от исходного четырехугольника; в противном случае он должен был идти вниз от этого четырехугольника. Около каждого столбика имеется надпись — название данного продукта окисления — и цифра, обозначающая точку кипения этого продукта. Часть столбиков ограничена сверху волнистой линией. Эти столбики относятся к продуктам окисления ядов, являющимся кристаллическими телами, точки кипения которых неизвестны, но во всяком случае очень высоки по сравнению с точками кипения самих ядов.

Замечательная вещь: нам не пришлось нарисовать ни одного столбика вниз от четырехугольника с названием яда. Все столбики

¹ Краткости ради мы не приводим литературу, из которой заимствованы указания на ход превращения отдельных ядов в организм. Многочисленные данные по этому вопросу содержатся в известном издании: *Handbuch der experim. Pharmakologie*, вышедшем под ред. Heffer, а также в обзорной работе Frohnerz.

идут вверх! Это значит, что образующиеся в организме продукты окисления органических ядов во всех изученных нами случаях отличаются более высокими точками кипения, чем точки кипения самих ядов. Закономерность настолько определенная и без единого исключения, что кажется даже удивительным, как она до сих пор оставалась неподмеченной.

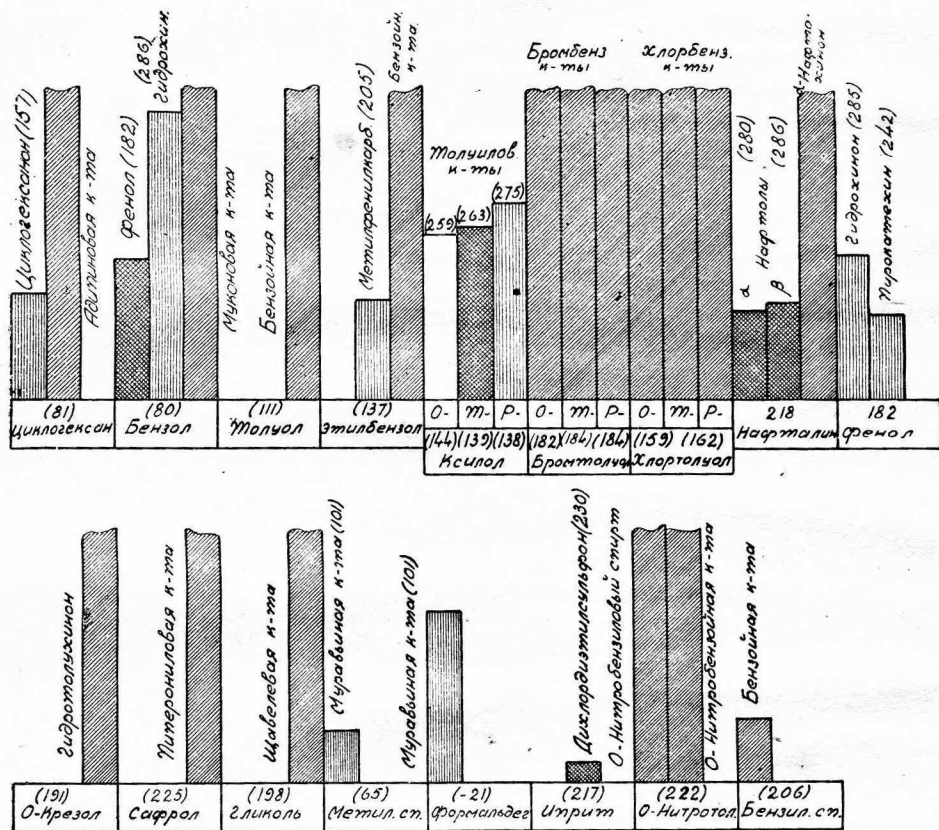


Рис. 1. Сопоставление точек кипения органических ядов и продуктов их превращения в организме.

На рис. 2 по совершенно тому же принципу построения сопоставлены точки плавления 22 ядов и 34 продуктов их окисления. Опять тот же результат: все столбики идут только вверх! При окислении органических ядов в организме из них образуются вещества с более высокими точками плавления.

Как могут быть истолкованы эти данные? Чем выше точки кипения и плавления вещества, тем стало быть сильнее сцепление частиц вещества, тем больше количество энергии нужно затратить, чтобы разорвать или ослабить связь между молекулами и достигнуть перехода вещества из одного агрегатного состояния в другое. Следовательно, при окислении органических ядов из них образуются вещества с большим сцеплением частиц между собой. Так как сила сцепления частиц в настоящее время связывается с величиной дипольмомента, с полярностью молекулы, то можно сказать, что при

окислении органических ядов в организме полярность молекул возрастает.

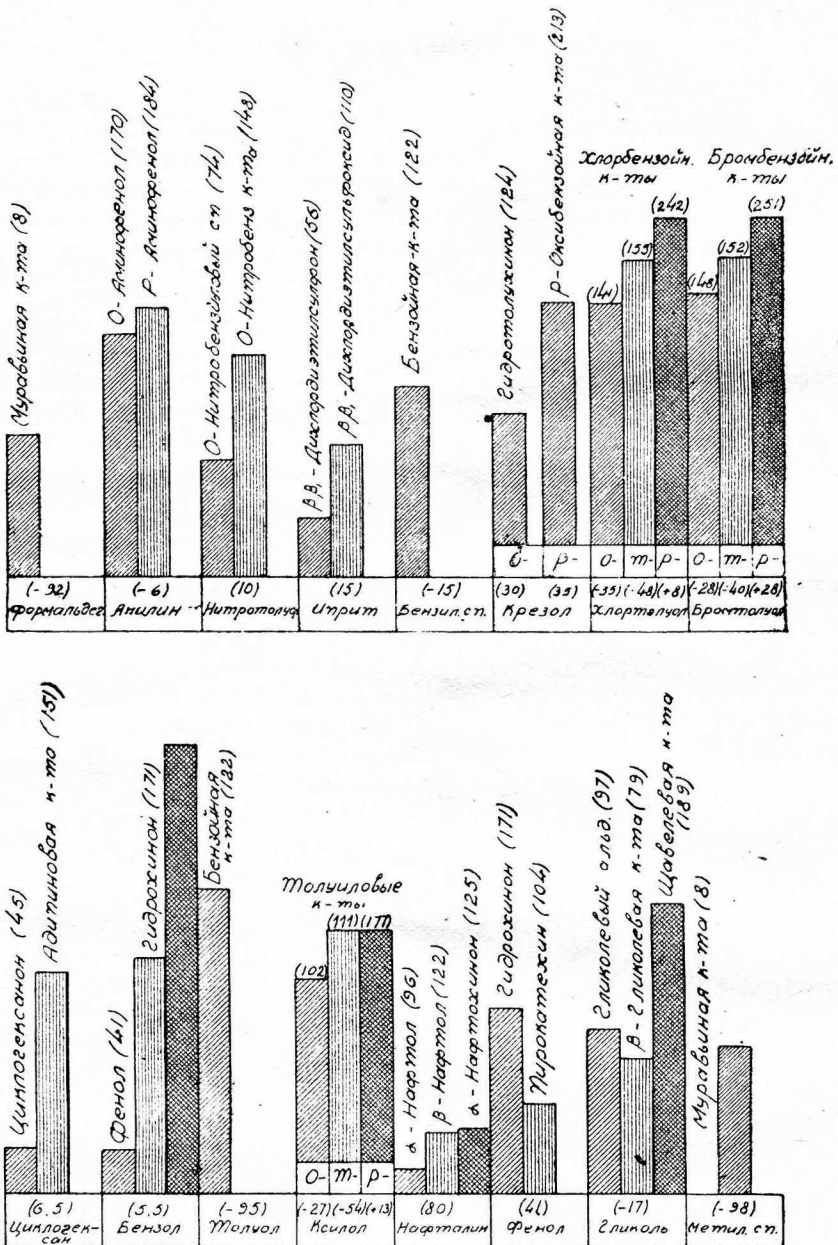


Рис. 2. Сопоставление точек плавления органических ядов и продуктов их превращения в организме.

Казалось бы отсюда естественно перейти к сопоставлению дипольмоментов или электрических моментов молекул ядов и продуктов их окисления. Однако, мы этого не смогли сделать по двум причинам: во-первых, количество определенных дипольмоментов столь неве-

лико, что материалов для такого сопоставления нет. Во-вторых, — и это еще важнее — дипольмоменты, приводимые обычно в таблицах, это не те дипольмоменты, которыми интересуется физиолог. Обычно определяются электрические моменты молекул, максимально изолированных от воздействия силовых полей других молекул. Это возможно или в газообразной среде или в разведенном растворе в неполярном растворителе. В организме все явления протекают в сильно полярном растворителе — воде. Под влиянием силовых полей полярных молекул воды в частицах растворенных веществ возникает деформация. К спонтанному дипольмоменту присоединяется еще так называемый индуцированный дипольмомент (см., например, Хюккель). Так как нет данных об этих индуцированных электрических моментах для интересующих нас веществ, то и от мысли об их сопоставлении пришлось отказаться. Оставалось лишь судить об изменениях полярности молекул ядов при окислении последних в организме на основании сопоставления различных констант, которые находятся в более сложной зависимости от полярности.

Прежде всего нужно было бы обратиться к величине, с которой наиболее непосредственно связано понятие о дипольмоменте — диэлектрической постоянной. Однако, данные такого рода существуют лишь для единичных веществ из числа интересующих нас. Так, например, можно указать, что диэлектрическая постоянная циклогексана равна 2,05 (при 20°); продукт его окисления — циклогексанон обладает диэлектрической постоянной 18,2. При окислении бензола (диэлектрическая постоянная при 20° — 2,28) образуется фенол с более высокой диэлектрической постоянной (4,38 при 10°; 9,9 при 48°). Диэлектрическая постоянная метилового спирта 33,7 (20°), а образующейся из него муравьиной кислоты — 47,9 (18,5°). Таким образом отдельные имеющиеся константы и здесь укладываются в сформулированное выше положение: полярность молекулы яда при его окислении в организме возрастает. На это указывает и увеличение диэлектрической постоянной.

Плотность (удельный вес) вещества зависит как от силы сцепления (полярности) частиц, так и от молекулярного веса. Чтобы исключить влияние последнего фактора, мы сравнивали не просто плотности ядов и продуктов их окисления, а плотности, отнесенные к молекулярным весам по формуле:

$$\frac{d_1}{m_1} : \frac{d}{m},$$

где d — плотность яда (в жидком или твердом состоянии),

d_1 — плотность данного продукта окисления,

m — молекулярный вес яда,

m_1 — молекулярный вес продукта окисления. Входящие в формулу

дроби $\left(\frac{d}{m} \text{ и } \frac{d_1}{m_1}\right)$ суть выражения, обратные молекулярным объемам.

Как показано на рис. 3 (принцип построения тот же, как и в предыдущих рисунках), при окислении ядов в организме во всех без исключения случаях образуются вещества с большей плотностью, иначе говоря — с большим сцеплением частиц между собою, вещества более полярные.

Возрастание полярности молекул при их окислении должно выражаться и в возрастании поверхностного натяжения продуктов окисления по сравнению с исходными веществами. Лишь в

редких случаях справедливость этого положения может быть иллюстрирована цифрами. Так, поверхностное натяжение (в динах/см при 20°) равно:

для ацетонитрила — 29,3, для муравьиной кислоты — 37,6
 „ метил. спирта — 22,6, „ „ „ — 37,6.

Но на возрастание поверхностного натяжения указывает уже образование из ядов кристаллических соединений (рис. 1 и 2), хотя мы

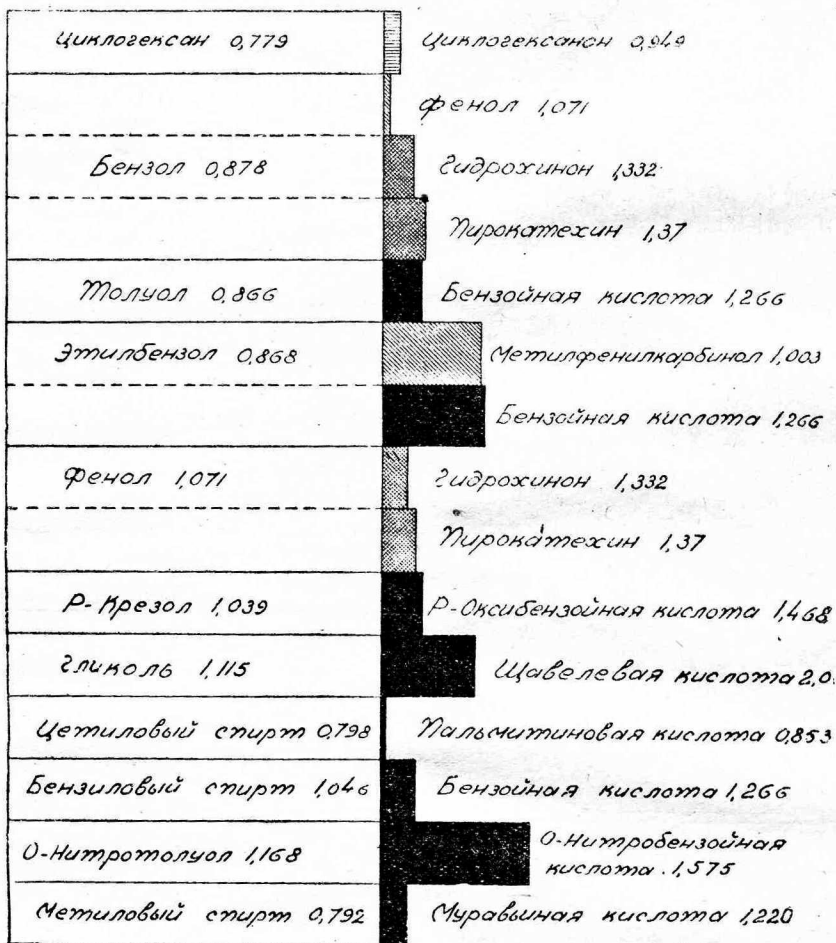


Рис. 3. Влияние окисления органических ядов в животном организме на плотность, отнесенную к молекулярному весу.

не можем выразить его цифрами за отсутствием методов измерения поверхностного натяжения твердых веществ.

На рис. 4 по тому же принципу, как и на других рисунках, изображены отношения растворимости в воде продуктов окисления органических ядов в организме к растворимости самих ядов. Цифры на рисунке обозначают растворимость при 20°, выраженную в грамм-молях на литр. По сравнению с тем, что мы отмечали до сих пор, — картина более пестрая. В ряде случаев окисление ведет к образованию продуктов лучше растворимых, чем сами яды. Этого

как будто и следовало ожидать, так как в общем растворимость в полярном растворителе — воде должна возрастать с увеличением полярности молекулы. Но только в общем. На том же рис. мы видим, что ряд продуктов окисления (муконовая кислота, гидрохинон, пирокатехин и т. д.) растворяется в воде хуже, чем исходные вещества, хотя по всем другим константам первые являются более полярными соединениями. Легко видеть, что этими исключениями, как будто нарушающими установленную нами закономерность, являются твердые кристаллические вещества. Это доказывает прежде всего правильное положение, выдвинутого нами во введении к работе, а именно, что нельзя пытаться найти общую закономерность в превращениях ядов,

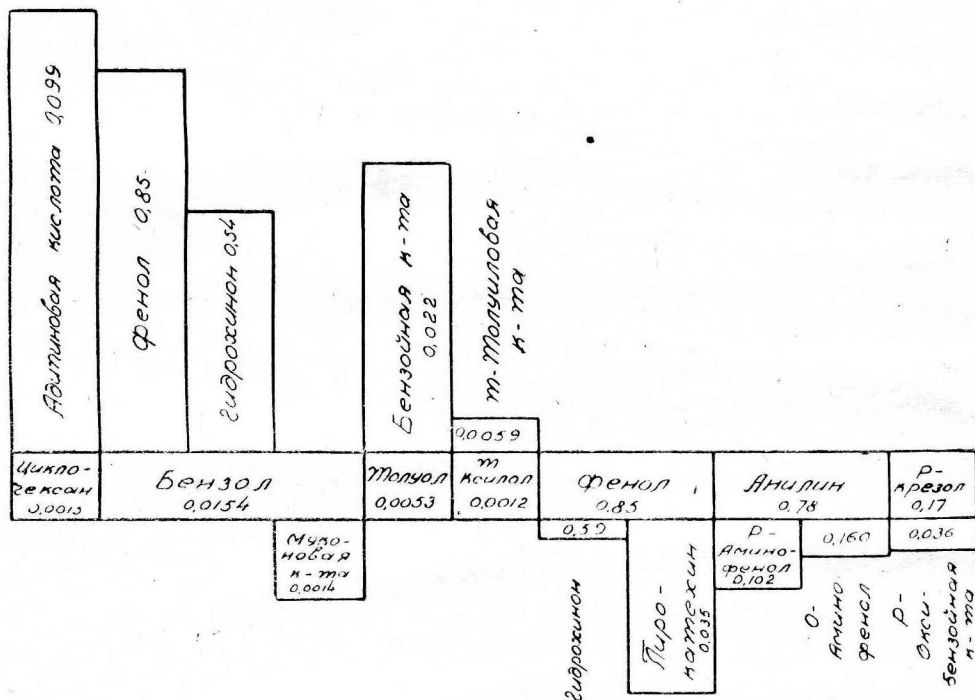


Рис. 4. Отношение растворимости продуктов окисления органических ядов в организме к растворимости самих ядов.

исходя из сопоставления констант только одного рода. Как раз растворимость связана с полярностью довольно сложными отношениями, ибо она зависит также от ряда других факторов. Известно, что особенно большая вариабильность в отношении растворимости наблюдается среди столь типичных гетерополярных соединений — электролитов; какими являются соли.

Таким образом, наличие исключений из ожидаемого правила об увеличении растворимости в воде в результате окисления органических ядов в организме отнюдь не означает исключений из более общего положения о возрастании полярности. Несомненно, что например муконовая кислота является более полярным соединением, чем бензол, и т. д.

Можно ожидать, что и в отношении растворимости исключений было бы меньше, если бы сравнивались не непосредственно данные о растворимости в воде, а коэффициенты распределения между моляр-

ным растворителем (маслом, углеводородами и т. п.) и водой. Мы рассчитываем выполнить в дальнейшем и такое исследование.

Ряд других величин мог бы также служить для сопоставления полярности ядов и продуктов их превращения в организме: упругость пара, теплота испарения, фактор ассоциации и т. д. Если мы остановились не на всех величинах, то это объясняется только ограниченностью имеющихся данных.

Сопоставление констант органических ядов и продуктов их восстановления

Восстановление является гораздо более редким путем превращения органических ядов в животном организме, чем окисление.

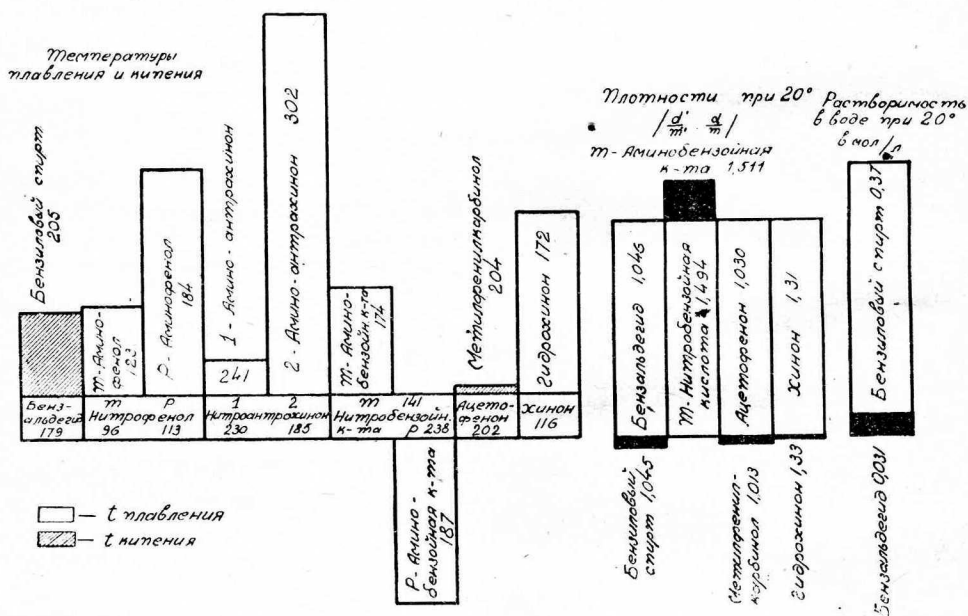


Рис. 5. Сопоставление констант органических ядов и продуктов их восстановления в организме.

В тех же немногих случаях, когда оно происходит, нужно бы как-будто ожидать, что оно поведет, в противоположность окислению, к возникновению из ядов менее полярных соединений. Данные, сопоставленные на рис. 5, неожиданным образом не согласуются с этим предположением. Часть величин, например, точки кипения и плавления, почти во всех случаях изменяется в том же направлении, как и при окислении: точки кипения и плавления возрастают. Другие константы, например плотности, не дают никакой закономерной картины, показывая для продуктов восстановления в одних случаях небольшое увеличение по сравнению с ядами, в других — небольшое уменьшение.

Эти результаты можно истолковать только в том смысле, что в организме не происходит достаточно глубокого восстановления,¹

¹ Примером очень глубокого восстановления неорганических ядов является образование металлоорганических соединений селена, теллура и т. д. Этот процесс требует особого изучения.

чтобы при этом возникали значительно менее полярные соединения. В результате восстановления в молекуле появляются вместо одних — другие еще достаточно активные группы, почему полярность частиц существенно и не изменяется. Так, восстановление нитрофенолов приводит к образованию из активной или полярной группы NO_2 другой полярной группы — NH_2 . При восстановлении бензальдегида альдегидная группа превращается в спиртовую, обладающую также значительной полярностью.

Важно также еще иметь в виду, что восстановление обычно не является последним звеном в цепи превращений яда: продукт восстановления вступает в реакцию с серной или глюкуроновой кислотами, также с аминокислотами, причем образуются весьма полярные соединения, как это будет показано далее. Так, бензиловый спирт образует с глюкуроновой кислотой бензилглюкуроновую кислоту и т. д.

Таким образом, немногие случаи восстановления органических ядов не означают, что в организме, наряду с основным направлением превращений — в сторону увеличения полярности молекул, существует и встречная струя — в сторону уменьшения полярности. В результате происходящего в организме восстановления органических ядов полярность молекул мало изменяется; следующие же затем синтетические процессы (образование парных соединений) ведут определенно к образованию более полярных соединений.

Иногда в одной и той же молекуле яда происходит и восстановление и окисление. Примером могут служить ароматические нитросоединения, в которых происходит окисление в ядре (образование группы OH) и восстановление боковой группы NO_2 в группу NH_2 . Так, нитробензол превращается в парааминофенол; происходящее при этом увеличение полярности выражается в возрастании точки плавления с 9 до 184° , растворимости от 0,19 весовых процентов до 1,11% и т. д.

Возрастание полярности молекул при гидролитическом расщеплении ядов

Примерами гидролитического расщепления органических ядов могут служить частичный гидролиз в организме сложных эфиров с освобождением кислоты из спирта, а также расщепление галоидангидридов органических кислот, приводящее к образованию соответствующей органической кислоты и галоидоводородной кислоты. Уже до сопоставления констант можно видеть, что этот процесс ведет к образованию значительно более полярных соединений (по сравнению с полярностью самих ядов), так как происходит освобождение весьма полярных групп: карбоксильной, гидроксильной и т. д. Часть образующихся при этом веществ является электролитами, нередко сильными (галоидоводородные кислоты, другие минеральные кислоты, освобождающиеся при гидролизе их сложных эфиров — например образование серной кислоты из диметилсульфата). Однако, если начать сопоставление констант ядов и продуктов их гидролиза, в части случаев можно натолкнуться как-будто на противоречие. На рис. 6 видно, что, например, точки кипения продуктов гидролиза не всегда выше соответствующих величин для самих ядов, а напротив, в части случаев — ниже. Но не трудно найти объяснение этому кажущемуся противоречию. Дело в том, что при гидролизе мы имеем дело с распадом молекулы на более мелкие. Поэтому молеку-

лярный вес продуктов гидролиза значительно меньше, чем молекулярный вес самих ядов. Так из диметилсульфата (молекулярный вес 126) образуются: серная кислота (молекулярный вес 98) и метиловый спирт (молекулярный вес 32—в 4 раза меньше, чем у диметилсульфата!). В величине ряда констант уменьшение молекулярного веса может сказываться больше, чем несомненное увеличение полярности. Но, если есть возможность производить сравнение с поправкой на молекулярный вес, закономерное увеличение полярности в результате гидролиза выступает очень четко. Это видно, например, из приведенного на рис. 6 сопоставления плотностей, отнесенных к молекулярному весу:

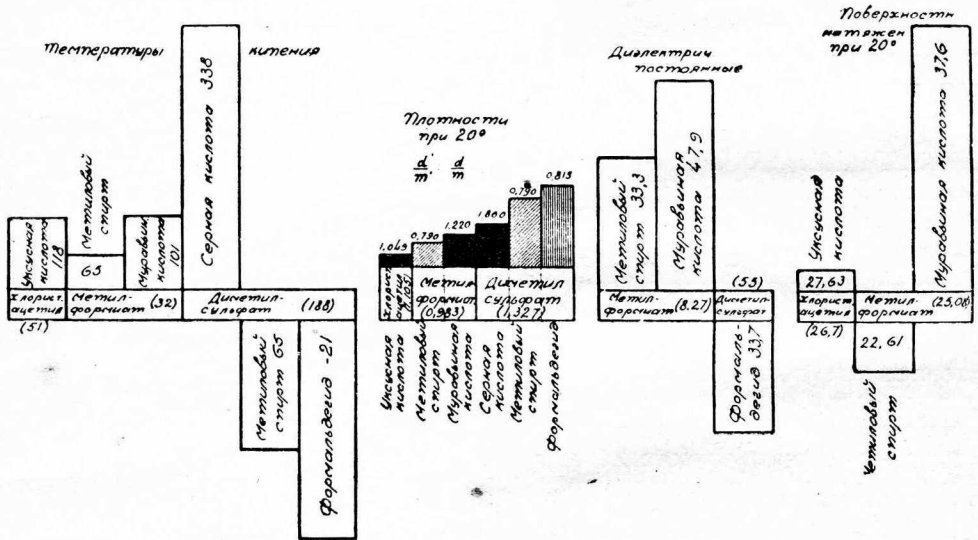


Рис. 6. Сопоставление констант органических ядов и продуктов их гидролиза в организме.

все столбики идут вверх от четырехугольников с названием ядов— все коррелированные плотности резко возрастают!

Синтетические реакции

Наиболее распространенным видом синтетических реакций, в которые вступают органические яды в животном организме, является образование соединений с глюкуроновой или серной кислотами, и с гликоколом (а также и с некоторыми другими аминокислотами). Так как мы нигде в литературе не нашли констант этих „парных соединений“, то и сопоставить их с константами ядов не пришлось. Но уже из рассмотрения структуры этих соединений можно сделать необходимые выводы. Дело в том, что Schüller установил следующий очень важный факт: яды вступают в парные соединения тем легче, чем выше коэффициент их распределения $\frac{\text{масло}}{\text{вода}}$. Напротив яды, хорошо растворимые в воде, парных соединений в организме не образуют. Таким образом, в парные соединения вступают вещества сравнительно мало полярные. Другим же компонентом в каждое парное соединение входят весьма полярные соединения: сильный электролит—серная кислота; глюкуроновая кислота с карбоксильной и рядом гидроксильных групп, придающих молекуле значительную полярность;

гликоколл, содержащий одновременно две полярных группы — аминную и карбоксильную, и т. д. Значительная полярность этих компонентов парных соединений видна уже из их резко выраженной гидрофильности: это вещества или смешивающиеся с водой во всех отношениях, или очень хорошо растворимые в ней (растворимость гикоколла — 23 весовых процента). Все эти соображения позволяют ожидать, что в результате соединения мало полярного яда с весьма полярным другим компонентом должно получиться вещество более полярное, чем яд. Что это действительно так, следует не только из этих соображений, но из прямых определений Schüller'a: этому автору удалось доказать, что все парные соединения лучше растворимы в воде, чем связанные в них яды. Теоретически ожидаемое при образовании этих соединений увеличение гидрофильности вполне подтверждается и опытом.

Из этих соображений и опытных данных следует вывод: „парные соединения“ органических ядов, возникающие в животном организме, отличаются большей полярностью, чем сами яды.

Органические яды иногда могут вступать в организме и в некоторые другие синтетические процессы. Примером может служить реакция метилирования. Так как известны лишь единичные случаи этой реакции, то не приходится и думать о каких-либо обобщениях. Одно можно сказать: известные случаи не противоречат выставленным выше положениям; продукты метилирования если и не отличаются большей полярностью от исходного вещества, то во всяком случае обнаруживают лишь небольшой сдвиг в обратном направлении — в сторону уменьшения полярности. Сопоставим в подтверждение этих слов константы пиридина и метилпиридинов (пиколинов):

	Пиридин	Метилпиридины
Точка плавления	— 42°	— 69,9° (α).
Точка кипения	115,3°	128° (α), 143,5° (β), 143,1° (γ)
Плотность, отнесенная к молек. всему и умнож. на 100 $\left(\frac{d}{m} \cdot 100\right)$	1,242	1,037 (α), 1,046 (β), 1,047 (γ).
Диэлектрич. постоянная (20°) . . .	12,5	10,0
Растворимость в воде	Смешивается с водой во всех отношениях	Смешиваются с водой во всех отношениях (β)

Обсуждение полученных данных

Систематическое сопоставление констант органических ядов и продуктов их превращения в животном организме привело нас к установлению общей закономерности: превращения этих ядов в огромном большинстве случаев приводят к увеличению полярности веществ. Так бывает в результате процессов окисления ядов, гидролиза их, образования „парных соединений“ и т. д. Лишь в редких случаях возможен небольшой сдвиг в обратную сторону — в сторону уменьшения полярности (при восстановлении яда, может быть при метилировании). Но этот сдвиг обычно сказывается лишь небольшим зигзагом на пути превращений яда, так как вслед за ним разворачивается дальнейшее превращение (образование парных соединений), приводящее к образованию более полярных веществ.

Целый ряд дальнейших выводов следует из этих положений. Увеличение полярности обозначает уменьшение коэффициента распределе-

ния вещества между маслом и водой. А так как этот коэффициент в известных до сих пор случаях в соответствии с учением Overton и Meuer действительно является удовлетворительным критерием силы наркотического действия (совершенно сейчас для нас безразлично, дает ли это распределение указание на механизм наркоза), то отсюда следует, что сила наркотического действия, этого „протоплазматического“ компонента в действии большинства органических соединений, в общем в результате превращений ядов в организме уменьшается.

Второй вывод тесно связан с данным. Поскольку, независимо от теории клеточной проницаемости, правила Overton'a и лежащие в основе их факты сохраняют полную силу, постольку увеличение полярности означает уменьшение способности вещества проникать в клетку (ср. Рубинштейн).

Еще одно заключение, представляющее особый интерес для токсиколога. Дело в том, что вещества выделяются из организма через легкие тем быстрее, чем меньше коэффициент их распределения между кровью и альвеолярным воздухом (свидетельствующие об этом материалы сопоставлены в книге Лазарева). Этот коэффициент определяется коэффициентом растворимости парообразного или газообразного вещества в крови. Последняя величина численно не совпадает с величиной коэффициента растворимости того же вещества в воде; но несмотря на значительные иногда расхождения этих величин их значения для разных веществ изменяются в одну и ту же сторону. Таким образом, зная коэффициенты растворимости двух сравниваемых газов или паров в воде, мы можем также сказать, какое из этих веществ будет лучше растворяться в крови. Иначе говоря, мы можем сказать, какое из двух веществ будет лучше выделяться из организма через легкие (ср. C u s h n y). Коэффициент растворимости в воде паров приблизительно пропорционален дроби, в которой в числителе — растворимость вещества в твердом или жидком состоянии, а в знаменателе — упругость пара при той же температуре. Увеличение полярности выражается обычно в увеличении растворимости вещества в полярном растворителе — воде и в уменьшении упругости пара. Следовательно обе эти величины изменяются таким образом, что коэффициент растворимости газообразного или парообразного вещества в воде при увеличении полярности должен резко возрастать. Следовательно, в животном организме из органических ядов образуются вещества менее способные к выделению через легкие, чем сами яды. И это действительно так: мы не могли найти почти ни одного случая, когда в результате превращения органических ядов в животном организме из них образовывались бы вещества, легко выделяющиеся через легкие. Двумя исключениями являются случаи образования из ядов в конечном итоге нормальных составных частей животного организма — CO_2 и NH_3 . Но эти исключения отнюдь не обозначают образования из более полярных ядов мало полярных продуктов. Наоборот: в организме образуются довольно сильные электролиты — H_2CO_3 и NH_4OH , которые лишь в дальнейшем дают CO_2 и NH_3 . Особенно любопытно то обстоятельство, что как раз дегидратация H_2CO_3 в организме представляет собой, как недавно было установлено, в значительной мере ферментативный процесс.

Чем объяснить подмеченную нами направленность в процессах превращения органических ядов в животном организме? Нужно думать, что она является отражением в судьбе ядов общего направления химических процессов в животном организме. Эти процессы ха-

рактируются преобладанием окисления над восстановлением, анализа над синтезом; они ведут в конечном итоге к образованию неорганических соединений из органических, электролитов из неэлектролитов, полярных веществ из неполярных. В это основное течение попадают и яды. В животном организме возможно и происходит (хотя и в меньших размерах) движение и против течения — в сторону менее полярных соединений. Но такое движение возможно лишь при наличии специального двигателя — ферментов. Совершенно естественно, что в организме как правило нет ферментов для чуждых ему веществ, почему последние и не используются в различных синтезах.

Почему в частности в организме не происходит глубокого восстановления органических ядов? Разгадку, вероятно, нужно искать в окислительно-восстановительных потенциалах в живых клетках. Нам кажется очень обещающим сопоставление с этими потенциалами, так называемых кажущихся окислительно-восстановительных потенциалов [Сопант — см. об этом в книге Michaelis] различных ядов. Так как их величины известны лишь для отдельных веществ, было бы целесообразно заняться определением этих потенциалов для целого ряда интересующих нас ядов. Мы надеемся в дальнейшем выполнить эту работу.

Выводы

Сопоставление констант значительного количества органических ядов с одной стороны и продуктов их превращений в животном организме — с другой стороны позволяет наметить общее основное направление этих превращений, а именно — в сторону увеличения полярности веществ. Наличие этой направленности явствует из целого ряда приводимых далее фактов.

1. Точки кипения и плавления продуктов окисления органических ядов во всех случаях выше, чем соответствующие константы для самих ядов.

2. Плотности (отнесенные к молекулярному весу) продуктов окисления выше, чем плотности самих ядов. Иначе говоря, продукты окисления характеризуются меньшими молекулярными объемами по сравнению с таковыми исходных веществ.

3. В большинстве случаев в результате окисления наблюдается также увеличение растворимости в воде, поверхностного натяжения, диэлектрической постоянной (сравнение для последних двух величин за отсутствием необходимых данных проведено лишь с немногими веществами).

4. Глубокого восстановления органических ядов в животном организме не происходит. Поэтому процессы восстановления этих ядов в организме не ведут к значительному уменьшению полярности, что также видно из сопоставления констант.

5. Гидролиз органических ядов ведет к образованию более полярных соединений, что может быть показано сопоставлением констант при условии учета уменьшения молекулярного веса (например при сопоставлении плотностей, отнесенных к молекулярным весам, или, наоборот, молекулярных объемов).

6. К увеличению полярности ведут также процессы образования парных соединений с серной кислотой, глюкуроновой кислотой с аминокислотами.

7. Вследствие увеличения полярности из органических ядов в животном организме образуются вещества, отличающиеся по сравнению

с ядами более слабым наркотическим действием, меньшей способностью к прониканию в клетки и меньшей способностью выделяться через легкие.

Поступило в редакцию
2 декабря 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

Berczeller. Biochem. Zeitschr. 84, 75 (1917).—Cushny. Journ. of physiol., 40, 17. (1910).—Fromherz. Bethe's Handb. d. norm. u. path. Physiol., t. 5. S. 996 (1928).—Heffter. Handb. d. experim. Pharmakol., T. 1—3. Berlin (1923—1927). Hückel. Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, T. 2. Leipzig (1931). Michaelis. Oxydations-Reductions-Potentiale. Berlin (1929). Есть русский перевод. Rose u. Sherwin. Journ. of biolog. chem., 68, 565 (1926).—Schüller. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., 106, 265 (1925).—Лазарев. Общие основы промышленной токсикологии. Вып. I. Медгиз (в печати). Рубинштейн. Физико-химические основы в биологии. Стр. 431. Медгиз (1932).

VERSUCH EINER ZUSAMMENSTELLUNG VON PHYSIKALISCH-CHEMISCHEN EIGENSCHAFTEN ORGANISCHER GIFTE UND IHRER UMWANDLUNGSPRODUKTE IM TIERISCHEN ORGANISMUS

Von *N. W. Lasarew* und *T. W. Sstaritzyna*

Aus dem toxiologischen Laboratorium des Leningrader Instituts für Arbeitsorganisation, — Oekonomik und Arbeitsschutz.

Zusammenstellung von Konstanten einer beträchtlichen Anzahl organischer Gifte einerseits und der Produkte ihrer Umwandlung im tierischen Organismus erlaubt eine allgemeine Richtung dieser Umwandlungen aufzufassen, nämlich im Sinne der Polaritätsvergrößerung der Stoffe. Die Anwesenheit dieser Gesetzmässigkeit erscheint aus einer Reihe unten erwähnten Tatsachen.

1. Siede- und Schmelzpunkte der Oxydationsprodukte organischer Gifte übersteigen in allen Fällen die betreffenden Konstanten der Gifte selber.

2. Die Dichten der Oxydationsprodukte übersteigen die Dichten der Gifte selber (wenn eine Zusammenstellung mit einer Korrektur auf Molekulargewicht durchgeführt wird). Andersgesagt, die Oxydationsprodukte werden durch mindere Molekularvolumina charakterisiert im Vergleich mit denjenigen der Ausgangsstoffe.

3. Als Resultat der Oxydation wird meistens eine Vergrößerung der Wasserlöslichkeit, Oberflächenspannung und Dielektrizitätskonstante bemerkt.

4. Im tierischen Organismus kommt eine tiefe Reduktion der organischen Gifte nicht vor. Daher führen die Reduktionsprozesse dieser Gifte im Organismus zu keiner wesentlichen Polaritätsverminderung, was auch aus Zusammenstellung der Konstanten folgt.

5. Die Hydrolyse der organischen Gifte führt zur Bildung polarerer Verbindung, was durch einen Vergleich der Konstanten gezeigt werden kann, wenn wir die Verminderung des Molekulargewichts in Betracht nehmen.

6. Zur Polaritätsvergrößerung führen auch die Bildungsprozesse von Paarverbindungen mit Schwefelsäure, Glukuronsäure oder einiger Aminosäuren.

7. Infolge der Polaritätsvergrößerung aus organischer Gifte im tierischen Organismus werden Stoffe gebildet, die sich im Vergleich mit den Giften durch eine mindere narkotische Wirkungskraft, eine mindere Durchdringungsgeschwindigkeit in die Zellen und eine mindere Ausscheidungsfähigkeit durch die Lungen ausgezeichnet werden.



2050

Ответственный редактор **С. М. ДИОНЕСОВ.**

Технический редактор **В. П. ВОЛНУХИН.**

Сдано в набор 16/III-1935 г.

Подписано к печати 8/VI-1935 г.

Ленбиомедгиз № 28/л.

Тираж 2050 экз. Ленгорлит № 13974.

Заказ № 2539.

Формат бумаги 72 × 110 см. 12,0 авт. листов.

(132192 тип. знак. в 1 бум. листе)

Бум. листов 4³/₈

2-я типография „Печатный Двор“, треста „Полиграфкнига“, Ленинград, Гатчинская, 26.