ИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР
М XIX ВЫП. 1
СПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ
М IV ВЫП. 4–5

34972п
42



СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК К XV МЕЖДУНАРОДНОМУ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМУ КОНГРЕССУ

МОСКВА — ЛЕНИНГРАД
9 — 17 АВГУСТА 1935 г.

376 ... 404 включит.

УПРАВЛЕНИЕ УНИВЕРСИТЕТОВ И НАУЧНО-ИССЛЕД. УЧРЕЖДЕНИЙ НАРКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО БИОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНС
МОСКВА 1935

ADVANCES IN MODERN BIOLOGY

УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ

ОТВЕТСТВЕННЫЕ РЕДАКТОРЫ
Р. И. БЕЛКИН и И. Л. КАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Р. И. БЕЛКИН, З. И. БЕРМАН, П. И. ВАЛЕСКАЛН, Е. М. ВЕРМЕЛЬ, И. Л. КАН, Н. П. КРЕНКЕ, С. Г. ЛЕВИТ, Б. С. МАТВЕЕВ, Г. И. МЕЛЛЕР, Ю. Ю. ШАКСЕЛЬ

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ
З. И. БЕРМАН

Том IV Выпуск 4—5

УПРАВЛЕНИЕ УНИВЕРСИТЕТОВ И НАУЧНО-ИССЛЕД. УЧРЕЖДЕНИЙ НАРКОМПРОСА РСФСР
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО БИОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МОСКВА 1935 ЛЕНИНГРАД

THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY OF USSR

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР
им. И. М. СЕЧЕНОВА



ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР АКАД. И. П. ПАВЛОВ

РЕДКОЛЛЕГИЯ:

Проф. Ю. М. ГЕФТЕР, С. М. ДИОНЕСОВ (зам. отв. ред.), проф. Б. И. ЗБАРСКИЙ, засл. деят. науки проф. А. А. ЛИХАЧЕВ, засл. деят. науки акад. Л. А. ОРБЕЛИ, акад. А. В. ПАЛЛАДИН, проф. И. П. РАЗЕНКОВ, засл. деят. науки проф. А. Д. СПЕРАНСКИЙ, акад. А. А. УХТОМСКИЙ, Л. Н. ФЕДОРОВ (отв. редактор)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Э. Ш. АЙРАПЕТЯНЦ, проф. И. С. БЕРИТОВ, В. С. БРАНДГЕНДЛЕР, проф. К. М. БЫКОВ, проф. М. И. ВИНОГРАДОВ, проф. Д. С. ВОРОНЦОВ, проф. Б. М. ЗАВАДОВСКИЙ, проф. Э. М. КАГАН, В. М. КАГАНОВ, проф. Х. С. КОШТОЯНЦ, проф. Е. М. КРЕПС, проф. П. С. КУПАЛОВ, А. В. ЛЕБЕДИНСКИЙ, акад. А. В. ЛЕОНТОВИЧ, Ф. П. МАЙОРОВ, проф. В. В. НИКОЛАЕВ, А. В. ТОНКИХ, проф. Г. В. ФОЛЬБОРТ, проф. А. Ю. ХАРИТ, Д. И. ШАТЕНШТЕЙН, проф. М. Н. ШАТЕРНИКОВ, [redacted]

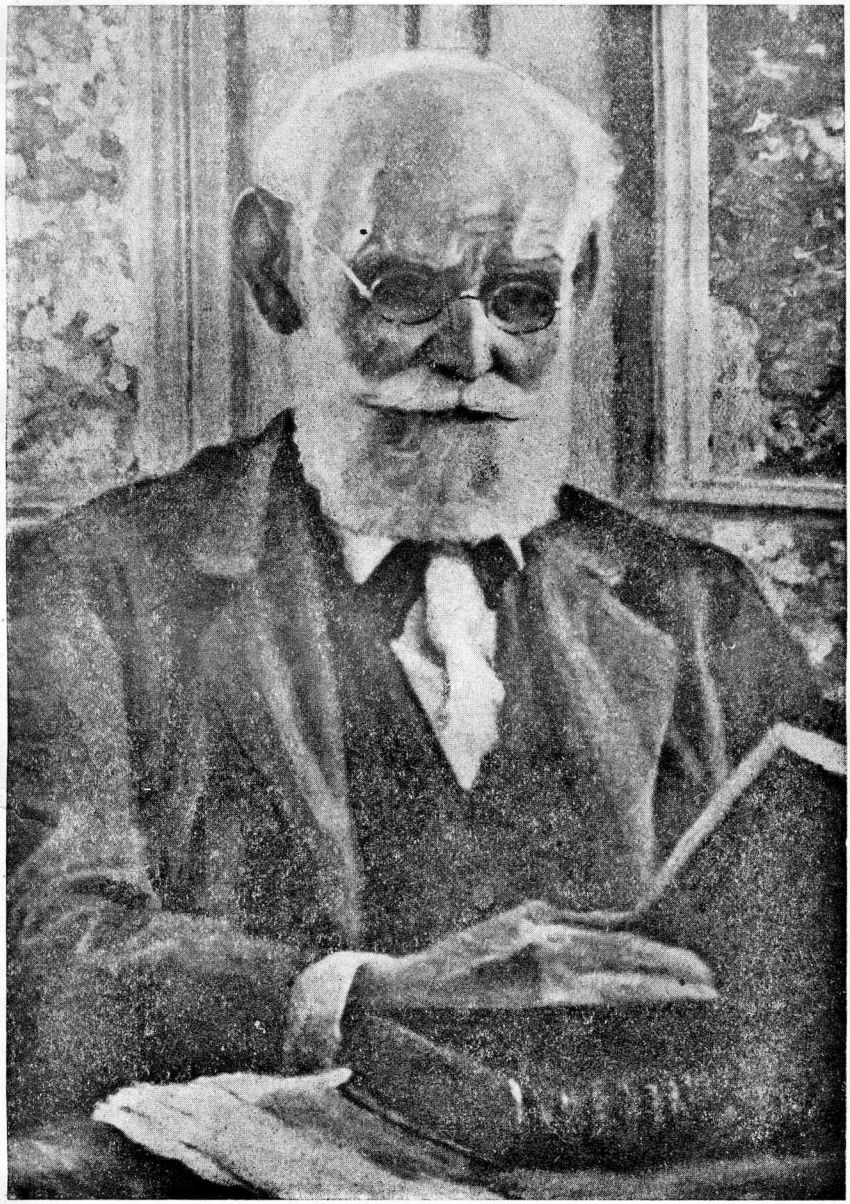
34972-н

Том XIX Выпуск 1

Лаборатория Эволюционной Физиологии Сект. Физиологии ЗИН АН СССР

Инв. 275

УПРАВЛЕНИЕ УНИВЕРСИТЕТОВ И НАУЧНО-ИССЛЕД. УЧРЕЖДЕНИЙ НАРКОМПРОСА РСФСР
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО БИОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МОСКВА 1935 ЛЕНИНГРАД



И. П. ПАВЛОВ

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9 — 17.VIII. 1935

АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ОБМЕНА НИЗШИХ ЖИВОТНЫХ

Д. Аккерман

Институт физиологической химии Вюрцбургского университета

Большая часть азотсодержащих конечных продуктов обмена млекопитающих животных и человека хорошо известна уже давно; они являются составными частями мочи, довольно рано подвергшейся тщательному изучению вследствие того клинического интереса, который она представляет. Но сравнительно поздно, не считая отдельных случаев, поставлен вопрос о том, каким образом освобождается от азота организм остальных позвоночных и беспозвоночных животных. Некоторое начало изучению этого вопроса было положено исследованием мочи низших животных, в которой с большей или меньшей достоверностью были обнаружены пуриновые дериваты (мочевая кислота, гуанин) (1).

Три десятилетия назад эта область знания получила сильный толчок к развитию, так как благодаря далеко идущим исследованиям удалось основать химию животных экстрактивных веществ. На первом месте здесь следует упомянуть Фр. Кутчера (Марбург, 2) и Вл. Гулевича (Москва, 3). В то время как последний ограничился изучением экстрактивных веществ тканей млекопитающих животных, особенно мускульной ткани, и своими классическими исследованиями обогатил наши знания по этому вопросу, Фр. Кутчер со своей школой занялся также и низшими животными, что привело к изумительным результатам и познакомило нас с целым рядом веществ, до этого вообще неизвестных в живой природе.

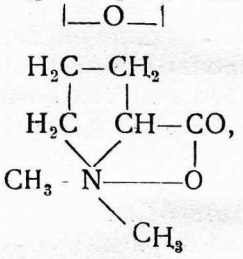
Не совсем достоверно, что азотсодержащие вещества, получаемые в ощутимых количествах при приготовлении водных экстрактов мускулатуры или других животных тканей, действительно всегда являются конечными продуктами обмена; но в целом ряде случаев это весьма возможно. Таким образом новые данные в области химии животных экстрактивных веществ увеличивают наши знания относительно азотсодержащих конечных продуктов обмена животного организма.

Особенно ясна стала эта связь с того времени, как Ф. А. Гоппе-Зейлеру (4) удалось показать, что широко распространенный у низших животных гликоколбетаин у Octopus vulgaris содержится не только в мускулатуре, но и в моче. Таким образом этот бетаин оказался конечным продуктом обмена Octopus vulgaris и многих других животных. Далее в пользу мнения, что большинство азотсодержащих экстрактивных веществ являются конечными продуктами обмена, говорит отсутствие асимметрического атома углерода, которого нет в молекуле у $^4/_5$ до сих пор найденных подобных веществ. Нужно иметь в виду, что почти все нормальные составные части мочи (мочевина,

мочевая кислота, креатинин, гиппуровая кислота), которые безусловно являются конечными продуктами обмена, также не имеют асимметрического атома углерода. Это свойство может следовательно до известной степени служить характеристикой для биологического конечного продукта. Так как белок является основным носителем азота пищи и тканей тела и в этом ему значительно уступают другие азотсодержащие конечные продукты (например фосфатиды), то прежде всего необходимо рассматривать каждое подобное экстрактивное вещество как продукт распада белка и искать в его структуре сходство со структурой аминокислот белковой молекулы. Этим способом можно установить структурно химически связь с белком. Это в действительности и удается с целым рядом подобных экстрактивных веществ, в то время как в других случаях в этом отношении встречаются известные трудности.

Особенно показательна связь с белковой молекулой у так называемых бетаинов, которые получили свое название по впервые найденному в сахарной свекле (Beta vulgaris) триметилгликоколу, который не только является наиболее давно известным представителем этой группы, но и широко распространен в целом ряде беспозвоночных животных и местами встречается в изумительно большом количестве.

Происхождение этих бетаинов, среди которых я в первую очередь кроме гликоколбетаина $[CH_3]\ NCH_2\ CO$ назову стахидрин:



γ-бутиробетаин $[CH_3]_3\ N\ CH_2CH_2C_2 \cdot CO$ и карнитин, можно в одних случаях объяснить метилированием аминокислот. Так, гликоколбетаин образуется из гликола, а стахидрин — из пролина. В других случаях, как у γ-бутиробетаина и карнитина, следует предполагать наличие еще и других превращений (декарбоксилирование, окисление) аминокислоты (глютаминовой кислоты) до или после метилирования.

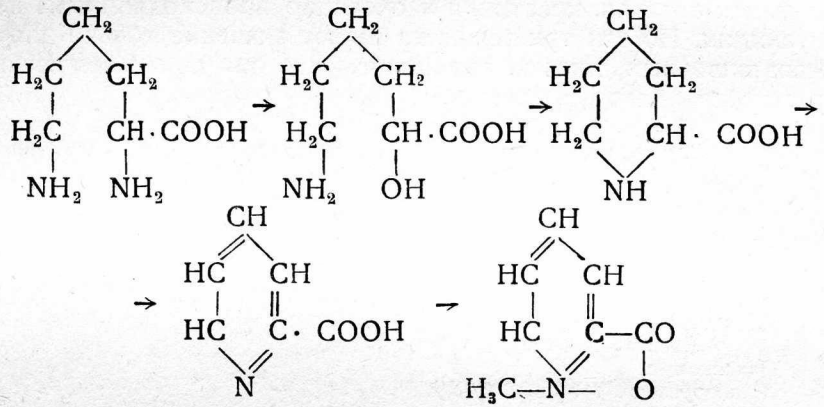
Р. Энгеланд (5) первый указал на этот путь биологического образования бетаинов из аминокислот.

Аммиак также следует рассматривать как продукт расщепления белка, и он, так же как и часть аминокислот, подлежит метилированию. Таким способом образуется впервые найденный в лаборатории Кутчера триметиламиноксид (6) $[CH_3]_3NO$.

Интересно распространение этого вещества: триметиламиноксид широко распространен у всех исследованных морских рыб, в то время как у речных рыб его никогда нет. Гоппе-Зейлер объясняет это осморегуляторными потребностями животных, живущих в воде с высоким содержанием солей; по его данным триметиламиноксид находится кроме того не только в тканях, но и в моче соответственных животных. Это является убедительным примером того, что мы и у этого «мускульного основания» опять имеем дело с конечным продуктом обмена веществ. Вместе с тем эти данные объясняют характерный запах мяса морских рыб. Он вызывается свободным триметиламином, который, как оказалось, отщепляется ферментативным путем от триметиламиноксида очень быстро после смерти животного.

Тетраметиламмонийгидроксид представляет собой конечный продукт обмена, очевидно происшедший путем метилирования, а именно — исчерпывающего метилирования аммиака. Это соединение найдено только один раз (у Actinia equina) и является чрезвычайно интересной находкой, так как мы имеем здесь дело с курареподобным веществом, очень ядовитым для позвоночных животных. Одновременно оно является единственным, до сих пор известным четвертичным аммониевым основанием в животном мире.

В то время как происхождение упомянутых соединений из белка весьма вероятно, у двух других, также имеющих метиловую группу животных экстрактивных веществ, такая связь не очевидна, а именно, с одной стороны, у N-метилпиридина и, с другой — у недавно найденного Гоппе-Зейлером (8) в мышце омара гомарина. Оба вещества имеют пиридиновое ядро, которого нет в белке. Для того чтобы все же сделать понятным образование гомарина из белка, Гоппе-Зейлер высказал предположение, что он может образоваться из лизина, из которого после однократного дезаминирования образующейся моноксимоноаминокапроновой кислоты эта последняя должна через замыкание кольца и отдачу воды дать α-пиридинкарбоновую кислоту и после дегидрирования и метилирования перейти в гомарин. Обыкновенное декарбоксилирование ведет тогда к метилпиридину.



Подобные представления развивал уже Дрешель, для того чтобы сделать понятным происхождение из белка столь широко распространенных в растениях пиридиновых и хинолиновых соединений.

Все до сих пор указанные конечные продукты содержали одну или несколько метиловых групп, причем оказалось, что метилированные соединения гораздо более широко распространены в организме холоднокровных животных, чем у теплокровных как в отношении количества их, так и числа представителей. У теплокровных также встречаются отдельные примеры метилирования (например креатин, холин), но здесь этот процесс имеет второстепенное значение. Широкое распространение имеет метилирование у растений, и это дает нам возможность лучше понять ограниченное присутствие его в организме теплокровных.

Мы заключаем это, исходя из точки зрения Клод Бернара, показавшего, что имеется некоторое сходство в обмене веществ между растениями и холоднокровными животными. У обоих обмен веществ происходит гораздо медленнее, чем у теплокровных. Если представить себе, что у теплокровных вследствие гораздо больших термических потребностей распад аминокислот совершается быстрее и полнее, то становится понятным, что в этом случае метилирования не наступает.

Совершенно иначе у растений и холоднокровных: у них часто значительные количества аминокислот и продуктов их превращения лежат неупотребленными и медленно подвергаются метилированию. Этот же процесс происходит при образовании многих известных растительных алкалоидов, которые следует рассматривать как конечные продукты обмена.

Особенно ясны отношения у гликокола. Эта простейшая аминокислота белковой молекулы является единственной, не содержащей асимметрического атома углерода и очевидно не имеет такого большого значения для обмена веществ, как остальные (сравни выше), так как в большом количестве скопляется в неполноценных белках опорной ткани и служит в организме теплокровных животных целям экскреции через образование парных соединений (гиппуровая кислота и др.). Неудивительно, что свободный гликокол появляется в значительном количестве у многих холоднокровных. Но при этом имеется бетаин собственно гликокола и количество его часто значительно превышает количество других бетаинов. Вероятно, что малоценный гликокол скопляется здесь в особенно большом количестве и большая или меньшая часть его подвергается метилированию.

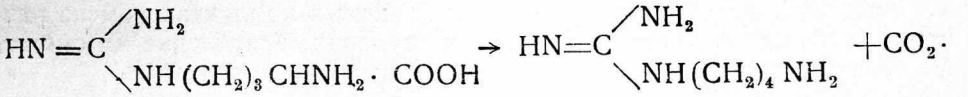
Вторую группу азотсодержащих конечных продуктов обмена образуют дериваты гуанидина. Они так же могут содержать метиловую группу, как креатин, креатинин и очевидно происходящий из него метилгуанидин. Но эти три вещества имеют значение только для позвоночных животных, так как выяснилось, что они почти без исключения отсутствуют у беспозвоночных.

Позвоночные	Креатин(-ин)	Аргинин
Млекопитающие	+	—
Амфибии	+	—
Костистые рыбы	+	—
Хрящевые ганоиды	+	—
Акулы	+	—
Поперечноротые	+	—
Ланцетник	+	—
Беспозвоночные		
Насекомые	—	+
Ракообразные	—	+
Плоские черви	—	+
Немертины	—	+
Кольчатые черви	—	+
Пластинчатожаберные молюски	—	+
Головоногие молюски	—	+

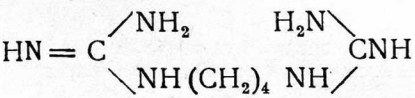
Кутчер и позднее целый ряд его сотрудников показали, что широко распространен другой дериват гуанидина, а именно d-аргинин. Он повидимому происходит непосредственно из белка. Эта белковая аминокислота собирается (как реже лизин и другие аминокислоты) среди экстрактивных веществ, и вероятно при медленном обмене веществ у холоднокровных расщепления и превращения аргинина в креатин не происходит, если допустить до сих пор недоказанное образование креатина из аргинина. Непонятно все же появление креатина (-ина) у тех позвоночных, которые являются холоднокровными. Как бы то ни было, ограничение креатина (-ина) рядом позвоночных животных представляет большой интерес с точки зрения истории развития. Следует отметить, что Нидгем с сотрудниками (9) обнаружили и аргинин и креатинин (в виде фосфатов) у животных, которых можно считать промежуточными ступенями между позвоночными и беспозвоночными животными (Balanoglossus, Strongylocentrotus). У хордовых животных Ciona intestinalis и Phallusia mammilata

Флеснер (10) мог установить наличие аргинина, но не нашел креатинина. Таким образом эти последние виды в смысле обмена веществ стоят ближе к беспозвоночным несмотря на известное морфологическое сходство с позвоночными животными.

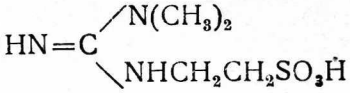
В единичных случаях до сих пор найден самый гуанидин и только один раз Фр. Гольц (11) нашел агматин у губки Geodia gygas. Это вещество, также не имеющее в своем составе асимметрического атома углерода, повидимому может образоваться из аргинина путем простого декарбоксилирования:



В то время как все до сих пор упомянутые дериваты гуанидина можно было довольно свободно вывести из белка, этого нельзя сделать для двух недавно найденных экстрактивных веществ низших животных, содержащих гуанидиновое ядро. Это — аркарин (12):



и астерубин (13):



структура которых выяснена и подтверждена синтезом. Аркаин (тетраметилдигуанидин) уже раньше был синтезирован А. Кизелем (14). Это вещество, находящееся в пластинчатожаберном молюске Arca Noae, интересно тем, что под его действием уменьшается количество сахара в крови и снижается кровяное давление. Астерубин, до сих пор найденный в двух видах морских звезд, является единственным известным содержащим серу дериватом гуанидина. Нам известна кроме белковой аминокислоты с двумя гуанидиновыми ядрами такая же с SO_3H и гуанидином. Если желательно установить связь между этими двухэкстрактивными веществами и протеинами, то необходимо принять дополнительный переход аминогруппы аминокислоты в гуанидогруппу. Нет сомнения, что клетка — по крайней мере растительная — способна к образованию гуанидинового ядра, как это показывает наличие аргинина в белке.

Раньше сомневались в том, что продукты распада белка могли после отщепления превратиться в дериваты гуанидина. Это предположение было высказано только недавно, после того как стали обосновывать теорию происхождения креатина из гликокола, как материнского вещества. Для происхождения аркаина остаются тогда две возможности: либо происхождение гуанидинового ядра из агматина либо декарбоксилирование другого соединения (дигуанидовой кислоты), отличающегося от аргинина вторым гуанидиновым ядром (в α-положении). Наконец путресцин, который стоял особняком как конечный продукт обмена, может быть материнским веществом для аркаина.

Астерубин представляет ту особенность, что здесь одновременно происходят процессы образования гуанидинового ядра и метилирования.

Вряд ли можно сомневаться, что происшедший из белка таурин является исходным веществом для цистина. Это тем более вероятно, что в одном случае удалось у упомянутого животного найти кроме астерубина неизмененный таурин. В аркаине, так же как и в астерубине, нет асимметрического атома углерода.

В этом обзоре не упомянут целый ряд более или менее хорошо описанных экстрактивных веществ, так как мы не знаем их структуры, а без точного знания строения молекулы ничего нельзя сказать относительно связи одного вещества с другим, уже известным, и тем самым относительно его возможной роли в обмене веществ.

Наши знания об азотсодержащих конечных продуктах обмена низших животных стоят еще на первых ступенях. Углубление их сможет помочь пониманию обмена веществ и у высших животных.

Перевод Л. В. Левинсона

ЛИТЕРАТУРА

1. Ср. v. Fürth, Vergl. chem. Physiologie der niederen Tier , Jena, Fischer, 1903. — 2. Kutscher Fr. u. Ackermann D., The Comparative Biochemistry of Vertebrates and Invertebrates, Ann. Rev. of Biochem. *11*, 1933. — 3 Gulewitsch Wl., Почти все работы в Zeitschr. f. Physiol. Chemie. — 4. Hoppe-Seyler F. A. u. W. Linnweh, Zeitschr. f. Physiol. Chemie, *196*, 47, 1931. — 5. Engeland R., Ber. d. deutschen chemischen Gesellschaft, *42*, 2962, 1909. — 6 Suwa, Arch. f d. gesamte Physiologie, *128*, 421, 1909; *129*, 231, 1909. — 7. Hoppe Seyler F. A., Zeitschr f. Biol., *90*, 433, 1930. — 8. Hoppe-Seyler F. A., Zeitschr. f. physiol Chemie, *222*, 105, 1933. — 9. Needham D. M., Needham J., Baldwin E and Yudkin J., Proc Roy. Soc., London, B., *110*, 260, 1932 — 10. Flössner O., Ber. ges Physiol u. exp. Pharmakol, *61*, 351, 1931; Sitzber. d. Gesellschaft Beförder. ges. Naturwissensch, Marburg, *67*, 1, (1932). — 11. Holtz Fr, Zeitschr f. Biol, *81*, 65, 1924. — 12. Kutscher F., Ackermann D. u. Flössner O, Zeitschr. f. Physiol. Chemie, *199*, 273, 1931. — 13. Kutscher F., Ackermann D. u. Hoppe Seyler F. A., ebenda, *199*, 277, 1931. — 14. Ackermann D, Zeitschr. f. Physiol Chemie, *232*, 206, 1935. — 15. Kiesel A., Zeitschr f. physiol. Chemie, *118*, 277, 1921; *118*, 284, 1921. — 16. Brand E, Harris M M., Sandberg M. u. Ringer A I, Amer. Journ. of Physiol, *90*, 296, 1929.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9 — 17.VIII.1935

О НЕВРО-ГУМОРАЛЬНЫХ СООТНОШЕНИЯХ В ТРОФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Проф. Д. Е. Альперн

Отделение патофизиологии Психоневрологической академии и Украинского института экспериментальной медицины; кафедра патофизиологии Харьковского мединститута

Невро-гуморальные соотношения я понимаю здесь широко в смысле тех регуляторных взаимоотношений, какие имеют место между нервной системой и так называемой периферической тканевой средой. И в этом вопросе я хотел бы остановиться на тех многочисленных данных, какие получены моими сотрудниками и мной на протяжении ряда лет экспериментально-клинических наблюдений. Разрабатывая проблему регуляторных свойств вегетативной нервной системы в обмене веществ, проблему трофических свойств нервной системы вообще, нам пришлось накопить материал, который рисует картину химических сдвигов в тканях при разнообразных нарушениях функциональной деятельности различных отделов нервной системы. Актентуируя свое внимание то на одном то на другом из отделов нервной системы, следует вместе с тем признать, что трофический тканевой процесс отличается огромной сложностью и несомненно является результатом деятельности целого ряда органов и систем. В поисках специфических регулирующих факторов всего трофического процесса и закономерностей невро-гуморальных соотношений, с особенной тщательностью приходится анализировать значимость каждого из отделов нервной системы с тем, чтобы установить соотношение их между собой в процессах тканевого химизма и тем самым дать впоследствии научно обоснованное синтетическое представление о роли всей нервной системы в тканевых процессах обмена. Такая постановка вопроса на наш взгляд весьма актуальна для разрешения в клинике патогенеза трофических расстройств.

Работами моих сотрудников (Гайсинского, Левантовского, Линденбаума, Туткевича) и моими (1), проведенными над различными объектами,—над слюнными железами, функцией печени, мышечным аппаратом, кровью, — было со всей очевидностью показано, что при выпадении и раздражении регионарных отрезков симпатической нервной системы у животных получаются стереотипные изменения в химизме тканей, которые можно было связать с теми или иными функциональными нарушениями вегетативной нервной системы, именно симпатической ее части. Парасимпатическая же система не обнаруживает этих свойств и рассматривается нами как моторная система нашей непроиз-

вольной жизни. Закономерность таких сдвигов выявлена была в отношении электролитных соотношений, азотистых, липоидных и углеводных составных частей то в большей то в меньшей степени в зависимости от исследуемого объекта, характера постановки опытов и пр. Эти экспериментальные данные легли в основу целого ряда дальнейших исследований клинико-экспериментального характера на человеческом материале, на котором лишь и возможно получить окончательное обоснование предположениям, связанным с химическими изменениями в тканях под влиянием нарушений со стороны нервной системы.

Прежде чем перейти к исследованиям на людях, мне хотелось бы присоединить к прежним экспериментальным наблюдениям добытые в последнее время факты о влиянии вегетативной нервной системы на

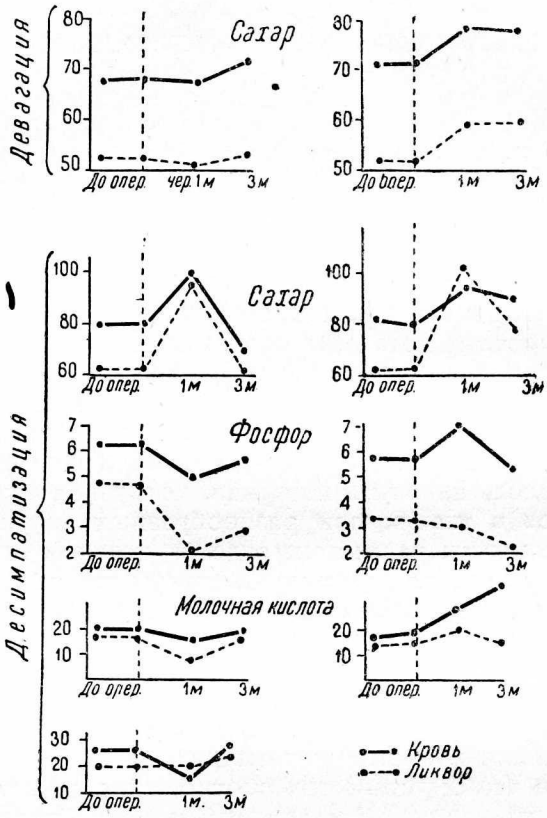


Рис. 1

свойства гемато-энцефалического барьера (рис. 1). Оказалось, что резекция одного или двух стволов n. sympathici в брюшной полости всегда, как правило, на определенном промежутке времени меняет проницаемость барьера в отношении сахара, молочной кислоты и фосфора. Такие нарушения тем резче выражены и тем длительнее, чем больше вызванное на симпатической нервной системе нарушение: одного ствола или обоих с вшиванием смоченной скипидаром нити в центральный конец перерезанного нерва или без этого. При сравнении величины содержания сахара и молочной кислоты в ликворе и крови особое внимание обращает на себя то, что количество этих ингредиентов в ликворе превышает иногда количество их в крови после операции. Поскольку речь идет об органических веществах тканей — продуктах

углеводного обмена,—мы можем в этом явлении усматривать следствие не только нарушенной проницаемости барьера, но также отражение нарушенного тканевого химизма самих элементов Геба и процессов обмена в самом мозгу. Перерезка блуждающих нервов под диафрагмой, примерно на уровне поражения симпатической нервной системы, нисколько на составе ликвора не отражается. Если сопоставить эти данные с опытами Орбели, Сперанского по вопросу о роли симпатической нервной системы в физиологических и морфологических свойствах мозга, то приходится думать о влиянии нарушений в периферических отделах симпатической нервной системы на химические процессы в мозгу. Очевидно, что нарушение симпатического ствола вызывает изменения в проходимости барьера, в то время как такие же нарушения n. vagi эфекта не дают.

Особенно рельефно наши концепции о закономерностях невро-гуморальных соотношений находят свои подтверждения на многочисленном клиническом материале.

Так, на больных с вегетативными асимметриями (у сирингомиелитиков) Каминский (2) показал, что кровь, оттекающая от симметрических конечностей, в своем химическом составе отражает наблюденную в клинике вегетативную асимметрию: на стороне с повышенной функцией n. sympathici он мог наблюдать более или менее выраженное уменьшение электролитного коефициента, уменьшение сахара или жира, причем функциональные нагрузки увеличивали закономерно проявлявшуюся разницу в биохимическом составе крови на обеих сторонах. Эти данные полностью совпали с тем, что ранее наблюдалось в наших опытах с экспериментально вызывавшимися асимметриями на собаках.

В дальнейшем однако для целей обнаружения химических асимметрий на основе вегетативных мы воспользовались методом «биологической провокации», сводившимся к тому, что повышенный обмен в тканях искусственно вызывался воспалением, на фоне которого более рельефно должна бы выявляться активирующая или тормозящая роль вегетативной нервной системы в отношении тканевого химизма. Несомненно при такой постановке опытов обеспечивалась возможность максимального обнаружения закономерностей в невро-гуморальных соотношениях.

Опыты производились таким образом, что у больных на симметрических местах, — там где имеется вегетативная асимметрия, подтверждаемая всем комплексом соответствующих клинических проб (на потовые железы, дермографизм, кровяное давление, пиломоторные реакции и т. д.), вызывались воспалительные эксудативные процессы кантаридиновыми пластырями. Через 12—18 часов мы получали эксудаты из пузырей, подвергавшиеся химическому анализу. Изменения химического состава этих эксудатов как нельзя полнее отражают химические нарушения в тканях. В нашем распоряжении имелось свыше 60 больных с органическими заболеваниями нервной системы, у которых наблюдались вегетативные асимметрии. В этот материал входили тщательно отобранные для наших целей сирингомиелитики с поражением вегетативных отделов боковых рогов спинного мозга на разных уровнях, больные с вегетативными невритами и плекситами, с каузалгическими синдромами, гемиплегиями, с выраженными вегетативными асимметриями, отдельные случаи бокового амиотрофического склероза, гемипаркинсонизма и др. Биохимические исследования воспалительных эксудатов были произведены в отношении сахара и электролитов (Черников), липоидов (Черников и Безуглов), белковых составных частей и цитологического состава (Пеккер, Черников и Утевская). Весь этот материал сопоставлен также с тем, что имело место в вышеупомянутых экспериментах нашей лаборатории.

Как показывают приводимые здесь диаграммы (рис. 2 и 3), сдвиги электролитные, липоидные, сахарные и несколько меньше хлористого натрия при вегетативных асимметриях отличаются совершенно выра-

женной определенностью, доказуемой в 92—100% всех исследовавшихся нами случаев — факт, сам по себе внушающий полную уверенность в справедливости наличия таких гуморальных нарушений в тканях, какие возможно поставить в связь от преобладания повышенной или пониженной функции симпатической нервной системы. Один только хлористый натрий дает мало выраженные сдвиги в 60% всех случаев. В проблеме связи вегетативной нервной системы с нутритивными тканевыми процессами исследуемым ингредиентом следует придавать несомненно существенное значение, но кроме того совершенно закономерно колеблется также содержание в эксудатах белковых веществ, а также числа форменных элементов и соотношения отдельных видов их и в данном случае стереотипность этих изменений рельефно подчеркивает зависимость биологической тканевой реакции от функции

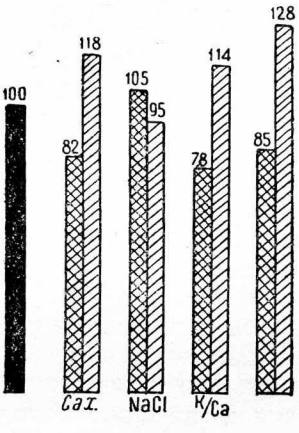


Рис. 2. Биохимические сдвиги при вегетативных асимметриях. Отношение больной стороны к здоровой, принятой за 100

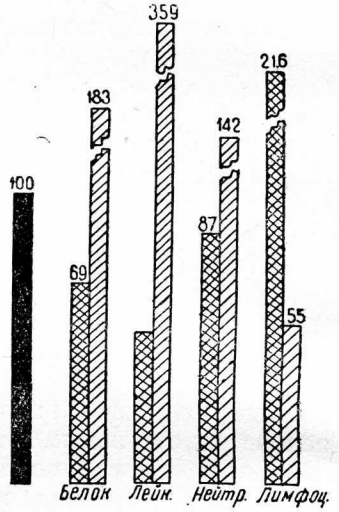


Рис. 3. Элементы пузырей при вегетативных асимметриях. Отношение больной стороны к здоровой, принятой за 100

вегетативной нервной системы. По характеру тканевых сдвигов эти данные полностью совпадают с тем, что имело место в условиях эксперимента, когда у собак перерезался симпатический ствол брюшной полости и изучался химический состав оттекающей из данного участка крови. Опыты последнего времени с вызыванием эксудатов являются наиболее разительными вероятнее всего потому, что мы наших больных подвергали исследованиям на фоне «биологической провокации» — на фоне воспалительной тканевой реакции. Таким образом соответственно вегетативным асимметриям мы почти всегда наблюдаем определенно выраженные химические асимметрии, вполне соответствующие характеру вегетативных нарушений. То обстоятельство, что эти химические асимметрии по своей интенсивности далеко не всегда могут быть сопоставлены с интенсивностью вегетативных асимметрий, — вегетативная слабо выраженная асимметрия дает заметный химический сдвиг и наоборот,— показывает нам, что в оценке невро-гуморальных соотношений нам следует считаться не только с фактом влияния ве-

гетатики на гуморальный состав тканей, но и обратно — изменение химического процесса на периферии также отражается на функциональной деятельности вегетативной нервной системы. Лишь таким взаимодействием можно объяснить количественный разрыв во взаимоотношении химической и вегетативной асимметрии. Далее представляет несомненный интерес ход развития воспалительной реакции при вегетативных асимметриях. Наши прежние экспериментальные наблюдения [Альперн и Туткевич (3), Альперн и Рябов] показали нам, что нарушение функций симпатической нервной системы в сторону повышения вызывает тормоз в развитии воспаления соответствующего тканевого участка и, наоборот, понижение функции симпатической нервной системы дает более бурную первую стадию воспаления. Наши теперешние наблюдения над больными с вегетативными асимметриями дали нам возможность убедиться в том, что регионарная стигматизация симпатического нерва вызывает торможение в развитии воспалительной реакции, судя по общей клинической картине воспаления, по количеству и составу эксудата; при пониженной функции симпатического нерва получается обратный эфект. Таким образом развитие патологического тканевого процесса идет соответственно тем вегетативным сдвигам, которые мы имеем у исследуемых больных.

На 15 больных с вегетативными асимметриями мы поставили особо наблюдения над гуморальными свойствами эксудатов с точки зрения обнаружения в них специфических фармакологически действующих веществ. Пропуская получаемые эксудаты через изолированное сердце лягушки, мы могли обнаружить специфичность в действии эксудатов [Альперн, Аносов и Закривидорога (4)]. Оказалось, что эксудаты, полученные из участков с регионарно выраженным повышением функции симпатического нерва, ускоряют деятельность сердца на 4, 5, 6 и даже 8 ударов в минуту; при пониженной функции симпатического нерва получается обратный эфект. Судя по нашим кимограммам, этот эфект бывает выражен то в большей то в меньшей степени как в смысле частоты ударов сердца, так и характера кривой. В то же время больные без наличия вегетативных диссонансов не дают подобного рода сдвигов. Таким образом эти данные говорят также о существовании невро-гуморальных соотношений в более прямом смысле этого слова (в смысле O. Loewi, Разенкова и др.). Каков характер веществ, обусловливающих такого рода диссоциированное действие на изолированное сердце, пока трудно сказать, но в пользу их специфичности говорит также то обстоятельство, что при некотором стоянии эксудаты теряют это действие.

Все приведенные данные из области клинических экспериментов доказывают, что в человеческом организме существуют *соответственно вегетативной асимметрии явления* химической асимметрии и что нельзя отрывать функциональное состояние вегетативной нервной системы от тех химических явлений на периферии, с которыми эта вегетативная нервная система связана.

В наших наблюдениях над невро-гуморальными связями мы поставили своей задачей выяснить также те соотношения, какие существуют между вегетативной, сенсорной и моторной нервной системами, так *как в клинических условиях чаще всего приходится иметь дело с комплексными* в этом смысле нарушениями иннервационного аппарата, и каждый раз приходится решать вопрос о ведущей роли той или иной системы в нутритивных процессах. Исходя из этих положений, Черни-

ков (5) пытался выяснить участие анимального и вегетативного отделов нервной системы в образовании биохимических и цитологических асимметрий. Принимая во внимание редкость патологических форм, обусловленных исключительным поражением вегетативной нервной системы, пришлось наряду с этими отдельными случаями изучать и смешанные формы (сирингомиелия, каузалгические формы неврита и пр.). Исследовано было также 10 случаев гемиплегий с различными по интенсивности расстройствами в области чувствительной, моторной и вегетативной сфер, и на них была сделана попытка путем сопоставления этих нарушений с характером гуморальных изменений на периферии сделать вывод относительно участия различных отделов нервной системы в нутритивных тканевых процессах. В двух случаях с более чистыми вегетативными асимметриями обнаружены были соответствующие биохимическая и цитологическая асимметрии. Весь основной материал не дал указаний на существование заметного влияния расстройств чувствительности на указанную асимметрию. Дальнейший разбор материала указал на наличие в ряде случаев какой-то зависи-

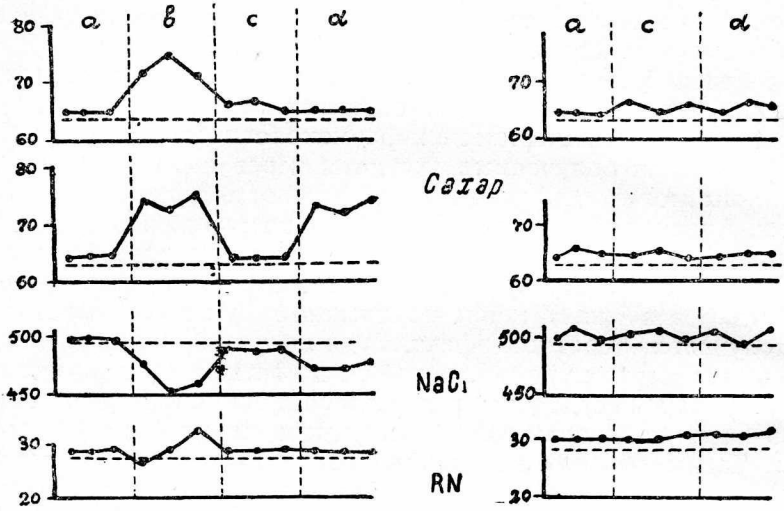


Рис. 4. ——— оперированная сторона, ... контрольная сторона, *a* — норма, *b* — перерез симп. н., *c* — перерез задн. корешка, *d* — анестезия

мости интенсивности биохимических и цитологических изменений от степени не только вегетативных, но и моторных нарушений. Следует однако отметить, что моторная иннервация не вносит принципиально отличных сдвигов в тканевых реакциях по сравнению с нарушенной вегетативной иннервацией, лишь усиливая в определенных условиях действие последней.

Мы сочли наконец необходимым проверить эти данные на экспериментальном материале, отраженном на приводимых диаграммах (рис. 4). С этой целью мы [Альперн, Безуглов, Фесенко (6)] собакам производили двоякого рода операцию: одной части собак делалась резекция задних корешков, обеспечивающих чувствительность нижних конечностей. Операция производилась односторонняя на уровне от последнего или XI грудного позвонка до крестца. У другой группы собак мы производили более сложное оперативное вмешательство: сначала десимпатизация, т. е. перерезка симпатического ствола на одной стороне, а затем, изучив эффект от воздействия этого оператив-

ного вмешательства, мы через некоторое количество времени производили на той же стороне резекцию задних корешков и снова исследовали химизм крови, оттекающей от нижних конечностей. Собаки сохраняли движение, моторные функции не нарушались, нарушалась лишь чувствительность.

Если произвести только резекцию задних корешков с одной стороны, то химизм ткани не подвергается особо заметным изменениям в отношении сахара, хлористого натрия и остаточного азота. Если мы сравним результаты, полученные после перерезки корешков, с тем, что имеет место при последующей спинномозговой анестезии (мы делали спинномозговую анестезию, чтобы уравнять чувствительность с обеих сторон), тогда получается, что химизм не претерпевает никаких изменений по сравнению с тем, что было после перерезки задних корешков. Эти опыты показывают, что перерезка задних корешков никаких рельефных химических изменений в крови, оттекающей от конечностей, не дает или же эти изменения выражены очень незначительно.

Но если мы сравним явления, какие имели место во второй группе собак, когда производилась сначала десимпатизация, а затем перерезка корешков, то картина получается иная: после десимпатизации мы на протяжении известного промежутка времени получаем например повышение сахара в оттекающей крови; после же резекции корешков количество сахара начинает приближаться к нормальному уровню. Затем для того, чтобы выключить влияние перерезанных задних корешков, т. е. уравнять чувствительность обеих сторон, мы производили спинномозговую анестезию, и в этом случае мы либо не получаем никакого эфекта по сравнению с периодом до перерезки корешков, либо получаем явления, идентичные тому, что имеет место при одной только десимпатизации. То же самое можно сказать относительно опытов с исследованием других ингредиентов — хлористого натрия и остаточного азота. *На этом основании мы делаем вывод, что сама по себе* резекция корешков никаких заметных химических гуморальных эфектов на периферии не вызывает. Но когда резекция корешков совершается на фоне перерезанного симпатического нерва, то перерезка корешков может вызвать изменение этого эфекта. Однако последующая анестезия снова выявляет эфект от десимпатизации.

Таким образом мы делаем вывод, что наблюдаемые гуморальные изменения на периферии в самом начале определяются симпатической системой, и если чувствительная система может оказать влияние на эфект от десимпатизации, то блокада этой нарушенной чувствительности снова обнаруживает эфект от перерезки симпатического нерва. Тот факт, что резекция сама по себе не дает эфекта, а также то обстоятельство, что после перерезки корешков мы не получаем сужения периферических сосудов (как думает Förster), а наоборот, иногда расширение, заставляет нас думать, что задние корешки оказывают влияние на процессы химического обмена на периферии не потому, что в их составе имеются какие-либо парасимпатические трофические пути, а потому, что мы имеем дело с чувствительным нервом, который не может не отражаться на химическом процессе обмена через изменение функционального состояния периферической среды. Эта резекция корешков сама по себе может конечно вызвать изменения на периферии и в виде образования пролежней, и в виде явлений химических нарушений, и в виде язвенных процессов, но мы рассматриваем это как вторичное следствие лишения чувствительности данной конечности.

Мы пытались далее разрешить вопрос о влиянии чувствительной нервной системы на тканевой химизм и трофику, вызывая воспалительные процессы у собак с обеих сторон, т. е. на стороне, лишенной корешков, и на стороне, сохранившей чувствительность, чтобы полнее ответить на вопрос о роли этих задних корешков в тканевых процессах обмена. Воспаление вызывалось прикладыванием к определенным участкам нижней конечности стеклянной плоскодонной широкой пробирки, наполненной кипящей водой, на определенное время. Следует сказать, что по сравнению с тем, что можно наблюдать у здоровых собак, при перерезке корешков иногда получается несколько более интенсивная воспалительная реакция; однако заметной разницы в образовании язвенного процесса на здоровой и больной стороне по срав-

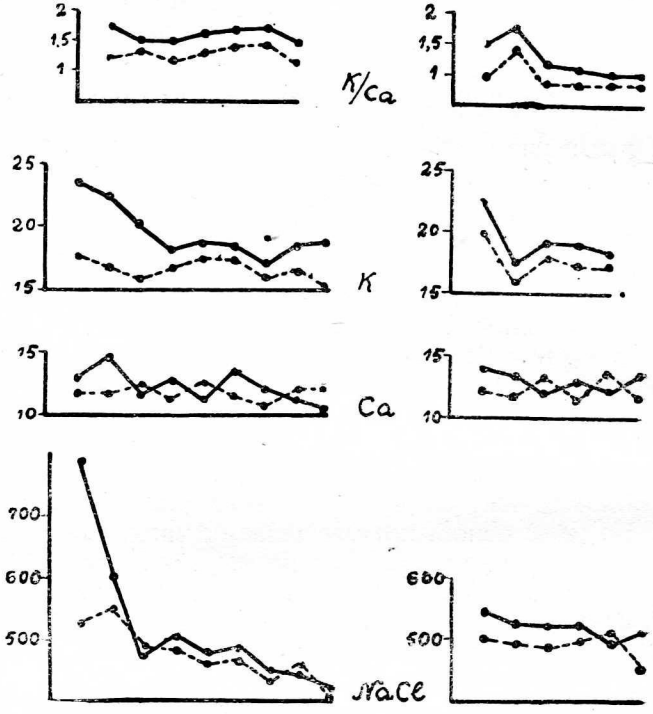


Рис. 5. ——— до операции
..... после операции

нению с контрольными животными наблюдать не удается, в течение 5—6—7 дней результаты от воспалительной реакции уравниваются и мы не получаем заметного диссонанса, как этого можно было бы ожидать, исходя из предположений о первичной трофической роли задних корешков.

Соотношение моторной и вегетативной н. с. в процессах тканевого химизма подлежит еще нашему дальнейшему изучению также и в условиях эксперимента.

Желая ответить на вопрос, существует ли закономерное воздействие вегетативной нервной системы на ткань также из центральной нервной системы, нами производились раздражения разных областей тубера с последующими исследованиями сдвигов крови. Оказывается, что раздражения, производимые из межуточного мозга, по своему воз-

действию на химизм крови во многом приближаются к тем сдвигам, какие имеют место при резекции симпатического нерва в крови, оттекающей от конечностей (рис. 5). Правда, наши наблюдения еще недостаточны в этом смысле и требуют дальнейшего лабораторного анализа, тем не менее бросается в глаза общность явлений при воздействиях на межуточный мозг и симпатическую нервную систему. Отсюда мысль о физиологической связи этих систем между собой.

Весь приведенный материал как экспериментальный, так и клинический с совершенной очевидностью доказывает наличие закономерностей неврохимических соотношений в животном и человеческом организме, проявляющихся в зависимости от функции, прежде всего симпатической нервной системы. Признавая значимость в этом же смысле, как мы видели, и других систем, сенсорной и моторной, мы все же считаем необходимым вскрывать взаимоотношения их между собой с тем, чтобы картина неврохимических регуляций стала для нас наиболее ясной в проблеме этиологии и патогенеза трофических расстройств.

Поступило в редакцию
27 декабря 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alpern, Pfl. Arch., Bd. 209, H. 5/6; Bd. 215, H. 1/2; Bioch. Z., Bd. 176, H. 1/3; Z. f. exp. Med., Bd. 56, H. 1/2; Bd. 65, H. 5/6; Bd. 67, H. 3/4; Bd. 73, H. 5/6.—2. Kaminski, Z. exp. Med., Bd. 73, H. 5/6.—3. Alpern u. Tutkewitsch, Bioch. Z., Bd. 67, H. 3/4.—4. Альперн, Аносов, Закривидорого (печатается).—5. Черников, Советская психоневрология, № 4, 1933.—6. Альперн, Безуглов и Фесенко (неопубликованные опыты).

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9—17.VIII.1935

ЕДИНСТВО ЦЕНТРА И ПЕРИФЕРИИ В НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Проф. П. Анохин

Отдел общей физиологии высшей нервной деятельности ВИЭМ

Как идея рефлекса, так и идея нервного центра исторически складывались под влиянием главным образом аналитических достижений физиологии. При изучении структуры и функций центральной нервной системы сталкивались с весьма тонким разделением нервных центров на отдельные элементарные единицы. Именно эта морфологическая возможность обусловила специальный тип мышления, благодаря которому каждый наблюдаемый нервный акт приурочивался к определенной морфологической единице. Значение самих органов, выполняющих ту или иную функцию в конструировании центрального нервного импульса, вообще не учитывалось. Периферия как организующий фактор, как фактор, направляющий и коррегирующий всякую эфекторную функцию, нейрофизиологами никогда не принималась во внимание и не получила правильной оценки. Только в последние годы, благодаря целому ряду достижений как в области самой нейрофизиологии, так и в смежных дисциплинах (биология и невропатология) стали выдвигаться новые точки зрения, ставящие акцент на периферическом аппарате при конструировании того или иного нервного комплекса (Bethe. Uexkül, Weizsäcker).

Одним из главнейших экспериментальных приемов, с помощью которого может быть изучено это влияние периферических органов на конструирование нервной деятельности, является метод анастомоза нервных стволов с разнородной функцией, т. е. соединение определенного нервного центра с несвойственными ему исторически периферическими органами. Этот метод позволяет вскрыть те закономерности, которые обусловливают историческое объединение центра и периферии в едином нервном акте.

Анастомоз разнородных по функции нервов ставит центр и периферию в условия их первоначальной неадекватности, и весь дальнейший период взаимного срабатывания происходит по тем же закономерностям, по каким происходит и организация нервной деятельности в онтогенезе. Важным отличием однако является то, что разнородный анастомоз производится в условиях уже сложившихся онтогенетически центрально-синаптических связей, и именно этим осложняется процесс перестройки, названный нами реинтегративным процессом. В условиях анастомоза нервный центр и периферический орган хотя и вступают в новые отношения и приходят к полному единству в их функции, все же первоначальная исходная их характеристика является

не только функционально, но даже (с точки зрения организации определенных синапсов) и морфологически различной.

Нервные анастомозы для решения вопроса о пределах перестройки нервных центров употреблялись и ранее многими авторами (Rawa, Bethe, Osborn, Kennedy), но, несмотря на сравнительно многочисленные эксперименты в этой области, вопрос об основных механизмах этой перестройки до сих пор остается неясным. Это несоответствие большого количества экспериментов и относительной скудости результатов объясняется одним обстоятельством: ни в одном из прежних экспериментов мы не имели определенного и точного показателя, по которому можно было бы судить о различных этапах этой перестройки. Между тем совершенно очевидно, что именно в области этих исследований необходим был точный, постоянно наблюдаемый показатель как со стороны эфферентной, так и со стороны афферентной функции перестраиваемого нервного центра.

С самого начала во всех своих экспериментах мы стремились восполнить этот недостаток тем, чтобы заранее подобрать такого рода нервный анастомоз, который позволил бы нам иметь и афферентный и эфферентный показатель, причем основное требование, которое мы при этом себе предъявляли, — заключалось в том, чтобы этот показатель был удобен для объективной регистрации. Как известно, во всех прежних экспериментах таким показателем перестройки нервного центра являлось восстановление общей локомоции. Совершенно очевидно, что этот дифузный показатель регистрирует только конец реинтегративного процесса, не давая возможности физиологу руководить им и точно учитывать все его детали.

Исходя из всех этих соображений, мы проделали анастомоз блуждающего нерва с одним из нервов передней конечности. Блуждающий нерв перерезался на шее немного выше нижнего шейного симпатического ганглия, и центральный отрезок его пришивался к периферическому отрезку одного из нервов передней конечности (n.n. radialis, medianus, subscapularis). Расчет этой операции был такой. Так как лучевой нерв представляет собой нерв смешанный, то центробежные импульсы от ядра n. vagi могли попасть в мышцы конечности, а афферентные раздражения кожи и мышц могли попасть в ядро блуждающего нерва. Действительно результаты операции показали, что наш расчет был правилен. Через некоторое время (около полутора месяцев) раздражение кожи в виде почесывания вызвало кашлевые явления и рвоту. Центробежные же импульсы с ядра блуждающего нерва проявлялись в сокращении мышц, причем эти сокращения были трех родов. В первой стадии мышцы сокращались в ответ на прямое раздражение блуждающего нерва,—это было, так сказать, пассивное сокращение мышц. Во второй стадии мышцы, получившие иннервацию от блуждающего нерва, были способны производить ритмические сокращения синхронно с актом дыхания и также проделывали ряд сокращений при совершении животным глотательного акта. Такие сокращения мышц были совершенно отчетливыми даже и у ненаркотизованного животного; конечность при этом заметно двигалась, а мышцы, при этом сокращавшиеся, могли быть легко прощупаны через кожу и таким образом этот тип сокращения мог быть легко подвержен детальному исследованию.

Во всех дальнейших наших исследованиях мы взяли эти проявления, т. е. афферентную и эфферентную функцию как показатели состояния перестраиваемого нервного центра.

В дальнейшем мы проделали еще целый ряд нервных анастомозов, но уже с другим расчетом; мы искали разнообразные воспринимающие

поверхности, которые бы разнились по своему рецепторному аппарату. В качестве таких поверхностей мы брали роговицу и слизистую оболочку языка. Для этого мы проделывали анастомоз блуждающего нерва с зрительным и язычным нервом. Все эти анастомозы операции убедили нас в том, что избранные нами рецепторные поверхности могут быть прекрасным объектом для изучения состояния нервного центра.

Наряду с этими анастомозами, производя анализ специфических отношений между центром и периферией, мы проделали ряд операций, которые сводились к тому, чтобы точнее проанализировать состояние нервного центра на всех этапах перестройки. Сюда относится анализ значения n. recurrentis в составе анастомоза, значения задних и передних корешков спинного мозга, значения мышечного аппарата, значения нервного рубца, и т. д. Все эти исследования в оригинальном изложении представлены нами в специальном сборнике работ нашей лаборатории и поэтому здесь как методика, так и сами конкретные наблюдения будут опущены.

Все дальнейшее изложение будет касаться главным образом общих выводов, которые мы имели возможность сделать на основании наших исследований.

Эти исследования показали, что выбранные нами показатели (кашель, рвота и дыхательные движения мышц), эволюционируя во времени на протяжении весьма длительного периода (до трех лет), дают определенную возможность подметить ряд закономерностей так называемого «переучивания» нервных центров.

Главнейшие из этих закономерностей заключаются в следующем:

1) Все афферентные раздражения, поступающие в ядро блуждающего нерва от искусственно приделанного к нему рецепторного аппарата (кожи), воспринимаются им и адресуются дальше в центральную нервную систему в соответствии со специфическими особенностями этих импульсов, т. е. в зависимости от характера рецепторных трансформаций. В этом отношении мы пришли к выводу, что рецептор афферентного нейрона и его первый центральный синапс являются образованиями адекватными и что эта адекватность создается онтогенезом.

2) В первичных афферентных центрах импульс всегда является строго специфичным в зависимости от того рецептора, которым он послан, и никогда не иррадиирует на соседние нервные образования, как бы близко топографически они ни были расположены.

3) Эти специфические отношения создаются в связи с энергетическими особенностями периферического импульса, онтогенетически закрепляются в данной функциональной системе и очевидно конкретизируются в особом характере синаптических межцентральных связей.

Все это заставляет нас выдвинуть на первый план при изучении механизма нервной деятельности и ее перестройки п р о б л е м у п е р в о г о ц е н т р а л ь н о г о с и н а п с а. То, что обычно с точки зрения старой классической теории локализации понимается как неизменяемая специфичность, главным образом связано и зависит от специфичности этого первого центрального синапса.

4) Эфферентный импульс менее специфичен и, при достаточной силе его, может иррадиировать на соседние нервные образования. Он поступает на определенные эфекторные органы только потому, что постоянные центростремительные импульсы от этих органов прокладывают ему путь к данному конечному полю. Это значит, что специфичность конечного эфекторного нейрона создается специфичностью опре-

деленных афферентных импульсов, включенных в данную функциональную систему. При устранении этих импульсов конечный нейрон делается доступным каждому эфекторному импульсу данной системы.

5) В процессе регенерации разнородных нервных стволов в условиях анастомоза, как показали наши исследования, важнейшую роль, в особенности в первом периоде регенерации, играет нервный рубец. Он обобщает и переадресовывает каждый импульс, который приходит в него с периферии. Благодаря этому обобщению, на протяжении всего периода регенерации адекватные импульсы и структуры в центрах и на периферии «находят» друг друга, а в зависимости от этого и строится все дальнейшее развитие реинтегративного процесса.

Благодаря этим соотношениям определенное периферическое поле с весьма изолированными рецепторами связывается через обобщающий рубец с определенным более или менее обширным нервным центром, также имеющим специфические пункты.

Это значит, что каждый импульс, поступающий с периферии, может найти адекватные ему нервный комплекс или нервную клетку только благодаря их взаимной специфической сонастроенности. Все это в особенности касается тех случаев, где регенерируют части однородного перерезанного нерва.

Все наши эксперименты, как и эксперименты прежних авторов-физиологов и морфологов (Лаврентьев) убеждают в том, что периферия ни при каких условиях не теряет своей специфичности. Какой бы нерв ни подходил к органам, в конце концов органы продуцируют тот импульс, который связан с их тканевой характеристикой. Таким образом всякая изменчивость функции связана с изменчивостью именно в нервных центрах, а не на периферии. Это лишний раз подчеркивает громадное значение специфичности тех импульсов, которые посылаются периферическими органами. Они бомбардируют нервные центры потоком импульсов, которые в конце концов и создают новые синаптические связи.

Если в результате анастомозов разнородных нервных стволов функция нервного центра в конце концов изменяется, то это изменение протекает через целый ряд стадий, которые нами были подробно охарактеризованы.

Следующие три стадии являются главнейшими:

Первая стадия. Периферия получает иннервацию от гетерогенного центра и по характеру синапсов подчиняет подрастающие нервы своим специфическим свойствам. В этой стадии на прямое раздражение электрическим током анастомозированных нервов периферические органы отвечают активной деятельностью.

Вторая стадия. Периферический орган, получивший гетерогенную иннервацию, включается в активные функции гетерогенного центра, участвуя в развитии определенных явлений, свойственных той функциональной системе, в которую включен данный центр в нормальной его деятельности. В этой стадии и центр и периферия сохраняют свою исходную специфичность и функционируют на основе совпадения адекватных особенностей импульса.

Третья стадия. Нервный центр перестраивает свою функцию, принимая участие не в той функциональной системе, в которой он участвует нормально (например дыхательный акт), а берет на себя функцию проведения того импульса, который является адекватным для новой периферии.

Все полученные нами факты на протяжении целого ряда исследований убеждают нас в том, что абсолютной специфичности нервных цент-

ров не существует. Видимая специфичность и постоянство центров в нормальных условиях определяются только постоянством их анатомической связи с определенными периферическими органами и онтогенетической настройкой на импульс определенной специфичности. Именно из этих двух компонентов — анатомических, наследственно определенных связей и функциональных особенностей импульсов, циркулирующих именно в данной системе, — и состоит то, что мы обычно понимаем под локализацией данного нервного импульса. Правда, все это в значительной степени относится к первичным нервным центрам, т. е. к нервным центрам, имеющим связь с периферическими органами. Однако, если эти онтогенетические константы изменяются, то любой нервный центр даже и периферический может переменить свою физиологическую характеристику. Это заключение выражает только лишь теоретические возможности. Надо отметить, что экспериментальное изменение нервных центров подчиняется определенным правилам, которые нами были установлены и которые дают возможность в каждом отдельном случае поставить точный прогноз «переучивания» центра на новую функцию. Эти правила заставляют нас с осторожностью говорить об изменяемости любого нервного центра на любую функцию и выявляют ошибочность представления об этом вопросе всех тех авторов, которые раньше нас имели дело с анастомозами нервов. Эта ошибочность старых авторов, на наш взгляд, определяется тем, что они взяли за показатель переучивания нервного центра реакцию органа на прямое раздражение анастомозированных нервов. Наши эксперименты убедили нас в том, что органы, получившие гетерогенную иннервацию, могут реагировать на прямое раздражение нервных стволов, тем не менее они могут никогда не включиться в активную функцию искусственно приделанного к ним нервного центра. Между тем мы знаем, что все эксперименты с анастомозом именно вегетативных нервов при использовании прямого раздражения давали основание авторам говорить о том, что новый центр взял на себя новую функцию.

Выработанные нами правила переучивания представляют собой точные физиологические условия, при которых возможно говорить об изменяемости нервного центра.

Эти правила следующие:

Правило первое. Всякая цельная функционирующая система (акт дыхания, глотания, локомоция и т. д.) имеет определенную эфферентную сигнализацию, которая направляет и поддерживает осуществление именно этого акта. Афферентные импульсы, принадлежащие к этой единой функциональной системе, могут исходить от органов, территориально очень удаленных друг от друга (например легкое, межреберные мышцы и диафрагма для дыхательного акта), и объединяются в центральной нервной системе тончайшими временными соотношениями. Каждая функциональная система несомненно является до некоторой степени замкнутой системой, организующейся в онтогенетическом развитии животного, и, являясь местом осуществления какой-то функции, она может объединять самые разнообразные органы животного организма.

Правило второе. Изменение специфичности нервных центров при анастомозе нервов, принадлежащих к одной и той же функциональной системе (как например перекрест n.n. obturatorius et femoralis), происходит легко и быстро потому, что афферентная сигнализация целой системы после истечения срока регенерации остается в том же самом составе, и должно произойти только изменение временных соотношений между отдельными частями системы. Время от конца регенера-

тивного процесса и до восстановления координированной функции целой системы идет на изменение межцентральных синаптических связей, получающих теперь импульсы иной специфичности. Это изменение межцентральных синаптических особенностей происходит при анастомозе нервов одной системы относительно легко, и именно потому, что все участки центральной нервной системы, относящиеся к данной функции, находятся в очень тонких временных соотношениях.

Правило третье. Переучивание центров в условиях анастомоза нервных стволов различных функциональных систем происходит значительно медленнее, иногда до трех лет, а иногда совсем невозможно только потому, что афферентная сигнализация разных систем не совпадает во времени и каждая из них имеет определенное влияние на эфекторный аппарат своей системы. Точнее можно сказать, что если функционирует какая-то система, то при анастомозе разнородных нервов афферентные импульсы, возникающие в пределах ее, попадают на другой нервный центр и не совпадают во времени с возбуждениями, имеющимися в этом гетерогенном центре. Именно благодаря этому отсутствию тонких временных отношений две разнородные функциональные системы могут, так сказать, «не найти друг друга» в центральной нервной системе.

Правило четвертое. Чтобы наверняка произвести изменение специфичности любого нервного центра другой функциональной системы, надо соблюсти два условия: устранить всю его старую афферентную сигнализацию и направить на него полную сигнализацию от органов, которые с ним соединены заново благодаря операции анастомоза. Совершенно очевидно, что для многих операций анастомоза эти условия неосуществимы. Например, производя анастомоз подъязычного нерва с n. chordae tympani, мы не можем устранить всей афферентной сигнализации для данного органа, т. е. слюнной железы, так как она приходит к железе по целому ряду центростремительных нервов, начинающихся в полости рта. А между тем моторный центр подъязычного нерва получает свои собственные афферентные импульсы. Таким образом в результате нашего анастомоза мы имеем такое положение: орган придан к гетерогенному нервному центру, но к этому центру мы не можем придать афферентной системы от слюнной железы. Именно поэтому весь процесс включения нового центра в функции несвойственного ему органа происходит чрезвычайно медленно и очевидно никогда полностью не осуществляется.

Эти заключения дают нам основание думать, что в подавляющем большинстве всех прежних экспериментов по так называемому «переучиванию центров» действительного переучивания мы никогда не имели, а имели только функцию органа в ответ на раздражение нервных стволов. Экспериментальная разработка всех этих четырех правил изменчивости нервных центров дает широкие перспективы для практической нейрохирургии в смысле правильного выбора объекта при разнообразных операциях нейротизации.

Для характеристики соотношения центра и периферии в условиях анастомоза нервных стволов мы ввели понятие гомосистемного анастомоза и гетеросистемного анастомоза. В первом случае речь идет об анастомозе нервных стволов, принадлежащих к одной функциональной системе (напр. в пределах дыхательного акта), а во втором случае — об анастомозе нервных стволов, принадлежащих к разным функциональным системам (vagus-radialis).

Результаты наших исследований хотя и говорят о возможности перестройки нервных центров, тем не менее констатируют, что в нормаль-

ных условиях, по крайней мере в первичных и конечных нервных центрах, возбуждение распространяется не дифузно, как это принимает например теория резонанса Paul Weiss, а в пределах определенных систем, функционирующих в данный момент. В пределах одной системы однако возможна дифузность импульса, но правильный распорядок и адресовка импульса в ней зависят уже от специфических форм возбуждения.

Кроме того теория резонанса утверждает, что согласованность нервного импульса и мышечного ответа заключается в том, что мышца настроена на специальный импульс. Наши исследования заставляют нас думать, что не мышца является настроенной к определенному импульсу центральной нервной системы, а что последний синапс в передних рогах спинного мозга является тем местом, которое может быть подстроено к определенному импульсу, а эта подстройка осуществляется афферентной сигнализацией или от данной системы или даже от данной мышцы.

Мы распространили изучение принципов соотношения центра и периферии в нервной деятельности на эмбриогенетический период развития нервной деятельности. Соображения для этих исследований были следующие. Если в том периоде эмбриогенеза, когда еще центры не установили специальной связи с периферическими органами, нарушить целостность центральной нервной системы, то представляется большой интерес, каким образом в дальнейшем эмбриогенетическом развитии установится связь между разрушенными центрами и периферическими органами. Мы разрушали примерно на середине эмбриогенеза у морских свинок головной мозг, и эти разрушения, как показывает последующее исследование, приводили часто к абсолютно ненормальному расположению частей центральной нервной системы. Тем не менее в значительном количестве случаев оперированные зародыши после 40-дневного эмбриогенеза рождались или совершенно ненормальными в смысле своих локомоторных и условно-рефлекторных функций или представляли дефекты, устраняющиеся последующим постнатальным онтогенезом.

Таким образом эти эксперименты убеждают нас в том, что уже в раннем периоде развития (эмбриогенез) периферические импульсы, оставаясь все время неизменяемыми по своей специфичности, могут организовать на основании специфических свойств возбуждения правильную функцию разрушенной центральной нервной системы. Несомненно в этом процессе эмбриональной компенсации участвует не только специфичность периферического импульса, но и те потенции структурного роста, которые являются результатом наследственных закладок. Дальнейшее тонкое гистологическое изучение подобного мозга нами производится.

Изучение эмбриогенетических предпосылок нервной деятельности и выработка новой координации в условиях нервных анастомозов заставляют нас думать, что всякая функциональная система и даже всякий изолированный рефлекс образуются в процесс раннего онтогенеза по принципу совпадения двух одновременных возбуждений — эфферентного и афферентного, т. е. по принципу родному условному рефлексу. Их дальнейшая автоматизация и «безусловность» зависят от неизменяемости их афферентной сигнализации (принцип постоянства анатомической связи).

Общим выводом из всех наших исследований является то, что проблема центра и периферии в ее нейродинамическом понимании представляет собой общий физиологический базис для изучения и объяс

нения процессов высших отделов центральнной нервной системы до коры включительно. Для высших отделов этот принцип конечно значительно *осложнен расхождением во время афферентных стимулов,* что определяется особым утрированным развитием дистанцрецепторов и относящихся к ним высших отделов центральной нервной системы. Тем не менее даже самые сложные формы высшей нервной деятельности могут быть объяснены с точки зрения общих нейродинамических принципов, вскрытых нами при изучении изменчивости нервных цент*ров.*

Поступила в редакцию
7 июня 1935 г.

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9 — 17.VIII.1935

НЕКОТОРЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ПРОИСХОДЯЩИЕ ПРИ РОЖДЕНИИ

Джозеф Баркрофт

Профессор физиологии Кэмбриджского университета, Англия

Целью этой статьи является дать последовательное представление об изменениях, происходящих в дыхании и кровообращении во время рождения. Поэтому вначале я должен сказать кое-что о жизни плода, основываясь главным образом на данных, полученных в опытах с ягнятами, извлеченными путем кесарского сечения.

Представим себе, что перед нами ванна таких размеров, что в ней может поместиться тело овцы или козы, голова которой находится снаружи и опирается на стенку ванны. Овца находится под наркозом, который в большинстве моих опытов вызывался уретаном, хотя иногда животное лишалось чувствительности к боли путем инъекции зерен крахмала в сонную артерию, т. е. способом, который, как показал профессор Лэнглей (1923), равносилен удалению мозга.

Брюхо животного погружается в ванне в солевой раствор, вскрывается, и из него выделяется матка, из которой после вскрытия извлекается плод. Таким образом плод оказывался погруженным в солевой раствор при температуре около 100°F (38°C), но его кровообращение не нарушалось и сообщалось с плацентой через пуповину.

Вероятно первое, что удивит вас, — это дряблость и неподвижность плода, и второе — сила пульса в пуповине. Эта пульсация ясно видна вследствие движений пуповины при каждом биении сердца. Сильное кровообращение в пуповине вызывает вопрос: какое количество крови участвует в кровообращении плода. Вслед за этим встает другой вопрос: каково соотношение количеств крови в эмбрионе и в плаценте?

ОБЪЕМ КРОВИ

Объем крови у плода детально изучался Эллиотом, Хэллом и Хэггетом (1934), которые нашли, что этот объем по отношению к весу плода чрезвычайно велик на ранних стадиях эмбриональной жизни, однако постепенно это отношение уменьшается несмотря на увеличение абсолютных значений. К моменту рождения система кровообращения плода содержит для козленка весом около 3 кг 500 см³ крови. Основным результатом работы Эллиота, Хэлла и Хэггета было установление факта, что количество крови в системе кровообращения плода, включая плаценту, составляло около 15% веса плода и что после рождения масса циркулирующей крови составляла то же отношение к весу козленка. Если этот вывод был правилен, следовало предположить две возможности: 1) или количество крови в плаценте и пуповине ничтожно, 2) или кровь из плаценты при рождении перемещается в плод.

Я провел несколько наблюдений на овцах, чтобы установить, каково распределение всей эмбриональной крови между плодом, с одной сто-

роны, и планцетой и пуповиной — с другой. Результаты были следующие:

№№ овец	Возраст эмбриона в днях	Распределение крови (в %)	
		в плоде	в плаценте и пуповине
6	84	57	49
7	96	48	52
11	111	66	34
19	137	73	27

Мы можем теперь представить схему кровообращения плода, как состоящую из кровообращения самого плода и кровообращения пуповины и плаценты.

Первое увеличивается, изменяясь от половины до трех четвертей всего объема крови, последнее уменьшается от половины до одной четверти. Уже по этому мы можем предположить, что кровь из плаценты или ее большая часть перемещается при рождении в плод. Эта точка зрения будет развита далее. Причиной того, что объем крови пропорционально уменьшается по мере роста плода, является то обстоятельство, что кровообращение эмбриона включает не только самый плод, но и сосуды плода в плаценте. Плацента растет не параллельно росту плода, но раньше его, и поэтому на ранних стадиях беременности кровообращение в плаценте составляет бо́льшую часть всего кровяного русла плода, чем в поздний период. Было бы преувеличением сказать, что маленький плод представляет функционально сердце, которое прогоняет кровь через плаценту, но это преувеличение будет не бо́льшим, чем дозволено карикатуристу, который подчас дает более выразительное сходство, чем реалист.

КРОВЯНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Необходимо ясно различать то количество крови, которое действительно содержится в плаценте в данное время, и количество, которое ее орошает. Первое является мерилом кровяного ложа на данное время, второе зависит не только от кровяного русла, но также от давления, при котором кровь движется через плаценту, т. е. от давления в пупочной артерии. Вероятно, что это давление не очень отличается от давления в сонной артерии и поэтому следующие данные могут быть взяты для примера.

№№ овец	Возраст плода в днях	Артерия	Давление в мм Hg
12	49	Пупочная	20
50	101	Сонная	34
39	120	»	46
15	123	»	50
19	137	»	72
27	138	»	68
28	140	»	76

В последние шесть недель беременности артериальное давление у эмбриона овцы более чем удваивается; одно это должно сильно изменить количество крови, проходящей через плаценту. И тем не менее вплоть до самого рождения эмбрион представляет организм с низким артериальным давлением; во время операции рождения давление возрастает на 20 мм ртутного столба, так что у новорожденного ягненка оно достигает 95—100 мм. Если бы мы могли обратить процесс и итти от ягненка к плоду, мы могли бы сказать, что плод впадает в состояние колапса.

В этой связи — и поэтому без риска предупредить некоторые выводы, которые возникнут далее, — мы можем обсудить прилагаемый график (рис. 1). Он читается слева направо. Вначале дана кимограмма

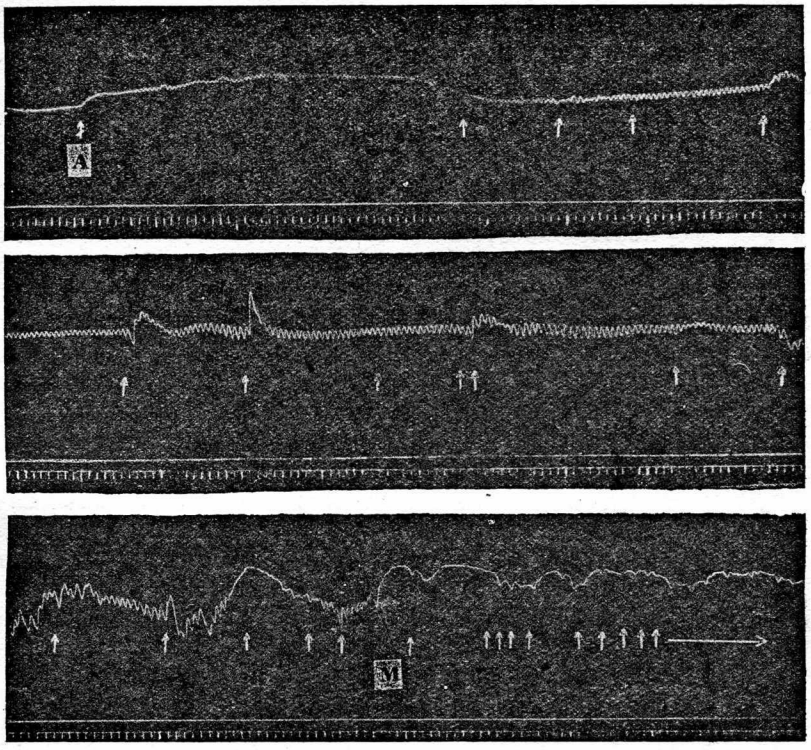


Рис. 1. Кривая артериального давления эмбриона овцы на 138-й день. Кривая продолжается непрерывно сверху донизу, за исключением одной минуты, пропущенной между верхней и средней частью, когда не произошло ничего существенного. Отметчик времени — секунды. Уменьшено в 4 раза. Пуповина перевязана в *A*. Вертикальные стрелки обозначают вдохи, горизонтальная — установившееся дыхание. В точке *M*, где кровяное давление установилось, можно считать, что произошло рождение

артериального давления эмбриона овцы перед родами, именно в возрасте 138 дней. В конце изображена кимограмма кровяного давления новорожденного ягненка. Весь период, который отражает этот график, занимает около 5 минут, включая в него всю операцию рождения путем кесарева сечения. Я могу употреблять слово рождение потому, что ягненок жил несколько дней в лаборатории и вскармливался из рожка.

В начале графика артериальное давление было равно примерно 63 мм ртутного столба. В точке A пуповина была перевязана, что вызвало некоторое повышение давления, которое удерживается, и первый вдох (вдохи помечены стрелками) произошел через 48 секунд после пере-

вязки пуповины. Каждое дыхание носит характер судороги или спазма и часто связано с повышением кровяного давления, но и это повышение не сохраняется и, лишь начиная с точки М, организм может определенно рассматриваться как самостоятельный; с этого момента кровяное давление устанавливается и дыхание становится частым и регулярным. Таким образом, памятуя, что в последний период дыхание и давление могут быть взаимно связаны друг с другом, мы разделили явления, происходящие при рождении, на две категории: дыхательные и сосудистые.

ПЕРВОЕ ДЫХАНИЕ

Быть может будет лучше всего сейчас остановиться на причине первого дыхания. Оно является результатом закрытия пуповины, но происходит с значительным запозданием. Три возможных причины могут определять первое дыхание: 1) недостаток кислорода, 2) избыток углекислоты, 3) повышенное кровяное давление в мозгу.

Последнее предположение кажется невероятным, но пройти мимо него нельзя, так как еще перед первым дыханием на кривой кровяного давления наблюдается другое явление, именно — заметное замедление сердцебиений. Это свойство характеризует асфиксию не только у плода, но и асфиксию, наблюдающуюся в постэмбриональном периоде жизни, и связано по данным школы Анрепа с увеличением кровяного давления.

Но повидимому первое дыхание все же не связано с повышенным давлением, потому что иногда оно, как и в данном случае, происходит при отсутствии повышенного давления, а иногда после того, как повышение уже прошло.

Если бы причиной первого дыхания являлся избыток углекислоты, было бы легко без выключения пуповины вызвать дыхание у плода, давая вдыхать матери смеси с большим количеством CO_2. Но мы никогда не могли вызвать дыхание этим путем, плод оказался удивительным образом нечувствительным к CO_2, вводимой этим методом.

В отношении недостатка кислорода мы имеем определенные данные, что дыхание может быть вызвано этим путем:

а) Чем больше крови имеет в своем теле плод при прочих равных условиях, тем больше будет его запас кислорода и тем продолжительнее будет промежуток времени между выключением пуповины и первым дыханием.

Я уже указал, что около одной четверти или половины всей крови содержится в плаценте. Используем этот момент и, вместо того чтобы зажать пуповину, зажмем лишь пупочные артерии, оставив открытыми вены. Тогда кровь из плаценты или часть ее могла бы входить в плод и вследствие наличия в ней кислорода задержала бы первое дыхание. Это явление может быть вызвано совершенно закономерно. Рис. 2 изображает три участка одной и той же кимограммы: вверху — с выключением всей пуповины — прошла 41 секунда до первого дыхания, на второй кривой — с перевязкой одних артерий — интервал был равен 57 секундам и на следующей, нижней, с перевязкой всей пуповины — 49 секундам. Средняя кривая представляет данные, которые показывают, что кровь из плаценты действительно проникает в плод в количестве, достаточном чтобы влиять на запись. Постоянное повышение артериального давления у плода, следующее за выключением пуповины, еще более заметно и более высоко, когда выключаются одни артерии. Минуту или около того после освобождения сосудов от перевязки средняя кимограмма показывает, что давление остается пониженным в течение большего периода, чем в первом и последнем случае.

Снова необходимо отметить, что это падение давления связано с резким замедлением сердцебиения; это не позволяет оспаривать, что замедление сердцебиения вызвано скорее повышением давления, чем ограничением доступа кислорода к мозгу.

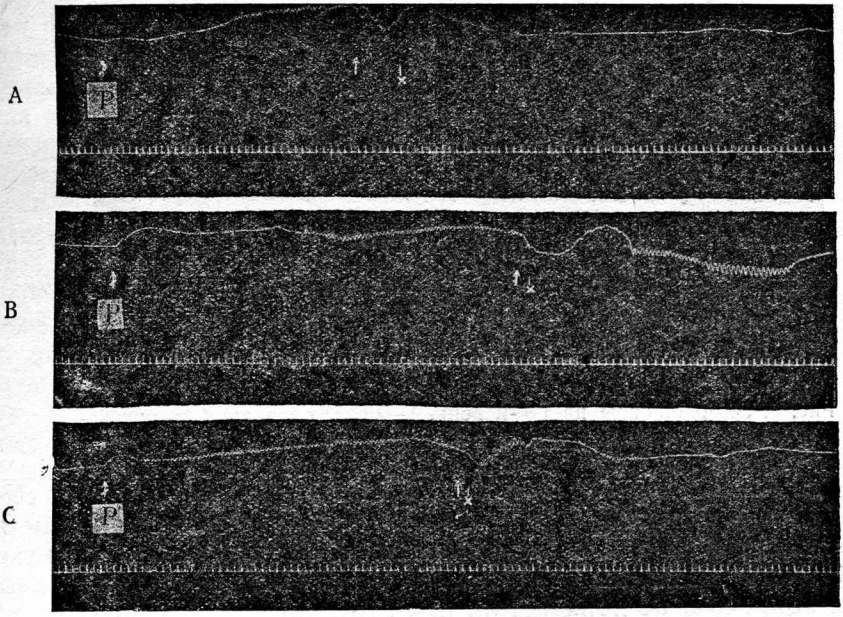


Рис. 2. Эмбрион овцы на 138-й день. *A* и *C* — эфект зажима пуповины; *B* – результат выключения только пупочных артерий; *P*—момент перевязки; стрелки –первый вдох; *X*--сосуды освобождены

b) Если первое дыхание вызывается недостатком кислорода, можно было бы вызывать аноксемию таким путем, который не влиял бы на кровообращение. Таким обычным методом является вдыхание окиси углерода; этот метод не был применен в настоящем случае, потому что было необходимо давать вдыхать CO матери, а это по ряду понятных причин было бы неправильным. Мы применили более решительные приемы, чтобы уменьшить содержание кислорода в крови, превращая часть гемоглобина у плода в метгемоглобин; последнее мы вызывали вливанием растворов гидроксиламинхлорида и железисто-синеродистого калия — веществ, которые имеют мало общего между собой за исключением их способности образовывать метгемоглобии.

В одном подобном опыте (овца № 39), в котором плод был мало подвижен, обнаруживая лишь обычные явления, сопровождающие зажатие пуповины, и в котором зажатие только двух артерий не вызывало дыхания, вливание в пупочную вену 65 мг хлористого гидроксиламина в 2,5 см³ солевого раствора вызвало дыхание через 40 секунд. (Случайно здесь наблюдалось лишь небольшое повышение давления и не было замедления сердцебиения.) Эфект прекратился через некоторое время, после чего было сделано второе вливание, которое вызвало дыхание более быстро и резко. Но если такой эфект гидроксиламина обусловливается превращением части гемоглобина плода в метгемоглобин, то следует ожидать, что вызываемые им дыхательные движения могут быть остановлены вливанием крови в систему кровообращения плода. Это и происходит в действительности. В только что описанном опыте, после того как вторая инъекция гидроксиламина сделала свое

дело и появились судорожные дыхательные движения, было перелито 45 см³ крови из яремной вены матери в систему кровообращения плода, результатом чего сейчас же явилось прекращение дыхания и возвращение плода в прежнее состояние. Это изменение могло повторяться по желанию. Доказательство того, что первое дыхание вызывается нарушением снабжения мозга кислородом, совершенно очевидно.

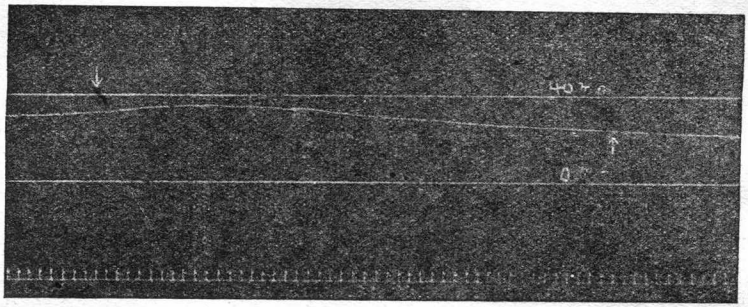


Рис. 3. Эмбрион овцы на 120-й день. ↓—момент вливания гидроксиламина в пупочную вену; ↑ — дыхание.

Прежде чем покончить с вопросом о первом дыхании, позволю себе сказать несколько слов о его сущности. Я говорил о нем как о дыхании, но такой термин здесь плохо подходит, так как это является скорее судорогой, охватывающей большую часть мышц тела. Можно даже задаться вопросом, не попадает ли при этом воздух в грудную клетку чисто случайно. Я имею в виду, что общая волна сокращения проходит по большей части мускулатуры тела, и, если диафрагма и межреберные мышцы уже развиты, грудная клетка расширяется. Это судорожное дыхание более похоже на предсмертную судорогу животного, поставленного в условия недостатка кислорода, например при отравлении синильной кислотой или удалении кислорода из воздуха; это сходство верно по целому ряду деталей, даже по порядку, в котором идет сокращение мышц. Таким образом по отношению к плоду эти судороги являются показателем не жизни, а умирания, и мы становимся перед замечательным парадоксом, что предсмертная судорога плода является залогом жизни для особи.

ЗАМЕДЛЕНИЕ СЕРДЦЕБИЕНИЯ

Перейдем к замедлению сердцебиения. Этот замечательный факт является столь постоянным результатом зажима пуповины, что невозможно пройти мимо него, не обратив внимания на его возможное значение. Когда я впервые обнаружил его, мне пришла мысль, что это явление может быть связано с открытием легочных сосудов, что медленная пульсация с большими амплитудами стучится в дверь легких сильнее, более эфективно содействует открытию их кровяного русла, чем частый, но слабый пульс. Быть может это и так, но я не думаю теперь, что в этом существо дела.

Совершенно очевидно, что плод имеет возможность родиться только в том случае, если сердце его может биться. От каких причин зависит длительность периода между прекращением плацентарного кровоснабжения и остановкой сердца в том случае, когда рождение не наступает? Сердце без сомнения имеет в своем распоряжении определенный запас энергии, отложенной в той или иной форме, и может биться, пока он не исчерпан. Энергия, которая потребляется на данном

отрезке времени, является повидимому функцией начального напряжения каждого биения, помноженного на число биений, но практически, так как начальное напряжение меняется лишь незначительно, запас энергии сердца расходуется пропорционально числу биений. Другими словами, проделав известное количество сокращений, — скажем, тысячу — сердце может впасть в долг (кислородный или другого порядка). Ясно, что чем медленнее оно бьется с сохранением кровяного давления, тем дольше отсрочивается неизбежный конец в том случае, если появляются какие-нибудь затруднения в установке новых условий дыхания и кровообращения.

Оставим эти вопросы и обратимся к некоторым другим явлениям.

Одним из наиболее очевидных отличий между плодом и матерью является снабжение первого кислородом из плаценты, а последней — через легкие.

Это отличие вызывает коренные изменения в кровообращении. Кровь, притекающая к сердцу плода, может быть отнесена к двум источникам. Одна часть приходит из нижней полой вены и состоит из крови плаценты и нижней части тела. Вторая часть состоит из крови, притекающей от головы, передних конечностей, передней части туловища и коронарной системы.

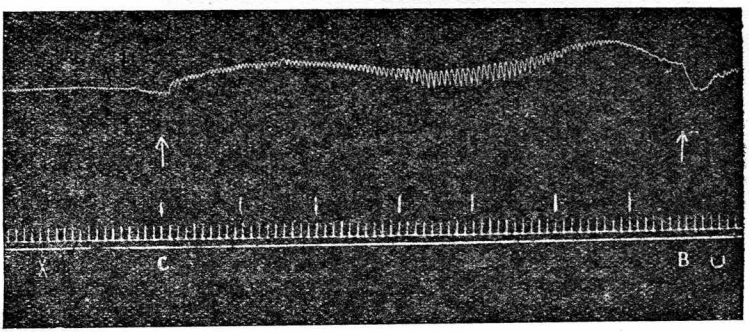


Рис. 4. Замедление сердцебиения вследствие выключения пуповины. *C*—момент зажима пуповины; *B*—вызванное дыхание; U—пуповина освобождена; *X*—основная линия для артериального давления

Сделаем прежде всего попытку установить, каков общий объем крови, проходящей через сердце плода в минуту, затем установим, каково соотношение в нем крови от двух главных источников. Количество крови, проходящей через сердце эмбриона в минуту, может быть измерено методом плетизмографии. Этот метод имеет две слабых стороны: во-первых, он может давать неточную регистрацию количества крови, в действительности проходящей через сердце; во-вторых, — и это пожалуй еще более существенно, — плетизмограф может ограничить ток крови. Поэтому методика проверялась на мелких животных, у которых ток крови определялся другими путями. При этом было установлено, что плетизмограф дает результаты примерно на 15% ниже, чем другие приемы. Поэтому при вычислениях к данным измерениям добавлялось пятнадцать процентов. Измерения дали чрезвычайно однородные результаты, именно, что с самого раннего возраста, с которого можно было вести наблюдения, до предродового периода объем крови, проходящей через сердце в течение одной минуты, был равен 0,15 $см^3$ $\pm$ 0,03 на каждый грамм веса тела зародыша. Эти данные были получены на козах. Эта величина имела тенденцию увеличиваться по мере роста эмбриона, но не выходила за указанные пределы. Встает вопрос,

каково соотношение этой величины с минутным объемом сердца после рождения. В действительности оба одинаковы. Утверждая это, я подразумеваю, что количество крови, проходящей через сердце плода, то же самое, что и объем крови, проходящей через оба желудочка после рождения, т. е. удваиваю то, что обычно называется минутным объемом, т. е. объемом крови, проходящей через тело в минуту (рис. 5).

Сведения, которыми мы располагаем относительно направления кровяного тока, получены главным образом на основании исследований анатомов. Классическую картину можно представить как движение относительно красной крови из нижней полой вены к сердцу, где она прямо через foramen ovale переходит в левое предсердие, оттуда — в левый желудочек и дальше по аорте к голове. Темная кровь из яремной, плечевой, венечной вен, vena azygos и др. проходит через правое предсердие в правый желудочек и затем в легочную артерию; часть ее, направляющаяся к телу, проходит через ductus arteriosus, достигая аорты дистально от места выхода более красной крови, которая идет к венечной системе, голове, рукам и т. д.

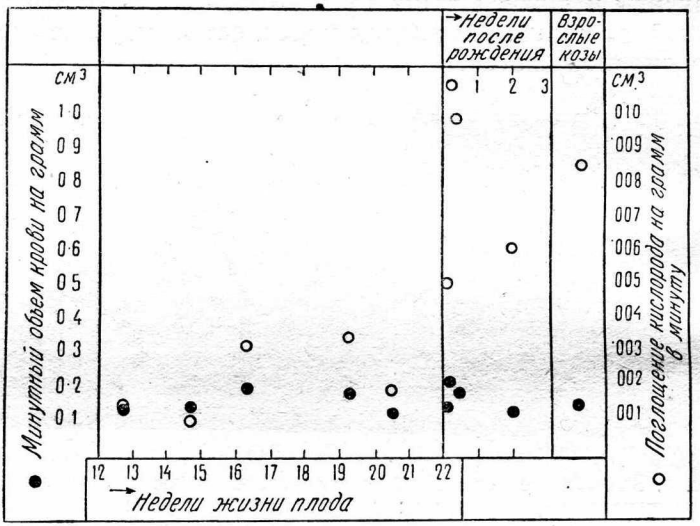


Рис. 5. Отношение минутного объема крови и поглощения кислорода в различные фазы эмбриональной и послеродовой жизни

Естественно, что для меня представляло некоторый интерес проверить истинность представлений, сделанных на основе изучения строения кровеносной системы. Можно было не только определить содержание кислорода в крови у плодов разного возраста и в разных местах, но, изучив отдельно состав крови каждого из притоков, образующих данный поток, и самого этого потока, определить соотношение, в котором эти части смешались.

Нет нужды приводить здесь все детали, в итоге они представляют следующее.

1. Кровь, проходящая через сердце, образуется из слияния двух потоков, примерно одинаковых по объему.

2. Один из них направляется к голове и содержит кислорода немногим меньше, чем относительно красная кровь, которую сердце получает из нижней полой вены.

3. Второй поток, который не краснее, чем венозная кровь, оттекающая от «головы», идет к «телу», т. е. к нижней части туловища и плаценте.

4. Примерно две трети крови, идущей к «телу», направляются в плаценту.

Таким образом перекрещивание происходит очень полное; почти каждый эритроцит, который приходит из плаценты в сердце, поступает затем в верхний круг, отдает кислород в голове, сердце, руках и т. д., после чего, проходя снова сердце, идет через ductus arteriosus и дальше или отдает остатки кислорода в тело или идет в плаценту, где снова нагружается кислородом.

Эта картина нуждается в кратком размышлении, так как хотя она полностью оправдывает описания анатомов, она привносит некоторые усложнения, в которых не совсем легко разобраться.

Прежде всего, как это показано, к «голове» идет в три раза больше крови, чем к «телу» [1]. Возможно ли это? Чтобы установить пределы тех участков, в которые кровь может поступать, не проходя через брюшную аорту, аорта зародыша морской свинки перевязывалась как раз проксимально от места входа ductus arteriosus в левый желудочек, который еще сокращался, вводилась канюля и инъицировалась жидкость синего цвета. При этом окрашивались не только голова, передние конечности и грудная клетка, но и оболочки спинного мозга вниз до самого поясничного утолщения.

Таким образом все органы, которые на этой стадии жизни плода выполняют важную функцию, за исключением печени и нижней части спинного мозга могут получать красную кровь от верхнего круга.

Теперь несколько слов о печени. Она занимает в системе кровообращения наиболее замечательное место, которому уделяется мало внимания. Печень получает кровь прямо из плаценты — более чистую, чем какой-либо другой орган, и поэтому в первую очередь получает вещества, приходящие с кровью. У некоторых животных, как например у лошади, у которых отсутствует ductus venosus, вся кровь, приходящая из плаценты, вливается в воротную вену и должна пройти капиляры печени, прежде чем достигнуть сердца эмбриона. Таким образом печень у эмбриона находится в таком же благоприятном положении, как и у нормального животного, в отношении возможности получения и обработки всего необходимого для обмена — как всех продуктов всасывания питательных веществ, дифундирующих через планцету, так и кислорода. Эти соображения еще больше ограничивают число важных органов, снабжаемых «отработанной» кровью.

DUCTUS ARTERIOSUS

Другим усложнением схемы, предложенной анатомами, является следующий момент: если от трети до половины всей крови, идущей от сердца, проходит через ductus arteriosus, этот сосуд является одной из главных артерий тела, а отнюдь не добавочной или рудиментарной структурой.

Достаточно ли велик проток, чтобы выполнять эту ответственную роль? Если ductus arteriosus может пропускать только 10—20 см³ крови в минуту, картина, которую я рисовал, очевидно невозможна. Однако пропускание жидкости через ductus arteriosus показывает, что даже при комнатной температуре и в мертвом состоянии, при давлении, соответствующем давлению в легочной артерии, через него может пройти около 120 см³ крови в минуту. Это количество не совсем достаточно, но во всяком случае оно того же порядка, что и требуется.

---

[1] В сердце проходит одинаковое количество крови и к «голове» и к «телу», но две трети крови, идущей к «телу», уходят в плаценту.—Н. К.

Я употребил фразу: «Давление в легочной артерии». Здесь снова возникает одно усложнение, заключающееся в том, что давление в правой половине сердца плода к концу его развития должно быть тем же, что и в левой, именно около 70 мм ртутного столба. Следовательно, в то время как внутрисердечное давление левой стороны сердца увеличивается после рождения, давление на правой стороне падает до 18—20 мм ртутного столба, т. е. до одной четверти величины у эмбриона. Известно, что строение сердца не соответствует этому представлению, так как при рождении толщина стенки обоих желудочков примерно одинакова.

Здесь однако встает еще более трудный вопрос; если интенсивность кровообращения у плода зависит столь сильно от прохождения больших количеств крови через ductus arteriosus, а интенсивность кровообращения после рождения зависит в сильнейшей степени от закрытия протока, трудно представить себе это закрытие иначе, как внезапным процессом механического характера, осуществляющимся например посредством клапана или функционального, вроде мускульного, спазма.

В связи с этим представляет интерес строение ductus arteriosus. Казалось бы странным, если бы его строение отличалось от артерий, с которыми он соединен, но на самом деле это именно так. В то время как легочная артерия и аорта в момент рождения представляют эластичные сосуды, ductus arteriosus напоминает по своему строению мелкую периферическую артерию. Эластические элементы представлены очень слабо; мышечные элементы — или то, что кажется мышечными элементами, — также значительно менее выражены по сравнению с аортой или с легочной артерией. В настоящее время процесс закрытия ductus arteriosus остается неисследованной проблемой.

ДЫХАНИЕ ДО И ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ

Здесь вряд ли уместно входить в детальное описание явлений, которые происходят в плаценте; достаточно будет сказать, что кислород проходит из крови матери в кровь эмбриона посредством дифузии. Этот процесс сильно облегчается тем фактом, что кровь эмбриона обладает бо́льшим сродством к кислороду, чем кровь матери. Последнее обстоятельство может быть обусловлено целым рядом причин. Наиболее вероятным было бы различие в концентрации водородных ионов крови матери и плода; и действительно во время беременности кровь матери обладает менее щелочной реакцией, чем обычно, что способствует отдаче кислорода гемоглобином. Но свойства мембраны, отделяющей кровь матери от крови плода, таковы, что они не препятствуют свободной дифузии, и поэтому в крови плода и матери не может создаться значительного различия в концентрации водородных ионов. Повидимому плод обладает гемоглобином другого типа, чем гемоглобин матери, — гемоглобином с повышенным сродством к кислороду. Это было установлено для козы, овцы и кролика; гемоглобин цыпленка также обладает более высоким сродством к кислороду, чем гемоглобин курицы, и я уверен, что даже кровяной пигмент головастика отличается подобным образом от гемоглобина лягушки. Человек представляет на первый взгляд единственное исключение, так как гемоглобин человеческого эмбриона и новорожденного ребенка имеет меньшее сродство к кислороду, чем гемоглобин матери, но и эта аномалия выправляется при исследовании гемоглобина не в растворе, а в эритроцитах. Мы не знаем, в чем заключается существо этого различия между пигментом в тельцах и вне их, но, в чем бы оно ни состояло,

факт таков, что в результате размещения гемоглобина в кровяных тельцах пигмент матери теряет свое сродство к кислороду в гораздо большей степени, чем гемоглобин плода; поэтому в том же самом буферном растворе и при одной и той же температуре эритроциты человеческого эмбриона, как и у других форм, обладают бо́льшим сродством к кислороду, чем кровяные тельца матери.

Возникает вопрос, имеющий непосредственное отношение к вышесказанному: когда гемоглобин эмбриона исчезает и замещается гемоглобином новорожденного? У овцы этот процесс точно совпадает с временем рождения. До 138-го дня эмбриональной жизни гемоглобин по всем своим свойствам остается неизменным. У ягненка в возрасте 39 дней изменения уже произошли полностью, и даже на 5-й день после рождения они заходят довольно далеко. Замечательней всего пожалуй природа этого превращения. Сродство гемоглобина к кислороду выражается кривой диссоциации кислорода, и можно предположить, имея перед собой предродовой и послеродовой типы, что промежуточный тип будет расположен между ними. Таким образом было бы возможно, смешав x см³ крови эмбриона с y см³ крови, типичной для родившегося животного, получить кровь, гемоглобин которой дает промежуточную кривую. Но на самом деле этого не происходит. Кривая диссоциации гемоглобина крови при рождении имеет меньший изгиб как по сравнению с кривой пренатального гемоглобина, так и по сравнению с кривой постнатального гемоглобина. Здесь снова не вскрыта химическая сущность этого явления. В общем похоже на то, что наиболее простое объяснение является неправильным и что пренатальный гемоглобин разрушается каким-то путем и превращается в гемоглобин послеродового типа (см. литературу в Круниановской лекции — J. Barcroft, Croonian Lecture, 1935).

С точки зрения функции нужно помнить, что гемоглобин эмбриона обладает бо́льшим сродством к кислороду, чем гемоглобин родившегося животного, и поэтому легко захватывает газ из плаценты и, наоборот, с трудом отдает кислород в ткани. Не существует ли вследствие этой особенности гемоглобина, недостаточно отдающего кислород, для эмбриона опасности асфиксии? Этот момент вызывает вопрос: потребляет ли плод столько же кислорода на грамм веса тела, сколько родившееся животное? Коефициент окисления, — употребляя термин, предложенный Шово и Кауфманом (Chauveau et Kaufmann, 1887), выражающий число кубических сантиметров кислорода, потребляемых на 1 г веса в 1 минуту, — точно определен для коз в состоянии покоя и равен в среднем 0,0085 см³. Для козлят в первые три дня их жизни мы провели ряд определений, которые дали цифры, колеблющиеся от 0,005 см³ (у некормленного козленка в возрасте 20 часов) до 0,01 см³ ± 0,001. Эти цифры резко отличны от данных, характеризующих обмен плода. Последний изучить нелегко, и всякое определение связано с необходимостью некоторых допущений. Первые определения, сделанные Цунцем и Конштейном (Zuntz und Cohnstein, 1884), экспериментировавшими с овцой, дали сильно вариирующие результаты; максимальное полученное ими число было 0,0025 см³ на 1 г в 1 минуту (рис. 5).

Мы провели шесть опытов на козах и примерно столько же на овцах, причем несмотря на трудности опыта результаты получились довольно однородные. У эмбриона козы коефициент окисления оказался равным 0,0025 см³ ± 0,001. С возрастом наблюдается тенденция к возрастанию коефициента, но она мало выдается за пределы ошибки опыта. Резкое увеличение наблюдается при рождении. Козленок в возрасте одного-двух дней потребляет в четыре раза больше кислорода,

чем во время пребывания в матке. Подобного рода результаты были получены и с овцами. Условия, характерные для плода овцы, были настолько одинаковы, что оказалось возможным просто вычислить коефициент окисления. Вычитая кислород крови, идущей к плаценте, из крови, идущей по пупочной вене, и помножая полученную разность (т. е. разницу в содержании кислорода) на объем крови, протекающей через плаценту, мы получаем коефициент окисления. Мы уже получили величину кровяного тока, учитывая все моменты. Мы приняли, что ток крови через сердце составляет 0,15 см³ на 1 г веса в 1 минуту, и установили, что ток крови через плаценту составляет одну треть этого объема, т. е. 0,05 см³ на 1 г в 1 минуту. Поэтому количество кислорода, потребного на 1 г веса в 1 минуту, может быть получено умножением 0,05 см³ на разницу в содержании кислорода в кубических сантиметрах на 1 см³ крови.

№ овцы	Возраст эмбриона в днях	Кислорода на 1 см³ крови (в см³)			Коефициент окисления плода
		Пупочная вена	Пупочная артерия	Разность	
2	58	0,078	0,028	0,050	0,0025
8	98	0,088	0,048	0,048	0,0020
11	111	0,113	0,069	0,044	0,0022
14	112	0,157	0,104	0,053	0,0027
16	124	0,174	0,052	0,122	0,0061
19	137	0,068	0,017	0,051	0,0026
27	138	0,105	0,059	0,046	0,0023
29	144	0,102	0,038	0,064	0,0032

Эти числа (за одним исключением) практически совпадают с результатами, полученными на козах, и так как они значительно уступают величине коефициента окисления у ягненка, то мы можем заключить, что при рождении происходит сильное повышение количеств поглощаемого кислорода. Этим дело не исчерпывается, так как сосудистая система родившегося животного должна отвечать не только его потребностям при покое, но и возникающим в условиях максимальной активности, которую оно способно развивать. Это относится к гемоглобину не в меньшей степени, чем ко всякой другой функции кровеносной системы. Таким образом гемоглобин у активного организма должен обладать способностью отдавать кислород, когда тело потребляет его не только в количестве 0,01 см³ в минуту, но и в десять раз большем.

Но, продолжая сравнивать организм до и после рождения в отношении количества потребного ему кислорода, нужно отметить, что находящийся в покое ягненок или козленок вовсе не находится в «покое» в том смысле этого слова, в котором оно может быть применено к плоду. Наибольшая часть кислорода, потребляемая телом, поглощается мышцами, которые всегда находятся в состоянии тонуса. Было принято думать, что мышечный тонус не связан с избыточным поглощением кислорода и так называемый «запирательный (catch) механизм был наименован таким образом именно в связи с этим положением. Новые методы усиления, применяемые Эдрианом и другими, показали, что истинная природа тонуса скелетных мышц связана с сокращением ограниченного числа мышечных волокон в данный отрезок

времени. Поэтому тонус должен быть связан с потреблением кислорода.

Мой сотрудник доктор Бэррон (Barron) исследовал в разные периоды жизни плода состояние скелетных мышц; результаты были всегда одинаковы: именно, пока плод находится в естественной среде или в близких к ней условиях, его мускулы совершенно расслаблены. Здесь

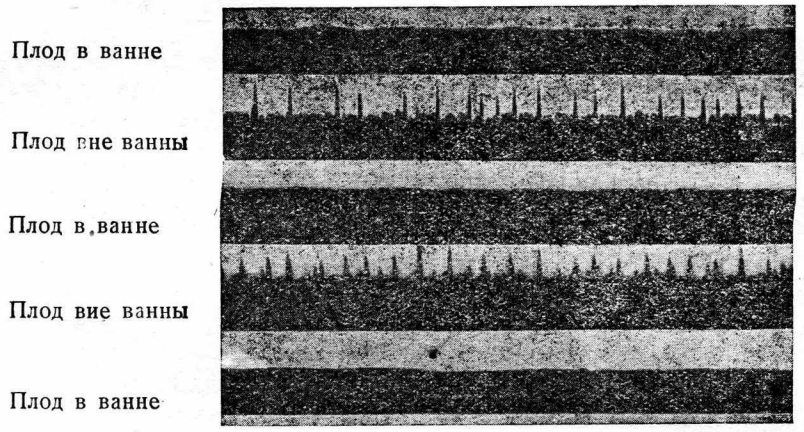


Рис. 6. Эмбрион овцы в возрасте 144 дней. Запись мускульного тонуса. Дыхание поддерживается через пуповину

нет и тех причин для поддержания тонуса, которые возникают после рождения. Когда животное рождается, прежде всего возникает необходимость в поддержании температуры тела. Это может быть достигнуто лишь посредством окислений, и даже для того, чтобы тонус перешел в дрожь, нужно приложить усилие. Плод не имеет собственной поверхности охлаждения, его присутствие лишь в незначительной мере увеличивает поверхность охлаждения матери, и нет сомнения, что в этих пределах термотактический центр матери справляется со своей задачей. Подтверждение всего вышесказанного было получено Бэрроном следующим путем. В теплом солевом растворе при ненарушенном кровообращении мышцы плода, как сказано, лишены тонуса; если вынуть эмбрион из раствора и подвергнуть его кожу охлаждению в воздухе, тонус тотчас же появляется в мышцах, с тем чтобы исчезнуть вновь при обратном опускании эмбриона в раствор (рис. 6).

Перевод Н. И. Калабухова

ЛИТЕРАТУРА

1. Chauveau A. et Kaufmann M., C. R. Acad. Sci., *104*, 1126 и 1763, 1887.—2. Elliott R. H., Hall F. C. and Hugett A. St. G., J. Physiol., *82*, 160, 1934.—3. Langley J. N., J. Physiol., *57*, IXX, 1923.—4. Zuntz N. und Cohnstein J., Pflüger's Archiv, *34*, 175, 1884.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9—17.VIII.1935

ИССЛЕДОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ СОБАКИ

Проф. И. Беритов (Тифлис)

СООБЩЕНИЕ 9-е [1]. О ПСИХОНЕРВНЫХ ЗАКОНОМЕРНОСТЯХ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ

Из Физиологического института Тифлисского университета

Поведение новорожденного млекопитающего животного, будь оно беспомощное существо, как щенок, котенок и т. д., или вполне нормально передвигающееся, как жеребенок, поросенок и т. д., всегда определяется взаимодействием определенной внешней среды с определенной наследственной организацией центральной нервной системы. Щенок и поросенок тянутся к матери, откуда исходит тепло, и затем присасываются к соску, когда сосок попадает им на губы. Это поведение питания. Все это поведение обуславливается действием определенных раздражителей, исходящих от матери, на организм новорожденного животного. Когда щенок попадает на холодный пол, в холодную среду или мать надолго уйдет от него, он начинает беспокойно вращаться и визжать до тех пор, пока не попадет к тело, или мать не ляжет около него и не согреет. Это поведение самозащиты непосредственно обуславливается действием внешней среды на организм животного. Эти явления поведения я называю прирожденной формой нервного поведения.

Поведение щенка, спустя несколько недель после рождения, и поведение поросенка, спустя два-три дня после рождения, характерным образом отличаются от приведенных выше актов поведения. Оно обуславливается не просто раздражающим действием матери или внешней среды в данную минуту поведения, а всей прошлой опытностью животного, всей историей взаимодействия центральной нервной системы с внешней средой. Так например, если взять взрослого щенка от матери и отвести его в сторону и даже загнать его куда-либо за преграду, откуда матери не видно и не слышно и ее присутствие не действует на его обоняние, он сейчас же обойдет препятствие и *после некоторых ориентировочных движений* возьмет правильное направление к матери. Если повторить опыт и снова загнать за ту же преграду, он теперь, выйдя из-за нее, *сразу* возьмет правильное направление к матери.

Такое поведение можно наблюдать у поросенка даже в первые дни после рождения. При этом не обязательно, чтобы щенок или поросенок видели мать или ее обычное местоположение в течение всего поведения. Они достигают ее даже в том случае, если мать не видна и

[1] Предыдущие сообщения помещены в этом же журнале: 1-е—т. XVII, № 2, 1934; 2-е—т. XVII, № 2, 1934; 3-е—т. XVII, № 3, 1934; 4-е—т. XVII, № 4, 1934; 5-е—т. XVII, № 4, 1934; 6-е—т. XVII, № 5, 1934; 7-е—т. XVII, № 6, 1934; 8-е—т. XVIII, № 6, 1935; 10-е—т. XIX, № 2, 1935 (печат.).

вообще ничем не дает о себе знать. У взрослых млекопитающих цель — пища, враг, представитель другого пола, — верно направляет поведение вообще без того, чтобы она все время действовала на рецепторы.

Так например заведем собаку в коридор, который заканчивается решоткой, и положим пищу за нее. После некоторой попытки завладеть пищей через решотку или без всякой попытки собака повернет на 180° прямо к выходу из коридора, а, выйдя из коридора, повернет сейчас же на 90° и пойдет вдоль наружной стенки коридора в сторону решотки; дойдя ко конца коридора, повернет на 90° и пойдет прямо к пище (см. сообщение 6-е). Собака достигает цели — пищи, — поворачиваясь много раз и выбирая каждый раз один из многих возможных путей, хотя эта цель действовала на ее рецепторы только в самом начале поведения. В определенных случаях поведение начинается и достигает цели даже без всякого воздействия последней на рецепторы. Так например, положим, привели собаку в лабораторию и дали съесть пищу или только показали ее в одной из комнат в одном месте, например, на второй полке этажерки, затем собаку вывели. Если через несколько часов или на другой день ввести собаку в лабораторию и предоставить ей свободу движений, она пойдет сразу или после нескольких искательных движений в ту комнату и прямо к той полке, где вчера видела пищу. Собака иногда делает это бегом с поднятой головой без обнюхивания пути. В этом случае цель — пища — не действует совсем на рецепторы, однако собака стремится к ней и сразу находит ее.

На основании изучения этого рода актов поведения мы пришли к заключению, что они психонервного происхождения и направляются представлением о цели поведения. Так как это поведение обуславливается опытностью животного, приобретенной во время индивидуальной жизни, то поэтому мы называем его индивидуальным поведением. Эта форма поведения является высшей вообще у позвоночных животных. Она является высшей сравнительно с прирожденным поведением не только по своему возникновению или по экономии энергии, с которой достигается цель в этом поведении, но главным образом потому, что она предполагает руководящую роль психонервных процессов, которые безусловно являются филогенетически более новыми и более развитыми или более высокоорганизованными материальными процессами, чем субъективно не переживаемые нервные процессы.

Высшую форму поведения животных, а именно высших обезьян, Köhler называет разумной (1). Я считаю этот термин неподходящим по отношению к животным. Во-первых, Köhler имеет в виду индивидуально приобретенное поведение, направляемое представлением, а во-вторых, разумным можно называть любое трудовое поведение человека, которое основывается главным образом не на индивидуальном, а на историческом опыте того общества, где живет человек. Это поведение направляется сознанием плана действия и цели самого поведения. Вот поэтому я предпочитаю называть высшую форму поведения животных, базирующуюся на индивидуальном опыте, просто индивидуальной.

Как было указано в сообщении 8, мы обозначаем психологическим термином «представление» не просто определенный комплекс субъективных переживаний, выражающих воспроизведение бывших ранее переживаний, как это принято у идеалистов-психологов. Я называю представлением психонервный комплекс, который, с одной стороны, продуцирует это самое переживание, а с другой — производит внешнюю реакцию. В результате анализа психонервного комплекса представления

мы установили, что в этот комплекс входят все те процессы, которые имеют отношение к восприятию внешних раздражений: зрительные психонервные процессы, возникающие в зрительной области коры полушарий, обонятельные, вкусовые, кожные и проприоцептивные психонервные процессы, возникающие в соответствующих отделах коры мозга. Затем сюда входят процессы, протекающие в двигательных участках коры больших полушарий мозга. Откуда мы знаем, что двигательные процессы также входят в психонервный комплекс представления? Хотя бы из того, что нам известно по исследованиям одного американского исследователя Jacobson (2), который изучал биоэлектрические токи возбуждения мышц при определенных представлениях. Оказалось, что при любом представлении определенная группа мышц дает токи возбуждения. Например, при представлении высоких предметов, как Эйфелева башня, мышцы глаза, поворачивающие глазное яблоко вверх, дают токи возбуждения; при представлении сгибания руки мышцы-сгибатели предплечья дают эти токи возбуждения; даже при умственной, внутренней речи мышцы губ, языка дают токи возбуждения. Как у человека, так и у животных, например, у собаки, внешняя среда воспринимается при постоянном движении в этой среде. Поэтому воспринимающие нервные комплексы коры больших полушарий приходят в действие все время одновременно с возбуждением определенных двигательных участков той же коры. Это по нашему мнению и обуславливает вхождение двигательных участков наравне с воспринимающими элементами в психонервный комплекс представления.

Далее, в 8-м же сообщении мы указывали, что из составных частей психонервного комплекса представления одни дают субъективные переживания, другие — нет. Например те процессы, которые имеют отношение к внешним раздражениям, производят субъективные переживания, другие — нет. Нервные же процессы двигательных участков коры не производят их. Например при самом тонком анализе каких-либо представлений нельзя обнаружить элементов, относящихся к этим процессам. Все то, что можно обнаружить, будет относиться к зрению, слуху и другим внешним рецепторам. Но есть и такие нервные процессы, которые имеют отношение к рецепторам, но субъективных переживаний не дают. Это те нервные процессы, которые возникают в коре от раздражения проприоцепторов. Frey (3) говорит, что обычные раздражения проприоцепторов, которые имеются при ручной работе, почти не дают субъективных переживаний. Они действуют на кору большого мозга, имеют самое разнообразное отношение к самому движению, наступающему через представление, но субъективных ощущений не дают. Только при сильных раздражениях, например при сильном напряжении мышц, мы имеем определенное субъективное ощущение от раздражения проприоцепторов. Правда, если кто-либо посторонний мне согнет руку так, чтобы я не видел, у меня все-таки возникнет представление о согнутом положении руки, но это произойдет не от субъективного ощущения проприоцепторов, а потому, что проприоцептивные нервные комплексы в коре мозга находятся в связи со зрительным нервным комплексом. Одновременно возбуждается и этот зрительный комплекс и благодаря этому возникает представление о сгибательном положении руки.

Существуют еще элементы представления, которые не дают субъективных ощущений. Это те элементы, которые служат для объединения всех остальных нервных элементов в одно целостное образование. Это объединение и придает психонервному процессу представления целостный характер. Специальными опытами, произведенными совме-

стно с Брегадзе (4), нами было показано, что в одних случаях компоненты сложной внешней среды действуют отрицательно, сам комплекс же производит положительное действие. В других случаях происходит наоборот, когда комплекс не вызывает никакого движения, компоненты же вызывают его. Очевидно комплексное действие отличается характерным образом от действия компонентов. Это характерное отличие комплекса от компонентов обуславливается тем, что внешние раздражители при совместном действии вызывают возбуждение не только тех корковых нервных элементов, на которые они действуют непосредственно, но еще и в других корковых нервных комплексах. Каждый компонент в отдельности действует на них субминимально, повышая возбудимость. Все вместе же они производят возбуждение их. Вот эти дополнительно возбужденные элементы в коре большого мозга и являются теми, которые объединяют разнообразные корковые элементы в одно целостное образование. Эти объединяющие элементы точно так же не дают соответствующих субъективных переживаний. Итак, если я имею представление, например о доме правительства в Москве, то я имею в этом представлении субъективно только то, что непосредственно мне дано зрительным раздражением; что в нем играют видную роль двигательные, проприоцептивные и объединяющие элементы, об этом на основе субъективных переживаний я ничего не могу сказать, но они несомненно принимают участие.

Каждый раз представление о внешней среде со всем своим сложным психонервным содержанием возникает сразу после одного непосредственного переживания. В серии опытов, поставленных совместно с М. Церетели, было доказано, что достаточно только раз показать пищу в одном месте, в совершенно новой обстановке, чтобы впоследствии на пищевой сигнал собака пошла сразу к этому месту, без всяких проб и ошибок (см. сообщение 2).

Мы также рассмотрели вопрос о том, чем собственно обуславливается то явление, что как только возникает представление о местонахождении пищи, т. е. о цели поведения, сейчас же может начинаться соответствующее движение, т. е. перед нами ставится вопрос о двигательной активности представления. Мы подробно останавливались на этом вопросе в сообщении 7. Там мы показали, что представление об определенном жизненно важном объекте, являющемся целью поведения, повидимому только направляет движение к цели. Эта целенаправленность в движениях безусловно создается вовлечением в психонервный комплекс представления определенных двигательных элементов ориентировочной реакции (см. сообщение 10). Когда например дается в представлении местоположение пищи на правой стороне, то в психонервный процесс вовлекаются те двигательные элементы, которые поворачивают голову, глаза и все животное направо и затем вызывают локомоцию по направлению к представленной цели. Это вовлечение двигательных элементов происходит точно таким же образом, когда животное видит пищу. Вовлечение двигательных элементов ориентировочной реакции должно выражаться как в их возбуждении, так и в повышении возбудимости. А так как повышение возбудимости в определенных двигательных элементах создает условия для их преимущественного возбуждения под влиянием всякого рода внешних и внутренних раздражений, то понятно это обстоятельство должно играть также существенную роль в целенаправленности движений. Особо стоит вопрос о направлении поведения, когда в представлении дается несколько целей. Скажем например, у собаки имеется в представлении местонахождение пищи с левой и правой сторон. Мы из

опыта знаем, что собака в таких случаях первоначально пойдет к одному, а потом к другому местоположению пищи. Спрашивается, чем объясняется в таких случаях выбор движений?

Специальные опыты, поставленные для выяснения этого вопроса, излагались в сообщении 9. Было обнаружено, что большое значение имеет в этом отношении то время, какое прошло после возникновения представления о местонахождении данной цели. Так например, положим, собаке показали хлеб в двух местах: сначала в одном месте с левой стороны, а потом через 2—3 минуты в другом месте с правой стороны. Если, спустя немного минут после этого, дать сигнал к еде, собака сначала ориентируется и побежит направо, где последний раз видела пищу, а потом налево. Таким образом при наличии двух однородных целей, возникших в разное время, первоначально поведение направляется той целью, которая возникла в последний раз.

Однако в определении направления поведения играют существенную роль точно так же и другие обстоятельства. Прежде всего следует указать на расстояние того или другого местоположения пищи от исходного пункта собаки. Если во внешней среде одно место находится вблизи, а другое — подальше и собаке показать пищу последовательно в обоих местах, то впоследствии на пищевой сигнал собака пойдет сначала в первое, близкое место, а затем во второе, отдаленное. Это произойдет даже в случае, если в том и другом месте еда не видна, если она находится за ширмами. Так случается, даже если сравнительно отдаленное местоположение было показано собаке позднее близкого. Когда мы перегородили более близкий путь и тем самым сделали его более длинным и сложным, тогда собака стала ходить вначале к другому местоположению пищи.

Существенное значение имеет в поведении собаки также характер пищи. Именно, если показать разную пищу в разных местах, скажем, хлеб с левой стороны за одной ширмой, а мясо — с правой стороны за другой ширмой, то собака пойдет впоследствии при пищевом сигнале сначала к мясу, а потом к хлебу. Собака всегда окажет предпочтение мясу, когда оно дается вместе с хлебом. То же происходит на основании представления. Однако если ту же разную пищу показывали на одном пути, но на разном расстоянии, например в близком месте хлеб, а в дальнем — мясо, то впоследствии на пищевой сигнал все наши собаки шли раньше к близкому, а затем к дальнему месту. Но не все собаки ели хлеб в первую очередь. Некоторые, понюхав хлеб, шли дальше к мясу и, съев мясо, возвращались к хлебу, или брали хлеб с собой, бросали на пол около мяса и съедали его после мяса.

Характер пищи имеет решающее значение при разных путях только в том случае, если пути к тому или другому месту являются сравнительно новыми, которые собака проходила один-два раза. Если же собака по одному пути прошла десятки раз за едой и движения ее по этому пути стали автоматическими, а другой путь был совершенно новым, то собака в первое время предпочитала старый путь новому.

Мы специально изучали также, какое значение имеет в поведении собаки величина (объем) пищи. Если собаке клали рядом маленький и большой куски пищи, то каждая собака съедала сначала малый кусок, а потом только принималась за большой, причем большей частью она уносила его в зубах на лежанку. Если же собаке дать рядом две кучки маленьких кусков хлеба, то собака всегда начинает есть с большой кучки, а потом уже перейдет к маленькой. То же делает собака на основании представления. Если показать собаке в нескольких метрах от нее на одной стороне большую кучу хлебных кусков за ширмой, а на другой

стороне один-два маленьких куска хлеба за другой ширмой, то впоследствии на пищевой сигнал собака пойдет в большинстве случаев сначала в сторону большой кучи. Итак, при наличии в представлении двух или более местоположений пищи первоначальное поведение собаки обуславливается прежде всего действием того психонервного компонента представления, который является наиболее свежим, или занимает в представлении о внешней среде наиболее близкое положение, или является наиболее тренированным в течение всей предшествующей жизни. Психонервный процесс, выражающий величину, вкус и запах пищи, также играет существенную роль: он направляет собаку впервые туда, где пищи больше и где она более питательна.

Представление собаки, под руководством которого протекает индивидуальное поведение, не является чем-то статическим, неизменным. Как было показано в сообщении 7, оно динамично. Оно меняется не только в связи с движениями животного, а также потому, что все время меняется внешняя среда. Представление, которое возникло у животного о внешней среде, с самого момента возникновения начинает меняться. Внешние раздражения безусловно играют главную роль в определении того направления, в каком будет происходить изменение представления. Значит направление психонервного процесса представления обуславливается прошлой опытностью животного, т. е. предшествующими раздражениями, а также действием настоящих внешних и внутренних раздражений. Животное получает множество таких раздражений как при движениях во внешней среде, когда его глаза, ухо, нос и другие рецепторы испытывают большое количество раздражений, так и при своем абсолютном покое, когда оно лежит без движения с закрытыми глазами, ибо в этом случае животное испытывает массу проприоцептивных и кожных раздражений. Вот эта изменчивость, динамичность психонервного процесса представления определяет как беспрерывную изменчивость субъективных переживаний, так и внешних двигательных реакций.

Конечно, если внешняя среда вполне соответствует представлению собаки об этой среде, то собака пойдет точно по тому направлению, какое дается в представлении. Если же внешняя среда не вполне отвечает представлению, тогда движение животного определяется, с одной стороны, тем препятствием, которое перегораживает обычный путь, а с другой стороны, представлением о цели поведения. Так например, если собака представляет цель — пищу — направо от препятствия, тогда она движется направо, как будто видя пищу направо от препятствия.

Итак, у высших позвоночных животных поведенческая деятельность центральной нервной системы в первое время после рождения является по преимуществу наследственной, обусловленной исключительно взаимодействием наследственной организации центральной нервной системы с данной внешней средой. У взрослых же животных поведенческая деятельность центральной нервной системы является индивидуально приобретенной, обусловленной всей историей взаимодействия ее с внешней средой в течение всей прошлой жизни. В этой поведенческой деятельности руководящая роль принадлежит психогенным элементам. Они продуцируют субъективные переживания представления, они же направляют индивидуальное поведение. Эти психогенные элементы представляют качественно наиболее развитую форму нервных элементов. Они должны обладать такими свойствами, которых нет у других.

Наиболее характерным свойством психогенных элементов является их чрезвычайная возбудимость. Это свойство проявляется прежде все-

го в том, что более или менее слабые внешние и внутренние раздражения могут дать внешнюю реакцию только через кору больших полушарий, только путем участия психогенных элементов. На человеке это свойство психогенных элементов проявляется в возникновении субъективных переживаний от таких раздражений, которые ни в какой мере не могли бы вызвать двигательную реакцию рефлекторно, т. е. через нервные элементы спинного мозга или стволовой части головного.

В связи с чрезвычайной возбудимостью психогенных элементов стоит очевидно чрезвычайная интенсивность и большая скорость психонервных процессов. Эти свойства проявляются между прочим в возникновении сильнейших ориентировочных реакций под влиянием всякого рода необычайных внешних раздражений, иногда очень слабых, не могущих вызвать какую-либо реакцию помимо коры большого мозга. Этими свойствами психогенные нервные элементы не только отличаются по существу от непсихогенных нервных элементов, но ими же обуславливается целый ряд характерных закономерностей психонервной деятельности, которые были обнаружены нами в результате исследования индивидуального поведения.

К этим закономерностям нужно отнести следующие:

1. Чрезвычайная способность психогенных элементов к объединяющей деятельности, благодаря чему происходит моментальное объединение их между собой, а также с другими непсихогенными элементами в единое целостное образование после одного одновременного или последовательного их действия.

2. Чрезвычайно легкое воспроизведение психонервного комплекса представления. Совершенно достаточно только один компонент привести в активное состояние, чтобы почти одновременно с ним весь комплекс пришел в действие.

3. Чрезвычайная изменчивость психонервного образования представления под влиянием внешних и внутренних раздражений и крайняя динамичность протекающих здесь психонервных процессов.

4. Долговечность каждого психонервного образования представления. Несмотря на его беспрерывную изменчивость его воспроизведение возможно спустя много дней, недель и месяцев после возникновения, даже в том случае, если воспроизведенное представление ни разу не находит соответствующего удовлетворения путем осуществления представленной цели.

5. Чрезвычайно большая двигательная активность психонервного объединения представления: достаточно возбудить первоначально один психонервный компонент представления, чтобы вслед за ним возбудились соответственно двигательные элементы и этим самым весь организм пришел в действие к осуществлению данной цели.

6. Чрезмерная легкость, с какой психонервные элементы образуют временные связи с двигательными участками. Это ложится в основу быстрого образования индивидуального автоматизированного поведения.

7. Зависимость двигательной активности психонервного объединения от его свежести: активность его тем больше, чем оно новее, свежее; поэтому если в представлении даны две цели разной давности, как например старое и новое местоположение пищи, то во время поведения возьмет верх новая цель: собака пойдет вначале к новому местоположению пищи.

8. Зависимость двигательной активности того или другого психонервного элемента представления от жизненного значения соответствующего внешнего явления: чем больше жизненное значение данного

внешнего объекта, тем больше двигательная активность соответствующего психонервного элемента в представлении. На этом основании психонервный элемент, отвечающий мясу, играет более активную роль в представлении, чем отвечающий хлебу; психонервный элемент большой кучи хлеба больше, чем малой кучи и т. д.

9. Зависимость двигательной активности психонервного элемента представления от близости и доступности соответствующего ему жизненно важного внешнего объекта: она тем больше, чем ближе этот объект представляется во внешней среде, чем меньше препятствий представляется для его достижения.

Эти закономерности психонервной деятельности само собой вытекают из фактического материала, изложенного в данном и предыдущих сообщениях. Поэтому я не считаю нужным специально останавливаться на повторном фактическом обосновании.

Психонервная деятельность высших позвоночных животных, которая обуславливает все акты индивидуального поведения, безусловно всецело регулируется этими закономерностями. Однако этим я не хочу утверждать, что известные закономерности индивидуально приобретенной рефлекторной деятельности не играют здесь никакой роли. Как об этом уже говорилось в предыдущих сообщениях, при повторении индивидуального поведения в одной и той же обстановке оно перестает направляться представлением. Индивидуальное поведение автоматизируется. Это автоматизированное индивидуальное поведение протекает в каждой своей части по типу индивидуального рефлекса; каждый отрезок поведения возникает непосредственно под влиянием определенного отрезка внешней среды. Следовательно закон временных связей, закон сопряженной иррадиации возбуждения должны играть существенную роль в регулировании автоматизированного поведения [см. Беритов и Брегадзе (5)].

Однако нельзя сказать, что закон сопряженной иррадиации возбуждения вообще не имеет никакого отношения к психонервной деятельности. На основании наших опытов можно утверждать, что ему подчиняется взаимодействие между индивидуально приобретенной и психонервной деятельностью большого мозга. Если при автоматизации индивидуального поведения представление цели выпадает или перестает играть руководящую роль в поведении, то этому явлению мы должны дать такое теоретическое объяснение: индивидуальный сигнал вызывает возбуждение определенного элемента представления. Из этого психогенного элемента возбуждение распространится по хорошо развитым, высоко возбудимым путям временных связей к двигательным элементам с очень большой силой. Вследствие этого согласно закону сопряженной иррадиации возбуждение переходит на другие психогенные элементы с очень малой силой и потому последние элементы представления остаются без возбуждения или будет возбуждена только небольшая часть их, в силу чего полное представление цели будет отсутствовать.

Точно так же то характерное явление, что автоматизированное поведение легко уступает место индивидуальному поведению, направляемому представлением, не может быть объяснено без помощи закона сопряженной иррадиации возбуждения. Этот факт означает, что когда психонервный комплекс представления приходит в активное состояние, он оказывает такое воздействие на временные связи, что последние перестают давать внешний эфект. Это воздействие по нашему мнению заключается в том, что психонервные элементы при своем активном состоянии дают сильные биоэлектрические токи, которые,

распространяясь, действуют между прочим на область временных связей. Это так повышает здесь возбудимость, что становится невозможным локальное действие этих временных связей; согласно закону сопряженной иррадиации возбуждение этих связей сильно иррадиирует вообще в коре, и сообразно оно очень слабо или совсем не распространяется через двигательные участки к рабочему органу.

Таким образом закон сопряженной иррадиации возбуждения имеется вообще при индивидуальном поведении, но только как побочный закон, который регулирует взаимоотношения между временными связями и психонервным комплексом представления при их действии на двигательные элементы.

Заключение

Поведенческая деятельность центральной нервной системы взрослых позвоночных животных является индивидуально приобретенной. Она обуславливается всей историей взаимодействия центральной нервной системы с внешней средой в течение прошлой жизни. В этой поведенческой деятельности руководящая роль принадлежит тем нервным элементам коры, которые продуцируют субъективные переживания.

Наиболее характерной особенностью этих психогенных элементов является их чрезвычайная возбудимость, затем чрезвычайно большая интенсивность и большая скорость протекающих в них психонервных процессов. Этим объясняется преимущественная доминирующая деятельность психогенных нервных элементов, их руководящая роль в поведении высших животных.

На этих свойствах психогенных элементов основываются все характерные закономерности психонервной деятельности, обуславливающей индивидуальное поведение:

1. Чрезвычайная объединяющая деятельность, благодаря чему быстрее происходит моментальное объединение их в одно целостное образование уже после одного одновременного или последовательного действия.

2. Чрезвычайно легкое воспроизведение раз возникшего представления, вследствие чего достаточно возбуждения одного из компонентов, чтобы сейчас же все объединение пришло в действие.

3. Чрезвычайная динамичность этого объединения: его беспрерывная изменчивость под влиянием новых внешних и внутренних раздражений.

4. Долговечность раз возникшего психонервного объединения; несмотря на их изменчивость оно может удержаться в течение многих дней и месяцев.

5. Чрезвычайная активность психонервного образования; достаточно возбудить психонервные элементы, чтобы сейчас же за ним последовало возбуждение двигательных элементов с вызовом внешних реакций.

6. Чрезвычайная способность психогенных элементов к образованию временных связей с двигательными участками; на этом основывается быстрая автоматизация движений.

7. Деятельность психонервных элементов происходит в данном психонервном образовании с тем большей активностью, чем свежее данное образование, чем выше жизненное значение соответствующего внеш-

него явления, чем более близок или доступен для достижения соответствующий внешний объект.

Характерный для индивидуально приобретенной автоматизированной деятельности коры мозга закон сопряженной иррадиации возбуждения также играет важную роль по отношению к индивидуальному поведению, но только автоматизированному. Он регулирует взаимоотношения между временными связями и психонервным комплексом представления по отношению к двигательным элементам.

Поступило в редакцию
28 ноября 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. W. Köhler, Intelligenzprüfungen an Menschenaffen, Berlin, 1921.—2. E. Jacobson, Am J. of Physiol. (Communic. 1—7), vol. 92—96, 1930—1931.—3. M. v. Frey, Bethes Hdb. d. norm. u. pathol. physiol., Bd. II, 1926.—4. И. Беритов и А. Брегадзе, Мед. биол. ж., год изд. 6-й, в. 1, 1930.—5. И. Беритов и Брегадзе, год изд. 5-й, в. 4, 1929.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9—17.VIII. 1935

К ВОПРОСУ ОБ ИЗМЕНЯЕМОСТИ ВОЗБУДИМОСТИ И ВОЗБУЖДЕНИЯ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН

Е. Т. Брюкке (Инсбрук)

В настоящей статье будет итти речь не о тех исследованиях, в которых производится искусственное, экспериментальное воздействие на нервный процесс посредством фармакологических веществ, электротонуса или каким-либо другим способом, а только о тех воздействиях, следствием которых, как можно предполагать, и в нормальных физиологических условиях является перестройка нерва в смысле изменения возбудимости или возбуждения.

Применявшийся прежде способ измерения возбудимости посредством определения порога возбудимости по расстоянию катушек или по длине проволоки реохорда позволял определять только изменения возбудимости у одного и того же нерва, неподвижно лежащего на электродах. Сравнение таким путем возбудимости различных нервов было невозможно, так как изменяющиеся физические условия (содержание воды в нерве, плотность его соединительнотканных оболочек, толщина осевых цилиндров и их оболочек и т. д.) оказывают самое разнообразное влияние на распределение раздражающего тока в нервном стволе. Поэтому существенным успехом является то, что мы на сегодняшний день, исходя из работ Вейса (Weiss) и Горвега (Hoorweg), а в особенности благодаря методу хронаксии, введенному Лапиком (Lapicque), имеем возможность наряду с неточными измерениями возбудимости по силе тока определять также возбудимость органа во времени. Мерилом этой возбудимости во времени служит или время раздражения, необходимое для достижения определенного напряжения, кратного пороговому (реобазе), например хронаксия, или же характер кривой зависимости времени раздражения от напряжения. Последняя для одиночных нервных волокон соответствует с почти математической точностью уравнению гиперболы Вейса (1).

У различных особей одного и того же вида хронаксия нервных волокон определенной группы довольно постоянна; напротив, нервные волокна одной и той же особи, выполняющие различные функции, или аналогичные по функции волокна у животных различных видов могут обнаруживать различия в длительности их хронаксии в отношении 1 : 100 и даже более. Значение хронаксиметрии для общей физиологии нервов заключается в основном в следующих двух фактах: во-первых, хронаксия является тончайшим индикатором изменения возбудимости нервных волокон, несравненно более тонким, чем определение порога раздражения в прежнем смысле слова; во-вторых, хронаксия как временной показатель возбудимости нервного волокна часто дает нам указания на протекание во времени самого процесса возбуждения и следовательно указывает на продолжительность потен-

циалов, действия, на скорость проведения, длительность рефрактерного периода и т. д.

Существует прямая зависимость между диаметром нервного волокна, с одной стороны, и скоростью проведения возбуждения, длительностью хронаксии, потенциалов действия, рефрактерного периода и т. д. — с другой. Блэр и Эрлангер (Blair a. Erlanger, 2) наблюдали исключение из этого правила только на обладающих самой быстрой проводимостью волокнах одного тонкого нерва лягушки. Эти авторы нашли минимальные значения хронаксии (около 0,2 σ) у волокон со скоростью проведения в 10 метров в секунду. В еще быстрее проводящих волокнах наблюдалась несколько более продолжительная хронаксия (до 0,3 σ); для нервов же с меньшей скоростью проведения и в их опытах длительность хронаксии также возрастает (до 7,0 σ). Высота реобазы отдельных нервных волокон также показывает иногда связь со скоростью проведения: так, реобаза отдельных нервных волокон n. plantaris лягушки тем ниже, чем выше скорость проведения (Блэр и Эрлангер); но у чувствительных нервов, судя по длительности хронаксии, наблюдаются иные соотношения: здесь волокна с высокой реобазой при определенных условиях могут иметь более короткую хронаксию, чем волокна с более низкой реобазой (Auersperg, 3; Brücke, Auersperg u. Krannich, 4).

То же наблюдается и на волокнах вегетативных нервов (Rosenblueth a. McK. Rioch, 5; F. Brücke, 6). В нервах, все волокна которых выполняют одинаковую функцию, иногда эти волокна обладают и одинаковой возбудимостью во времени. Это наблюдали Хайяси и Брюкке (Hayasi u. Brücke, 7) на сердечных нервах лягушки и черепахи.

Вообще временной фактор возбудимости нерва, определяемый по величине хронаксии, остается довольно постоянным даже в течение длительных опытов, так что даже относительно малые изменения хронаксии могут оцениваться как результат экспериментального воздействия на возбудимость нерва. Имеются многочисленные прямые доказательства того, что факторы, изменяющие протекание процессов возбуждения во времени, одновременно изменяют и характер кривой отношения времени раздражения к напряжению (L. u. M. Lapicque, Hou, Rosenberg u. Sager, 8).

Таким образом на основании изменения хронаксии при воздействиях, вызывающих ее характерное укорочение или удлинение в большинстве случаев, мы вправе судить о малейших изменениях в протекании самого процесса возбуждения во времени. Для большей ясности рассматриваемых в дальнейшем фактов необходимо подчеркнуть, что известны случаи, когда изменение скорости протекания нервного возбуждения не совпадает с изменением хронаксии: так, во время «супернормальной фазы» хронаксия удлиняется (Hayasi u. Brücke, 7), при этом проводимость нервных волокон повышается (Graham, 9); при нарушении связи нерва с центром хронаксии также удлиняется, но это отделение нерва от центра по Монье (Monnier, 10) сопровождается также повышением проводимости в нерве; наконец нами наблюдалось удлинение хронаксии при катэлектротонусе.

В дальнейшем изложении мы будем в соответствии с желанием редакции основываться на собственных опытах и наблюдениях по исследованию возбудимости нервов и на некоторых работах других авторов, посвященных этому вопросу и представляющих на наш взгляд большой интерес. Полная сводка работ о факторах, влияющих на возбудимость периферических нервов, не входит в задачу статьи.

По Лапику центральная нервная система влияет тонически на хронаксию двигательного нерва. Он нашел, что хронаксия нерва после

его отделения от спинного мозга удлиняется. Лапик называет хронаксию нерва, связанного с соответствующим центром, «субординационной хронаксией» («chronaxie de subordination») в противоположность свободной от центральных влияний «конституционной хронаксии» («chronaxie de constitution») нерва, отделенного от центральной нервной системы. Различие этих двух разновидностей хронаксии подтверждалось многократно, но пока еще окончательно не выяснено, не являются ли изменения возбудимости нерва после его перерезки хотя бы частично результатом раздражающего действия разреза (Lambert, Skinner, Forbes, 11) или потенциала повреждения, или наконец расположения нерва по отношению к раздражающим электродам (Tawast-Ranken, 12).

Следует однако отметить, что опыты Монье (13) говорят не в пользу такой точки зрения. Несомненно, что, по крайней мере в ряде случаев, происходит изменение возбудимости, «перестройка» («Umstimmung») нерва со стороны его центра. Особенно интересны наблюдения Л. и М. Лапик (14), показавшие, что хронаксия связанного со спинным мозгом двигательного нерва укорачивается (иногда вдвое) при пассивном напряжении иннервируемой им мышцы. В нормальных физиологических условиях такое пассивное напряжение мышцы обусловлено сокращением ее антагониста. Наблюдаемая Лапиком перестройка нерва указывает только на то, что при реципрокной иннервации наряду с торможением центра антагонистов играют роль также и проприоцептивные рефлексы, исходящие от пассивно растянутых мышц. Проприоцептивные рефлексы проявляют свое действие не только интрацентрально, но влияют также и на состояние возбудимости периферических нервов, повышая временной фактор возбудимости, иначе говоря, они проторяют путь для ближайшего импульса, притекающего к растянутой мышце.

Мы повторили описанные выше опыты Лапика с целью произвести более глубокий анализ этой перестройки (Хайяси и Риттлер, Hayasi u. Rittler, 15) нервных волокон. У 12 децеребрированных лягушек (R. temporaria) измерялась хронаксия седалищного нерва при попеременном напряжении и расслаблении икроножных мышц; 9 из них обнаружили при напряжении мышцы лишь слабую тенденцию к укорочению хронаксии, но зато у 3 лягушек удалось установить на многочисленных повторных опытах с попеременным напряжением и расслаблением регулярное укорочение хронаксии двигательных волокон седалищного нерва во время пассивного напряжения икроножной мышцы. Укорочение хронаксии нервных волокон достигало в этих опытах в среднем 19%, а максимально — 28%. Реобаза даже в этих длительных опытах изменялась мало и совершенно независимо от хронаксии. Эти наблюдения подтверждают правильность результатов Лапика, но все же они недостаточно постоянны для того, чтобы на их основании можно было производить дальнейший анализ этой «перестройки» нерва.

Мы пытались установить на классическом объекте рефлексов — на хвосте кошки (Магнус) — изменения возбудимости двигательных нервов при растяжении их мышц. Однако все предварительные опыты оказались безрезультатными.

Многочисленными наблюдениями было установлено, что вегетативная нервная система также влияет тонически на возбудимость периферических анимальных нервов. М. Лапик (16) уже в 1923 г. установила удлинение хронаксии n. ischiadici лягушки после перерезки мозгового ствола каудально от зрительных долей и от вентрально от них расположенных зрительных бугров. Это явление в основном было проана-

лизировано Ахелисом (Achelis, 17), который обнаружил, что «перестройка» периферических нервов находится в рефлекторной зависимости от зрительного нерва и что путь этого рефлекса идет по симпатическим волокнам.

Часть этих опытов недавно была повторена Таваст Ранкен (Tawast-Ranken, 18), получившим те же результаты (понижение реобазы и удлинение хронаксии при затемнении или наркозе лягушки, точно так же как и после удаления зрительных долей). Исходя из наблюдений Ахелиса, можно было ожидать, что искусственное раздражение пограничного симпатического ствола вызовет изменения возбудимости периферических нервов. В действительности после раздражения пограничного симпатического ствола наблюдалось понижение хронаксии двигательных волокон седалищного нерва (Achelis u. Jaschwili, 19), но только в тех случаях, где сохранялась нормальная связь нерва со спинным мозгом. Поэтому мы должны признать, что наблюдаемое воздействие симпатической нервной системы осуществляется через посредство центральной нервной системы и что повидимому двигательные волокна «перестраиваются» клетками передних рогов мозга, посылающими импульсы на периферию.

Монье считает, что центральная нервная система может влиять на поляризацию нервов в смысле ее изменения и что это изменение поляризации является причиной центральных воздействий на возбудимость периферических нервов.

Мы наблюдали при некоторых рефлексах аналогичную перестройку соматических чувствительных нервов. Хронаксия чувствительных волокон седалищного нерва лягушки, определяемая по величине контралатерального тормозящего рефлекса, в большинстве опытов укорачивалась после раздражения пограничного симпатического ствола. Наоборот, у некоторых кошек с полной очевидностью наблюдалось обратное воздействие раздражения пограничного симпатического ствола, а именно удлинение хронаксии (Tsuji, 20). Аналогичные опыты были проделаны с другими рефлексами. Очень заметное укорочение хронаксии наблюдалось как правило на чувствительных нервах кожи лягушки при ипсилатеральном сгибательном рефлексе под влиянием предшествовавшего раздражения симпатического нерва, причем это не сопровождалось изменением реобазы (Brücke u. Krannich, 21).

Мы пытались, но безуспешно, выяснить вопрос о том, влияет ли раздражение симпатического нерва на возбудимость волокон язычного нерва (язычно-челюстной рефлекс); хронаксия большого ушного нерва (n. auricularis magnus) кошки (наблюдались рефлексы ушной раковины) увеличивалась регулярно при раздражении симпатического нерва только в одном опыте из семи (Brücke, Auersperg, Krannich; l. c.).

Все эти наблюдения с полной очевидностью указывают на то, что симпатическая нервная система может вызывать «перестройку» периферических соматических нервов. До сих пор эта «перестройка» доказывалась только на основе изменения временного фактора возбудимости у исследуемых нервов; но очевидно можно ожидать, что при этом имеет место также и изменение скорости проведения и т. д. Мы предполагаем, что описанная многими авторами лабильность возбудимости нерва, соединенного со спинным мозгом (лабильность субординационной хронаксии), связана с колебаниями тонических влияний симпатической нервной системы. Замечательно, что воздействие симпатической нервной системы, так же как и субординация, проявляется в одних случаях в удлинении хронаксии, в других — в ее укорочении. Эти соотношения напоминают сходные наблюдения Орбели. Орбели, который доказал впервые, что соматическая нервно-мышечная система

может рассматриваться как эфекторный орган симпатической нервной системы, наблюдал асимметрию рефлекторного порога при одностороннем удалении пограничного симпатического ствола. Орбели особенно подчеркивает, что эта асимметрия была непостоянна даже у одного и того же животного.

В этом непостоянстве он видит доказательство выпадения адаптивной регуляции, обусловленной в нормальных условиях симпатической нервной системой.

Остается еще исследовать, принадлежат ли изученные нами симпатические волокна к постганглионарным или преганглионарным, холинэргическим или адренэргическим волокнам. Возможно, что волокна обоих родов входят в спинной мозг и что именно это является причиной противоположных эфектов в разных опытах при раздражении симпатического нерва.

Факты, о которых мы сообщили выше, указывают на то, что волны возбуждения в периферических нервах, измененные под влиянием центрально действующих рефлекторных и симпатических влияний, повидимому могут приспособляться к господствующим в данный момент условиям. Далее удалось установить, что и частота волн возбуждения в пределах нервного волокна может влиять на его «настройку». Ряд исследований показал, что хронаксия различных нервов изменяется в зависимости от применяемой частоты раздражения.

Это относится как к соматическим (22), так и к вегетативным (23) нервным волокнам.

На основе первых наблюдений казалось, что длительность хронаксии с повышением частоты раздражения все время уменьшается. Хаяси и Брюкке показали, что при самых малых частотах раздражений хронаксия относительно мала, но затем с повышением частоты раздражения она круто возрастает до максимума. Имеется следовательно определенный интервал частоты раздражений, соответствующий максимальной длительности хронаксии (для сердечных нервов лягушки и черепахи эта длительность составляет от 0,125 до 0,17 секунды, для двигательных нервов лягушки — от 0,15 до 0,020 секунды); более редкие, а также и более частые раздражения вызывают укорочение хронаксии.

Скотт (Scott, 24) установил на нервах лягушки, что характер кривой, выражающей зависимость раздражения от напряжения, при повторных раздражениях не зависит от их частоты. Таких результатов и надо было ожидать при применявшихся Скоттом частотах (от 9 до 395 в секунду), так как нам известно, что уже через 111 σ «супернормальная фаза» давно закончена и следовательно хронаксия возвращается к своей величине при покое; при коротких же интервалах между раздражениями, около 2,5 σ (вероятно однако, что при этом оказывается эфективным только каждое второе раздражение, т. е. через каждые 5 σ), во время супернормальной фазы еще не наступает увеличения хронаксии. При частоте 50 раздражений в секунду Скотт наблюдал, как мы узнали, на неутомленных нервах более пологий ход кривой времен — напряжений.

В первых, не вполне еще совершенных работах (Altenburger, Auersperg, Brücke) обсуждался вопрос о том, является ли уменьшение хронаксии при учащении раздражений следствием обратной перестройки волокон, «метахронозом», или же определенные частоты раздражений затрагивают элективно волокна различной, но постоянной хронаксии. Но более поздние исследования (Hayasi, Brücke, Rittler) по-моему оставляют только одно толкование, что после каждой волны раздражения в нервных волокнах протекает процесс, характеризующийся вначале

относительно быстрым нарастанием, а затем медленным спадением хронаксии. Форма протекания этого процесса видна из полученной нами кривой, где графически представлена длительность хронаксий как функция интервалов раздражения. Отдельные раздражения, в зависимости от их частоты попадают в нерв как во время нарастания, так и во время убывания этого процесса, следовательно в моменты, соответствующие различной длительности хронаксии нервных волокон. Во время фазы увеличения хронаксии, следующей непосредственно за рефрактерным периодом, происходит временное уменьшение реобазы. Это обстоятельство, так же как и протекание во времени изменений длительности хронаксии, подтверждает полную идентичность этой фазы с установленной Эдрианом и Люкасом «супернормальной фазой».

Во время «супернормальной фазы» увеличивается скорость проведения возбуждения в нерве (H. T. Graham, l. c.); высота потенциала действия сохраняет нормальную величину (Gasser, 25); до сих пор не изучен вопрос о том, изменяются ли во время «супернормальной фазы» временные соотношения потенциала действия, т. е. форма волны возбуждения. Во время «супернормальной фазы» в соответствии с ускорением проводимости в нерве процесс возбуждения должен был бы протекать скорее, чем в покоящемся нерве. В этом случае должно иметь место такое же парадоксальное соотношение между длительностью хронаксии и скоростью проведения возбуждения, как и при катэлектротонусе и при «субординации» (Monnier). Известно, что «супернормальная фаза» совпадает во времени с отрицательным следовым потенциалом, следовательно — с периодом, в течение которого нервные волокна, как и в катэлектротоническом участке, являются деполяризованными сравнительно с нормой.

Эти данные подтверждают гипотезу Монье о том, что и центрально обусловленная субординация нерва должна рассматриваться как выражение повышения поляризации.

По исследованиям Эдриана и его учеников частота возбуждений в нервных волокнах колеблется обычно в значительных пределах: чем сильнее раздражение, тем чаще следуют друг за другом отдельные волны возбуждения как в центростремительных, так и в центробежных волокнах. Отсюда становится понятным, какое значение приобретает зависимость между возбудимостью и протеканием процесса возбуждения, с одной стороны, и частотой следующих друг за другом волн — с другой. Но отдельные волны возбуждения по нашим наблюдениям не вполне однородны; гораздо более вероятно, что временной ход и скорость распространения волн возбуждения в пределах некоторого определенного интервала частот изменяются характерным образом в зависимости от этой частоты.

Из всех приведенных нами наблюдений мы видим, что уже на сегодня известен целый ряд факторов, способных и в физиологических условиях изменять возбудимость, а с нею и протекание процессов возбуждения в периферических нервах, и обусловливающих определенную «настройку» нерва: тоническое и центральное влияние, определяющее «субординацию» нерва, рефлекторно обусловленные изменения этой субординации, влияние симпатической нервной системы и наконец влияние частоты раздражения, зависящее в свою очередь от наступления и протекания супернормальной фазы. Мы знаем из исследования Лапика (26) и Орбели, что возбудимость скелетной мышцы при раздражении симпатического нерва изменяется таким же образом, как и возбудимость ее двигательного нерва. Повидимому это относится к рецепторам кожи (Brücke u. Krannich; l. c.). Поэтому напрашивается мысль рассматривать изменения временного показателя возбудимости перифе-

рических нервов как приспособительные процессы к подобным же, иногда быть может местным, но часто и общим функциональным изменениям рецепторного и эфекторного аппаратов.

Перевод А. Рябиновской и В. Певзнер

ЛИТЕРАТУРА

1. Ср. M. Gildemeister, Ber. ges. Physiol., 61, 351, 1931.—2. Blair E., Frlanger A. U., Amer. J. of Physiol., 106, 524, 1933.—3. Auersperg A., Pflüger's Arch., 231, 360 1932.—4. Brücke E. Th., Auersperg A. u. Krannich E., Pflüger's. Arch., 232, 199, 1933.—5. Rosenblueth A. u. Mc. K. Rioch, Am. J. of. Physiol, 104, 519, 1933.—6. Brücke F., Pflüger's Arch., 233, 777, 1934.—7. Hayasi K. u. Brücke E. Th., Pflüger's Arch., 235, 31, 1934.—8. Lapique L. u M., C.r. Soc. de Biol., Paris, 62, 925 (1907); Hou C. L., Pflügers Arch., 226, .676, 1931; Rosenberg. H. u. O Sager, ebenda, 228, 423, 1931.—9. Graham, H. T., Am. J. of Physiol.. 110, 225. 1934.—10. Monnier A. M., Arch. int. de Physiol, 37, 337, 1933.—11. Lambert E. F., Skinner B. F. und Forbes, A., Am. J of Physiol., 106, 721. 1933.—12. Tawart-Ranken, Saimé, Acta Soc. Med. Fennicae „Duodecim", A, 16, 2, 9 (1933) und Skand. A, 71, 211 1935.—13. Monnier, A. M. Arch. int. de Physiol, 37, 337, 1933.—14. Lapique L. u. M., C. r. Soc. de Biol., Paris., 99, 1947, 1928.—15. Hayasi R u. Rittler G., Pflüger's, Arch., 235, 50, 1934.—16. Lapipue M. C. r. Soc. Biol., Paris., 88, 46, 1923; 105, 848, 1930.—17. Achelis J. D., Pflüger's Arch., 219, 411, 1928.—18. Tawast-Ranken, Saime Skand. Arch. 71, 211, 1935.—19. Jaschwili, D. Ber. mathphysik. kl. sächs. Ak. Wiss., 79, 192, 1932.—20. Tsuji R., Pflüger's Arch., 228, 434, 1931.—21. Brücke E. Th. u. Krannich E., Pflüger's Arch., 228, 267, 1931.—22. Altenburger, Tagg. Ges. D. Nervenärzte, Wiesbaden, 1932; Auersperg A., Pflügers Arch., 231, 360, 1932; Winterstein C. E., Z. ges. Neur., 148, 228; 1933.—23. Altenburger u. D. Mc., Bioch. Z. Biol, 93, 331, 1933.—24. Brücke, E. Pflüger's Arch., 235, 777, 1934.—24. Hayasi K. u. Brücke E. Th., Pflüger's. Arch., 235, 31, 1934; Hayasi K. u. Rittler C., Pflüger's Arch., 235, 43, 1934.—24. Scott D., J. of Physiol., 82, 321. 1934.—25. Gasser H. S., Am. J. of Physiol., 111. 35, 1935.—26. Lapique M, C. r. Soc. de Biol., Paris, 107, 961, 1931.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9 — 17.VII.1935

НЕКОТОРЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФИЗИОЛОГИИ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ЧЕЛОВЕКА

Проф. К. М. Быков (Ленинград)

Физиология знает много примеров того, как опыты на человеке обогащали и расширяли наши знания о деятельности организма. Исследования желудочного пищеварения Beaumont, открытие мышечных тонов Helmholtz, изучение обмена веществ Pettenkofer, Rubner, Etwater, Tigerstedt, Krogh и Hill, обнаружение двигательной зоны в коре мозга Fritsch и Hitzig, демонстрация изменчивости количества крови в организме Barcroft — вот немногие примеры тех открытий, которым физиология обязана исследованиям, проведенным сначала на человеке. Если физиология постоянно обращалась и обращается к опытам на животных, к вивисекциям, к исследованию изолированных органов, то это не должно закрывать перед нами одну из важнейших, если не главную задачу: исследование организма человека, исследования, направленного на то, чтобы из всестороннего знания процессов, происходящих в нашем теле, построить еще более совершенные приемы борьбы с болезнями и обеспечение максимальной работоспособности организма.

Современная физиология во многом отошла от исследования человека, отошла главным образом потому, что богатство накопленного ею материала вызвало такую специализацию, при которой по необходимости ослабла связь с клиникой. В настоящее время вряд ли возможен исследователь типа Magendie, переходивший от больных в Hôtel Dieu к своим великим экспериментальным исследованиям. А между тем именно потребности клиники и условия клиники и условия клинической работы указывали и должны указывать физиологам те вопросы, которые нельзя разрешить без физиологического анализа и неразрешенность которых служит камнем преткновения для научно обоснованной терапии. Те ограничения, которые неизбежно возникают при исследовании человека, в значительной степени могут устраняться тем, что патологические изменения подчас воспроизводят на человеке операции, которые по произволу экспериментатора почти невозможно произвести на животном. А возможность непосредственного контакта с объектом исследования создает часто огромные преимущества при исследовании человека.

Все эти причины естественно побудили Всесоюзный институт экспериментальной медицины уделить значительное место комплексной, совместной работе физиологов и клиницистов, работе, долженствующей углубить наши знания о нормальной физиологии человека и создать возможности лучшей и наиболее действенной терапии. На мою долю выпало руководство физиологическими исследованиями,

проводимыми в клинике болезней, пищеварения Отдела общей физиологии ВИЭМ при больнице им. Нечаева (б. Обуховской).

Эти исследования проводились как рядом моих соработников-физиологов, так и врачами, возглавляемыми безвременно скончавшимся проф. И. И. Грековым и проф. М. А. Горшковым.

Физиология пищеварения является чрезвычайно разработанным отделом физиологии, так как здесь классические исследования И. П. Павлова создали пути исследования пищеварения в его нормальном течении. О двигательных функциях пищеварительного канала мы подробно осведомлены замечательными работами Langley, Cannon, Magnus, Starling, Carlson, Bickel и др. Несмотря на это исследование пищеварения именно с точки зрения специального учета его особенностей у человека представляло для нас огромный интерес — недаром сам И. П. Павлов указывал на осторожность, которую надо соблюдать при переносе на человека данных животного эксперимента. В этой статье я представляю некоторые данные, собранные мной и моими сотрудниками за два года работы в клинике. Надеюсь, что дальнейшие изыскания в этой области расширят и дополнят этот первоначальный материал.

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА

Первым объектом, на котором я остановлюсь, является деятельность желудочных желез у человека. Известно, что у человека получение чистого желудочного сока крайне трудно — для получения секреции сока необходимо вводить пищу в виде того или иного пробного завтрака, и выкачиваемый желудочный сок неизбежно содержит примеси введенного пищевого вещества. Использование секреции, наступающей при инъекции гистамина, сопряжено с рядом затруднений и может дать представление только о свойствах сока, изливающегося под влиянием гуморальных раздражителей. Я считал поэтому крайне важным попытаться использовать на человеке ценные данные проф. С. И. Чечулина (из лаборатории проф. Разенкова), доказавшего в опыте на животном, что механическое раздражение слизистой оболочки дна желудка вызывает обильное отделение желудочных желез.

Сто лет назад Beaumont впервые указал, что механическое раздражение слизистой оболочки желудка играет роль как возбудитель отделения желудочного сока у человека. Школа И. П. Павлова в эксперименте на собаках пришла к отрицательному заключению. Работами Schüle, Гуревича и др. была показана недействительность механического раздражения и у человека.

Bondi, Горшков, Diel, Vandorfy и др. наблюдали в клинике, что тонкий зонд, вводимый в желудок человека, вызывает секрецию, но доказать это объективно в условиях физиологического эксперимента не представлялось возможным. В опытах Чечулина на собаках выявилась особенность, заключающаяся в длинном скрытом периоде возбуждения при механическом раздражении слизистой желудка.

В нашей клинике находилось на лечении 7 гастростомированных больных, из которых 3 имели еще эзофагостомию. 2 гастро-эзофагостомированных и 1 гастростомированный имели нормально функционирующие желудки, а наличие фистулы желудка и эзофагостомии дало возможность на этих классических объектах физиологического эксперимента исследовать влияние механического раздражения и получить объективные результаты. Опыты производились с соблюдением всех правил физиологического эксперимента, установленных в школе И. П. Павлова. В качестве механического раздражителя применялось введение резинового балона через фистулу желудка или грудной отрезок

пищевода и раздувание балона в желудке. Было установлено, что механическое раздражение слизистой оболочки желудка у человека вызывает обильную секрецию чистого желудочного сока.

Отделение желудочного сока начиналось через 5-минутный латентный период и продолжалось в течение всего времени, пока действовало механическое раздражение, и прекращалось после удаления раздражителя (рис. 1). За час у взрослого человека отделялось до 100 см³ желудочного сока со свободной кислотностью 0,256% и общей 0,365% и переваривающей силой по Метту до 23 мм. В химическом отношении полученный таким образом сок идентичен соку, полученному у этих же людей при „мнимом кормлении" по Павлову. При комбинированном раздражении—„мнимое кормление" + механическое—количество отделяемого желудочного сока значительно увеличено по сравнению с количеством, полученным только при „мнимом кормлении" (рис. 2).

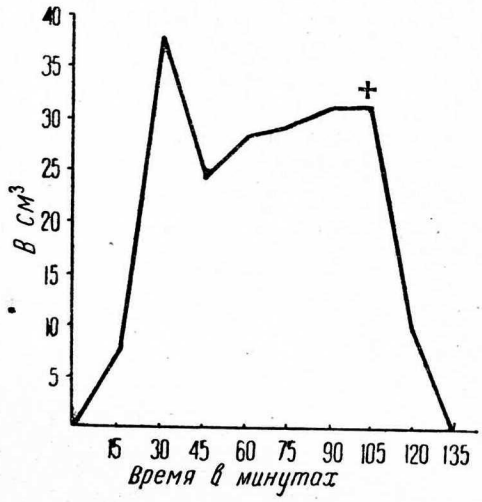


Рис. 1. Кривая секреции чистого желудочного сока при механическом раздражении (балон) желудка гастро-эзофагостомированного человека. +— раздражение удалено

Для клиники имеют огромное значение методы исследования для изучения хода секреторного процесса и получения секрета желудочных желез

Часть методов, основанная на различных пищевых раздражителях с применением толстого зонда, является неполноценной, так как, констатируя процесс секреции на одном этапе его развития, не дает представления о динамике всего процесса.

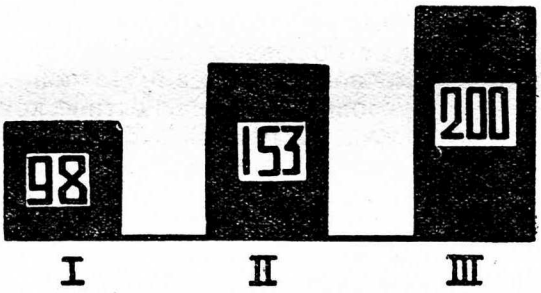


Рис. 2. Количество отделившегося желудочного сока у гастро-эзофагостомированного человека за первый час секреции

I — механическое раздражение
II — мнимое кормление по Павлову
III — механическое раздражение + мнимое кормление

Более значительная часть методов основана на применении тонкого зонда с употреблением различных пробных завтраков. Все эти методы имеют целью вызвать секрецию желудочных желез на введенные химические раздражители и следить на протяжении некоторого времени за картиной развивающегося секреторного процесса. Все они вместе с рядом преимуществ как возбудителей желудочных желез имеют принципиальный недостаток; они не дают возможности получать натуральный желудочный сок в продолжение всего исследования и все производимые исследования не являются исследованиями секреции желудочных желез, а содержимого желудка, где вместе с секретом желудочных желез находится различной концентрации примесь введенных веществ в виде пробного завтрака.

Получаемые кривые секреции не являются абсолютным отражением секреторной функции желез, а дают только кривую кислотности содержимого желудка.

Основные требования, какие предъявляются к возбудителю желудочных желез, заключаются в следующем:

1) вводимый раздражитель должен быть достаточно сильным возбудителем секреции;

2) вызывая секрецию, он не должен изменять отделяющегося секрета;

3) должен быть адекватным раздражителем;

4) раздражитель должен быть универсальным, чтобы его можно было применять как стандарт во всех лабораториях и клиниках.

Все ранее предложенные методы не удовлетворяют предъявленным требованиям. Одни из них просто являются недостаточными возбудителями секреции, другие нефизиологичны, третьи, являясь сильными сокогонными веществами, не бывают всегда одинаковыми качественно, и естественно, каждый раз вызывая различное действие секреторного аппарата желудка и во время своего присутствия в желудке изменяясь сами, изменяют качество и количество отделяющегося желудочного сока. Установив факт положительного влияния механического фактора в желудочной секреции на классических объектах, гастро-эзофагостомированных людях, И. Т. Курцин и Н. Е. Слупский применяли эти данные в клинике для получения чистого желудочного сока в амбулаторных условиях с диагностической целью. Для этой работы были сконструированы несколько вариантов резиновых зондов, которые в принципе состоят в следующем: два тонких резиновых зонда соединены вместе, причем один заканчивается резиновым балоном, который раздувается в желудке и служит механическим раздражителем, а другой заканчивается свободно и используется для откачивания желудочного сока. Больные глотают зонд, как обычно, и затем балон раздувается под контролем манометра. В настоящее время проделаны исследования у нескольких сот человек и у всех из них механическое раздражение вызывало отделение чистого желудочного сока (рис. 3). Количество сока различно. При патологическом состоянии железистого аппарата желудка (cancer, ахилия) — слабая секреция; другие дают обильную секрецию; диапазон весьма велик—от 30 см³ до 1 л в час. Чем больше раздут балон, тем больше отделяется желудочного сока. Характер секреции показан в кривой: кислотность с первых же порций резко возрастает и держится на высоком уровне в течение всего периода раздражения. Серия исследований на клинических больных при сравнении различных пробных завтраков показала, что кислотность во всех этих случаях ниже, чем при механическом раздражении: наивысшая кислот-

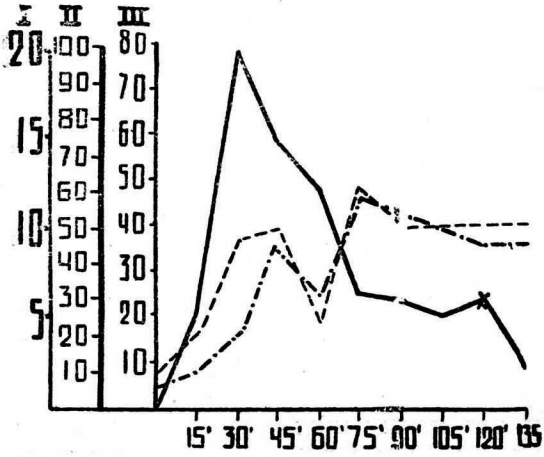


Рис. 3. Секреция желудочного сока у здорового человека при помощи специального зонда с механическим раздражителем

I — — — пепсин
II — . — . кислотность
III ——— кривая секреции

ность при исследовании по Эрману — 60, по Лепорскому—75, по Горшкову—50, по Рядову—70, по Gistallio—75, по Михайлову—80, по Качу—45, а при механическом раздражении—100, причем характер кривой кислотности при механическом раздражении отличается постоянством во все время исследования в течение 2 и более часов (рис. 4).

При заполнении балона не воздухом, а водой при комнатной температуре можно наблюдать секрецию в зависимости от комплексного действия, температуры и механического раздражения: термический фактор оказался далеко не безразличным для желудочных желез.

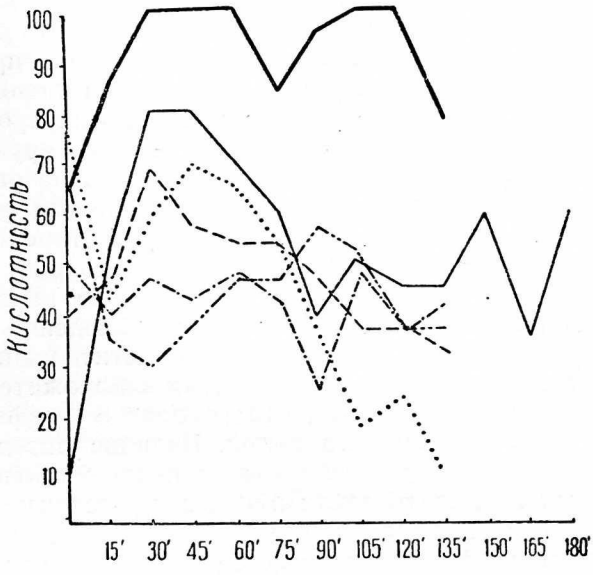


Рис. 4. Секреция желудка

——— механическое раздражение
——— пиво
—„—„ 5% алкоголь
. . . капустный сок
—.—.— кофеин

Получение натурального желудочного сока человека поставило перед нами вопрос об использовании желудочного сока человека в качестве лечебного средства при некоторых желудочно-кишечных заболеваниях, злокачественном малокровии, гнойных ранах и т. д., к разрешению которых наши сотрудники приступили в настоящее время. В качестве доноров желудочного сока могут быть использованы здоровые люди с обильной секрецией.

Клиника с ее разнообразием интенсивности секреторного процесса давала нам возможность подойти к разрешению самого трудного вопроса о механизме образования желудочного сока.

Несмотря на то что присутствие соляной кислоты в желудочном соке известно уже более ста лет (Prout, 1824 г.), вопрос о механизме ее образования до сих пор не разрешен. Нам кажется, что разрешению этого вопроса мешало то, что в работах многих авторов часто брались изолированно отдельные звенья: желудочный сок, кровь, моча; кроме того внимание акцентуировалось главным образом на хлоре и колебаниях кислотно-щелочных компонентов и, — что самое главное,—меньше всего обращалось внимания на самый субстрат, — на химию слизистой оболочки желудка.

Химия желудочной стенки для нас интересна и в отношении ее топографии и в отношении изучения изменений ее химизма в покойном состоянии и при секреции.

Химический анализ слизистой оболочки желудка, проводимый проф. Васюточкиным с сотрудниками, заключался в следующем: 1) изучение продуктов углеводного обмена: сахар, молочная кислота; 2) изучение различных фракций фосфора (ортофосфаты, пирофосфаты, гексозофосфаты, креатинофосфорная кислота) и 3) изучение хлоридов стенки.

В качестве объектов изучения слизистой оболочки желудка брались желудки свиньи, собаки, кошки и человека. Для выявления химической

топографии слизистой желудка в желудках свиньи и собаки отдельно анализировалось дно желудка, pylorus и cardia.

В литературе мы имеем ряд работ, посвященных химии слизистой оболочки желудка (Grützner, Nenzki и Schumov-Simanovsky, Rosemann и др.) как в покое, так и и во время желудочной секреции. Эти работы относятся главным образом к изменениям хлоридов стенки; кроме того данные, полученные прежними авторами, противоречивы. Это вполне понятно, так как в желудочной стенке происходят одновременно и процессы выделения соляной кислоты и процессы накопления хлоридов из крови и тканей; соотношением этих процессов и определяется разница в хлоридах «покойный» и секретирующей слизистой. Из современных авторов необходимо указать на работы Teorell и Nowey, которые исследовали изменения различных фракций фосфора слизистой оболочки при автолизе, а с другой стороны, Teorell изучал изменение хлора, азота и общего фосфора в покойном и секретирующем состоянии слизистой; при этом он не нашел каких-либо заметных различий.

На основании проделанных наблюдений в слизистых оболочках желудка собаки и кошки можно отметить наличие орто- и пирофосфатов, лактацидогена, а в ряде случаев положительную пробу на креатинфосфорную кислоту, что говорит о фосфатной системе, аналогичной фосфатной системе мышц. Наличие определенных концентраций сахара и молочной кислоты в слизистой оболочке говорит об определенных гликолитических процессах, протекающих в ней.

Сопоставляя данные различных отделов слизистой оболочки свиного желудка, мы находим некоторое различие химического состава различных топографических отделов желудка.

Для выявления изменений химических ингредиентов в слизистой оболочке желудка во время секреции были поставлены опыты на собаках. Часть собак для контроля убивалась после суточного голодания; другая часть собак предварительно подвергалась кормлению и убивалась в разгар секреторной деятельности желудочных желез. Эти опыты дали указания на определенные изменения в химическом составе слизистой в разгар пищеварения по сравнению с покойной слизистой.

В частности для хлоридов мы имеем нарастание количества хлоридов в разгар пищеварения в слизистой дна желудка на 12%; это увеличение небольшое, но в сопоставлении с полным отсутствием одновременных изменений хлоридов в других отделах желудка мы можем это увеличение считать достоверным. Чрезвычайно интересны изменения в слизистой оболочке желудка в разгар секреции со стороны фосфатной системы: с нарастанием ортофосфатов и пирофосфатов мы имеем одновременно падение содержания лактацидогена, вероятного источника накопления фосфатов. В отношении углеводистых компонентов в разгар секреции мы имеем нарастание сахара и молочной кислоты.

Данные химического анализа покойной и сецернирующей слизистой оболочки желудка показывают, что в основе секреторных процессов лежат, с одной стороны, гликолитические процессы, а с другой — определенные изменения со стороны фосфатной системы желудочной клетки. Можно сделать предположительный вывод, что и в железистой клетке в качестве источника энергии мы имеем распад различных эфирофосфорных соединений. Эти данные сближают процессы, протекающие в железистой клетке, с процессами, происходящими при мышечной деятельности.

Для более полного выявления химических изменений в организме при желудочной секреции параллельно были поставлены опыты более

детального биохимического анализа желудочного сока. Анализами было установлено постоянное содержание в желудочном соке ортофосфатов, молочной кислоты и сахара. Проводился химический анализ как желудочного сока человека (хлебный завтрак, спиртовой завтрак, механическое раздражение), так и желудочного сока собаки (изолированный желудочек, мнимое кормление). Кроме ортофосфатов в желудочном соке нами найдены пирофосфаты и гексозофосфаты, а также отмечено постоянное присутствие сахара и молочной кислоты. Молочная кислота всегда обнаруживалась в желудочных соках даже с высокой кислотностью и из изолированного желудочка, где исключена была возможность ее образования в результате процесса брожения.

СЕКРЕТОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Следующим объектом нашего изучения была поджелудочная железа человека. В литературе мы имеем прекрасное исследование Wohlgemuth, а также Glassner, Schumm, Ellinger и Cohn о деятельности pancreas у человека. Нам кажется однако, что объект, бывший в нашем распоряжении, представлял в ряде отношений многие преимущества по сравнению со случаями, описанными предыдущими авторами, так как у нас в течение длительного (4 месяца) срока имелась возможность собирать абсолютно чистый панкреатический сок, вытекающий из вполне здоровой железы при ненарушенном общем состоянии организма. Речь идет о субъекте 21 года (мужчина), у которого вследствие трамвайной катастрофы образовался разрыв одного протока поджелудочной железы, вследствие чего в брюшной полости образовался эксудат, содержавший 2 л поджелудочного сока. При операции эксудат был отсосан и края вскрытой кисты были подшиты к париетальной брюшине в верхнем углу раны, сделанной в лезом подреберье. Рана закрылась грануляцией, но в ее верхнем углу сохранился незаживающий свищ, из которого отделялась жидкость, оказавшаяся по исследовании чистым поджелудочным соком. Больной был поэтому доставлен в клинику ВИЭМ для исследования и заживления свища. К этому времени больной никакими отклонениями от нормы кроме свища не страдал.

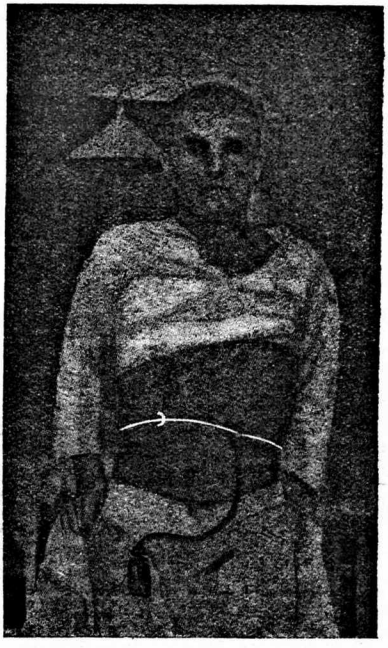


Рис. 5. Больной с фистулой

Он был все время на ногах, чувствовал себя прекрасно и был активным пособником всех экспериментальных опытов. Очевидно, что значительная часть поджелудочного сока поступала в кишечник через другой панкреатический проток, иначе невозможно объяснить компенсированность наблюдавшегося нами слабого ацидоза, хорошее самочувствие и совершенно нормальное протекание пищеварительных процессов у нашего пациента.

Поджелудочный сок собирался нами через дренажную трубку, вставленную в свищ. В некоторых случаях мы собирали сок в течение суток, обнаружив, что секреция почти никогда не прекращается нацело, доходя однако при полном отсутствии раздражителей и через

8—10 часов после последнего приема пищи до ничтожных цифр (несколько десятых куб. сантиметров за час). При обычной смешанной пище сокоотделение составляло 200—250 см³ за сутки. Ночью сокоотделение уменьшалось.

Отделявшийся сок представлял собой чистую, прозрачную жидкость с pH от 7,8 до 8,4. Титрометрическая щелочность тока колебалась от 2 до 12 см³ n/10 раствора NaOH на 100 см³ сока. Щелочные резервы сока колебались от 73 до 86 объемных процентов CO_2 на 100 см³ сока. Содержание P в соке было равно в среднем 2,65 мг% (4 опыта), Cl—0,94—0,56%, азота (по Kjeldal) — 210—280 мг%, что соответствует 1,3—1,75% белка. Содержание остаточного азота колебалось от 28 до 130 мг%, мочевины — от 27 до 50 мг%. При введении соды per os щелочность сока резко возрастала. Так например после дачи per os 20 г $NaHCO_3$ титрометрическая щелочность поднялась с 5 до 30 см³ n/10 NaOH на 100 см³ сока, введение кислого фосфата резких сдвигов не вызывало. Ферментативный состав панкреатического сока виден из таблицы 1.

Таблица 1. Ферментативный состав поджелудочного сока человека, собранного утром, натощак

	Число наблюдений	Среднее	Колебания	Примечания
Амилаза	24	6,200 ед.	2 000—10 000	Определение по методу Wohlgemuth
Трипсин	25	3,6 см³	1,4—6,5 см³	В см³ n/10 NaOH по нарастанию амид. азота при переваривании 10 см² 10% пептона за сутки
Липаза	25	4,7 см³	1,3—9,3	В см³. n/10 NaOH по нарастанию кислотности при переваривании 10 см³ молока за сутки
Химозин	3	Положит.	—	
Лактаза	2	»	—	
Мальтаза	2	»	—	
Сахараза	4	Отрицат.	—	

Хотя собранный нами сок оказывал и сам по себе действие на пептоны и жиры, но трипсин резко активировался прибавлением экстракта слизистой оболочки кишечника, а липаза — прибавлением желчи.

Получив эти суммарные данные о свойствах панкреатического сока человека, мы естественно перешли к исследованию работы поджелудочной железы при еде различных сортов пищи. Средние результаты этих опытов приведены в таблице 2.

Содержание амилазы выше всего в соке, секретируемом на углеводы, липазы — в соке, изливающемся при жировой пище, а концентрация трипсина больше всего в соке, отделяемом при мясной пище (то же показано Wohlgemuth).

Латентный период сокоотделения очень краток: через 2—4 минуты после приема пищи начинается усиленная работа поджелудочной железы.

Значительное сокогонное действие (10,3 см³ за два часа) оказывал в наших опытах также стакан выпитого бульона, причем почти вся секреция приурочивалась к первому часу. Точно так же резкое сокоотделение вызывало введение зондом в желудок HCl (100 см³ 0,25%).

Таблица 2. Отделение сока поджелудочной железы по часам после еды мяса, хлеба, молока

Часы \ Пища	Количество сока (в см³)		
	Мясо 200 г в виде котлеты	Хлеб 400 г и стакан чая	Молоко 600 см³
I	5,0	7,8	4,0
II	5,2	5,3	4,0
III	4,2	3,2	3,0
IV	2,1	3,4	4,5
Итого за 4 часа	16,5	19,7	15,5

Несомненно, что здесь перед нами был результат образования секретина под влиянием HCl, поступающей в кишечник. Кроме того нами в этих опытах найден совершенно новый возбудитель секреции pancreas, а именно клюквенный морс (200,0), который оказывал сокогонное влияние не только в натуральном виде, но и при нейтрализации его.

За два часа после введения больному 200,0 нейтрализованного клюквенного экстракта у него отделилось например 27,8 см³ поджелудочного сока. Этот факт показался нам заслуживающим экспериментальной проверки на животном. У собаки, у которой duodenum было отделено от желудка кисетным швом, не затрагивающим нервных волокон, введение клюквенного экстракта в duodenum вызывало значительное отделение поджелудочного сока: с 2—5 делений шкалы, соединенной с вставленной в проток канюлей, оно сразу после введения экстракта дошло до 18 делений за 15 минут (острый опыт под наркозом). Мы можем признать, что клюквенный экстракт содержит какие-то вещества, являющиеся при действии на слизистую оболочку duodeni специфическими возбудителями панкреатической секреции.

Наиболее интересным фактом, полученным при исследовании панкреатического сокоотделения у человека, является совершенно особое влияние жировой пищи. До сих пор считалось, что жиры, а особенно мыла резко увеличивают отделение панкреатического сока. Однако малая величина сокоотделения на молоко у нашего пациента дала нам повод заподозреть обратное влияние жира при его обильном введении. И действительно, давая больному в течение нескольких дней подряд жирную диету, нам удалось резко снизить секрецию поджелудочной железы (возможно, что это связано с значительным угнетением образования HCl желудочного сока и резкого следовательно уменьше-

Таблица 3. Секреция панкреатической железы (в см³) при жировой диете в течение 5 дней

Секреция за сутки	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки	4-е сутки	5-е сутки
За день	90,5	38,0	80,8	52,5	36,0
За ночь	16,0	1,9	2,0	6,0	3,0
Всего за сутки	106,5	39,9	82,8	58,5	39,0

ния возможности образования секретина). Результаты этих опытов с жировой диетой приведены в таблице 3.

На 6-е сутки больной отказался принимать жирную пищу, и мы должны были перевести его на смешанный пищевой режим. Из приведенной таблицы совершенно очевидно, что большие дозы жира, особенно при многодневном применении, угнетают секрецию панкреатической железы. Этот факт, выявленный с особенной яркостью в наших опытах на человеке, помог нам дальше, соединяя применение жировой диеты с механическим раздражением 12-перстной кишки, также тормозящим по нашим данным секрецию pancreatis, добиться минимального отделения железы. Именно это послужило терапевтическим средством для закрытия протока, так как только на фоне минимальной работы железы нам удалось добиться осторожным бужированием протока слипчивого воспаления его стенок и избавления пациента от выделения сока на поверхность живота. Это было истинной «физиологической терапией». До этого однако, чтобы проверить факт тормозящего влияния жира, мы после 5-дневного жирного пищевого режима дали больному мясную пищу, а для питья дали два стакана клюквенного морса. Секреция сейчас же усилилась и дошла почти до прежних размеров, что доказывает причинную зависимость уменьшения секреции pancreatis именно от обильной дачи жира. Здесь же надо отметить, что в опытах на человеке зависимость деятельности поджелудочной железы от нервных импульсов из высших отделов центральной нервной системы проявляется с исключительной отчетливостью. Любопытно, что нервная фаза панкреатического отделения начинается у человека, как уже отмечено, через 1—3 минуты после еды. Эта фаза выявилась чрезвычайно резко как раз на фоне угнетения секреции при 5-дневном режиме жирной диеты. Стоило в это время сказать больному, что вместо сливок, масла и молока ему принесут мясной обед, а перед обедом паштет из селедки, как через 1—2 минуты начиналось значительное выделение панкреатического сока. Такой короткий латентный период говорит за то, что панкреатическая секреция под влиянием этого условного раздражителя началась раньше, чем отделение желудочных желез, и следовательно не могла быть вызвана гуморальным механизмом.

Повторение этого опыта дало тот же самый результат. Крайне простым и неопровержимым, как нам кажется, опытом можно было показать, что панкреатическая секреция начинается под влиянием возбуждения центральных нервных аппаратов.

Угнетающее действие длительного питания жиром на секрецию pancreatis было проверено нами дальше в опытах на собаке, имевшей хроническую фистулу поджелудочной железы. Мы давали животному различные количества жира (сливочного масла) в комбинации с различными количествами хлеба и жидкости.

Результаты опытов показали, что, начиная с дачи 50 г жира вместе с различными количествами хлеба и молока, деятельность панкреатической железы значительно угнетается. Если на 200 г хлеба + 200 см³ молока выливается значительно больше 100 см³ панкреатического сока, то то же количество хлеба и молока вместе с жиром дает всего около 80 см³ панкреатического сока. Такое же количество хлеба и молока с 100 г жира дает всего около 50 см³ сока. Значительную роль здесь играет количество выпиваемой воды. Если при 100 г жира и 200 г хлеба + 100 см³ молока отделяется в среднем около 50 см³ сока, то при 400 см³ молока и при том же количестве хлеба и масла выделяется в среднем 88,3 см³ панкреатического сока.

МОТОРНАЯ И СЕКРЕТОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ КИШЕЧНИКА

Следующие наши исследования по физиологии пищеварения у человека выполнены на больных, у которых вследствие травмы или операции часть кишки оказалась временно выведенной на кожу брюшной стенки. Первый из этих больных, мужчина 50 лет, у которого вследствие обширных сращений на почве грыжи не удалось вправить кишечных петель в полость живота и пришлось, сделав анастомоз между тонкой кишкой и colon ascendens (близ colon transversum), вывести coecum с частью тонкой кишки наружу. Таким образом у этого больного, уже вполне оправившегося от операции, на коже живота, совершенно открытого для прямого наблюдения, лежала петля тонких кишок и coecum, с находящейся между ними баугиниевой заслонкой. Эта область кишечника по своей малой изученности представляет для нас особый интерес. Накладывая пелоты мареевских капсул на поверхность тонкой и толстой кишок, мы могли регистрировать их движения. Уколом через стенку тонкой кишки и через небольшой свищ толстой кишки мы могли вводить в соответствующие отделы различные растворы. Вообще трудно придумать более удобные условия для хронического исследования на кишечнике человека, находящегося после операции в совершенно нормальном состоянии. Здесь мы могли выяснить то, что совершенно недоступно при рентгенографическом исследовании, именно взаимоотношения толстой и тонкой кишок, их реакцию на местах действия различных раздражителей и условия перехода возбуждения с одного отдела кишечника на другой. Результаты этих исследований, выполненных мной и д-ром Давыдовым, сводятся в главных чертах к следующему.

В покое, натощак, при голодном состоянии больного движения кишечника очень невелики и имеют периодически неправильный характер. Уже на-глаз очевидно, что эти движения состоят из ряда перистальтических волн, пробегающих в направлении от тонких кишок к толстым, причем движения тонкой кишки выражены резче, чем движения толстой.

Перистальтическая волна, пробегающая от тонкой кишки к толстой, приостанавливается у илеоцекальной заслонки с тем, чтобы или совсем погаснуть здесь, или передаться дальше в значительно ослабленном виде. Продолжительные наблюдения за движением при голодном состоянии больного показывают, что перистальтические волны не имеют какой-либо определенной правильности. Не желая создавать ненормальных условий для кишки, мы не могли проводить многочасовых записей и ограничились записью кишечных движений при относительном пищеварительном покое. Через полчаса после завтрака запись движений тонкой кишки показывает, что мы имеем два рода движений; очевидно мелкие волны соответствуют маятникообразным движениям, а более редкие волны отображают перистальтические движения. Можно отметить также и изменение тонуса.

Трудно подсчитать, какова продолжительность отдельных сокращений. Очевидно длительность отдельных сокращений может изменяться, как это будет видно из приводимых ниже кривых. Точно так же и длительность перистальтических волн не одинакова; во всяком случае перистальтическая волна длится около 10—30 секунд, а иногда и больше. Нами отмечено, что чем больше отдельные маятникообразные движения, тем продолжительнее перистальтическая волна.

Через 10—15 минут после приема пищи, а также и в момент поступления пищи в желудок движения значительно оживляются как

в тонкой кишке, так и в толстой, а затем перистальтика уменьшается и на долгое время остается постоянной. Необходимо отметить, что наиболее сильные движения тонкой кишки выражены в области илеоцекальной заслонки.

Прежде чем перейти к изложению влияний, оказываемых на моторику илеоцекальной области раздражениями отдаленных частей пищеварительного тракта, обратимся к вопросу о воздействии местных раздражителей.

Если местное раздражение наносится на наружную поверхность (серозную оболочку) тонкой или толстой кишки, то оно или совершенно не отражается на их моторике (10% tinctura jodi) или вызывает местное приуроченное к участку раздражение, сокращение кишечной мускулатуры, видное на-глаз как «вдавление» стенки кишки. Такое влияние оказывает 90% NaCl или кристалл поваренной соли, а также раздражение индукционным током и сильное механическое раздражение (например прокол стенки кишки иглой).

Сильное охлаждение кишки хлорэтилом совершенно парализует всякие движения кишки.

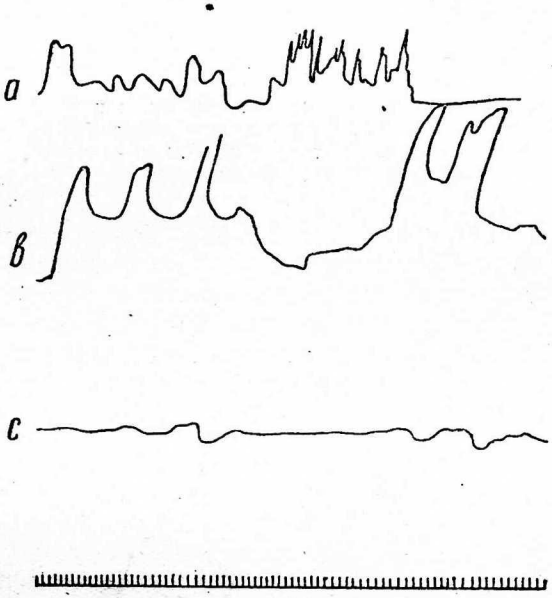
Значительно более сильное влияние оказывают различные химические и механические раздражители при введении в полость кишки и воздействие на ее слизистую оболочку. Так, введение в тонкую кишку 10 см³ 20% Na_2SO_4 или 10 см³ 0,3% HCl вызывает сильные движения тонких кишок, длящиеся 3—6 минут. Такое же влияние на толстую кишку оказывает местное механическое раздражение введенным через свищ тампоном и более отдаленный раздражитель в виде клизмы из 1,0 л теплой воды. Наиболее интересным и, насколько мне известно, до сих пор неописанным фактом является то, что в этих опытах обнаружилась четкая реципрокная зависимость между толстой и тонкой кишками. Усиление движений тонкой кишки сопровождается немедленным ослаблением и исчезновением движений толстой кишки, усиление движений последней точно так же тормозит моторику тонкого кишечника (в области, доступной нашему наблюдению). Эта зависимость обнаруживается во всех случаях воздействия относительно сильных раздражителей на слизистую тонкой или толстой кишки. Результатом является то, что при введении в тонкую кишку Na_2SO_4 или 0,3% HCl вместе с синькой последняя за два часа совершенно не переходит из тонически сокращенной тонкой кишки в толстую. Раздражительным звеном, где происходит угасание движений, является при этом илеоцекальная заслонка. Понятно, что для физиологических раздражителей условия должны быть несколько иные, так как иначе массы химуса не переходили бы в coecum. Действительно при введении в тонкую кишку такого агента, как например 15 см³ растопленного сливочного масла, мы наблюдали сначала усиление перистальтики тонкого кишечника, а затем усиление движения толстой кишки. Повидимому илеоцекальный затвор чутко (вероятно вследствие рефлекторного механизма) реагирует на химическое раздражение чуждыми веществами, не пропуская их из одного отдела в другой. Здесь перед нами возникает ряд интересных вопросов для дальнейшего экспериментального анализа.

Далее мы провели исследование отдаленных влияний на кишечник. При этом в ряде опытов показано, что через 1—2—3 минуты после начала приема пищи (выпивание стакана бульона, съедание конфеты, введение бульона зондом в пилорическую область) вызывается резкое усиление перистальтики тонкой кишки, длящееся 5—10 минут.

Мы предполагаем, что это резкое усиление движений в области баугиниевой заслонки обусловлено главным образом рефлекторными воздействиями с пилорической части желудка.

В дальнейших исследованиях мы пытались установить, существуют ли какие-нибудь влияния на деятельность желудка со стороны баугиниевой заслонки. Для проведения этих опытов мы сначала установили кислотность желудочного сока и время опорожнения желудка после введения в него зондом 100 см³ 5% алкоголя. Оказалось, что эвакуация желудка заканчивается в норме в течение 90—100 минут. Затем мы провели несколько опытов, при которых через 30 минут после введения в желудок 100 см³ 5% спирта, мы вводили в тонкую кишку по направлению к valv. Bauhinii 12 см³ 3% резорцина или 10 см³ 0,3% HCl; при этом наблюдали удлинение времени эвакуации до 130—140 минут и незначительное снижение кислотности желудочного сока.

Все эти опыты показывают нам, насколько многообразны и сложны различные воздействия на моторику кишечника в области соеди-



a – движение желудка
в – „ тонкой кишки
c – „ толстой кишки

Рис. 6

нения тонкой и толстой кишок. Мы имеем здесь, во-первых, местные воздействия, возникающие в самой слизистой оболочке кишечника и передаваемые на соседние отделы может быть по так называемым аксон-рефлексам или через местные ганглии; во-вторых, имеются отдаленные влияния с других отделов пищеварительной трубки, вероятно главным образом из области привратника. И над всем этим надстраиваются влияния с высших отделов мозга, сказывающиеся в изменении движений в области баугиниевой заслонки во время акта еды и действия условных пищевых раздражителей. Эти кортикальные влияния действуют на моторику интересующего нас отдела вероятно по типу цепного рефлекса, имеющего своим звеном сокращения пилорического сфинктера (рис. 6).

Изложенный выше материал человека удалось несколько расширить наблюдениями на другом пациенте, исследованном по моему предложению А. В. Риккль и Глинской. В этом случае перед нами ввиду опе-

рации по поводу ileus оказался вшитый двумя концами в кожу брюшной стенки изолированный от остального кишечника участок толстой кишки. Случай, совершенно аналогичный фистуле по Thiry-Vella. На этом объекте мои сотрудники могли подробно выяснить взаимоотношения верхнего и нижнего отрезков изолированной петли кишечника. Основные результаты этих наблюдений сводятся к следующему. Спонтанно изолированный отрезок находился в полном покое, а если он

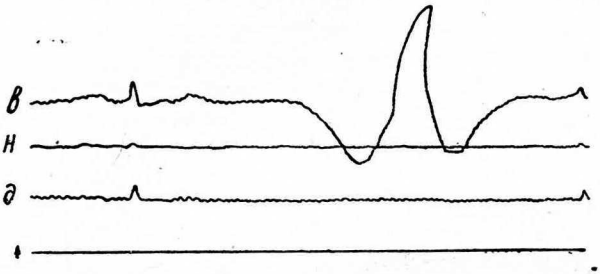


Рис. 7. Сокращение верхнего отрезка при нанесении (↑) сильного механического раздражения на верхний участок. *в* — верхний отрезок кишки; *н* — нижний отрезок кишки; *д* — дыхание

перистальтировал, то крайне редко и слабо. Нанесение механического или химического раздражения на поверхность слизистой или введение химического агента внутрь кишки сказывается неодинаково на обоих отрезках. Слабые раздражения, например 0,1% HCl или легкое прикосновение марлей, нанесенное на нижний участок, почти всегда вызывали его ответную реакцию, а через небольшой промежуток вре-

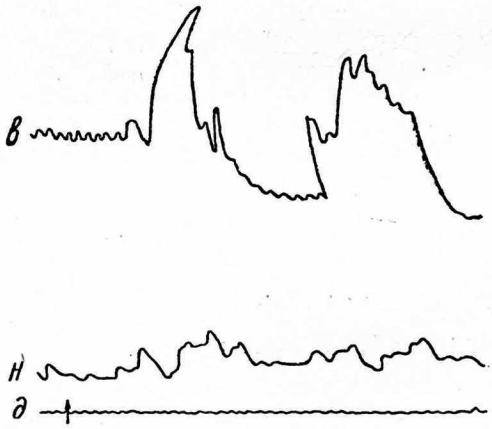


Рис. 8. Усиление перистальтики нижнего отрезка (*н*) при нанесении очень сильного механического раздражения (↑) на верхний отрезок кишки (*в*). *д* — дыхание

мени сокращался и верхний отрезок. Раздражение верхнего отдела сопровождалось местным ответом последнего только при большой силе раздражителя (например 0,5—1,0% HCl или интенсивное потирание и надавливание). Нижний отрезок при этом обычно не реагировал (рис. 7). Ответ его на раздражение с верхнего отрезка появлялся как редкое исключение и только при очень сильных раздражениях верхнего свища (рис. 8).

Необходимо отметить, что в случае пробегания волны возбуждения с верхнего отрезка на нижний сокращение последнего происходит почти одновременно с верхним. Если же импульс бежит снизу вверх, то время реакции нижнего и верхнего значительно увеличивается.

Иногда наблюдалось своеобразное состояние обоих отрезков кишки, заключающееся в том, что раздражение нижнего отрезка оставалось без местного ответа, в то время как верхний или реагировал активным сокращением или, как это было при наложении на слизистую оболочку нижнего отрезка кристалла NaCl, сам показывал длительное уменьшение тонуса.

Очевидно наличное состояние каждого отрезка имеет свое значение для формирования его ответа на приходящие импульсы. Несомненно также, что существуют известные взаимосвязи обоих участков, ярко выступавшие почти во всех наших опытах. Там, где удавалось записать длительный эффект с обоих отрезков, выявлялось с очевидностью, что когда нижний отрезок подходит уже к своему максимуму сокращения, верхний только начинает сокращаться и достигает своего предела, когда расслабляется нижний. В следующий момент верхний расслабляется, а нижний снова начинает свое сокращение и т. д. (рис. 9).

Это опять-таки говорит за существование реципрокных отношений между данными отрезками толстой кишки, определяющих вероятно в известной мере в физиологических условиях нормальную перистальтическую волну. Любопытно, что на этом объекте, изолированной петле толстых кишок, можно было при известных условиях наблюдать явление суммации возбуждения.

Механическое раздражение средней силы слизистой оболочки верхнего отрезка петли тонкой кишки давало ничтожную локальную реакцию, но раздражение этой же силы, испробованное в этом же месте непосредственно после раздражения нижнего отдела изолированной петли, обусловливало сильный эффект со стороны верхнего участка.

При изучении этого объекта мы опять-таки наряду с влиянием местных раздражителей обнаружили рефлекторные влияния с отдаленных отделов пищеварительного тракта. Мы например как правило отмечали, что введение пищевых веществ в желудок сопровождалось усилением тонуса и появлением перистальтики изолированного отрезка толстой кишки.

Глотки клюквенного морса также вызывали некоторую перистальтику нижнего отрезка толстой кишки и отдельные сокращения верхнего, но если морс вливался в желудок через зонд, введение которого сопровождалось отрицательной реакцией больного, то кишка не реагировала.

Далее Риккль и Глинская отметили усиленную перистальтику изолированной петли толстой кишки при общем охлаждении испытуемого. Местное нагревание и охлаждение, равно как клизма, резкого влияния на моторику кишки не обнаруживали (при этом необходимо пояснить, что по ряду данных выключение петли в известной мере подавляет моторику). Наконец отметим, что сильное местное раздражение изолированного отдела толстой кишки например введение тампона в нижний участок по направлению к coecum сопровождается сильным головокружением, тошнотой и болью.

Обращаясь к данным о секреторной деятельности кишечника человека, я воспользуюсь материалом, собранным Слуцким, Дробинцевой и Васюточкиным для тонкой кишки и Риккль с Глинской — для толстой.

Сок тонкой кишки человека (ср. Hamburger, Hekma, Орбели и Савич, Bickel и др.) представляет собой бесцветную жидкость с pH от

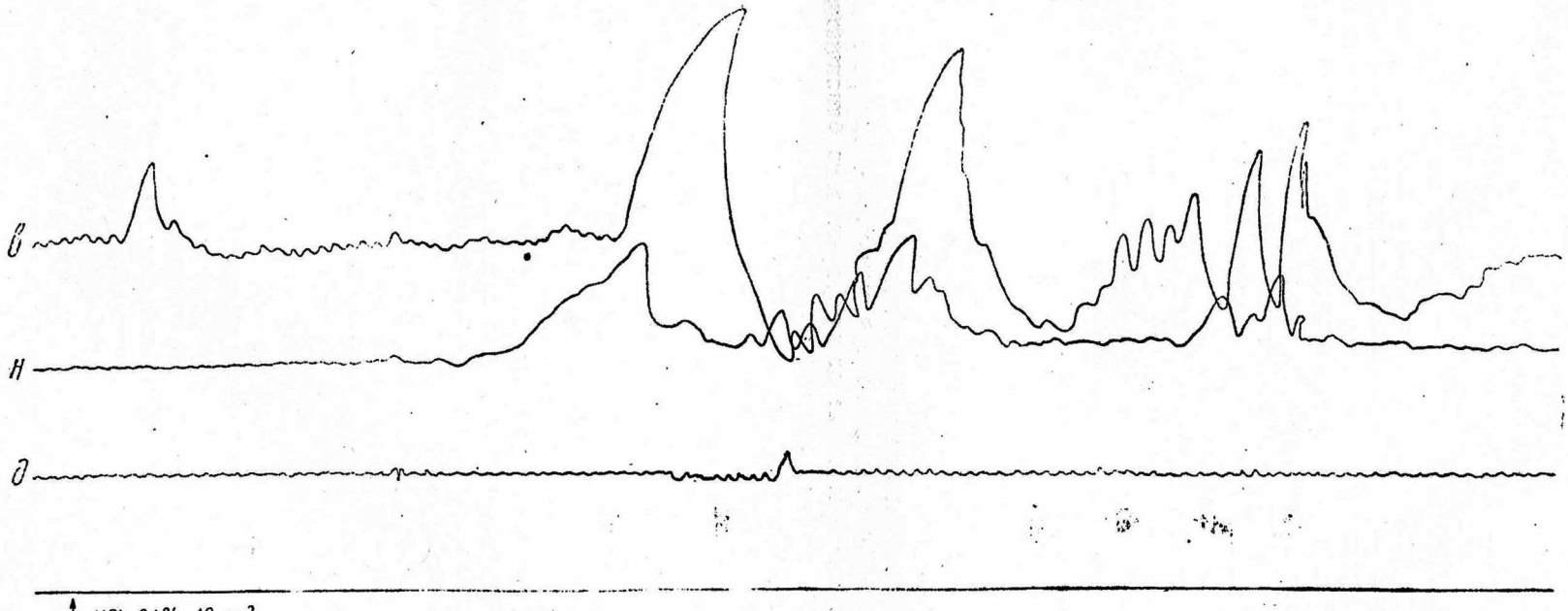


Рис. 9. Длительное сокращение обоих отрезков при введении 0,1% HCl 4,0 см³ в нижний отрезок. *в* — верхний отдел; *н* — нижний отдел; *д* дыхание

7,2 до 8,4 (в 75% случаев pH колеблется от 7,6 до 7,8). Щелочность сока, определенная титрованием, состояла из 2—10 $см^3$ n/10 NaOH на 100 $см^3$ сока (в среднем 5,8 $см^3$, что соответствует 0,056% NaOH). Содержание хлоридов в соке колеблется от 0,46 до 0,96% (в среднем 0,78%), фосфоров — от 0,4 до 1,13 мг% (в среднем 0,71 мг%). Щелочные резервы сока равны 48—85 объемным процентам CO_2 на 100 $см^3$ сока. При приеме пищи и при внутривенном введении $NaHCO_3$ или NaH_2PO_4, а также и при инъекции атропина или пилокарпина кишечный сок не меняет указанных свойств. Количество отделившегося кишечного сока уменьшается ночью, увеличивается после еды, уменьшается после инъекции атропина. Из ферментов в кишечном соке нами обнаружена амилаза, липаза и эрепсин. По мере удлинения времени, протекшего после операций, содержание ферментов в соке все более и более уменьшается, что соответствует данным, полученным в лаборатории И. П. Павлова на собаках.

Что касается секреции толстой кишки, изученной у нас на человеке Риккль и Глинской, нужно отметить, что величина сокоотделения здесь очень мала. За 4—5 часов удается собрать лишь 1—1,5 $см^3$ мутной жидкости, имеющей щелочной характер, не действующей на белки, но довольно интенсивно расщеплявшей пептоны и монобутирин.

Всасывание из толстой кишки происходит лишь крайне медленно. Следы метиленовой синьки, введенной в отрезок толстой кишки, появляются в моче лишь через 4 часа.

Изучая процессы пищеварения у человека, мы неизбежно прибегали к комплексному методу исследования. Перед нами встала задача учесть роль микробов в кишечном канале. В настоящей статье я не могу остановиться на работах, выполненных в настоящее время проф. Пономаревым и его сотрудниками по изучению нормальной микрофлоры и ее распределения на протяжении пищеварительного аппарата.

Имея в распоряжении несколько объектов наблюдения за микрофлорой в различных частях кишечного канала, можно было установить, что существуют определенные пункты, откуда исходят влияния на распределение микробов.

Наш комплекс был бы не полон, если бы мы одновременно с изучением функциональных отношений не стремились следить за состоянием структурных изменений. Ряд работ, выполненных проф. Вайлем и его сотрудниками, был посвящен выяснению тех изменений в клеточных структурах, которые возникают при физиологических и патофизиологических процессах. Ими показано например, что изменения, наступающие в слизистой кишечника, связаны с нарушением структуры в отдаленных симпатических ганглиях. Крайне интересна также оказалась попытка выяснить при помощи исследования структурных изменений границы физиологического и патофизиологического состояний.

Тесная связь исследований функциональных и морфологических на настоящем этапе крайне плодотворна и необходима.

Начало нашей работы в полном единении с клинической дало возможность применить полученные данные для терапии и диагностики. Практика как высший критерий оценки теоретических изысканий вполне подтверждает правильность пути комплексного метода изучения физиологических и патофизиологических явлений на целом организме. Вместе с практическим значением единения теории и практики перспективы и пути теоретических исследований при этом расширяются и углубляются.

Поступило в редакцию
28 июня 1935 г.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9 — 17.VIII.1935

ВЛИЯНИЕ ГИПНО-СУГГЕСТИВНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА ФУНКЦИИ ОРГАНИЗМА В РАБОТЕ И В РЕСТИТУЦИИ

В. М. Василевский и проф. Э. М. Каган[1]

Из сектора физиологии труда Украинского института патологии и гигиены труда (зав. — засл. проф. Э. М. Каган).

Влияние представлений о работе на функции сердечно-сосудистой системы и дыхательного аппарата издавна установлено целым рядом исследователей (Krogh, Lindhard, Weber, Bickel и др.).

Школой К. М. Быкова рядом исследований доказано регулирующее влияние коры больших полушарий головного мозга на функции внутренних органов и на обмен веществ, в частности доказана возможность получения значительного условно-рефлекторного повышения интенсивности окислительных процессов в организме. Возможность воспитания условного «газообменного» рефлекса, как и условных рефлексов внутренних органов вообще на различные раздражения, дает в руки исследователю существенный метод для изучения воздействия кортикальных импульсов на вегетативные процессы в условиях работы и реституции.

Однако при применении методики условных рефлексов для изучения этих вопросов возникает ряд крупных затруднений. Для выявления иннервационных воздействий коры на вегетативные процессы под влиянием условного раздражителя необходимо в первую очередь возможно полно устранить влияние на кору побочных раздражителей, действующих иногда в противоположных направлениях.

Работа определенной интенсивности и характера связана с соответствующим комплексом экстероцептивных и проприоцептивных воздействий на кору. Действие во время этой работы сигнального раздражителя, ассоциированного с работой другой интенсивности или с покоем, должно вступить в конфликт с процессами в коре головного мозга, обусловленными данной, реально производимой субъектом работой. Устранение или по крайней мере значительное ослабление этого конфликта возможно только при тех условиях, когда в значительной мере ослабляется восприятие корой других раздражений, кроме тех, действие которых в данный момент подлежит изучению.

Поставив перед собой задачу изучить влияние состояния сознания в смысле представлений о том или ином характере и тяжести совершаемой работы на протекание вегетативных процессов, связанных с работой и реституцией, мы избрали, учитывая изложенное, путь гипносуггестивных воздействий на испытуемого. Школой акад. И. П.

[1] Данная работа выполнена при консультации проф. К. И. Платонова. В проведении опытов принимала участие лабор. Э. М. Зиссер.

Павлова с достаточной четкостью установлено, что гипнотическое состояние можно рассматривать как состояние разлитого торможения коры, охватывающего частично и подкорковую сферу, при котором в незаторможенном состоянии остается только ограниченный «дежурный» участок коры головного мозга («сторожевой пункт»), осуществляющий «раппорт», т. е. восприимчивый к воздействиям со стороны определенного лица.

Гипнотизируя испытуемого, мы получаем таким образом возможность экспериментирования путем резкого заторможения всех остальных функций коры, кроме тех, которые являются объектом воздействия со стороны гипнотизера.

На ценность метода гипносуггестивных воздействий для изучения физиологических процессов указал на IV Съезде физиологов проф. К. И. Платонов в своем докладе, богато иллюстрированном многочисленными данными: «На фоне искусственно заторможенной коры мозга происходят со стороны различных ее участков строго изолированные четкие реакции, проецированные на рабочие аппараты различных систем. Этим обеспечивается исключительная чистота опыта при изучении отдельных реакций различных функциональных систем организма».

МЕТОДИКА

Эксперименты проводились на специально отобранных субъектах (любезно предоставленных нам проф. К. И. Платоновым, передавшим «раппорт»), легко и чрезвычайно быстро поддававшихся гипнотическим воздействиям и приходивших в состояние глубокого сна.

После предварительной длительной тренировки к определенным видам работы (езде на велоэргометре Krogh'a с одним, двумя и тремя грузами, а также к подъему грузов в 5—10 кг и картонных макетов на высоту ½ м) мы провели те же работы в серии опытов в гипнотическом состоянии. Опуская сравнительные данные о работе в бодрственном состоянии и гипнотическом сне, мы в настоящей статье приводим только исследования, проводившиеся при различных внушениях в гипнотическом состоянии. Все серии наших опытов могут быть распределены на отдельные группы; в одной из них осуществлялось в гипнозе мнимое облегчение работы либо путем внушения — «Вам легко работать» (I серия опытов), либо внушалось проведение работы с меньшим грузом и в то же время реально давалась большая нагрузка (II серия опытов). К этой же группе относятся эксперименты, в которых внушение применялось только в реституционном периоде, а самая работа проводилась в обычных условиях также в состоянии гипнотического сна (III серия опытов). По прекращении работы в этой серии испытуемому внушалось, что он работы не совершал и все время находился в состоянии покоя.

Следующая группа опытов с мнимым утяжелением проводилась таким образом, что испытуемому внушалось: «Вам тяжело работать» (IV серия опытов), либо внушалась работа с большим грузом при реально сохраненной малой нагрузке (V серия). К этой же группе могут быть отнесены опыты в покойном состоянии, когда путем внушения во время гипнотического сна создавалось представление о только что законченной тяжелой работе (VI серия). Основные группы наших опытов проводились при принудительном стабильном темпе работы. Кроме этого в специальной серии опытов изучался эфект тех же суггестивных воздействий при работе с произвольным темпом (VII серия).

В отдельной группе опытов были проведены исследования в состоянии постгипнотического внушения: испытуемому внушалось, что по пробуждении вид определенного предмета должен будет ассоциироваться у него либо с представлением о полном покое-отдыхе, либо с состоянием, связанным с только что законченной утомительной работой («Когда увидите перед собой шприц, вы забудете, что вы сегодня работали; вы все время только отдыхали, находились в полном покое». Или: «Когда увидите перед собой гребешок, вы вспомните, что вы только что закончили работу на велосипеде с двумя грузами») (VIII серия опытов).

Наряду с изучением изменений в газообмене и функциях сердечно-сосудистой системы (здесь мы приводим данные только о частоте пульса), в связи с тем или иным суггестивным воздействием во время работы и реституционного периода мы провели наблюдения над двигательной хронаксией в условиях ее изменений под влиянием реально совершенной или мнимой (внушенной) работы.

Таблица 1. Опыты с внушением «работать легко»

Испыт.	Характер работы	Длительность (в мин.)	V_e	O_e	$O_д$	$O_e + O_д$	Коефициент кислородной задолженности	Величина работы (в кг/м)	Потребление O_2 на 1 кг/м работы	Процент изменения в потреблении O_2 на 1 кг/м при внушении «работать легко»	Частота пульса через 15—30 сек. после окончания работы (за 15 сек.)
Ч.	Работа на велоэргометре Krogh с двумя грузами.	3	54,9	2 358	—[1]	—	—	1 241	1,9	—	28
»	Те же условия, но внушено: «работать легко»	3	30,9	1 638	—[1]	—	—	1 090	1,5	—19%	23
С.	Подъем груза в 5 кг 20 раз в 1 мин. на высоту в $^1/_2$ м	10	36,3	2 974	194	3 168	6,1	750	4,2	—	22
»	Те же условия, но внушено: «работать легко»	10	33,5	2 620	106	2 726	4,0	755	3,6	—14%	22

Примечание: V_e — Добавочная легочная вентиляция.
O_e — Количество дополнительно потребленного кислорода (в см³) за время работы.
$O_д$ — Кислородный долг (в см³).
$O_e + Oд$ — Кислородный запрос.
Коефициент кислородной задолженности — $\frac{O_д \cdot 100}{O_e + O_д}$

[1] Кислородная задолженность по условиям опытов не определялась.

Таблица 2. Опыты с внушением меньшей нагрузки

Испыт.	Характер работы	Длительность (в мин.)	V_e	O_e	$O_д$	$O_e + O_д$	Коефициент кислородной задолженности	Величина работы (в кг/м)	Потребление O_2 на 1 кг/м работы	Процент изменения в потреблении O_2 на 1 кг/м при внушении «работать легко»	Частота пульса через 15—30 сек. после окончания работы за 15 сек.)
Ч.	Работа на велоэргометре Krogh с двумя грузами.	3	55,0	2 358	—	—	—	1 240	1,9	—	28
»	Те же условия, но внушена работа с 1 грузом	3	31,0	1 794	—	—	—	1 126	1,5	—19%	24
С.	Подъем груза в 10 кг 20 раз в 1 мин. на $^1/_2$ м	4	55,0	1 634	715	2 349	30,4	600	5,8	—	28
»	Те же условия, но внушена работа с 5 кг.	4	54,0	782	564	1 346	42,0	600	3,3	—42%	24
»	Работа на эргостате Гертнера с грузом	4	41,4	2 403	722	3 125	23,1	—	—	—	26
»	Те же условия, но внушена работа без груза.	4	31,0	1 971	650	2 621	24,8	—	—	—	23
»	Подъем груза в 5 кг 20 раз в 1 мин. на $^1/_2$ м	10	91,4	4 156	518	4 674	11,1	750	6,2	—	22
»	Те же условия работы, но внушен подъем картонного макета[1] . . .	10	74,0	3 709	277	3 986	7,0	750	5,3	—15%	20

[1] Опыты проведены до завершения тренировочного периода.

Как видно из табл. 1, при выполнении одной и той же работы в гипнотическом состоянии внушение легкости выполняемой работы дает падение потребления кислорода в периоде работы и реституции, достигающее 20% (у Ч.). Такой же и несколько больший эфект дает внушение меньшей нагрузки.

Как видно из табл. 2, внушение работы с меньшей нагрузкой дает уменьшение потребления кислорода в период работы и последующей реституции: общая сумма потребляемого дополнительно на работу кислорода уменьшается на 15—43%; падает также частота пульса. Весьма ярко выявляется значение внушения легкости работы в опытах, где после предварительной работы до крайнего утомления предлагалось с максимальным напряжением работать еще в течение одной минуты (произвольным темпом).

Данные табл. 3 указывают, что при внушении легкости работы темп работы, несмотря на предварительное крайнее утомление, большей частью значительно возрастает сравнительно с той же работой в тех же условиях при максимальном напряжении сил, но без внушения легкости. При этом значительно падает потребление кислорода на 1 кг/м работы даже при сравнительно однородных темпах (опыты 28.X и 13.XI).

Таблица 3. Опыты с минутной работой после предварительного крайнего утомления при работе на велоэргометре с тремя грузами. Испыт. С.

Дата	Количество кг/м за 1 мин. работы	O_e на 1 кг/м работы	Условия работы
28.X	540	3,7	Без гипноза работает с максимальным напряжением в течение 1 мин. в состоянии крайнего утомления
29.X	414	3,35	
31.X	678	2,05	Те же условия работы, но в гипнозе внушено: «работать легко»
4.XI	846	1,8	
13.XI	588	2,2	
14.XI	840	1,7	

В табл. 4 представлена сводка опытов, где испытуемым по окончании выполненной работы в гипнотическом состоянии внушалось, что они никакой работы не производили. Как видно из таблицы, подобное внушение у одной подопытной дало резкий эфект, выразившийся в одном случае в немедленном падении интенсивности окислительных процессов до уровня покоя, а в другом — в падении избыточного потребления кислорода более чем на 50%. У другой подопытной этот эфект также имел место, но был выражен несколько меньше.

В следующих сериях опытов внушалась повышенная тяжесть нагрузки. Как видно из табл. 6, внушение — «работать тяжело» влекло за собой повышение потребления кислорода на 16—19%.

В таком же направлении идет и реакция на внушение большей нагрузки (табл. 5). Здесь внушение влечет за собой при сохранении темпа работы нагрузки значительное повышение потребления кислорода и учащение пульса.

Если субъекту, находившемуся в состоянии покоя, внушается, что он только что закончил работу, то сразу обнаруживается повышение частоты пульса, усиление легочной вентиляции и повышение потребления кислорода (табл. 7). Как видно однако из данных этой таблицы,

Таблица 4. Опыты с внушением по окончании работы: «Вы не работали»

Испытуемый	Характер работы	Длительность (в мин)	O_e	$O_д$	$O_e + O_д$	Коефициент кислор. задолженности	Частота пульса 15—30 сек. после окончания работы (за 15 сек.)
С. .	Подъем груза в 5 кг 20 раз в 1 мин. на $^1/_2$ м. . . .	10	2 709	212	2 921	9,3	22
»	Те же условия, но в рести туции внушено: «вы не работали»	10	2 762	0	2 762	—	20
»	Подъем груза в 10 кг 20 раз в 1 мин. на $^1/_2$ м. . . .	4	1 634	715	2 349	30,4	28
»	Те же условия, но в реституции внушено: «вы не работали».	4	1 830	348	2 178	16,0	25
Ш. .	Подъем груза в 5 кг 20 раз в 1 мин. на $^1/_2$ м. . .	10	3 071	190	3 261	5,9	24
»	Те же условия, но в реституции внушено: «вы не работали»	10	3 237	170	3 407	4,9	22
»	Работа на велоэргометре Krogh с 1 грузом . . .	12	6 264	320	6 584	4,8	24
»	Те же условия, но в реституции внушено: «вы не работали».	12	6 120	236	6 356	3,8	21

Обозначения те же, что и в предыдущих таблицах.

Таблица 5. Опыты с внушением увеличенной нагрузки

Испытуемый	Характер работы	Длительность (в мин.)	V_e	O_e	$O_д$	$O_e + O_д$	Коефициент кислородной задолженности	Частота пульса через 15—30 сек. после окончания работы (за 15 сек.)
С. .	Подъем картон. макета гири на $^1/_2$ м 20 раз в 1 мин.	10	27,0	1 130	93	1 223	8,2	19
»	Те же условия, но внушен подъем груза в 5 кг	10	34,0	1 548	39	1 587	2,5	23
»	Подъем макета гири на $^1/_2$ м 20 раз в 1 мин .	4	13,2	411	0	411	—	18
»	Те же условия, но внушен подъем груза в 10 кг	4	14,4	726	256	982	26,0	21
Ш. .	Подъем макета гири на $^1/_2$ м 20 раз в 1 мин .	10	43,0	2 000	84	2 085	4,0	20
»	Те же условия, но внушен подъем груза в 5 кг	10	100,0	2 316	135	2 451	5,5	24

Таблица 6. Опыты с внушением «работать тяжело»

Испытуемый	Характер работы	Длительность (в мин.)	V_e	O_e	$O_д$	$O_e + O_д$	Коефициент кислородной задолженности	Величина работы (в кг/м)	Потребление O_2 на 1 кг/м работы	Процент изменений в потреблении O_2 на 1 кг/м при внуш. «работать тяжело»	Частота пульса через 15—30 сек. после окончания работы (за 15 сек.)
С.	Подъем груза в 5 кг 20 раз в 1 мин. на $^1/_2$ м .	10	69,0	2 974	194	3 168	6,1	750	4,2	—	22
»	Те же условия, но внушено: «тяжело работать»	10	74,0	3 488	281	3 769	7,5	750	5,6	+19%	23
Ч. . . .	Работа на велоэргометре Krogh с 2 грузами .	3	55,0	2 358	—	—	—	1 240	1,9	—	28
»	Те же условия, но внушено: «работать тяжело».	3	62,0	2 390	—	—	—	1 095	2,2	+16%	29

Таблица 7. Опыты с внушением в покое: «вы только что окончили работу»

Испытуемый	Дата	Полный покой в гипнотическом состоянии		Те же условия, но внушено: «только что окончили работу»		Процент изменения под влиянием внушения		Частота пульса		Процент изменения частоты пульса под влиянием внушения
		V в 1 мин.	O_2 в см³ в 1 мин.	V в 1 мин.	O_2 в см³ в 1 мин.	V в 1 мин.	O_2 в см³ в 1 мин.	В покое в гипнотич. состоянии	Те же условия внушения «только что окончили работу»	
Ч. . .	19.XI.	4,7	185	17,8	336	+280	+87	68	76	+11
»	16.I.	5,0	195	14,4	301	+188	+58	68	88	+27
С. . .	19.XI.	6,0	219	13,4	329	+125	+50	68	84	+23

V — Объем легочной вентиляции в литрах.

O в см³ в 1 мин.—поглощение O_2 в см³ в 1 мин.

Таблица 8. Опыты с различными внушениями при произвольном темпе во время работы на велоэргометре Крога (в гипнотическом состоянии)

Испытуемый	Характер работы	Длительность (в мин.)	V_e	O_e	$O_д$	$O_e + O_д$	Коефициент кислородной задолженности	Величина работы (в кг/м)	Потребление O_2 на 1 кг/м работы	Частота пульса через 15—30 сек. после окончания работы (за 15 сек.)
Ч. . .	На велоэргометре с 2 грузами, произвольный темп	9	105,6	5 523	594	6 117	9,7	2 913	2,1	28
»	Те же условия но внушено: «тяжело работать»	9	109,2	4 830	442	5 272	8,4	1 757	3,0	29
»	Те же условия, но внушено: «легко работать»	9	63,0	4 137	358	4 505	8,0	2 253	2,0	22
»	Те же условия, но внушена работа с 1 грузом	9	84,0	3 393	270	3 663	7,4	2 445	1,5	24
Ш. . .	На велоэргометре с 1 грузом, произвольный темп	12	122,1	6 264	320	6 584	4,8	2 925	2,25	24
»	Те же условия, но внушено: «работать тяжело»	12	120,0	5 700	222	5 922	3,7	2 417	2,45	26
»	Те же условия, но внушено: «работать легко»	12	151,0	7 590	714	8 340	8,3	3 404	2,45	23

степень повышения потребления кислорода незначительно превышает расход энергии на добавочную работу дыхательных мышц (при расчете в 7—10 см³ кислорода на 1 л вдыхаемого воздуха) и учащенную работу сердца. Таким образом из данных этих опытов не вытекает заключения о значительном общем повышении окислительных процессов под влиянием представлений о только что проведенной работе. Прилагаемые сфигмограммы и пневмограммы (см. рисунок) демонстрируют изменение в дыхании и частоте пульса в связи с внушением состояния только что законченной работы.

В опытах, где мы изменили условия работы на велоэргометре Krogh в том смысле, что устранили метроном, диктовавший подопытным постоянный темп

Таблица 9. Опыты в бодрственном состоянии после предварительного гипнотического внушения (испыт. Ч.)

Характер работы	Длительность (в мин.)	O_e	$O_д$	$O_e + O_д$	Коэфициент кислородной задолженности	Примечание
На велоэргометре с двумя грузами	15	12 725	1 050	13 775	7,6	
Те же условия, но перед работой внушено: когда увидите шприц, забудете, что вы совершали работу».	15	12 272	514	12 786	4,0	Шприц показан в начале реституции
Те же условия	15	12 575	795	13 370	5,9	»

и предоставили им работать произвольным темпом, при внушении—«работать

тяжело» испытуемые темп резко замедляли, а потребление кислорода на 1 кг/м работы возрастало (табл. 8). При внушении же легкости работы реакция получилась индивидуально различная. Испытуемая Ч. дала некоторое замедление темпа работы при меньшем потреблении кислорода на 1 кг/м, испытуемая же Ш.—резко повышенный темп работы с сохранением величины O_2 на 1 кг/м.

Несколько опытов было проведено нами с постгипнотическим внушением в бодрственном состоянии.

Как видно из табл. 9, показывание шприца, ассоциированное с состоянием покоя, влекло за собой резкое падение избыточного потребления кислорода в реституционном периоде.

Исследование хронаксии, проведенное на m. flexor. digitor. communis до и после работы на кистевом эргографе и при внушении мнимой работы давало изменение хронаксии в сторону увеличения как после реально проведенной работы, так и после внушенной работы (табл. 10).

ОБЩИЙ ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сопоставляя все полученные нами данные, мы можем сделать один общий вывод, что в результате словесного внушения определенного содержания, исследованные нами функции газообмена, пульса и двигательной хронаксии претерпевают изменения, соответствующие по своему направлению содержанию внушения. Этот эфект в основном очевидно связан с тем, что при общей заторможенности коры в состоянии гипноза кроме ограниченного «сторожевого пункта», определенные условно-речевые раздражители, действуя на базе установленных раньше связей, обусловливают определенный комплекс кортикальных импульсов, определенную установку, регулируемых этими импульсами функций, в соответствии с содержанием внушения. Так, внушение, что работа выполняется с грузом в 10 кг, оживляя следы корковых связей, соответствующих этой неоднократно выполняемой работе, вызывает очевидно и соответствующие регулярные импульсы, хотя работа проводилась в данный момент с картонным макетом.

Однако под этим углом зрения не все полученные нами результаты исследования могут быть одинаково объяснены. Так, при внушении — «вы только что работали», в состоянии покоя констатированное нами повышение легочной вентиляции, потребления кислорода и частоты пульса, а также и хронаксии сравнительно легко может быть объяснено как обусловленное кортикальными импульсами, влияющими на вегетативную нервную систему, переключение организма на иной уровень жизнедеятельности, выражением которого являются сдвиги в исследованных нами функциях.

Иначе обстоит дело в тех сериях опытов, где имел место рост окислительных процессов под влиянием внушения повышенной нагрузки или тяжести работы в опытах с фиксированным темпом. Подопытный выполнял свою работу с очевидным повышением применяемых усилий, как это можно было видеть при графической регистрации силы нажима на педали велоэргометра; менялась соответственно структура самих двигательных актов.

В опытах же с произвольным темпом менялся обычно и темп в сторону замедления при внушении тяжелой работы. Внушение действовало на двигательные акты, менялась моторная установка. У нас нет

Таблица 10. Исследование хронаксии (испыт. Ч.)

В бодрственном состоянии							В гипнотическом состоянии									
До работы в покое				После работы на кистевом эргографе до утомления			В гипнотическом сне без специального внушения				Внушено: «вы только что работали на кистевом эргографе»			Внушено: «усталости нет, вы покойно спите»		
Дата	№ исслед.	Реобаза	Хронаксия	Время после работы	Реобаза	Хронаксия	Дата	№ исслед.	Реобаза	Хронаксия	№ исслед.	Реобаза	Хронаксия	№ исслед.	Реобаза	Хронаксия
				—	—	—										
7.III	1	35	0,24				9.III	1	29	0,26	1	28	0,29	1	27	0,21
7.III	2	31	0,26	1 мин. 30 сек.	30	0,39	9.III	2	30	0,25	2	27	0,28	2	30	0,19
7.III	3	31	0,24	3 » — »	31	0,40	9.III	—	—	—	3	27	0,29	—	—	—
7.III	—	—	—	5 » — »	31	0,35										
7.III	—	—	—	7 » — »	31	0,33	10.III	1	29	0,19	1	29	0,24	1	26	0,23
7.III	—	—	—	9 » — »	30	0,34	10.III	2	29	0,17	2	29	0,25	2	28	0,21
7.III	—	—	—	через 15 мин.	32	0,26	10.III	—	—	—	3	30	0,22	—	—	—
				—	—	—										
8.III	1	30	0,23				11.III	1	28	0,26	1	28	0,31	1	29	0,34
8.III	2	—	—	1 мин. 30 сек.	29	0,30	11.III	2	28	0,24	2	29	0,32	2	29	0,30
8.III	3	31	0,23	3 » — »	30	0,34	11.III	3	—	—	3	29	0,40	3	28	0,30
8.III	3	30	0,22	5 » — »	31	0,33							подкрепл.			
8.III	—	—	—	7 » — »	31	0,33										
8.III	—	—	—	9 » — »	31	0,39	11.III	—	—	—	4	31	0,38	—	—	—
8.III	—	—	—	через 15 мин.	32	0,26							подкрепл.			
							16.III	1	36	0,26	1	35	0,31	1	39	0,26
							16.III	2	36	0,26	2	32	0,36	—	—	—
							16.III	—	—	—	3	32	0,31	—	—	—

возможности на основании наших опытов делать заключение о том, в какой мере повышение интенсивности окислительных процессов соответствовало реальному, обусловленному внушением повышению двигательных усилий, и сыграли ли роль в этом увеличенном потреблении O_2 независимо от этого кортикальные импульсы на вегетативную нервную систему.

В опытах с внушением легкости работы или меньшей нагрузке при фиксированном темпе мы также могли наблюдать некоторое изменение характера рабочих движений: движения производились легче, плавнее. Однако трудно представить себе, чтобы связанная с этим изменением двигательных актов экономизация усилий, неизбежно ограниченная при сохранении нагрузки и темпа, могла бы иметь своим результатом сравнительно значительное уменьшение потребления кислорода, какое имело место в наших опытах (табл. 1 и 2). Вероятнее всего, что наряду с изменениями моторики под влиянием внушения имело место в этих случаях кортикальное воздействие на установку вегетативной нервной системы на уровень, соответствующий более легкой работе.

Разрешение вопросов о соотношении «кортикально-моторного» и «кортикально-вегетативного» компонентов при внушении легкости или тяжести работы требует специальных экспериментальных исследований с биомеханическим анализом структуры рабочих движений.

С совершенной очевидностью выступает прямое воздействие кортикальных импульсов на вегетативные функции в опытах с внушением: «вы не работали» после действительно проведенной работы (табл. 4). Работа до момента ее прекращения выполнялась при этом одинаково в случаях с внушением и без такового, о чем свидетельствуют величины потребленного кислорода во время работы. Под влиянием внушения интенсивность окислительных процессов снижается, особенно у С., у которой в одном случае потребление кислорода было немедленно смещено на уровень покоя, несмотря на наличие кислородной задолженности (в контрольном опыте 212 $см^3$). Совершенная очевидность в этих опытах и вероятность в опытах с внушением во время работы влияния кортикальных импульсов на тканевые окислительные процессы выдвигает перед нами вопрос о взаимоотношении гуморально-химической и центральной нервной регуляции. Во время выполнения определенной работы или непосредственно вслед за ней имеет место ряд обусловленных работой и определенно направленных биохимических процессов; мышечное сокращение неразрывно связано со сложной цепью параллельных и последовательных сдвигов функций, в значительной степени не зависящих от коры (освобождение ряда продуктов обмена, окислительные и ресинтетические процессы, изменение состава крови, изменения гемодинамики и дыхания, эндокрино-вегетативные сдвиги); система гуморально-химической регуляции играет при этом значительную роль. В том случае, когда внушение вызывает кортикальные импульсы, действующие в направлении, не совпадающем или даже противоположном направлению связанных с работой вегетативных процессов, получается сложная интерференция разнонаправленных воздействий (например, установка под влиянием внушения организма на состояние покоя и соответствующий уровень газообмена при наличии избытка молочной кислоты, стимулирующего повышение окислительных процессов). Изучение этой сложной ситуации, характеризующейся интерференцией центральных и периферических, регулятивных гуморально-химических и кортикальных воздействий, представляет очень большой интерес для исследования.

Выводы

1. Гипнотическое внушение легкости или тяжести работы вызывает при сохранении стабильного темпа и постоянной нагрузки соответствующие изменения потребления кислорода и частоты пульса; при произвольном темпе внушение легкости или тяжести работы сказывается на значительном изменении темпа работы и кислородного потребления.

2. Внушение легкости кратковременной максимальной работы после предварительного крайнего утомления дает в результате повышение величины выполненной работы и относительное падение потребления кислорода.

3. Внушение: «вы не работали» непосредственно после окончания величины выполненной работы и относительное падение потребления в реституционном периоде и уменьшение частоты пульса.

4. Внушение в состоянии покоя проведенной работы вызывает повышение газообмена, учащение пульса и увеличение двигательной хронаксии.

Поступило в редакцию
4 мая 1935 г.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9—17.VIII.1935

О РОЛИ НЕОРГАНИЧЕСКОГО ФОСФОРА В УГЛЕВОДНОМ ОБМЕНЕ В МЫШЦАХ

Проф. Н. В. Веселкин

Лаборатория физиологической химии Гос. научного института имени П. Ф. Лесгафта Ленинград.

Как известно, скелетная мышца всегда содержит в себе неорганический фосфор, количество которого в ней бывает различно в зависимости от состояния покоя ее или работы, снабжения кислородом, накопления углекислоты. Значение и роль этих условий определяются тем, что главным источником свободных фосфатов в мышце является фосфаген, который при одних из упомянутых условий расщепляется с выделением фосфорной кислоты и при других — обратно синтезируется, связывая ее. Кроме того содержание фосфатов в мышце должно зависеть также и от содержания их в омывающих мышцу жидкостях — лимфе, крови. На основании данных школы Embden последнее должно бы иметь место лишь во время работы мышцы и в периоде отдыха ее после работы, так как только в эти моменты пограничный слой мышечных волокон по Embden проницаем для ионов фосфорной кислоты; но по данным Stella (1), Cardose (2) и данным нашей лаборатории (Iljin u. Tichalskaja) (3) нет оснований отрицать проницаемость мышц для фосфорной кислоты и при покое.

Поскольку изучение фосфорного обмена в мышце выяснило, что повышение количества фосфатов в мышцах при работе бывает временным, с тем чтобы в фазе ресинтеза фосфатам снова уйти на построение фосфагена, свободным фосфатам мышц отводится преимущественно пластическая роль.

Исследования нашей лаборатории приводят нас к выводу, что одним этим значение фосфатов здесь не исчерпывается, и что, по крайней мере, в сфере углеводного обмена в мышце их роль более широка.

Iljin (4), изучая влияние введенного под кожу диабетическим животным, гексозодифосфорнокислого натрия на углеводный обмен, нашел, что содержание сахара в крови у них при этом сильно понижается, а гликозурия уменьшается или прекращается, причем явления эти связаны с расщеплением введенного гексозодифосфата, фосфатная часть которого постепенно потом выделяется почками. Более подробный анализ соотношения между освобождающимися фосфатами и сахаром крови он дал потом в совместной работе с Кузнецовым (5), а в недавней, еще не опубликованной работе он получил новое доказательство того, что специфическим действием на сахар крови гексозодифосфат не обладает и что действие его основано лишь на освобождении фосфатов, так как совершенно такой же эфект давало в его опытах и вве-

дение другого, расщепляющегося в организме эстера, — глицерофосфата.

Таким образом здесь мы встречаемся с фактом, уже ранее установленным Elias (6) и его школой, которые показали, что введение фосфатов в кровь вызывает падение сахара крови при диабете. Работами Elias, Underhill (7), Friedländer u. Rosenthal (8), а также Ильина теперь установлено, что понижающее действие фосфатов на сахар крови особенно ясно проявляется только в случаях нарушения содержания его в сторону увеличения, как-то: при сахарном диабете, при адреналиновой и при алиментарной гипергликемии, тогда как в случаях нормального содержания сахара фосфаты действуют или очень слабо или вовсе не действуют. Кроме того выяснилось, что большое значение имеют дозы вводимых фосфатов (Elias, Ильин): большие дозы не только не понижают, а даже, наоборот, повышают сахар крови.

Изучая вопрос, каков механизм понижения сахара крови под влиянием фосфатов, Elias с сотрудниками нашли, что исчезновение сахара не зависит ни от повышенного окисления его, ни от пониженного образования его, ни от превращения его в гликоген печени, но окончательно вопроса не разрешили. Удалось выяснить его в нашей лаборатории работой Ильина, Яковлева и Веселкиной (9).

Именно оказалось, что после введения диабетическим животным как гексозодифосфата, так и нейтральной в отношении pH смеси двуметального и кислого фосфата натрия в мышцах их, бедных вследствие диабета лактацидогеном, количество его возрастает до нормы. Яковлев (неопубликованная работа), экспериментируя в том же направлении над нормальными кошками, нашел, что у кормящихся кошек содержание лактацидогена в мышцах после введения фосфатов почти не изменяется или обнаруживает только наклонность к повышению, у голодающих же ясно увеличивается (табл. 2). Нужно здесь упомянуть, что голодание, по опытам Веселкиной (10), ведет к снижению лактацидогена в мышцах, а анализ Яковлева показал, что это стоит в связи с понижением секреторной функции инсулярного аппарата.

Наконец точно так же действуют фосфаты и в том случае, когда они не приносятся к мышце извне, а образуются в увеличенном количестве в ней самой. Так, в неопубликованных опытах Веселкина и Веселкиной мышцы животных, полностью лишенных pancreas и отравленных моноиодацетатом, синтезировали во время работы большие количества лактацидогена, причем источником фосфатов здесь был распадающийся фосфаген (табл. 3).

Итак, фосфаты ясно снижают сахар крови и увеличивают содержание лактацидогена в мышцах только в тех случаях, когда в организме имеется недостаток инсулина или увеличенная потребность в нем. Возможно, что при отсутствии этой потребности, как это имеет место в нормальной покоящейся мышце, ионы фосфорной кислоты встречают какое-то противодействие, влияющее на обмен углеводов в противоположном направлении. Вместе с тем однако исследования нашей лаборатории показали, что для проявления действия фосфатов наличие инсулина все же необходимо. Это видно из работы Ильина, Яковлева и Веселкиной (табл. 1). Фосфаты в их опытах вызывали ясное нарастание лактацидогена у животных с неполным диабетом, т. е. в тех случаях, когда содержание инсулина в организме только понижено и недостаточно для правильного обмена углеводов. И гораздо меньший эфект от них получался в случаях полного удаления поджелудочной железы, т. е. тогда, когда в организме сохраняются лишь ничтожные количества инсулина, а по некоторым авторам исчезают и вовсе. Дей-

ствительно, в отдельных опытах их лактацидоген под влиянием фосфатов не изменялся вовсе. Friedländer и Rosenthal на трех собаках, лишенных pancreas, также не могли установить понижения сахара крови под влиянием фосфатов, тогда как у людей-диабетиков сахар в их опытах понижался.

Таблица 1

	Гексозофосфат (Р) в мышцах без введения фосфатов	Гексозофосфат (Р) в мышцах после введения фосфатов
Неполное удаление pancreas	13,5 мг% (10,7—14,3—14,6—15,5—12,7)	24,3 мг% (16,3—34,9—36.6—15,6—18,2)
Полное удаление pancreas	10,3 мг% (11,0—11,3—9,5—9,8 · 9,9)	13,4 мг% (19,7—10,4—10,3—18,8—15,8—8,8—14,2)

Итак, можно считать, что действие фосфатов тесно связано с наличием инсулина, но ясно проявляется при недостатке его.

Все сказанное пока вовсе не указывает на какую-либо особую роль фосфатов в синтезе лактацидогена, кроме той, что они могут служить материалом для образования его, но при ближайшем рассмотрении цифровых данных дело оказывается сложнее. В самом деле, количество вводившихся фосфатов в опытах Ильина, Яковлева и Веселкиной было слишком мало по сравнению с накоплявшимся вновь лактацидогеном. Так, при расчете на Р вводилось фосфатов по 6,5 мг на 1 кг живого веса животных, а в 400 г мышц, соответствующих 1 кг веса тела, накоплялось лактацидогена в среднем до 42,3 мг, а в отдельных опытах до 85—92 мг Р. Далее, с точки зрения лишь пластического значения фосфатов было бы непонятным, почему при диабете нет параллелизма между снижением лактацидогена и уменьшением неорганического фосфора в мышцах: неорганический фосфор в опытах Веселкиной был в среднем уменьшен при диабете только на 9 мг%, тогда как Р лактацидогена был понижен на 16 мг%. Наконец, против исключительно пластической роли фосфатов говорит и несоответствие между количеством вводимых фосфатов и их эфектом на углеводный обмен: увеличение их за известные пределы, как указывалось, влечет за собой уже не снижение сахара крови, а, наоборот, нарастание его. Здесь мы имеем аналогию с тем, что происходит, по Meyerhof, при спиртовом брожении сахара под влиянием зимазы: фосфаты необходимы для брожения, но избыток их тормозит брожение.

Итак, мы приходим к выводу, что фосфаты, помимо пластического значения, играют в мышце совершенно особую роль, состоящую в стимулировании действия инсулина, или, правильнее говоря, в создании условий, благоприятных для его действия.

Стимулирующее действие ионов фосфорной кислоты на образование в крови каких-то сложных фосфорсодержащих органических соединений, из которых одно обладает редуцирующими свойствами, нашел в своих опытах с кровью in vitro и Lawaczeck (12).

Сказанное находит себе подтверждение и в других фактах. Как известно, по господствующему воззрению наличие инсулина в организме необходимо для осуществления синтеза гликогена. Следовательно с развиваемой точки зрения нужно ожидать, что введение фосфатов должно не только повышать содержание лактацидогена в мышцах, но и способствовать синтезу гликогена. Как уже отмечалось, Elias при своих

опытах с перфузией лягушечьей печени не мог найти повышения гликогена в ней под влиянием фосфатов. Наоборот, Fuzita (12), вводя голодавшим три дня кроликам сахар per os и фосфаты per os или парентерально, нашел, что фосфаты увеличивают отложение гликогена в печени. Интересно отметить, что и в его опытах с повышением доз фосфатов благоприятное влияние их на гликогенообразование уменьшалось и даже пропадало. Яковлев, вводя фосфаты внутривенно голодающим кошкам, также нашел нарастание гликогена в мышцах (табл. 2).

Таблица 2. Влияние введенных фосфатов на содержание гликогена и гексозофосфата в мышцах нормально питающихся и голодающих кошек

	Гликоген мышц в мг%		Разница (в %)	Гексозофосфат (P) в мг%		Разница (в %)
	до введения фосфатов	через 2 ч. после введения фосфатов		до введения фосфатов	через 2 ч. после введения фосфатов	
Нормально питающиеся животные	580	610,7	+3,77	19,3	23,4	+21,25
Голодающие животные .	234,3	352,7	+50,5	11,9	17,46	+46,7
Голодающие животные, спавшие 4 часа до введения фосфатов . . .	331	408	+23,38	13,6	21,41	+57,4

Необходимо отметить, что при оценке этих данных большее значение должны иметь положительные результаты и меньшее — отрицательные. В самом деле, поскольку гликоген является источником для сахара и для лактацидогена, увеличенный расход его (связанный с образованием сахара и лактацидогена) может затушевывать картину увеличенного синтеза его. Такой порядок явлений особенно ясно выразился например в опытах Веселкиной (10), где под влиянием введения инсулина диабетическим животным лактацидоген в мышцах у них резко увеличился, а гликоген оставался на низких диабетических цифрах или, как это было в случае наиболее резкого нарастания лактацидогена, даже сильно понизился. Приняв во внимание сказанное, можно видеть, что те немногие положительные результаты определения гликогена, которые получались после введения фосфатов, говорят в пользу усиления синтеза его под влиянием ионов фосфорной кислоты.

Таблица 3. Диабетические, отравленные моноиодацетатом мышцы кошки в состоянии покоя и после работы

№ опытов	Доза моноиодацетата в мг на 1 кг веса	Гексозофосфат в мг% P		Изменения (в %)	Фосфаген в мг% P после работы	Неорганический фосфор в мг% после раб.	Примечание
		при покое	после работы				
1	30+30*	15	52	+246	23	54	*) Введение первых 30 мг (на 1 кг веса) моноиодацетата подействовало слабо. Через 22 минуты второе введение той же дозы
2	30	17	31	+ 82	27	70	
3	30	21	60	+185	—	—	
4	30	65	111	+ 70	—	—	
5	40	39	60	+ 54	—	—	
6	40	72	64	— 30	—	—	

Следовательно и эти данные подтверждают правильность сделанного нами вывода о стимулирующем влиянии ионов фосфорной кислоты на действие гормона поджелудочной железы.

Ко всему сказанному необходимо прибавить, что такая стимуляция имеет место повидимому лишь при какой-то определенной, более точно не установленной, концентрации ионов фосфорной кислоты, выше которой эфект от фосфатов получается обратный. Возможно, что здесь вступают в силу какие-то регуляторные силы, противодействующие влиянию фосфатов, но каких-либо экспериментальных данных для анализа этого явления у нас пока не имеется.

Изложенные здесь факты позволяют несколько глубже проникнуть в сущность некоторых важных для учения о диабете данных, полученных в экспериментах Burn a. Dale (13), Lesser (14), Burn a. Dale, работая с изолированным сердцем диабетических кошек, нашли, что сердечная мышца таких животных почти не уменьшает своей способности как синтезировать гликоген, так и расходовать его. Найденное явление с нашей точки зрения вовсе не зависит от отсутствия у сердечной мышцы потребности в гормоне pancreatis, но вполне объясняется постоянным образованием свободных фосфатов в работающем сердце. Lesser, работая со скелетными мышцами, пришел к заключению, что изолированная мышца диабетических лягушек не только при работе, но и при полном покое потребляет свои углеводы с интенсивностью, не отличающей ее от нормальной мышцы; другими словами, утилизация собственных углеводов в покоящейся мышце не требует участия инсулина. Однако, постановка опытов Lesser, при которой мышцы анализировались на углеводы после трехчасового пребывания их в дестилированной воде, неизбежно должна была вести к распадению в них фосфагена и к образованию свободных фосфатов, а следовательно и к стимулированию сохранявшихся в мышцах остатков инсулина.

Наконец большой теоретический интерес с нашей точки зрения представляют клинические наблюдения Falta и его школы. Falta нашел, что диабетики требуют меньших доз инсулина, если они проделывают мышечную работу. Мышечная работа действует благоприятно на течение диабета (Gerl u. Hofmann, 17).

По мнению указанных авторов, такое явление зависит от раздражения и тренировки инсулярного аппарата под влиянием мышечной работы, предъявляющей к нему повышенные требования. В пользу этого взгляда авторами приводятся веские аргументы, но возможно, что здесь играет не последнюю роль и образование фосфатов в мышцах при работе.

Поступило в редакцию.
28 июня 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stella, Journ. of Physiol., 66, 1929.—2. Cardoso, Pflüg. Arch., 228, 1931.—3. Iljin u. Tichalskaja, J., exper. Med., 80, 1931.—4. Iljin, Z. f. ges. exper. Med., 65, 1929.—5. Iljin u. Kusnezow, Z. f. ges. exper. Med., 79, 1931.—6. Elias, Wien. Arch. inn. Med. 4, 1922, Biochem. Z., 138, 1923.—7. Underhill, Journ. biol. Chem., 25, 1916.—9. Friedländer u. Rosenthal, Arch. exper. Path., 112, 1926.—9. Iljin, Jakowlew u. Wesselkina, Z. f ges. exper. Med. 93, 1934.—10. Wesselkina, Z. f. ges. exper. Med., 85, 1932.—11. Lawaczek, Biochem. Z., 145, 1924.—12. Fuzita, Journ. of Biochem., 13, 1931, Arb. d. Med. Univ. Okayama, 3, 1932.—13. Burn a. Dale, J. of Physiol., Vol. 59, 1924/25.—14. Lesser, Bioch. Z., Bd. 103, 1920.—15. Gerl u. Hofmann Klin. W., 1928, № 2.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9—17.VIII.1935

РЕЖИМ ТРУДА КАК ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

Проф. М. И. Виноградов

Лаборатория физиологии труда Ленинградского государственного университета имени А. С. Бубнова

Становится все более несомненным, что среди факторов, определяющих эфективность профессионального труда, важное место должна занимать правильная организация его, опирающаяся на физиологический анализ трудового процесса. В последние годы физиология труда коснулась очень многих сторон производственной жизни, но главным полем ее применения повидимому продолжают оставаться вопросы режима труда. Здесь физиология труда продвинулась дальше, чем в других областях своего применения, имеет больший практический опыт и пожалуй большие теоретические накопления. Однако несмотря на ряд удачных опытов рационализации режима труда, метод физиологии труда весьма примитивен и сводится к эмпирическому нахождению наилучшего варианта режима для каждого частного случая. Такой способ полезен, но недостаточен по двум основаниям: во-первых, он слишком длителен и трудоемок для широкого пользования; во-вторых, путь сравнения нескольких вариантов режима ограничивает поле исследования, и если обеспечивает хороший вариант режима, то не обязательно наилучший из возможных. Таким образом практическая задача оказывается неразрешенной до конца. Она будет решена только тогда, когда физиология труда найдет способ конструирования соответствующего режима, исходя из немногих координат, физиологических и производственных, характеризующих данный трудовой процесс. Но такое конструирование невозможно без расширения и углубления теоретического знания прежде всего закономерностей, определяющих оптимальные условия сочетания различных форм деятельного и недеятельного состояния работающего. Ибо именно эти закономерности имеют непосредственное отношение к двум основным проблемам режима: проблеме внутренней структуры координированного целенаправленного действия и проблеме правильного чередования периодов работы и отдыха. Практическая важность вопроса усугубляется еще прямым отношением его к проблеме нормирования труда. Очевидно, что раскрытие структурных закономерностей трудовой акции стоит в тесной связи с нормированием времени на операцию, а установление наиболее выгодных соотношений между периодами труда и отдыха непосредственно отвечает задачам нормирования прибавочного времени. Пока не будут разработаны теоретические основы этих кардинальных проблем, практическая физиология труда не выйдет за пределы несовершенного и грубого эмпирического метода работы.

Предпринимая серию работ для освещения теоретических основ рационализации режима труда, мы остановились прежде всего на проблеме структурных закономерностей сложного рабочего процесса.

Обозрение материалов по изучению работы двигательного аппарата человека тотчас же обнаруживает их крайнюю односторонность. Основным приемом в физиологии было всегда стремление абстрагировать «элементарные» формы двигательной деятельности, выделить их из их естественных связей и сочетаний и изучить вне условий конкретного рабочего процесса. Таковы многочисленные исследования фазно-тетанической деятельности и элементов позы, поддерживаемой в порядке тонуса или тетануса. Большая сложность фактических рабочих операций действительно побуждает упростить их, доведя до простейших, далее неразложимых форм, и оценить последние как качественно своеобразные проявления деятельности двигательного аппарата. Но это изучение слагаемых целостного рабочего действия не должно служить самоцелью — оно является лишь предварительной стадией, необходимой и полезной, но отнюдь не решающей. Напротив, есть все основания ожидать, что один и тот же «элементарный» двигательный акт будет иметь различное значение в зависимости от места его как звена в сложном двигательном ансамбле. Испытывая на себе влияние предшествующих деятельностей, он может легко изменить своей абстрагированной стандартности и, получив таким путем новое качественно обогащенное содержание, иначе будет воздействовать на последующую деятельность. Словом, то, что кажется постоянным в условиях выделения из его конкретных связей, приобретает новые черты при нахождении в ряду, в условиях объединения единством координационной задачи.

Отсюда становится ясным, что одна из ближайших задач физиологии труда состоит в том, чтобы перейти от привычного изучения изолированных форм двигательной деятельности к изучению законов их сочетаний, сначала простых, затем сложных, в целостный и целенаправленный рабочий акт. Очевидно, эти закономерности будут отражать на себе, во-первых, влияние внешнего силового поля и, во-вторых, внутреннюю ситуацию, слагающуюся как результат определенной, хотя бы и краткой, истории, переживаемой двигательным прибором. Влияние внешнего силового поля определится теми сопротивлениями, которые приходится преодолевать при выполнении работы, и той траекторией, которая определяется направленностью рабочего акта. Внутренняя же ситуация рождается из столкновения заданных условий движения с теми нервно-координационными отношениями, в которых оно осуществляется. При этом в каждый данный момент активация будет осваивать положительные тенденции и, напротив, вступать в конфликт с отрицательными тенденциями, независимо от того, каково происхождение тех и других. При оценке роли отдельных компонентов работы создалось убеждение, что иннервация позы («статическая работа») «неблагоприятна во всех случаях» (Atzler). Это — несомненный результат перенесения на сложный рабочий процесс характеристики абстрагированной «чистой» формы двигательной деятельности. Между тем, как мы увидим, в зависимости от условий сочетания, акция, признаваемая носителем отрицательного знака, может играть роль, содействующую эфективности конечного результата.

При изучении структурных закономерностей двигательного ансамбля мы исходим из простейших сочетаний фазно-тетанической («динамической») и позно-тетанической («статической») деятельности. Простейшим способом их выявления очевидно может служить исследова-

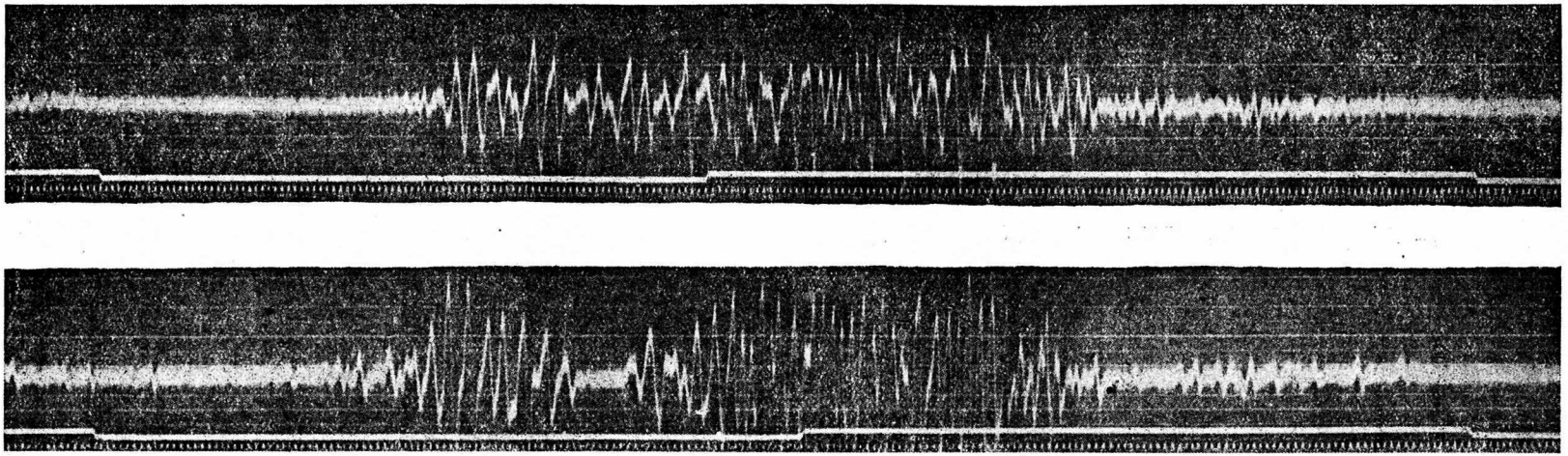


Рис. 1. Токи действия: а) при втором фазном сокращении без предварительного тетанического напряжения; в) при втором фазном сокращении после предварительного тетанического напряжения

ние работоспособности двигательного прибора в зависимости от характера предшествующей деятельности. При этом может быть учтена количественная сторона явления по сумме проделанной работы до утомления и качественная сторона по скорости протекания фаз сокращения и расслабления и длительности микропауз между ними. Необходимые для этого данные легко получить при помощи оригинального способа регистрации сгибания и разгибания руки в локте, когда пером служит электромагнитный отметчик со включенным в цепь камертоном в 50—100 колебаний в секунду (рис. 1).

Взаимозависимость различных форм двигательной деятельности при их сочетании в целостный процесс обнаруживается уже при исследовании простого «статико-динамического комплекса», когда непосредственно за тетаническим напряжением большей или меньшей длительности следует фазная работа конечности (Шейдин и Куневич). Здесь парадоксальным на первый взгляд является тот факт, что несмотря на предварительное утомительное («до истощения») статическое напряжение сгибателей локтя, их последующая фазная работа оказывается не только не уменьшенной, но часто даже увеличенной. Так например у субъекта К. эфективность динамической работы после предшествовавшей статической повышена на 20%. Анализ же временных отношений показывает прогрессирующее уменьшение времени, идущего на сгибание и разгибание, с одновременным увеличением пауз между ними; между тем без предшествующей статической работы имеют место прямо противоположные отношения.

В качестве рабочей гипотезы можно высказать мысль, что то состояние «утомления», которым заканчивается длительное тетаническое напряжение, несет в себе также компонент центрального торможения. В результате настойчивого повторения и вероятно усиления импульсов, посылаемых к исполнительному аппарату, центральный прибор двигательной дуги переживает состояние повышенной возбудимости и повышенной лабильности с тем, чтобы затем притти в пессимальное состояние. Весьма вероятно, что в образовании последнего участвует и проприоцептивная стимуляция, сначала — как фактор повышения лабильности, а затем — как компонент складывающегося угнетения. И после того как пессимальные условия иннервации длительного тетанического напряжения сменяются более оптимальной фазной работой, создаются все условия для выявления повышенной возбудимости и повышенной лабильности нервных центров. Она носит характер экзальтации и обнаруживается в склонности к более быстрым и эфективным разрядам возбуждения, позволяющим экономизировать как нервно-центральную, так и периферическую деятельность.

В самом деле, предварительное исследование токов действия m. biceps при этих условиях (Виноградов и Делов) обнаружило характерную картину иннервации. Переход от предварительного тетанического напряжения к фазной деятельности сопровождается укорочением периодов нервной стимуляции мышцы и некоторым упрощением их характера (рис. 2).

Приведенные электрограммы наглядно показывают особенности иннервации при изучаемых условиях и ее отличие от иннервации при крайнем утомлении от фазной работы. Отмеченное упрощение характера нервной стимуляции мышцы выражается прежде всего в заметном уменьшении малых В-колебаний. Если согласиться с мнением Wachholder, что эти колебания вызываются по крайней мере частично, рефлекторными возбуждениями от растяжения, resp. напряжения мышцы, т. е. являются результатом миостатических рефлексов (Sherrington и

Liddel), то отсутствие их может быть связано с частичным выпадом проприоцептивной реакции. Что это объяснение имеет известную степень вероятия, явствует из очевидного ослабления фиксирующей тонической иннервации: субъективно оно ярко воспринимается как чрезвычайное облегчение движения при некоторой «развинченности» в суставах. Если принять психо-гальванический рефлекс как выражение эмоционального состояния работающего, то и в нем мы находим определенные признаки, указывающие на облегченность работы при этих условиях (Барбашева). Таким образом из общего и энергетического баланса нервно-центральной работы повидимому частично выпадает весьма существенный фактор, и возникает вопрос о том, не идет ли увеличение эффективности фазной работы, следующей за тетаническим напряжением, за счет координационной установки конечности. Очевид-

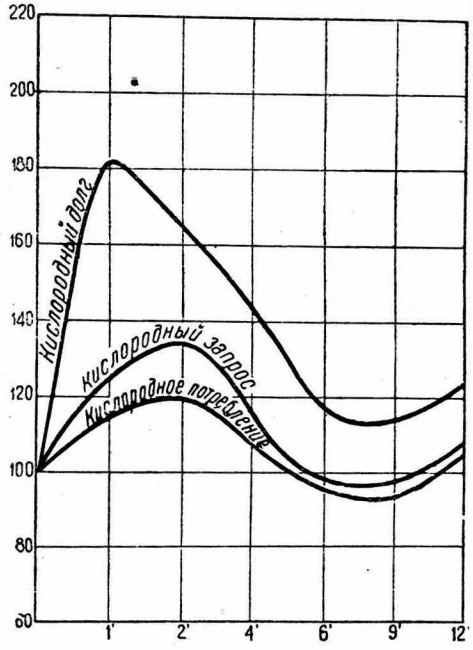


Рис. 2. Кислородный долг, кислородный запрос и кислородное потребление при возобновлении работы через различные промежутки времени после первого приема работы. На ординате — проценты от величин первого приема работы, на абсциссе - перерывы работы в минутах

но на это ближайшим образом могут дать ответ дальнейшие электрофизиологические изыскания, а равным образом исследование тонуса активируемых мышц, их синергистов и антагонистов и вообще — изучение взаимоотношений между различными функциональными мышечными группами. Вторая проблема, возникающая отсюда, важная и в теоретическом и в практическом отношении, это — исследование точности координированных движений, предваряемых статическим напряжением тех же мышц. Таким образом вопрос сильно расширяется прежде всего в сторону анализа нервно-центральных процессов, и простой прием сочетания различных форм мышечной активности делается в широком смысле слова методом изучения деятельности центральной нервной системы у человека.

Следовало ожидать, что своеобразие иннервационных отношений при изучаемых условиях будет иметь свое отражение и в общем метаболизме тела. Действительно попытка энергетической оценки стоимости перемежающейся работы, позно-тетанической и фазной (Васильева и Ильина), дала положительные результаты. Динамическая работа, сменяющая предшествовавшее статическое напряжение, протекает в более благоприятных обменных условиях, что выявляется в известной энер-

гетической экономии. Характерным образом эта экономия концентрируется в определенных звеньях обменного процесса — в первые минуты смены рабочих фаз.

Было бы слишком большим и незакономерным упрощением вопроса ограничиться изучением взаимоотношений в пределах одного и того же двигательного прибора с одними и теми же нервными путями. Действительный рабочий двигательный ансамбль гораздо сложнее и нервно-центральное поле его гораздо обширнее. Поэтому одно и то же движение, неизменное по форме, может иметь весьма различную эфективность в зависимости от своего места в двигательном цикле, выражающем целостную рабочую операцию. Отдельный двигательный акт, как элемент этого цикла, не может рассматриваться вне многообразных связей, слагающихся в нервных центрах к данному моменту. Вскрытие этих связей, обнаружение их роли при выполнении рабочего движения должно иметь огромное значение для разрешения проблемы рационального конструирования рабочей операции. Установить оптимальные условия одновременных и последовательных иннерваций — значит обеспечить одно из существеннейших условий повышения эфективности работы в целом. Сделанная в этом направлении проба (Попов) действительно обнаружила существование более выгодных и менее выгодных сочетаний позных и кинетических иннерваций для верхних конечностей человека. Если взять как показатель нервно-центральной ситуации работу сгибателей правой руки, то эфективность ее будет зависеть от имеющегося налицо распределения очагов возбуждения и угнетения. Благодаря им анализируемое движение снабжается добавочными положительными или отрицательными тенденциями, стимулирующими или, напротив, ограничивающими работоспособность. Наблюденные закономерности прежде всего подтверждают в отношении верхних конечностей человека действительность принципа реципрокной иннервации Sherrington'a. Соответственно ему существуют более выгодные и менее выгодные сочетания для двух деятельных двигательных систем, включаемых в работу одновременно или последовательно. В частности обнаруживается необходимость существенных коррективов в отношении взгляда на «активный» отдых. Характер активации в этом случае отнюдь не безразличен, но тесно связан с законами последовательной индукции (положительной и отрицательной) в центрах, в силу которых в одних случаях «активирующая» работа влияет положительно, а в других случаях — отрицательно. В плане межцентральных отношений и статическая работа приобретает новое физиологическое значение. При известных условиях она становится стимулятором одновременной или последовательной фазной деятельности, т. е. выполняет положительную функцию. Результаты опытов позволяют установить некоторые общие предпосылки правильной организации рабочих движений. Становится совершенно очевидным, что конструирование рабочей операции должно предусматривать как те нервные установки, которые упрочились в порядке онто- и филогенетического развития, так и те, которые создаются к моменту действия предшествующей активностью двигательных аппаратов. Это значит, что при построении системы чередующихся приемов работы необходимо предусмотреть, чтобы каждое новое требование, предъявляемое к рабочему прибору, заставало последний не в заторможенном состоянии, а в состоянии наибольшей готовности к действию. И обратно: анализируя какое-либо движение в заданном контексте, можно определить степень его эфективности, руководствуясь определенными принципами нервно-центральной координации.

Все в совокупности исследования поведения двигательного аппарата в зависимости от предшествующей его деятельности приводят к выводу, что неправомерно рассматривать различные типы рабочей активности как физиологически однозначные неизменные в своей эффективности «элементы». Важнейшим практическим следствием отсюда должен быть решительный пересмотр столь популярного среди нормировщиков метода нормирования времени на операцию по незыблемым временным стандартам.

Вторая сторона проблемы режима труда, имеющая непосредственное касательство к практической задаче нормирования прибавочного времени на отдых, обнимает группу вопросов, связанных с установлением правильного чередования периодов труда и отдыха. Правильно заданное и правильно понимаемое прибавочное время должно предусматривать не только ликвидацию последствий работы, но и стимуляцию дальнейшей работы, а это возможно лишь при том условии, если прибавка, даваемая на отдых, будет не только лимитирована во времени, но и регламентирована в сроках. Установление момента использования времени на отдых — это вопрос громадного организационного и физиологического интереса и значения. Ведь в зависимости от характера работы и обстановки прибавочное время определяется от 10 до 50% всего рабочего времени. Правильное использование столь крупных величин не может не отразиться на построении трудового процесса и на абсолютной величине самого лимита. Практикуемый обычно способ дачи суммарного времени на отдых без размещения его по рабочему дню, во-первых, лишает четкости всю организационную структуру трудового процесса и, во-вторых, оставляет неиспользованными те трудовые резервы, которые могут выявиться при рациональном чередовании периодов труда и отдыха.

Практически организация рабочего времени предусматривает разрешение двух связанных друг с другом задач: 1) локализации перерывов в работе и 2) установления длительности их.

Естественным путем разрешения первой задачи является изучение динамики физиологических сдвигов и производственных показателей на протяжении рабочего дня. Оно должно указать на те моменты работы, когда физиологические реакции работающего начинают приобретать отрицательные тенденции и обнаруживается относительное падение производительности. Обнаруженные таким путем срывы работоспособности могут служить вехами для локализации периодов отдыха. В современной практике это находит свое выражение в методе пробных режимов, когда, руководствуясь психофизиологическими и производственными особенностями работы, экспериментально разрабатываются несколько вариантов режима с тем, чтобы выбрать лучший из них. Подобное исследование, проведенное для фасонно-токарных работ (Бабаджан), дало вполне удовлетворительные результаты. Однако истинная задача физиологии труда заключается не в эмпирическом нащупывании наилучшего режима, а в нахождении способа конструирования его, исходя из немногих физиологических и производственных показателей. Путь пробных режимов можно рассматривать только как экспериментально-исследовательский метод, направленный на установление типизированных режимов труда. А это означает, что другой ближайшей и нераздельной задачей является типовая классификация профессиональных работ. Только физиологически обосновывая режимы труда и отдыха и приурочивая их к определенным типам трудовых процессов, можно надеяться разрешить практическую проблему нормирования прибавочного времени.

Второй важнейшей задачей режимного нормирования является установление необходимой и достаточной длительности регламентированных перерывов. Совершенно очевидно, что длительность эта находится в прямой связи с характером выполняемой работы. После классических работ Hill возникла мысль, что длительность периода реституции может служить мерой необходимого отдыха. Бесспорно, что восстановительный период является одной из существенных характеристик работы. Но отсюда еще не следует, что он должен соответствовать потребности в отдыхе. Неудовлетворительность такой точки зрения видна хотя бы из того, что период восстановления неодинаков для различных физиологических функций, и нет основания предпочитать одну функцию другой. С другой стороны, перерыв должен не только уничтожить наиболее резкие следы предшествовавшей работы, но и облегчить новый приступ деятельности. Выгода такого требования очевидна: сохранение рабочей установки позволяет после перерыва меньше терять на восстановление однажды усвоенного рабочего темпа и на приобретение необходимой координированности движений, а возобновление работы на смещенном уровне функциональных отправлений позволяет меньше тратиться на «пусковой период». Таким образом определение длительности регламентированного периода отдыха сводится к нахождению оптимального времени перерыва, предусматривающего как ликвидацию отрицательных моментов предшествовавшего периода работы, так и максимально скорое возобновление и совершенствование рабочей установки.

Отсюда следует, что нерационально давать слишком длительные периоды отдыха несоответственно характеру выполняемой работы: это фактически и показали Simonson и Hebestreit. Но, с другой стороны, опыт показывает, что слишком краткие перерывы еще более невыгодны (Виноградов, Тройникова и Тулайкова). Изучение метаболизма и деятельности сердца при возобновлении работы через разные сроки после окончания предшествовавшего рабочего периода обнаружило закономерные колебания стоимости возобновляемой работы для организма.

Данные показывают, что возобновление работы через одну и особенно через две минуты создает пессимальные условия для рабочей деятельности, тогда как приблизительно на восьмой минуте мы имеем оптимум, выраженный в минимальных энергетических тратах на повторную работу. Результаты говорят против практики дачи как слишком коротких, так и слишком длительных отдыхов. В каждом конкретном случае, ориентируясь на характер работы, необходимо найти соответствующий оптимум времени перерыва. Сделать это дает возможность принятый метод функционального анализа послерабочего периода, базирующийся на повторении заданного приема работы через разные сроки. Мы отдаем себе ясный отчет в том, что этот путь определения оптимального времени отдыха чреват в то же время большими последствиями и для разрешения проблемы восстановления после работы в целом. Мы убеждены, что метод повторных проб дает более полное и более конкретное знание реституции, нежели то, какое мы имеем на сегодняшний день. И особенным преимуществом его будет его ближайшее отношение к реальным условиям деятельности человека. Что касается практического применения найденных закономерностей, то оно мыслится снова в форме разработки типизированных длительностей перерывов применительно к типичным формам профессиональной работы. Окончательное же установление порядка чередования работы и отдыха будет зависеть от результатов одновременного исследования

психофизиологического, организационно-технического и экономического профиля объекта рационализации.

Изложенные задачи и некоторые экспериментальные результаты исследований в области режима труда отнюдь не претендуют на законченность. Они представляют лишь начальный этап того пути, который кажется нам многообещающим как в теоретическом, так и в практическом отношении. Трудно сейчас предугадать все возможные разветвления этого пути, но ясно одно, что теоретические перспективы его достаточно широки и практические следствия достаточно конкретны. Мы полагаем, что и в постановке проблемы и в примененных методах ее решения найдет свое отражение задача физиологии труда — дать синтез теории и практики.

Поступило в редакцию
1 ноября 1934 г.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9 — 17.VIII.1935

ШКОЛА В. С. ГУЛЕВИЧА

Проф. Ю. М. Гефтер (Ленинград)

Из отдела сравнительной биохимии Ленингр. филиала ВИЭМ

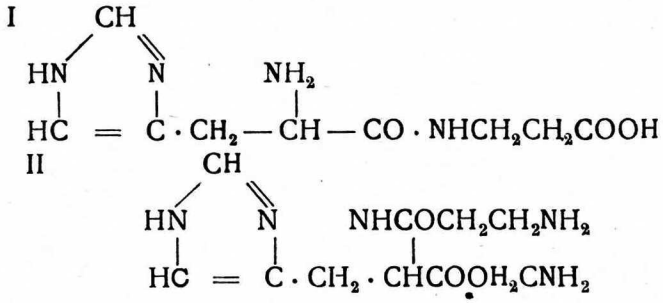
Со времени классической работы Liebig «Ueber die Bestandteile der Flüssigkeiten des Fleisches» в 1847 г. до конца прошлого столетия наши сведения об экстрактивных веществах мышечной ткани пополнялись лишь очень незначительно. Несмотря на большую работу, затраченную на изучение экстрактивных веществ, полученные результаты были сравнительно невелики. Это зависело от того, что те методы исследования, которые обычно применялись для этих работ, уже дали все или почти все, что можно было получить при их применении. Для дальнейшей плодотворной работы в этой области необходимы были новые методы, с помощью которых возможно было бы выделение разнообразных веществ, которые содержатся в сложной смеси многообразных и мало известных соединений мышечной или мясной вытяжки.

В. С. Гулевич, исходя из того соображения, что содержание азота во всех известных составных частях мясного экстракта значительно меньше, чем общее содержание азота этого экстракта, предположил, что в нем должны содержаться неизвестные еще азотистые вещества. На основании этого предположения В. С., совместно с Амираджиби в 1910 г., применил для исследования либиховского экстракта новый метод, давший чрезвычайно ценные результаты, а именно осаждение фосфорновольфрамовой кислотой, а затем азотносеребряной солью с добавлением едкого барита. В результате такой обработки из мясного экстракта было выделено новое азотистое основание — карнозин $C_9H_{14}N_4O_3$. Это соединение вызвало большой интерес у биохимиков, что видно из того, что карнозин стал объектом многочисленных исследований, произведенных в различных лабораториях. В 1905 г. карнозин был выделен помимо либиховского экстракта из вытяжки мышц только что убитого вола (Кримберг в лаборатории Гулевича).

В 1905 г. Kutscher опубликовал новый метод исследования мясного экстракта, с помощью которого ему удалось, как ему казалось, выделить новое основание; он назвал его «игнотином». Однако Гулевич доказал, что открытый Kutscher игнотин идентичен с карнозином. В 1911 г. Jona Themistocle снова подтвердил, что карнозин Гулевича и игнонин Kutscher представляют собой одно и то же вещество. Таким образом обозначение этого основания карнозином стало общепринятым.

Что касается химической структуры карнозина, то исследования продуктов его гидролиза едким баритом показали, что это вещество является своеобразным дипептидом, состоящим из гистидина и β-аланина. В 1914 г. Дитрихом в лаборатории Гулевича было доказано наличие в молекуле карнозина гистидина и β-аланина другим путем: он выделил оба эти вещества при переваривании карнозина эрепсином.

Интересно отметить, что карнозин является первым известным дипептидом, производным гистидина и β-аланина; до открытия карнозина гистидин был известен в организме лишь в свободном состоянии или в составе белковой молекулы; β-аланиновый остаток в молекуле карнозина представляет первый известный случай нахождения среди естественных продуктов β-, а не α-аминокислоты. На основании этих данных карнозин мог быть или гистидил-β-аланином (I) или β-аланил-гистидином (II).

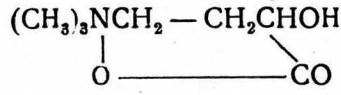


Последнюю формулу Гулевич считал более вероятной. Для решения этого вопроса Гулевич с Смородинцевым начали работать в 1915 г. по синтезу карнозина, но эти исследования пришлось прервать из-за неблагоприятных условий работы во время войны и невозможности получить или самим приготовить необходимые исходные продукты.

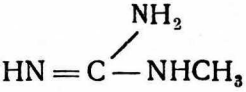
Тем временем Baumann и Ingvaldsen с одной стороны и Barger и Tutin независимо от них осуществили синтез карнозина, показав, что это вещество действительно есть β-аланил-гистидин (форм. II), как предполагал Гулевич.

В 1905 г. Гулевич с Кримбергом выделили из мясного экстракта новое еще неизвестное основание $C_7H_{15}O_3$, которое по химической структуре казалось близким к алкалоидам (группы мускарина). Это основание было названо карнитином. В том же году Kutscher было открыто новое основание $C_7H_{19}O_3$ — новаин, но оказалось, что новаин идентичен с карнитином и что данная им структурная формула неправильна; таким образом название новаин должно было отпасть.

Структура карнитина, представляющего собой бетаин, производный оксимасляной кислоты, была выяснена Кримбергом. Engeland показал, что входящая в молекулу карнитина масляная кислота есть α-изомер. Карнитин, который является представителем класса оксибетаинов, может быть выражен следующей формулой:



В 1905 г. Kutscher и несколько позднее, независимо от него, Гулевич нашли в мясном экстракте еще одно основание м е т и л г у а н и д и н, который уже был известен в химии



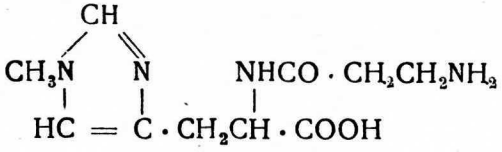
Открытие этих трех оснований в мясном экстракте расширило сведения об азотистых экстрактивных веществах мяса. Последовало большое количество исследований, посвященных изучению этих оснований, преимущественно карнозина.

Вскоре после того вышеуказанные основания были найдены и в свежем мясе рогатого скота. Естественным образом возник вопрос о степени распространения этих веществ в мускулатуре других животных. Эти основания были также найдены в мясе теленка (Скворцов); карнозин был получен из мяса некоторых рыб, крабов, устриц и у дикого кролика (Suzuki, Ioshimura, Iamakawa, Irie); кроме того в мясе лошади, барана, свиньи, человека (Смородинцев), кошки и лягушки (Hunter).

Сначала казалось, что открытый Гулевичем карнозин является постоянной составной частью поперечнополосатой мускулатуры, так как исследования разных органов, тканей и жидкостей животного организма кроме мышц дали отрицательный результат, карнозин не был обнаружен ни в почках (Бебешин), ни в печени (Смородинцев), ни в легких (Капланский), ни в селезенке (Демьяновский), ни в мозгу (Чернов), ни в яичниках и семенниках (Трубицин), ни в плаценте (Синадский), ни в молоке (Толкачевская), ни в крови (Торусев), ни в моче (Гефтер). Карнозин не был также найден ни в этиолированных прорастающих семенах Lupinus luteus (Токарева) ни в дрожжах (Гефтер).

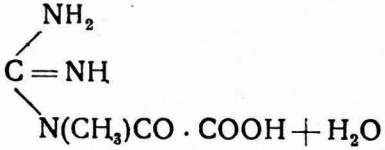
Дальнейшие исследования однако показали, что карнозин не всегда содержится в поперечнополосатой мускулатуре: он отсутствует у некоторых беспозвоночных: Pamiliris sp., Ommastrephes sp. (Синадский), а также у карасей (Таланова) и некоторых других рыб, у раков (Броуде).

Еще недавно утверждалось, что карнозин и карнитин находятся лишь в мышцах млекопитающих, тем более что в 1929 г. Ackermann, Timpe и Poller выделили из мускулатуры гусей новое основание — метилкарнозин, названное ими а н с е р и н о м. Ансерин был найден не только у гусей, но и у ряда других птиц.



Одновременно, но независимо от вышеуказанных авторов, ансерин был найден в мышцах кур Толкачевской в лаборатории Гулевича; несколько позже ансерин был найден у эму Dromaus sp. (Толкачевская), у белогрудой кайры (Сиданский), у индюков, голубей, ворон (Аккерман). Hoppe-Seyler и Linneweh удалось выделить ансерин у рептилий, у крокодила. Между тем карнозин не был обнаружен в мышцах быка. Уже давно известно, что обмен веществ у птиц в отношении мочевой кислоты протекает иначе, чем у млекопитающих. Нахождение ансерина в мышцах птиц при отсутствии карнозина подтверждает это различие. Исследования же Wolff и Wilson показали, что ансерин находится не только у птиц и рептилий, но они нашли его также в мышцах собак, кошек, диких кроликов и белых крыс. Таким образом очевидно, что ансерин содержится также в мышцах млекопитающих.

В 1930 г. Гулевич открыл в экстракте мышц быка новое азотсодержащее основание — оксалилметилгуанидин, названный им к р е а т о н о м.



Что касается гладкой мускулатуры, то исследования, произведенные в лаборатории Гулевича, дали в отношении карнозина отрицательные результаты; он отсутствует в экстрактах мышц матки (Токарева), желудка (Подрабинник), мочевого пузыря (Эйдман).

Благодаря многочисленным исследованиям, произведенным в лаборатории Гулевича для открытия карнозина и карнитина, мало-помалу методика выделения этих веществ подробнее разрабатывалась; она была упрощена и стала более дешевой, так как применявшееся прежде осаждение фосфорновольфрамовой кислотой было заменено сернокислой ртутью (Смородинцев).

Помимо свободного карнозина были выделены и исследованы различные соли его (Гулевич, Амираджиби, Смородинцев, Броуде).

Количественное определение карнозина обычно производилось путем выделения и взвешивания его или его солей. Таким, конечно не вполне точным способом, содержание карнозина в свежих мышцах, содержащих воду, соответствует 0,2—0,37%. Предложенные же калориметрические методы или путем осаждения пикролоновой кислотой (Mautner, Fürt и Hryntskak, Bubanovič, Hünter) недостаточно специфичны для карнозина. По предложению Гулевича Броуде предпринял разработку точного количественного метода исследования карнозина. Этот способ основан на превращении содержащегося в молекуле карнозина остатка β-аланина в гидракриловую кислоту, затем в акриловую кислоту и в последующем определении присоединенного по месту двойной связи количества брома

$$NH_2CH_2CH_2COOH \rightarrow OHCH_2CH_2COOH \rightarrow$$
$$CH_2 = CHCOOH \rightarrow CH_2Br — BrCH \cdot COOH.$$

Ввиду того что карнозин в сравнительно больших количествах вводится с мясом в организм, было интересно проследить те изменения, которым подвергается карнозин в желудочно-кишечном тракте. Исследования Дитриха в лаборатории Гулевича показали, что между тем как пепсин и трипсин не оказывают никакого влияния на карнозин, он расщепляется при действии эрепсина кишечного сока с образованием гистидина и β-аланина. Результаты этих исследований делали желательным изучение влияния кишечной флоры на карнозин. Выяснение влияния бактерий на карнозин представляет не только теоретический интерес, но имеет также и практическое значение, так как возможна была бы интоксикация организма ядовитыми продуктами распада карнозина, образовавшимися в кишечнике: известно, что гистидин, образующийся при расщеплении карнозина, переводится кишечными бактериями в весьма ядовитое основание β-имидазолилэтиламин. Решение этого вопроса имело большое значение также с точки зрения мечниковской теории, которая причину старения и смерти человека ставила в связь с хронической интоксикацией организма образованными в кишечнике токсинами. Исследование этого вопроса было предпринято мной. Оказалось, что тогда как большое количество микроорганизмов из кала здоровых и больных людей расщепляет гистидин, большинство из них оставляет нетронутым карнозин. Из экспериментов, обладавших способностью разрушать карнозин и гистидин, были выделены чистые культуры одного микроба, оказавшегося тождественным с Bac. pyocyaneus.

При воздействии Bac. pyocyaneus на карнозин последний расщепляется, но при этом не образуется токсического β-имидазолилэтила-

мина, а процесс распада идет гораздо дальше до аммиака и летучих жирных кислот.

Независимо от введения карнозина в организм с мясной пищей значительные количества его образуются эндогенно; количество карнозина может составлять в мышечной ткани человека по крайней мере 40—50 г. Естественно возникает вопрос о тех превращениях, которым подвергается карнозин в организме. Для этой цели я исследовала мочу, чтобы выяснить, выделяется ли карнозин в неизменном виде или после его расщепления. Выяснилось, что в моче не содержится карнозина, но было найдено незначительное количество (0,1 г в 40 л мочи) гистидина, который еще раньше был констатирован в моче (Engeland).

Паршин исследовал в лаборатории Гулевича процессы биологического превращения карнозина под влиянием дрожжей и плесневых грибков Oidium lactis. При этих условиях, так же как при воздействии бактерий, карнозин расщепляется очень энергично, повидимому до своих конечных продуктов — амиака и угольной кислоты.

После смерти В. С. Гулевича были опубликованы следующие работы, произведенные под его руководством: Карягина и Таланова исследовали миолизаты на содержание в них карнозина, но его обнаружить не удалось; Карягина изучала влияние перманганата бария в щелочном растворе на карнозин и гистидин — при этом расщепляется имидазольное кольцо и образуются амиак и углекислота.

Исследования Гулевича и его школы об азотистых экстрактивных веществах мышц имеют большое значение для сравнительной биохимии ввиду того, что в мышцах имеется ряд азотистых оснований, которые специфичны именно для этой ткани. Кроме того оказалось, что у различных классов животных имеются столь большие различия в отношении азотистых экстрактивных веществ, какие не встречаются в других органах и тканях.

Для дальнейшего исследования различных вопросов с точки зрения сравнительной биологической химии Гулевича в Всесоюзном институте экспериментальной медицины создан был специальный отдел по сравнительной биохимии, но ему не удалось в ней развернуть своей деятельности, так как непосредственно по открытии этого отдела он тяжело заболел и вскоре умер, но начатые им работы продолжаются его учениками. В Институте экспериментальной медицины в этом направлении производятся дальнейшие исследования.

Исходя из того положения, что в том случае, когда в мышечном экстракте содержится карнозин, обычно нет ансерина или лишь следы его, Паршиным исследовалось мясо собак и кроликов на карнозин, так как известно, что Wolff и Wilson в них находили ансерин; однако карнозина в них не оказалось.

На содержание различных азотистых экстрактивных веществ исследовались эмбрионы (Гефтер, Соловьев, Кирьян, Карташев, Асмолова). Исследовались экстрактивные вещества мамонта. Подробному исследованию подвергается мускулатура сердца (Могилевский), а также влияние мышечных ферментов на карнозин (Паршин). По методике выделения и разведения азотистых экстрактивных веществ путем электродиализа в отделе сравнительной биохимии работал Шершнев, в Москве — Северин. В Москве Капланским исследуются белковые вещества мозга на содержание в них триптофана, тирозина и цистина. Демяновский в Москве занимается химией метаморфоза шелкопряда.

Как видно, вышеприведенные работы Гулевича и его школы значительно подвинули наши знания об экстрактивных веществах мышц

и организма и установили много новых фактов. К сожалению преждевременная смерть Гулевича прервала его деятельность; но то направление, в котором он работал в течение 40 лет, продолжается его многочисленными учениками.

Поступила в редакцию
24 июня 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ackermann, Timpe, Poller, H. S. 183, 1 (1929).—2. Barger u. Tutin, Biochem. Journ. *12*, 402 (1918).—3. Baumann u. Ingvaldsen, Journ. of biol. Chem., 35, 263 (1918).—4. Bebeschin, H. S. 72 (1911).—5. Broude H S. *173*, 1 (1928), *196* 12, (1932); *205* (1932), *217* 56 (1933).—6. Demjanowski, H. S. *132*, 109 (1924).—7. Dietrich, H. S. *92*, 212 (1914).—8. Engeland, Ber. 2457 (1909); H. S. *57*, 49 (1908).—9. Gulewitsch, H. S. *47*, 471 (1905); *50*, 535 (1907); *73*, 434 (1911); *217*, 63 (1933).—10. Gulewitsch Hoppe Seyler's u. Thierfelder Handb. der physiol. und pathol.-chem. Analyse, S. 861 (1924).—11. Gulewitsch und Amiradzibi, Ueber das Carnosin, eine neue organische Base des Fleischextraktes. Ber. d. chem. Ges. *33* (1902—1903); H. S. *30*, 555 (1900).—12. Gulewitsch und Krimberg, H. S. *45*, 326 (1905).—13. Hefter, H. S. 145, 290 (1925).—14. Hoppe-Seyler, Linneweh u. Linneweh, H. S. *184*, 276 (1929).—15. Hunter, Biochem. Journ. *16*, 640 (1921).—16. Jona Themistocle Chem. Zbl. *1*, 1934 (1911).—17. Kaplansky. H. S. *140*, 69 (1924).—18. Krimberg, H. S. *48*, 412 (1906).—19. Kutscher, H. S. *48*, 3 (1906).—20. Liebig, Ueber die Bestandteile der Flussigkeiten des Fleisches, 1847.—21. Parschin, H. S. *219*, 245 (1933).—22. Skworzow, H. S. *68*, 36 (1910).—23. Smorodinzew, H. S. *80*, 218 (1912); *87*, 12 (1913).—24. Suzuki, Journ. Coll. Agric. Tokyo, 5, 1 (1912).—25. Suzuki, Ioshimura, Iamakawa u. Irie, H. S. 62, 1 (1909).—26. Talanowa, H. S., 213, 8 (1932).—27. Tokarewa, H. S. *158*, 28 (1926).—28. Tolkatschewskaja, H. S. *185*, 28 (1929); 223, 57 (1934).—29. Trubizin, H. S. *217*, 93 (1933); *217*, 105 (1933).—30. Wolff u. Wilson, Journ. of biol. Chem. 95.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9—17.VIII.1935

ДВА ФАКТОРА ВРЕМЕНИ В ЭЛЕКТРИЧЕСКОМ РАЗДРАЖЕНИИ НЕРВА

А. В. Гилл (Лондон)

С приложением статьи Д. И. Соландта (Торонто, Канада)

(Университетский Колледж, Отдел физиологии, Лондон)

ВВЕДЕНИЕ

По поводу фактора времени в электрическом раздражении было написано много, в особенности за последние 40 лет. „Характеристика" Уоллера (Waller, 1899), „оптимальный стимул" Люкаса (Lucas, 1906 a, 1906 b), его же „временной показатель раздражения" (1907 a, стр. 325), „хронаксия" Ляпика (Lapicque, 1909), не говоря уже о тех временных параметрах тканей, которые выдвигались многими предшественниками этих авторов, начиная с Дюбуа-Реймонда, а также рядом последующих исследователей,—все это представляет собой попытки количественного определения одной и той же временной характеристики живой возбудимой ткани. Истинная природа этого фактора времени до сих пор достоверно не известна: быть может для полного его определения нам нехватает более глубокого знания физической структуры и свойств биологических мембран. Но в общем несомненно, что этот фактор времени, который рассматривается во всех упомянутых исследованиях, по своей природе представляет собой „константу убывания", подобную тем, которые служат для описания:

1) мономолекулярных химических разложений,
2) превращений радиоактивных веществ,
3) разряда конденсатора через сопротивление

и множества иных, сходных с ними процессов.

Из этого допущения мы и будем исходить.

При прохождении электрического тока через ткань в ней устанавливается некоторое условие, или потенциал V; когда это условие, или потенциал, достигает известного уровня U, система приходит в неустойчивое состояние, наступает „раздражение". О природе этого неустойчивого состояния нам известно очень мало; нет нужды сейчас заниматся спекуляциями по этому поводу. Имеется множество относящихся сюда электрических и механических аналогий вроде например вспышек неоновой лампы при известном напряжении, простого сифона, опорожняющегося на известном уровне, взрыва, наступающего при определенной температуре, бесчисленных химических и физических превращений, критически связанных с определенным давлением, напряжением, электрическим потенциалом, температурой и т. д. Мы можем рассматривать даже количественно „порог" раздражения, не имея точных представлений о его механизме, и мы будем достаточно мудры, чтобы не придавать нашим моделям или нашим теориям излишней определенности; в противном случае они наверняка будут ошибочны.

Это условие, или потенциал V, которое по достижении критической или „пороговой" величины переходит в „раздражение", стремится само по себе к затуханию, если вызвавший его ток прекращается. Мы примем для этого затухания простейший возможный закон: $-\frac{dV}{dt}=\frac{V}{k}$, где k— константа, имеющая размерность времени и представляющая очевидно фактор времени в раздражении.

Необходимо дать какое-нибудь описательное обозначение тому устанавливающемуся при пропускании тока через ткань „условию, или потенциалу", величина которого U производит раздражение. Так как раздражение происходит на катоде и так как рассматриваемое нами условие обладает во многом свойствами электрического потенциала, то мы назовем его „катодным потенциалом". Действительно очень похоже на то (см. Hill, 1935, Harris a. Rosenberg, 1935), что оно и в самом деле представляет собой электролитический потенциал на катоде. В настоящей статье однако такое допущение нами не делается: обсуждаемые здесь свойства возбудимых тканей могут быть достаточно хорошо описаны и без этого. „Катодный потенциал" V должен рассматриваться просто как условие, устанавливающееся на катоде при пропускании через ткань тока; когда V достигает некоторого критического значения, происходит „раздражение"; если в некоторый момент ток прерывается, V начинает сразу убывать по указанному закону с константой времени k.

Было принято думать, что критическое значение V, необходимое для раздражения, является величиной постоянной и независящей от предшествующей истории нерва. Для тех случаев, когда ток длится только очень короткое время, такое положение верно, как это видно из превосходного совпадения теоретически выведенной кривой напряжения—емкости с данными экспериментальных наблюдений (об этом будет сказано ниже). Но если ток длится более продолжительное время, порог повышается; это явствует из хорошо известного факта, что медленно возрастающий ток производит раздражение при более низком пороговом значении по сравнению с быстро возрастающим током. Это изменение порога происходит постепенно, оно протекает с определенной скоростью под влиянием условия, вызываемого в ткани прохождением через нее тока. Следовательно имеется еще второй фактор времени в электрическом раздражении, именно тот, который определяет скорость изменения порога при удержании „катодного потенциала", устанавливающегося протекающим через ткань током.

Мы воспользуемся термином „аккомодация" (Nernst, 1908) для описания факта повышения порога при поддерживании в течение определенного времени „катодного потенциала". И так как известно, что „аккомодация" исчезает сама собой (т. е. порог понижается до исходной величины) вместе с возвращением ткани в состояние покоя после размыкания проходящего через нее тока, то мы примем за временной фактор „аккомодации" соответствующий показатель для процесса, посредством которого порог возвращается к своему начальному уровню по исчезновении катодного потенциала.

Пусть U_0 обозначает порог для V при покое; если V повышается внезапно, то для раздражения необходимо и достаточно, чтобы $V=U_0$. Пусть U обозначает порог для любого момента в ткани, частично или полностью „аккомодированной" к прохождению тока; тогда раздражение наступит, если и к гда $V=U$. Теперь представим себе, что V внезапно уменьшается до нуля; тогда U постепенно возвращается к своему исходному значению U_0, причем мы примем, что это совершается простейшим возможным путем, именно экспоненциально, с константой

времени λ. Здесь λ означает „константу убывания“, совершенно подобно тому, как k является константой „катодного потенциала“. Мы можем написать:

$$-\frac{dU}{dt}=\frac{U-U_0}{\lambda};$$

далее мы увидим, как величина λ может быть измерена. Она оказывается значительно превосходящей величину k; для мякотного нерва она в 10—100 раз больше последней, и при описании электрического раздражения тканей она едва ли имеет меньшее значение, чем k.

Если потребное для раздражения время („utilization time“, „Nutzzeit“, „durée utile“) достаточно коротко, например для мякотного нерва лягушки при 20° меньше, чем 0,5 σ, то имеет значение только константа k. Но при более длительном промежутке времени, например в случаях раздражения линейно или экспоненциально возрастающими токами, или переменными током низкой частоты, вовлекается также λ; поэтому невозможно понять происходящие при этом явления без ясного представления о том, что для описания их требуются две константы времени. Если бы λ всегда находилась в определенном кратном отношении к k, то оба фактора времени сводились бы к одному. Однако мы увидим, что λ может изменяться в широких пределах независимо от k, в результате например изменения концентрации иона $Ca^{\cdot\cdot}$ в тканевых жидкостях; поэтому λ должна рассматриваться как независимая константа. Имеются некоторые основания для того, чтобы отнести процесс аккомодации, скорость которого измеряется величиной $\frac{1}{\lambda}$, к числу тех процессов „адаптации“ в сенсорных концевых органах и в центральной нервной системе, которые играют столь большую роль во всей нервной деятельности. Так или иначе, факты электрического раздражения требуют наличия двух раздельных констант времени, обычно весьма различного порядка величин. При этом каждая из них по существу является „константой убывания“ в силу того факта, что она измеряет время, потребное для того, чтобы условие, созданное током, прошедшим через возбудимую ткань, могло естественным путем возвратиться в состояние покоя по удалении вызвавшей его причины.

A. РАЗВИТИЕ „КАТОДНОГО ПОТЕНЦИАЛА“

Представим себе, что ток I, проходя в возбудимой ткани между неполяризующимися электродами, в течение короткого времени $\delta\Theta$ производит повышение „катодного потенциала“ δV_0. Если $\delta\Theta$ достаточно коротко, то δV_0 не имеет достаточно времени для „спадения“, и константа k не вовлекается. Целым рядом новейших исследований (Scott, 1934, Bugnard a. Hill, 1935; Rosenberg, 1935) установлен тот факт, что при разрядах конденсатора меньше определенной длительности для раздражения требуется только известное количество электричества; это отношение соблюдается чрезвычайно точно, и данные, устанавливающие его, представляются неоспоримыми. По занимающей нас гипотезе раздражение происходит в том случае, если δV_0 достигает данного постоянного уровня „порога“; но для короткого времени $\delta\Theta$ эксперимент показал, что и количество $I\delta\Theta$ также должно быть постоянным, чтобы наступило раздражение. Отсюда мы заключаем, что δV_0 прямо пропорционально $I\delta\Theta$. Однако когда ток I, длящийся от момента Θ до момента $(\Theta+\delta\Theta)$, разомкнут, катодный потенциал начинает „спадать“ с константой времени k; другими сло-

вами, $\delta V = \delta V_0\, e^{-\frac{t-\theta}{k}}$. Полагая $\delta V_0 = bI\delta\Theta$, где b—постоянная[1], мы получаем в конечном итоге:

$$\delta V = bI\delta\theta\, e^{-\frac{t-\theta}{k}} \quad \ldots\ldots\ldots\ldots (1)$$

Это основное уравнение для раздражения. Его нетрудно осмыслить физически. Мгновенный прирост δV катодного потенциала под влиянием тока I бесконечно малой длительности $\delta\theta$ [от θ до $(\theta+\theta\delta)$] пропорционален количеству электричества $I\delta\theta$; когда ток I прерывается, δV начинает спадать с константой времени k. Из уравнения (1) можно вывести путем интегрирования катодный потенциал V для любой формы тока; например если $I = F(\theta)$, где F представляет любую функцию времени, то $V = \int_{\theta=0}^{\theta=t} bF(\theta)e^{-(t-\theta)/k}\, d\theta$,

$$V = be^{-\frac{t}{k}} \int_{\theta=0}^{\theta=t} F(\theta)e^{\frac{\theta}{k}}\, d\theta \quad \ldots\ldots\ldots\ldots (2)$$

Это уравнение обычно поддается интегрированию. Если рассматриваемые промежутки времени достаточно малы (например полезное время для мякотного нерва $<0{,}5\ \sigma$), то раздражение произойдет при $V = U_0$. При более длительном промежутке времени порог возрастает и раздражение происходит только при $V = U$, где U превосходит U_0 на величину, зависимость которой от предыдущих значений V будет сейчас рассмотрена.

В. ВОЗРАСТАНИЕ ПОРОГА

Естественно рассматривать возрастание порога, которое мы называем „аккомодацией", как процесс, по своей природе сходный с самим раздражением, но протекающий более медленно. Если где-либо в смеси водорода и кислорода температура внезапно повышается за пределы критической величины, то происходит взрыв; но если температура повышается медленно, то газы могут соединяться постепенно, вплоть до полного исчерпания их запаса (Hill, 1910, p. 208). Если ударить по стержню, приготовленному из вара, он может сломаться; но если его постепенно сдавливать, он перетечет в новую форму. Любая система, которая реагирует взрывом возбуждения на быстро устанавливающийся достаточный по величине катодный потенциал, может „поддаться", приспособиться постепенно к новому равновесию, если возрастание катодного потенциала происходит медленно. Мы примем, что изменение порога обусловливается самим катодным потенциалом и что оно пропорционально последнему.

Пусть катодный потенциал V, длящийся бесконечно малое время $\delta\theta$ [от θ до $(\theta+\delta\theta)$], производит мгновенное возрастание δU порога U и пусть $\delta U = \beta V\delta\theta$. Если теперь катодный потенциал удалить, то изменение порога станет убывать с константой времени λ. Таким образом подобно уравнению (1) мы можем написать:

$$\delta U = \beta V\delta\theta . e^{-\frac{t-\theta}{\lambda}} \quad \ldots\ldots\ldots\ldots (3)$$

Это уравнение является основным для исследования „аккомодации": оно устанавливает, что мгновенное возрастание порога δU пропор-

[1] Если бы величина V представляла собой электрический потенциал, то $\frac{1}{b}$ имела бы размерность емкости.

ционально катодному потенциалу V и тому (короткому) промежутку времени, в течение которого последний удерживается; оно устанавливает далее, что по исчезновении катодного потенциала прирост порога убывает по экспоненциальной кривой, с константой времени λ. Изменение порога может быть выведено путем интегрирования из уравнения (3) для любой формы катодного потенциала, удерживаемого на любое время. Например если $V=\varphi(\theta)$, где φ — любая функция времени,

$$U-U_o=\int_{\theta=o}^{\theta=t}\beta\varphi(\theta)e^{-\frac{t-\theta}{\lambda}}d\theta$$

$$-e^{-\frac{t}{\lambda}}\int_{\theta=o}^{\theta=t}\varphi(\theta)e^{\frac{\theta}{\lambda}}d\theta \quad \ldots\ldots\ldots\ldots (4)$$

Это уравнение также обычно поддается интегрированию.

Для постоянного тока, поддерживаемого в течение долгого времени, V становится постоянным. Если в уравнении (4) $\varphi(\theta)$ постоянно и равно например V_1, то

$$U-U_o=\beta\lambda V_1\left(1-e^{-\frac{t}{\lambda}}\right)$$

Конечное значение $(U-U_o)=\beta\lambda V_1$. В дальнейшем изложении мы будем рассматривать только тот случай, который мы назовем „нормальной" аккомодацией, когда во вполне аккомодированном к данному току состоянии порог (т. е. потребный для раздражения избыточный ток, или избыточный катодный потенциал) остается таким же, как и в исходном состоянии покоя. Избыточный катодный потенциал, потребный для раздражения, равен $(U-V_1)$; начальный катодный потенциал для раздражения равен U_o; если $(U-V_1)=U_o$, то $(U-U_o)=V_1$, и таким образом согласно вышеприведенному соотношению $\beta\lambda$ должно равняться 1. Следовательно в уравнении (4) мы полагаем $\beta=\frac{1}{\lambda}$. В действительности „нормальная" аккомодация не является обычным положением вещей; чаще имеет место хорошо известное понижение порога у катода, связанное с именем Пфлюгера. Однако учет этого факта привел бы к невозможному усложнению уравнений, и так как в некоторых условиях (например при температуре нерва лягушки около 4°) электрический ток мало влияет на возбудимость, то мы будем рассматривать только случай „нормальной" аккомодации и примем, что $\beta=\frac{1}{\lambda}$. Тогда уравнение (4) принимает такой вид:

$$U-U_o=\frac{1}{\lambda}e^{-\frac{t}{\lambda}}\int_{\theta=o}^{\theta=t}\varphi(\theta)e^{\frac{\theta}{\lambda}}d\theta \quad \ldots\ldots\ldots (4a)$$

С. ОБЩАЯ ПРОБЛЕМА

Пусть через возбудимую ткань проходит ток $I=F(\theta)$, где F — любая функция времени. Катодный потенциал V для любого момента может быть выведен из уравнения (2). Возбуждение наступит, когда V достигнет порогового значения U. Выражая V как функцию времени, мы можем вывести U из уравнения (4а); тогда для того чтобы

наступило возбуждение, V должно стать равным или превысить U. Однако для критического или порогового раздражения, т. е. для того чтобы ткань или некоторые ее элементы могли как раз только возбудиться (это тот случай, с которым теории раздражения всегда приходится иметь дело), не только V должно равняться U, но и $\frac{dV}{dt}=\frac{dU}{dt}$. Кривая V в действительности должна соприкасаться с кривой U. По пересечении последней стимул становится надпороговым и бесполезно сильным. Таким образом для критического раздражения $V=U$, т. е.:

$$be^{-\frac{t}{k}}\int_{\Theta=o}^{\Theta=t}F(\Theta)e^{\frac{\Theta}{k}}d\Theta=U_o+\frac{1}{\lambda}e^{-\frac{t}{\lambda}}\int_{\Theta=o}^{\Theta=t}\varphi(\Theta)e^{\frac{\Theta}{\lambda}}d\Theta, \quad . . . \quad (5),$$

где $F(\Theta)$ — есть раздражающий ток I, а $\varphi(\Theta)$ — катодный потенциал V, и кроме того $\frac{dV}{dt}=\frac{dU}{dt}$, т. е., диференцируя: $-\frac{V}{k}+bI=-\frac{U-U_o}{\lambda}+\frac{V}{\lambda}$, или, так как в этих условиях $V=U$, то

$$\frac{V}{k}=bI-\frac{U_o}{\lambda} \quad . . . . . \quad (6)$$

Уравнения (5) и (6) выражают общие условия для порогового раздражения. Разберем теперь некоторые частные случаи.

D. ПОСТОЯННЫЙ ТОК

Здесь уравнение (2) дает

$$V=bIk\left(1-e^{-t/k}\right) \quad . . . . . \quad (7)$$

Пренебрегая аккомодацией и полагая длительность I как раз достаточной для того, чтобы V достигло порогового значения U_o, мы находим

$$I=\frac{U_o/bk}{1-e^{-t/k}},$$

или

$$\frac{I}{I_o}=\frac{1}{1-e^{-t/k}} \quad . . . . . \quad (8),$$

где I_o — порог для постоянного тока большой длительности. Таково уравнение кривой силы — продолжительности для пульсаций постоянного тока. Оно уже неоднократно предлагалось (например Lapicque, 1926, pp. 163, 201; Hill, 1932, p. 61), но было забраковано на том основании, что не отвечало экспериментальным фактам. Однако аналогичное уравнение для разрядов конденсатора настолько точно соответствует фактическим данным, полученным на мякотном нерве лягушки, что представляется в высшей степени маловероятным, чтобы уравнение для постоянного тока не соответствовало эксперименту, если только последний выполнен правильно. Очень трудно осуществить короткие пульсации постоянного тока точно известной длительности; однако по крайней мере некоторые эксперименты (Rushton, 1932; см. Hill, 1932, p. 61) удовлетворительно согласуются с уравнением.

При более длительных промежутках времени возникает возможность искажения кривой вследствие вмешательства аккомодации. Уравнение (4а), приложенное к этому случаю, приводит к такому результату:

$$U = U_o + bIk\left[1 + \frac{\frac{e^{-t/k}}{\lambda/k-1} - \frac{e^{-t/\lambda}}{1-k/\lambda}}{}\right] \quad \ldots\ldots\ldots \quad (9)$$

Полагая в уравнениях (7) и (9) для порогового раздражения $U = V$ и $\frac{dU}{dt} = \frac{dV}{dt}$ и упрощая, мы находим, что порог постоянного тока вследствие аккомодации слегка возрастает, именно в отношении $(\lambda/k)^{\frac{1}{\lambda/k-1}}$. Обычное значение λ/k составляет, как будет видно ниже, около 100, а $(100)^{\frac{1}{99}} = 1{,}05$ (приближенно); 5% прирост „реобазы" едва ли отразится на форме кривой. Очень низкое значение λ/k для нерва лягушки, соответствующее крайне быстрой аккомодации, будет равно 20, а $(20)^{\frac{1}{19}} = 1{,}17$ (приближенно); 17% прирост реобазы — величина значительная, но не подавляющая. Мы видим следовательно, что даже быстрая аккомодация не может серьезно влиять на форму кривой силы — продолжительности для пульсаций постоянного тока. Полное уравнение кривой силы — продолжительности, учитывающее аккомодацию, таково:

$$\frac{I}{I_o} = \frac{1-k/\lambda}{e^{-t/\lambda} - e^{-t/k}} \quad \ldots\ldots\ldots\ldots \quad (10)$$

Наблюдаемая реобаза равна $I_o \cdot (\lambda/k)^{\frac{1}{\lambda/k-1}}$. Это уравнение обращается в (8), когда $\lambda = \infty$, т. е. когда аккомодация не принимается в расчет.

Сила S мгновенного стимула (например очень короткого разряда конденсатора), потребная для возбуждения в каждый отдельный момент, зависит от той величины, на которую порог в этот момент превышает существующий катодный потенциал; минимальный эфективный стимул S фактически пропорционален $(U-V)$. Но из уравнений (7) и (9) следует:

$$U - V = U_o - \frac{bI}{I - k/\lambda}\left[e^{-t/\lambda} - e^{-t/k}\right] \quad \ldots\ldots\ldots \quad (11)$$

Таким образом во время прохождения постоянного тока минимальный потребный для раздражения стимул S вначале понижается, а затем вновь возрастает до постоянного уровня, следуя двойной экспоненциальной кривой. Начальное понижение происходит вследствие быстрого развития катодного потенциала до аккомодации; последующее увеличение — вследствие аккомодации, наступающей после того, как катодный потенциал уже почти достиг максимума. Недавние опыты Соландта (D. Y. Solandt) подтверждают общую форму уравнения (11); в некоторой степени такое подтверждение дали и опыты Рэштона (Rushton, 1932). Но обнаруженная Рэштоном не-

устойчивость не наблюдалась Соландтом и не находит объяснения в настоящей теории.

E. РАЗРЯДЫ КОНДЕНСАТОРА

Когда конденсатор емкости C, первоначально заряженный до потенциала E, разряжается через сопротивление R, ток I к моменту Θ равен $I=\frac{Ee^{-\Theta/RC}}{R}$. Вставив это в уравнение (2), мы получаем:

$$V=\frac{bEk/R}{1-k/RC}\left[e^{-t/RC}-e^{-t/k}\right].$$

V возрастает до максимума и опять уменьшается; максимум соответствует времени $t_m/RC=[log_e\ RC/k]/(RC/k-1)$; t_m — полезное время. Для порогового раздражения (если пренебречь аккомодацией) максимальное значение V должно равняться U_0. Обозначим через E_0 — потенциал реобазы, т. е. потенциал очень большой емкости, который вызывает минимальное возбуждение. Тогда $U_0=bkE_0/R$, и можно показать, что условие для порогового раздражения выражается так:

$$E=E_0\left(RC/k\right)^{\frac{1}{RC/k-1}} \quad \ldots\ldots (12)$$

Таково уравнение кривой, „силы — продолжительности“ для раздражения разрядами конденсатора, где силой служит потенциал S, а продолжительностью — константа времени RC разряда конденсатора.

Уравнение (12) было предложено ранее Рэштоном (1931, p. 272) и Блэром (Blair, 1932). Оно с большой точностью соответствует фактическим данным, как это показали новейшие эксперименты, выполненные в нашей лаборатории (ср. Hill, 1935). Применявшийся при этом метод состоял в регистрации электрического ответа самого нерва, а не мышечных сокращений. Электродами служили неполяризующиеся каломельные полуэлементы, раздражение производилось с помощью редких повторяющихся стимулов (Hill, 1934; Scott, 1934), показателем константного возбуждения являлись отсчеты полумаксимального электрического ответа нерва. Среднее уклонение наблюденных точек от теоретической кривой в большом числе опытов составляло только 2% от E. Среднее значение k для нерва лягушки равно ок. 300 μ сек. ($=0{,}3\sigma$) при 18° и около 900 μ сек. при 4°.

Для пульсаций постоянного тока по уравнению (8) длительность при двойной реобазе („временной показатель возбуждения“ Люкаса, „хронаксия“ Ляпика) должна составлять 0,693 k; для разрядов конденсатора по уравнению (12) значение RC при двойной реобазе должно составлять $2k$. Отношение обеих величин равно $0{,}693/2=0{,}347$. Ляпик (1926, p. 324) проделал много тщательных экспериментальных определений этого отношения с целью найти „хронаксию“ с помощью разрядов конденсатора. Полученное им среднее значение 0,37 близко подходит к выведенному теоретическим путем 0,347 (ср. Eichler, 1932, 1933; Blair, 1932).

Влияние „аккомодации“ на кривую напряжения — емкости ($E-RC$) мало и не представляет особого интереса. К тому же оно требует больших математических расчетов, поэтому остается здесь без рассмотрения.

F. ПЕРЕМЕННЫЙ ТОК

Подставим $I\sin(2\pi n\Theta+\varepsilon)$ для тока в уравнение (2); тогда катодный потенциал выразится так:

$$V=\frac{bkI}{\sqrt{1+4\pi^2k^2n^2}}\left\{\sin(2\pi nt+\varepsilon-\alpha)-e^{-t/k}\sin(\varepsilon-\alpha)\right\}\ldots\ldots(13),$$

где $\operatorname{tg}\alpha=2\pi nk$.

Экспоненциальный член быстро иссякает; например если $k=0{,}3\sigma$, то $e^{-t/k}$ через 1σ практически равно нулю. Вследствие рефрактерного периода за это время возможен лишь один эфективный стимул. Если $\varepsilon=0$, т. е. если ток начинается точно от нуля, то второй член вначале может быть довольно большим, и при высокой частоте ранний максимум может вдвое превосходить последующие устойчивые максимумы. В соответствии с этим нервно-мышечный препарат при испытании переменным током часто дает одиночное подергивание и дальше не отвечает более; так как этот эфект зависит от фазы ε, на которую приходится начало тока, то он непостоянен и не может быть использован как надежный показатель раздражения; для этой цели необходим стойкий тетанический ответ.

Чтобы произошло раздражение, V должно равняться U_0. Если пренебречь экспоненциальным членом, то максимальное значение V равно $bkI/\sqrt{1+4\pi^2k^2n^2}$. Отсюда, пренебрегая аккомодацией, получаем такое соотношение между интенсивностью и частотой:

$$I/I_0=\sqrt{1+4\pi^2k^2n^2}\ldots\ldots\ldots\ldots(14),$$

где I_0 — порог при очень низкой частоте, или — практически — порог для постоянного тока. Подобное уравнение было дано и Блэром (1932, p. 747). Его можно считать пригодным в тех пределах, где аккомодация не имеет значения; при обыкновенной температуре это будет в области частот примерно ниже 400 циклов в секунду.

Чтобы учесть аккомодацию, мы должны воспользоваться уравнением (4). Если пренебречь начальным экспоненциальным пределом в уравнении (13), то $V=bkI\sin(2\pi n\Theta+\varepsilon-\alpha)/\sqrt{1+4\pi^2k^2n^2}$. Тогда уравнение (4) после интегрирования получает такой вид:

$$U=U_0+\frac{bkI}{\sqrt{(1+4\pi^2k^2n^2)\ (1+4\pi^2\lambda^2n^2)}}\sin(2\pi nt+\varepsilon-\alpha-\psi),$$

где $\operatorname{tg}\psi=2\pi n\lambda$. Здесь мы принебрегли другим экспоненциальным членом, сходным с рассмотренным выше: нас интересовало только стойкое условие, а не разбор первого цикла. Далее для порогового раздражения $U=V$ и $\frac{dU}{dt}=\frac{dV}{dt}$. Последнее после диференцирования и упрощения дает $\operatorname{tg}(2\pi nt+\varepsilon-\alpha)=2\pi n\lambda=\operatorname{tg}\psi$. Следовательно, раздражение происходит при условии, что $U=U_0$ и что $(2\pi nt+\varepsilon)=\operatorname{arc\,tg}2\pi nk+\operatorname{arc\,tg}2\pi n\lambda$. Первое дает при подстановке:

$$\frac{bkI}{\sqrt{1+4\pi^2k^2n^2}}\times\frac{2\pi n\lambda}{\sqrt{1+4\pi^2\lambda^2n^2}}=V_0=bkI_0$$

Отсюда

$$I/I_0=\sqrt{(1+4\pi^2k^2n^2)\left(1+\frac{1}{4\pi^2\lambda^2n^2}\right)}\ldots\ldots(15)$$

Это — общее уравнение для соотношения между интенсивностью и частотой при пороговом раздражении. Оно полностью учитывает оба фактора — k и n — и применимо ко всем частотам.

Уравнение (15) обладает рядом важных признаков.

1. Оно показывает, что имеется оптимальная частота n_0, при которой возбуждение достигается минимальным током; это происходит при $n_0^2=\frac{1}{4\pi^2k\lambda}$; при этой частоте $I/I_0=(1+k/\lambda)$.

2. При низких частотах I/I_0 становится очень большим; действительно, вследствие аккомодации получить раздражение очень трудно.

3. При высоких частотах I/I_0 становится равным $2\pi kn$ и порог пропорционален частоте, а не квадратному корню из нее, как того требует теория Нернста (1908).

Существование оптимальной частоты было обнаружено Люллисом (Lullies, 1929), Ахелисом (Achelis, 1930), Ренквистом и Кохом (Renquist a. Koch, 1930). Оно было полностью подтверждено нашими экспериментами, в которых применялись неполяризующиеся (каломельные) электроды и специальные приспособления для получения чистой синусоидной волны как при низких, так и при высоких частотах. Из уравнения $n_0^2 = \frac{1}{4\pi k\lambda}$ можно определить λ, если известны n_0 и k. Оно почти совпадает с величиной, найденной в экспериментах с медленно усиливающимися токами, как будет описано ниже и в приложении. При низких температурах оптимальная частота уменьшается вследствие возрастания k и λ.

Другие свойства рассматриваемого нами отношения также подтвердились в экспериментах, выполненных по тому же методу. На высоких частотах, вплоть до 10 000 в секунду, при частом волнообразном раздражении и с применением в качестве индикатора устойчивого раздражения постоянной доли максимального электрического ответа была установлена прямая пропорциональность между I и n. Если принять за I_0 минимальное значение I [на самом деле $I_{min} = I_0 (1 + k/\lambda)$, но k/λ обычно составляет величину порядка 0,01], то можно вычислить величину k из соотношения $I/I_0 = 2\pi kn$, которое справедливо в области высоких частот; найденное таким путем число близко совпадает с установленным из кривой силы — продолжительности.

При 18° обычное значение оптимальной частоты составляет 50—70 в секунду; как курьез можно отметить, что эта частота примерно совпадает с периодом тока электрической сети. При $k = 300\ \mu$ сек. это соответствует $\lambda = 34 - 17\sigma$. При 4° оптимальная частота равняется около 20 в секунду. При $k = 900\ \mu$ сек. это соответствует $\lambda = 70\sigma$.

Наклон кривой $I/I_0 — n$ тем сильнее, чем меньше величина k, т. е. чем медленнее ткань. При 10 000 циклах в секунду отношение I/I_0 будет иметь следующие значения для различных значений k:

$k =$	$3 \cdot 10^{-4}$	10^{-3}	$3 \cdot 10^{-3}$
$I/I_0 =$	19	63	188

В первом столбце величина k соответствует мякотному нерву лягушки при 18°; во втором — тому же объекту при 3°; в третьем — безмякотному нерву сепии при 18° (Bugnard a. Hill, 1935b). Таким образом совершенно независимо от наступления при высокочастотном раздражении длительно удерживающейся рефрактерности (Bugnard a. Hill, 1935a) мы видим, в какой огромной степени при высоких частотах должен быть усилен ток для порогового возбуждения, особенно в медленно реагирующих тканях. Можно подсчитать, что даже в быстро реагирующем нерве лягушки пороговое раздражение при частоте 10^5 циклов в секунду будет вызывать повышение температуры на $^1/_4$° в секунду, а раздражение при 10^6 циклов в секунду — на 25° в секунду. Трудно допустить, чтобы утверждение Ашера (Asher, 1923) о получении им гладких тетанусов на нервно-мышечном препарате лягушки при 300 000 циклах в секунду, не было основано на какой-нибудь ошибке.

L. ЛИНЕЙНО ВОЗРАСТАЮЩИЕ ТОКИ

Кейт Люкас (1907*b*, 1908) пользовался механическим приспособлением для осуществления равномерного нарастания тока до известной величины, на которой он потом удерживался без изменения; при этом Люкас обнаружил существование минимального градиента тока $\frac{1}{I_0} \cdot \frac{dI}{dt}$. Для седалищного нерва жабы величина последнего при 10—11,5° составляла около 46, для седалищного нерва лягушки при той же температуре — около 63, для портняжной мышцы жабы при

12—15,5° — около 4,4. Он установил, что „аккомодация" наступала очень медленно, если мышца находилась в растворе, лишенном ионов $Ca^{\cdot\cdot}$, и что она ускорялась при прибавлении $Ca^{\cdot\cdot}$. Более полно влияние $Ca^{\cdot\cdot}$ на „аккомодацию" мышцы было изучено Каном (Kahn, 1911).

Полагая в уравнении (2) $I = \mu\theta$, мы находим:

$$V = \mu bk\left\{t - k\left(1 - e^{-t/k}\right)\right\} \quad \ldots\ldots\ldots \quad (16)$$

Подставляя это выражение в уравнение (4), получаем

$$U = U_o + \mu bk\left\{t - (\lambda + k) + \frac{\lambda^2}{\lambda - k}e^{-t/\lambda} - \frac{k^2}{\lambda - k}e^{-t/k}\right\} \ldots\ldots \quad (17)$$

Для порогового раздражения $V = U$ и $\frac{dV}{dt} = \frac{dU}{dt}$ [см. выше уравнения (5) и (6)]. Отсюда мы можем вычислить, что пороговый линейно возрастающий ток производит раздражение только в том случае, когда t сравнительно велико, и что скорость его возрастания μ дается выражением $\mu = V_o/\lambda bk$. Полагая $U_o = bkI_o$, где I_o — порог для постоянного тока, мы имеем:

$$\mu/I_o = \frac{1}{I_o}\cdot\frac{dI}{dt} = \frac{1}{\lambda} \quad \ldots\ldots\ldots\ldots \quad (18)$$

Минимальный градиент тока Люкаса составляет $1/\lambda$, так что можно прямо подсчитать λ по данным Люкаса; для седалищного нерва жабы при 10—11,5° она равнялась $^1/_{46}$ сек. $= 22\sigma$, для седалищного нерва лягушки — $^1/_{63}$ сек. $= 16\sigma$. Принимая во внимание температуру, эти величины следует признать слишком низкими, но это вероятно зависело от того, что Люкас пользовался раствором Рингера с высоким содержанием иона $Ca^{\cdot\cdot}$ (0,024% $CaCl_2$) (см. приложение).

Эксперименты с линейно возрастающими токами даются с трудом, и в следующей главе будет показано, что совершенно те же результаты могут дать и опыты с применением экспоненциально возрастающих токов, получить которые можно просто и точно.

Н. ЭКСПОНЕНЦИАЛЬНО ВОЗРАСТАЮЩИЕ ТОКИ

Обзор старой литературы по вопросу о действии медленно возрастающих токов был дан Люкасом (1907b) и Ляпиком (1926). Для получения возрастающих экспоненциально токов вида $I = I_1\left(1 - e^{-t/a}\right)$ можно пользоваться двумя методами: 1) конденсатором с сопротивлениями (Lapicque, 1925, p. 135) и 2) индукцией (Gildemeister, 1913, и др.). Первый способ проще; выполненные при помощи его эксперименты рассматриваются Соландтом в приложении. Он допускает очень широкие пределы применения и при условии наличия хороших неполяризующихся электродов (каломельные полуэлементы) приводит к очень точным результатам.

Заменяя в уравнении (2) I через $I_1\left(1 - e^{-t/a}\right)$, мы получаем

$$V = bkI_1\left\{1 - \frac{e^{-t/k}}{1 - a/k} - \frac{e^{-t/a}}{1 - k/a}\right\} \quad \ldots\ldots\ldots\ldots \quad (19)$$

Подставляя это выражение в уравнение (4), находим:

$$U = U_o + bkI_1\left\{1 - \frac{e^{-t/k}}{(1 - \lambda/k)(1 - a/k)} - \frac{e^{-t/a}}{(1 - \lambda/a)(1 - k/a)} - \right.$$
$$\left. - \frac{e^{-t/\lambda}}{(1 - k/\lambda)(1 - a/\lambda)}\right\} \quad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots \quad (20)$$

Экспериментальным путем было установлено, что λ настолько велико по сравнению k и что следовательно a (с целью определения λ) также должно быть настолько больше k, что величиной k можно пренебречь для всех интересующих нас времен.

Тогда уравнения (19) и (20) принимают такой вид:

$$V=bkI_1\left\{1-e^{-t/a}\right\} \quad \ldots\ldots\ldots\ldots \quad (19a)$$

$$U=U_0+bkI_1\left\{1-\frac{e^{-t/a}}{1-\lambda/a}-\frac{e^{-t/\lambda}}{1-a/\lambda}\right\} \quad \ldots\ldots\ldots \quad (20a)$$

Для порогового возбуждения мы полагаем $V=U$ и $\frac{dV}{dt}=\frac{dU}{dt}$

Отсюда после упрощения получаем:

$$t/a=\left\{\log_e a/\lambda\right\}:\left\{a/\lambda-1\right\} \quad \ldots\ldots\ldots\ldots \quad (21)$$

Это позволяет нам вычислить полезное время для экспоненциально возрастающего тока—проблема, часто служившая предметом исследования (например Lapicque, 1926, p. 137; Suzuki, 1932). Подставляя это значение t в уравнение $V=U$, упрощая, полагая $U_0=bkI_0$ и опуская показатель в I_1, мы наконец получаем:

$$I/I_0=(a/\lambda)^{\frac{a\lambda}{a/\lambda-1}} \quad \ldots\ldots\ldots\ldots \quad (22)$$

Здесь I—конечная величина приложенного тока, a—константа времени его нарастания, I_0—порог постоянного тока. При выводе этого уравнения мы приняли, что a и λ велики по сравнению с k; поэтому при пользовании им мы должны избегать малых значений a. Следующие числа позволяют представить графически уравнение (22):

a/λ	0,5	1	2	3	4	5	7	10	14	20
I/I_0	2	2,72	4	5,2	6,35	7,47	9,7	12,9	17,1	23,4

Отношение между I/I_0 и a/λ является почти линейным в тех пределах, в которых оно может практически применяться. Это было подтверждено экспериментально (см. приложение). Конечный наклон кривой отношения I/I_0 к a/λ, вычисленный из уравнения (22), составляет точно единицу; это значит, что если мы вычертим отношение I/I_0 к a (в секундах), то наклон линии будет составлять $1/\lambda$. Это укрепило основу для экспериментального определения λ, описанного Соландтом в приложении.

Этот результат совершенно аналогичен выводу, сделанному для линейно возрастающих токов Люкаса. Мы нашли, что для них минимальный градиент тока равен $1/\lambda$. Результаты опытов с экспоненциально возрастающими токами подтверждают как качественно, так и количественно результаты, полученные Люкасом с линейно возрастающими токами; а гораздо большая простота и точность при работе с первыми с избытком компенсируют несколько большую сложность их истолкования.

На протяжении фазы нарастания экспоненциального тока возбудимость (по отношению к короткому стимулу) вначале возрастает, затем вновь понижается; это может быть легко установлено путем приложения быстрого разряда конденсатора в отдельные моменты

после замыкания тока. Для любого времени, если только оно настолько велико, что $e^{-t/k}$ практически обращается в ноль (например через 1 σ для нерва лягушки при комнатной температуре), принимая также, что k/a и k/λ ничтожно малы, мы находим путем вычитания уравнения (19a) из уравнения (20a):

$$U-V=U_0-\frac{bk\Pi\lambda}{a-\lambda}\left\{e^{-t/a}-e^{-t/\lambda}\right\} \quad \ldots\ldots\ldots\ldots (23)$$

Сила S необходимого для раздражения (короткого) стимула в любой момент пропорциональна $U-V$; мы видим, что S, начиная от U_0, постепенно спадает до минимального значения, зависящего от I, a и λ, а затем постепенно возрастает до постоянного уровня. Дальнейшее изучение изменений возбудимости во время прохождения тока, в частности под влиянием ионных и других физико-химических воздействий, может привести к более глубокому знанию физической природы процесса аккомодации. Ту же методику можно применить и к случаю медленных разрядов конденсатора.

I. ДИСКУССИЯ

Высказанное выше положение о двух факторах времени в электрическом раздражении является простейшей возможной гипотезой; оно оказалось в некоторых отношениях недостаточным. Мы не делали никаких предположений относительно природы первичного процесса с константой времени k, но только приняли, что он пропорционален пропускаемому через ткань току и убывает по экспоненциальной кривой, когда ток прекращается. Константа k зависит от температуры, от расстояния между электродами (неопубликованные опыты Букерта (Bouckaert) и Катца (Katz) и от разных других факторов. Можно считать, что опыты Гарриса и Розенберга (Harris a. Rosenberg, 1935) окончательно установили связь этого первичного процесса с развитием электротонического потенциала на катоде (Bogue a. Rosenberg, 1934; Hill, 1935; Schmitz a. Schaefer, 1933). О природе той „неустойчивости", которая переходит в „возбуждение", когда „катодный потенциал" достигает критической величины, нам известно очень мало; выяснение этого вопроса лежит на пути дальнейшего исследования биологических мембран, особенно в связи с действием электролитов, или же развития опытов Рэштона (1932), если они подтвердятся.

Что касается процесса „аккомодации", характеризующегося константой времени λ, то очевидно мы имеем здесь дело с основным свойством возбудимой ткани в отношении к прохождению через нее электрического тока. Тот факт, что совершенно такой же процесс был установлен и в нерве с расщепленной оболочкой (Solandt) и в безмякотном нерве (хотя с совершенно иным значением константы времени), доказывает, что этот процесс не является артефактом. В нашей трактовке его мы основывались на допущениях, связанных с линейными дифференциальными уравнениями, которыми по нашему представлению управляется вся система; в противном случае мы не смогли бы получить удовлетворительных и простых решений. То обстоятельство, что наши выводы с успехом простираются на все случаи электрического раздражения (постоянный, переменный, линейно и экспоненциально возрастающие токи), указывает на то, что в первом приближении эти допущения правомерны Но для более тесного приближения они нуждаются в коррективах. В частности допущение „нормальной" аккомодации как правило является ошибочным, так

как обычно ткань становится более возбудимой на катоде и менее возбудимой на аноде, что нами совершенно не принималось в расчет.

Несмотря однако на неполноту развитой здесь трактовки, польза ее заключается в том, что 1) она позволяет нам охватить большинство фактов в первом приближении, 2) она опирается на двойственность временного фактора в электрическом раздражении. Ведь много было затрачено усилий на попытки обойтись с теориями раздражения, включающими только один фактор времени (ср. Blair, 1932, 1935), и все же не было возможности согласовать их с фактами (ср. Rushton, 1934, p. 483).

О физической природе процесса аккомодации нам мало что известно. Автор настоящей статьи спекулировал по этому вопросу 25 лет назад (Hill, 1910, p. 203 и др.); с того времени спекулировали и другие. Дальнейшее выяснение проблемы вероятно потребует лучшего знакомства с биологическими мембранами (ср. Rushton, 1935)). Значительный эффект, оказываемый ионами $Ca^{\cdot\cdot}$ в смысле понижения λ (см. приложение), дает нам средство для подхода к проблеме с физико-химической стороны. Нам нехватает некоторого показателя изменений участвующих мембран, отличного от возбуждения; в настоящее время единственным источником наших знаний является наличие распространяющегося импульса.

Раздражение при размыкании постоянного тока

Много усилий затрачивалось временами на попытки объяснить раздражение, происходящее при размыкании постоянного тока. Нельзя утверждать как общее правило (хотя см. Chweitzer, 1935), что это является неизбежным следствием явления аккомодации. На рис. 1 по

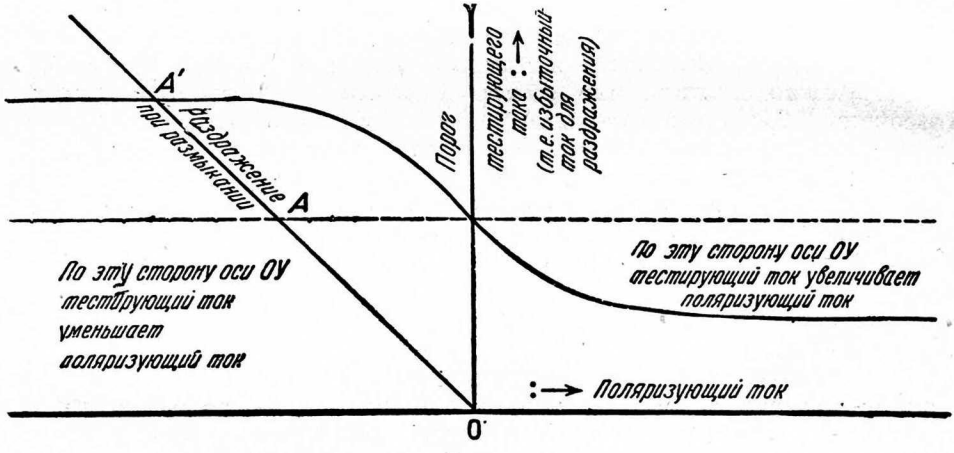


Рис. 1

абсциссе отложена сила поляризующего тока, положительного или отрицательного. Ордината представляет порог раздражения избыточным постоянным током. „Нормальная" аккомодация могла бы уместиться по пунктирной линии. Но обычному положению вещей ближе соответствует сплошная линия. Влево от вертикальной оси положительный „тестирующий ток" уменьшает отрицательный „ток поляризации". Направление линии OAA' составляет 45°. Там, где она касается кривой, приложение тестирующего тока редуцирует ток поляризации вплоть до ноля и мы имеем раздражение при размыкании.

Размыкательное раздражение могло бы не произойти только в том случае, если бы линия OAA' нигде бы не встретилась с кри-

вой аккомодации ткани. В безмякотном нерве иногда это и имеет место, но в мякотном нерве форма кривой такова, что линия ОАА всегда встречается с последней, и таким образом размыкательное раздражение всегда может наступить. Мы видим следовательно, что раздражение при размыкании тока не представляет собой изолированный феномен, объяснимый сам по себе, но что оно является просто специальным случаем общего свойства тканей, описанного под названием аккомодации (см. Hill, 1910, p. 222).

ЛИТЕРАТУРА

1. Achelis, J. D. (1930), Pflügers Arch. *22*, 217.—2. Asher, L. (1923), Skand. Arch. 43. 6.—3. Blair, H. A. (1932), J. gen. Physiol. *15*, 731; *16*, 178.—4. Blair, H. A. (1935), Amer. J. Physiol. 111, 515.—5. Bogue, J. Y. and Rosenberg, H. (1934), J. Physiol. *82*, 353.—6. Bugnard, L. and Hill, A. V. (1935a) ibid. *83*, 383, 394, 416.—7. Bugnard, L. and Hill, A. V. (1935b), ibid. *83*, 425.—8. hweitzer, A (1935) Arch. intern. Physiol. *40*, 398.—9. Eichler, W. (1932, 1933), Z. Biol. *92*, 331; *94*, 177.—10. Gildemeister M. (1913), ibid. *62*, 358.—11. Harris, D. T. and Rosenberg, H. (1935), J. Physiol. *84*, 11P.—12. Hill, A. V. (1910) ibid. *40*, 190.—13. Hill A. V. (1932), Chemical Wave Transmission in Nerve. Cambridge, University Press.—14. Hill, A. V. (19 4), J. Physiol. *82*, 423.—15. Hill, A. V. (1935), J. Physiol. *83*, 30P.—16. Kann, E. (1911), Pflügers Arch. *143*, 428.—17. Lapicque, L. (1909), C. R. Soc. Biol., Paris, *67*, 280.—18. Lapicque, L. (1926), L'excitabilité en fonction du temps. Paris, Presses Universitaires.—19. Lucas, Keith. (1906a), J. Physiol. *34*, 372.—20. Lucas, Keith. (1906b), ibid. *35*, 103.—21. Lucas, Keith. (1907a), ibid. *35*, 310.—22. Lucas, Keith. (1907b), ibid. *36*, 253.—23. Lucas, Keith (1908), ibid. *37*, 459.—24. Lullies, H. (1929), Quoted from Junk's Tabulae Biologicae Periodical (1931), I. (= Tab. Biol. 7).—25. Nernst, W. (1908), Pflügers Arch. *122*, 281.—26. Renquist, Y. and Koch, H. (1930), Skand. Arch. *59*, 279.—27. Rosenberg, H. 1935) J. Physiol. *84*, 50.—28. Rushton, W.A.H. (1931) ibid. *72*, 265.—29. Rushton, W. A. H. (1932) J. Physiol, *17*, 16p.—30. Rushton. W. A. H. (1934), J. gen. Physiol. *17*, 481.—31. Rushton, W. A. H. (1935), J. Physiol. Proc. Physiol. Soc. Mar. *16*, 1935.—32. Scott, D. (1934), J. Physiol. *82*, 321.—33. Schmitz, W. and Schaefer, H. (1933) Pflügers Arch. *233*, 229.—34. Suzuki, M. (1932), Pflügers Arch. *230*, 363. 35. Waller, A. D. (1899), Proc. Roy. Soc. *65*, 207.

Приложение к статье А. В. Гилла „Два фактора времени в электрическом раздражении нерва"

К. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗМЕРЕНИЕ „АККОМОДАЦИИ" В НЕРВЕ

Д. И. Соландт (Торонто)

Выше было показано теоретически, что наклон линии, выражающей отношение пороговой силы экспоненциально возрастающего тока (выраженного как кратное реобазы) к скорости его нарастания, равен величине обратной λ, временной константе аккомодации. В настоящем разделе описываются опыты над аккомодацией в нервах различных животных (лягушки, ракообразные, человек).

Метод

Экспоненциально возрастающие токи получались с помощью переменного конденсатора с соответственными емкостями (Lapicque, 1926, p. 135) (рис. 2). Времена нарастания тока вплоть до 0,25 сек. могли быть



Рис. 2

получены с переменным конденсатором, дающим емкости до 1,0 μF, и постоянным сопротивлением в $^1/_2$ мегома в каждом плече. Контакт с нервом устанавливался через неполяризующиеся электроды (каломельные полуэлементы). За показатель нервного возбуждения бралось минимальное сокращение мышцы. Результаты сходились между собой.

Аккомодация в седалищном нерве лягушки

В большинстве опытов бралась *Rana esculenta* (венгерская). Сходные в основном результаты получались и на *Rana temporaria* (бельгийской и английской). Типичные результаты представлены на рис. 3. Каждый из представленных промеров наклона аккомодации является средним из ряда опытов (табл. 1).

Средний наклон для препаратов, выдерживавшихся до определения аккомодации в нормальном растворе Рингера (0,675 г NaCl, 0,020 г $CaCl_2$, 0,015 г KCl, 100 г H_2O), в течение часа с лишним составил 55 (12 определений). Подобные же препараты, не подвергавшиеся пред-

Таблица 1. Крутизна аккомодации ($^1/_2$) в нерве лягушки

Лягушка инъицирована	Препарат выдерживался в	Крутизна аккомодации		Число определений
		Среднее	Пределы	
—	Нормальном растворе Рингера	55	45—85	12
—	Без смачивания	29	9—44	7
—	Растворе Рингера с $^1/_2$ нормальным содержанием Ca и K	29	11—70	7
$CaCl_2$	Без смачивания	98	55—142	16
—	Растворе Рингера с 2—10-кратным содержанием Ca	74	54—100	8
—	Растворе Рингера с 2—4-кратным содержанием Ca и K	75	40—97	12
Цитратом натрия	Без смачивания	0	—	5

варительному смачиванию раствором Рингера, дали средний наклон, равный 29 (7 определений). В результате уменьшения содержания $CaCl_2$ и KCl, порознь или вместе, таким образом, что сумма ионных

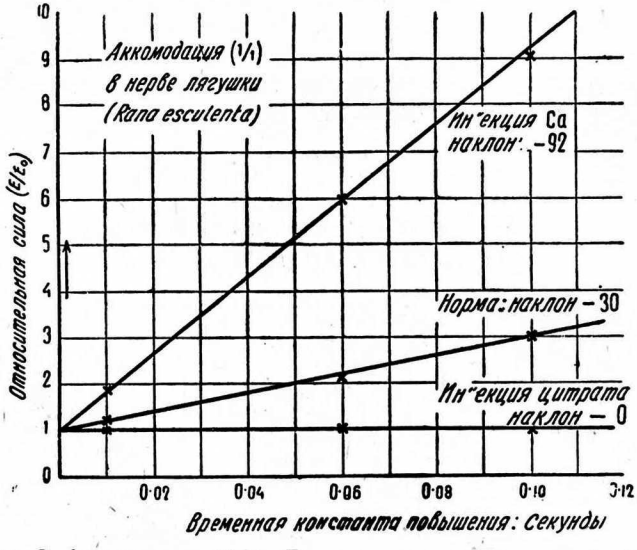


Рис. 3. Аккомодация (1/λ) в нерве лягушки (Rana esculenta)

концентраций Ca и K доводилась до половины нормального содержания, получался раствор, который не вызывал никакого изменения аккомодации даже после длительного выдерживания в нем (7 определений).

Понижение температуры препарата на 15° (от приблизительно 20° до приблизительно 5°) снижало скорость аккомодации на 50% (8 определений). Изменение pH между 6,5 и 7,5 не оказывало постоянного действия на скорость аккомодации. Не изменяло этой величины и расщепление соединительнотканной оболочки нерва. Имеются данные, указывающие на значительные сезонные колебания скорости аккомодации у лягушек. Числовой материал по этому вопросу в настоящее время еще не полон.

В спинной лимфатический мешок лягушек инъицировался $CaCl_2$ в дозах от 20 до 200 мг соли на 5—10 $см^3$ H_2O. Через 8 и более часов лягушки вскрывались. Средняя крутизна аккомодации составляла 98 (16 определений). Группа, получившая свыше 100 мг $CaCl_2$, обладала крутизной аккомодации, равной 123 (6 определений). Вымачивание препаратов от нормальных лягушек в растворе Рингера, содержавшем избыток $CaCl_2$ (прибавлявшегося в изотоническом растворе до такого количества, чтобы содержание Ca в 2—8 раз превыша. о норму), увеличивало крутизну аккомодации до 74 (8 определений). Подобное же увеличение аккомодации достигалось прибавлением $CaCl_2$ и KCl (12 определений) или одного KCl (2 определения) в количестве молей, эквивалентном прибавляемому $CaCl_2$. Инъекция KCl давала эфект, сходный с эфектом инъекции $CaCl_2$, но работать при этом было труднее вследствие понижения возбудимости мышцы. Инъекция больших доз (от 5 до 25 единиц) паратиреоидного гормона вызывала только легкое повышение крутизны аккомодации до 35 (3 определения). Расщепление соединительнотканной оболочки не влияло на величину изменений аккомодации, вызванных действием Ca или K.

Различными способами вызывалось уменьшение ионизированного Ca в крови лягушки. Инъекция оксалата натрия, щелочного фосфата, бикарбоната или цитрата натрия во всех случаях вызывала у лягушек спонтанные мускульные подергивания и понижала крутизну аккомодации препаратов за пределы 10 (10 определений). Препараты, полученные после инъекции цитрата натрия (200 мг на 5—10 $см^3$ H_2O), обнаруживали спонтанные сокращения. Во время периодов покоя в них нельзя было найти никаких признаков аккомодации (5 определений).

Интересно отметить, что лягушки, инъицированные $CaCl_2$, впадали в летаргическое состояние; сохраняя в полной мере способность к прыжкам, они сидели распластавшись вследствие расслабления мышц. Медленным и осторожным передвижением их лапок можно было придавать им разные гротескные положения, причем животное не пыталось их исправлять. Эти факты легко объясняются быстрой аккомодацией, если только предположить, что концевые органы и центральная нервная система подверглись подобному воздействию в отношении их ответных реакций на адекватные раздражения. Лягушки с пониженным содержанием в них ионизированного кальция обнаруживали спонтанные подергивания мышц, и часто это заканчивалось общей тетанией. Этого также следует ожидать с точки зрения недостатка аккомодации, наблюдаемой в этих условиях на изолированном нервном препарате.

Аккомодация в нервах конечностей ракообразных

Нервные волокна у ракообразных не имеют мякотной оболочки, а самые нервы лишены какой бы то ни было соединительнотканной

оболочки. Для опытов брались нервы ходильных конечностей, причем показателем нервного возбуждения опять-таки служило минимальное сокращение мышцы.

Результаты (табл. 2) показывают, что крутизна аккомодации у исследованных ракообразных гораздо меньше таковой у лягушек. Для *Maia squinado* она составляет 0,60 (24 определения), для *Carcinus maenas*—0,24 (5 определений). Повышение содержания Ca (до 10-кратного) в морской воде, в которой выдерживались препараты, увеличивало крутизну аккомодации на 80% (4 определения).

Таблица 2. Крутизна аккомодации (1/λ) в нерве ракообразных

	Препарат выдерживался в	Крутизна аккомодации		Число определений
		Среднее	Пределы	
Maia squinado	Морской воде	0,60	0,31—1,25	24
	Морской воде с 10-кратным содержанием Ca	Увеличение крутизны на 80%		4
Homarus vulgaris	Морской воде	0,27	0,13—0,40	7
Carcinus mainas	„ „	0,24	0,17—0,33	5
Cancer pagurus	„ „	0,31	0,20—0,38	4

Аккомодация у человека

Употреблявшийся метод был сходен с описанным выше. Вместо переменного конденсатора бралась постоянная емкость в 10 μF, которую можно было по желанию включать в цепь. В одну из ветвей цепи включалось постоянное сопротивление в 50 000 ом, в другую ветвь — переменное сопротивление до 10 000 ом. Для каждой комбинации сопротивлений определялся порог как с включенным, так и с выключенным из цепи конденсатором. Таким образом каждый отсчет можно было относить к реобазе, полученной в идентичных условиях. Раздражению подвергался n. ulnaris у локтя. Над нервом помещался медный электрод площадью в 1 см², покрытый пропитанной солевым раствором марлей. Подобный же, но больших размеров индиферентный электрод помещался на другой стороне руки. Показателем нервного возбуждения служило сухожильное подергивание в кисти, обнаруживаемое пальпацией.

Крутизна аккомодации у здоровых мужчин (8 определений) и женщин (3 определения) колеблется между 12 и 24, при среднем значении 16. Половых различий не наблюдалось.

Проводятся опыты с определением крутизны аккомодации у пациентов, страдающих различными заболеваниями на почве расстройств содержания ионизированного Ca в крови.

Перевод И. Л. Кана

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9 — 17.VIII.1935

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ РЕБЕНКА

Проф. А. Г. Иванов-Смоленский

Отдел возрастной физиологии и патофизиологии высшей нервной деятельности человека ВИЭМ и лаборатория физиологии высшей нервной деятельности ребенка ЦИОЗД (Москва)

ОБРАЗОВАНИЕ НОВЫХ УСЛОВНЫХ СВЯЗЕЙ У ЧЕЛОВЕКА

Изучение условных рефлексов у человека было начато проф. Н. И. Красногорским в 1907 г. и продолжается им совместно с учениками, как известно, в настоящее время, причем объектом исследования является слюнная реакция и реакция открывания рта. Что касается наших исследований, то они были начаты в 1917 г. и сперва велись только на душевнобольных, а вскоре были перенесены также и на детей (главным образом в возрасте 5—12 лет).

При нашем экспериментальном исследовании высшей нервной деятельности человека мы пользуемся целым рядом различных методик. С одной стороны, это — методики, созданные в других лабораториях, с другой — методики, разработанные в нашей лаборатории.

К первым относятся следующие: слюнная методика (Красногорский, Lashley), электрокожная методика оборонительных рефлексов (Бехтерев); методика зрачковой реакции (Cason) и некоторые другие.

Ко вторым принадлежат: методика пищевых хватательных рефлексов, методика ориентировочно-исследовательских рефлексов, методика образования условных связей при помощи речевого подкрепления, методика сердечно-сосудистых рефлексов, исследование условных реакций по механизму проб и ошибок и т. п.

Кроме того для экспериментального изучения высших форм нейродинамики мы нередко пользуемся приемами, заимствованными от экспериментальной психологии («ассоциативный эксперимент»), видоизмененный «корректурный метод», лабиринт и т. д.).

Исследуемые нами условные реакции могут быть разделены на две группы: А — условные реакции, которые отличаются от безусловных реакций только раздражителем, в то время как сама форма реакции остается в обоих случаях одной и той же. Например условный слюнной рефлекс, выработанный на метроном, отличается от безусловного рефлекса тем, что этот последний является ответом на раздражение рта. Условный зрачковый рефлекс на звонок отличается от безусловного зрачкового рефлекса тем, что этот последний получается при освещении или затемнении глаза и т. п.

В — условные реакции отличаются от безусловных реакций не только аферентной своей частью, но и эферентной. Так, сочетая несколько раз какой-либо сигнал с тем или иным речевым приказом (на-

жать рукой на резиновый балон, поднять руку, отдернуть палец от телеграфного ключа и т. п.), мы получаем условную двигательную реакцию на сигнал, для которой нет соответствующей безусловной реакции. Аналогичный эфект мы имеем и в том случае, когда сочетаем какой-либо сигнал с тем или другим пассивным движением (моторная инструкция), например световой сигнал сочетаем с пассивным сгибанием или разгибанием руки испытуемого, лежащей в кинематометре.

Условные реакции, принадлежащие к группе А, в эфекторном отношении повторяют, воспроизводят безусловные, т. е. врожденные реакции; условные реакции, относящиеся к группе В, представляют собой движения, приобретенные в течение онтогенеза, заученные движения, которые не имеют соответствующих им по форме безусловных рефлексов и которые обычно рассматриваются как «произвольные» («психические рефлексы» по Сеченову).

Эти условные связи характерны и специфичны для человека, к ним относятся многие трудовые движения, а также речевые реакции.

Условные связи группы А осуществляются в эфекторном отношении главным образом через экстрапирамидную систему, условные связи группы В — преимущественно через пирамидную.

Наша лаборатория поставила перед собой вопрос, какими путями, в каких формах приобретает новые условные связи кора больших полушарий человека. Мы различаем следующие основные механизмы кортикального замыкания:

1. Классический механизм: приобретение условной связи с помощью безусловного рефлекса, когда условный рефлекс эфекторно повторяет тот или другой безусловный рефлекс.

2. Образование новой условной связи по механизму проб и ошибок, по механизму ориентировочно-пробовательных движений (Фадеева, Герман, Котляревский).

3. Образование новой условной реакции с помощью моторной инструкции (сочетание с сигналом пассивного движения, которое затем становится активным и вместе с тем условным) (Аксенов, Фадеева, Хозак, Козин и др.).

4. Приобретение новой условной реакции с помощью подражания (Пэн, Герман и др.).

5. Образование новой условной связи при сочетании раздражителя с словесным приказом, когда после нескольких сочетаний движение вызывается уже не приказом, а сочетанным с ним условным сигналом.

6. Механизм внезапного замыкания. W. Köhler и другие гештальтисты считают характерным отличием условной реакции от «интеллектуального акта» то обстоятельство, что первая вырабатывается постепенно (дрессур-метод), а второй возникает внезапно, без предварительной подготовки. Однако это не совсем правильно. Уже при образовании условного рефлекса у собак, как это показано в целом ряде работ школы акад. И. П. Павлова, условная реакция вызывается не только данным условным сигналом, но и множеством других сходных с ним раздражителей. Это явление получило название обобщения или генерализации условных связей. Таким образом раздражитель, на который никогда никто не вырабатывал условного рефлекса, может вызвать у животного реакцию при первом применении, т. е. внезапно без предварительной дрессуры, только потому, что этот раздражитель сходен с одним из ранее применявшихся условных сигналов.

Как показали опыты д-ра Народицкой, проведенные в нашей лаборатории, генерализация, обобщение может быть не только звуковой, зрительной, кожной, но также и двигательно-кинестетической. Если на

сигнал А вырабатывается условная моторная реакция В, то, с одной стороны, ее можно получить не только на сигнал А, но и на целый ряд сходных с ним сигналов A_1, A_2, A_3... (рецепторная генерализация); с другой стороны, на сигнал А можно получить не только двигательную реакцию В, но и целый ряд сходных с ней моторных реакций B_1, B_2, B_3... (эфекторная, правильнее двигательно-кинестетическая генерализация). Другими словами, условная связь может возникнуть внезапно, без предварительной выработки, причем она может быть сходной с одной из ранее приобретенных условных связей или в рецепторном отношении, или в эфекторном отношении, или в том и другом вместе Опыты д-ра Котляревского подтвердили и расширили эти данные, показов, что чем моложе дети, тем чаще они пользуются при образовочно-пробовательных реакций), и чем старше, тем чаще прибегают к механизму внезапного замыкания (элективное обобщение).

Д-р Хозак показала, что если выработать две условные связи, где условный сигнал А связан с условной реакцией В, а условный сигнал С с условной реакцией D, то в целом ряде случаев удается получить новую условную связь между сигналом A_1 и реакцией D_1, т. е., другими словами, на основе двух ранее выработанных условных связей образуется новая связь, рецепторно сходная с сигналом A_1, а эфекторно — с реакцией D. Здесь имеет место механизм своеобразного кортикального элективного синтеза. Мы назвали данное явление механизмом «перекрестного замыкания».

По всей вероятности «интеллектуальные реакции» человекообразных обезьян в опытах W. Köhler носили аналогичный характер (элективное обобщение, генерализация), кроме тех случаев, где имело место решение задач по методу проб и ошибок.

Можно думать, что кортикальная функция приобретения нового онтогенетического опыта, творчески-замыкательная адаптирующая деятельность мозговой коры в различных ее формах представляет собой нейродинамическую основу понятия «интеллекта».

НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ РЕЧЕВОЙ ОБЛАСТИ С ДРУГИМИ ОБЛАСТЯМИ МОЗГОВОЙ КОРЫ

(Проблема взаимодействия непосредственных и символических кортикальных проекций)

Оптический, акустический, тактильный и другие анализаторы мозговой коры (так называемые первичные кортикальные центры) мы называем непосредственными и кортикальными проекциями, специально человеческие области мозговой коры, куда относятся «центры» речи, письма и чтения (так называемые вторичные кортикальные центры или речевая область в широком смысле слова), мы называем символическими кортикальными проекциями.

Целый ряд работ нашей лаборатории, начиная с 1927 г. (исследования Капустник, Фадеевой и Трауготт, Народицкой, Серединой, Хозак, Пэн, Котляревского, Козина и др.) посвящен экспериментальному исследованию по методу условных связей (нейродинамический метод) динамических взаимоотношений этих проекций.

Если условный раздражитель — звонок заменяется словесным сигналом «звонок» или демонстрацией таблички с написанным словом «звонок», то во многих случаях можно видеть, что условная реакция получается и при этих условиях, т. е. словесные символы (устный и пись-

менный) условного раздражителя вызывают ту же реакцию, что и этот последний (в то время как все другие раздражители данной реакции не вызывают).

Если в качестве условного раздражителя применяется демонстрация цветка, то оказывается, что условная реакция сохраняется и в том случае, когда вместо цветка демонстрируется рисунок цветка или слово «цветок» (устное и письменное).

Описанные факты показывают, что в условную связь с двигательной реакцией приходит не только тот пункт мозговой коры, куда падает наш условный сигнал, но также и те пункты, которые раньше, в течение онтогенетического развития ребенка были связаны с пунктом условного раздражителя (опыты Капустник, Трауготт, Смоленской, Народицкой и др.). Это явление мы называли *элективным обобщением*.

Возбуждение, возникшее в оптическом или акустическом анализаторе, тотчас передается и в речевую область на соответствующие условному сигналу запечатления его словесных символов; обратно, при образовании условной реакции на какой-либо словесный раздражитель, возбуждение передается из речевой области на соответственные зрительные, слуховые, кожные и другие энграммы, т. е. происходит *элективная иррадиация возбуждения*.

Комплекс связей в мозговой коре, объединяющий в одно целое конкретное запечатление с его словесными символами (в «речевом и графическом центрах»), мы назвали *простой динамической структурой*, внутри которой и происходит элективная иррадиация.

Как показал эксперимент, наряду с элективной иррадиацией раздражительного процесса можно наблюдать и такую же иррадиацию тормозного процесса (от тормозного сигнала к его наименованию) (опыты Трауготт, Серединой).

Если в качестве условных раздражителей применять изображения различных птиц, а в качестве тормозных сигналов — изображения различных зверей, то слово «птица» также приходит в условную связь с двигательной реакцией, а слово «зверь» — с тормозной реакцией (опыты Народицкой).

Здесь мы снова встречаемся с явлением иррадиации в непосредственных и символических проекциях, но на этот раз происходящей в пределах *сложной или синтетической динамической структуры* кортикальных связей, которая представляет собой нейродинамическую основу психологического феномена, называемого «общим представлением».

В течение онтогенетического развития у многих детей слово «небо» прочно связано со словом «голубое», а слово «трава» со словом «зеленая». Если теперь мы выработаем моторную реакцию на голубой световой сигнал, а тормозную реакцию на зеленый сигнал, то во многих случаях мы убеждаемся в том, что не только слова «голубой» и «зеленый», но также и слова «небо» и «трава» вызывают ту же самую реакцию («небо» — двигательная реакция, «трава» — тормозной эфект). Когда мы в качестве условного раздражителя применяем слово «небо», то возбуждение направляется в двигательную область мозговой коры не непосредственно, а через энграмму слова «голубое», связанного в онтогенезе со словом «небо». Условная реакция вызвана здесь не первичным (внешним), а *вторичным возбуждением* (внутренним), оживляющим в мозговой коре запечатления прошлого опыта (опыты Народицкой и Козина). Элективное движение вторичного возбуждения

по определенным связанным, замкнутым в течение онтогенеза кортикальным путям, связывающим непосредственные и символические проекции, лежит в основе хорошо знакомого для психологов явления «потока ассоциаций».

Итак, мы пытаемся экспериментально изучить нейродинамику взаимоотношений речевой области с другими областями мозговой коры, чтобы понять те нервные процессы, которые лежат в основе «словесного» и «образного мышления», а также их взаимодействия.

ТИПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАМЫКАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ КОРЫ У ЧЕЛОВЕКА

Экспериментальные исследования нашей лаборатории (Гарцштейн, Фаддеева, Котляревский, Пэн и др.) показывают, что у детей в зависимости от особенностей в образовании новых эфективных и тормозных условных связей можно различать четыре основных типа замыкательной деятельности мозговой коры:

1. Возбудимый тип, который быстро и легко образует новые эфективные связи и с трудом вырабатывает тормозные навыки.

2. Тормозной тип, который медленно образует эфективные связи и быстро, легко приобретает тормозные навыки.

3. Инертный тип, медленно приобретающий как эфективные, так и тормозные навыки. Сюда же относится иррадиабильный тип, медленно концентрирующий как раздражительный, так и тормозный процессы.

4. Лабильный или адекватно-реагирующий тип, который быстро и легко образует как эфективные, так и тормозные связи.

Исследование у одних и тех же детей оборонительных, пищевых и ориентировочно-исследовательских условных реакций (работы Синкевич, Хозак и др.) показывает, что далеко не всегда защитная, пищевая и ориентировочно-исследовательская адаптация бывает у одного и того же испытуемого одинакова: ребенок может быть особенно возбудимым в своей оборонительной или в своей пищевой деятельности или тормозным в ориентировочно-исследовательской адаптации; оптимум замыкательной функции может быть связан лишь с какой-либо одной из этих деятельностей или, наоборот, одна из них может оказаться особенно недостаточной (тормозность, инерционность).

Таким образом наряду с общим, синтетическим типом высшей нервной, или, правильнее, замыкательной деятельности можно говорить о парциальном, компонентном типе, характеризующем ту или другую отдельную функцию: пищевую, защитную, сексуальную, ориентировочно-исследовательскую в смысле ее повышенной или пониженной возбудимости, повышенной или пониженной готовности к приобретению новых условных связей. И не только в отношении повышения или понижения возбудимости, но также и в смысле лабильности или инертности ее.

Принимая во внимание, что один и тот же субъект, в зависимости от особенностей своего фенотипа, может проявлять совершенно различные свойства пищевой, защитной, сексуальной и ориентировочно-исследовательской адаптации, необходимо допустить в данном направлении существование огромного разнообразия типологических вариаций. Чем выше и дальше от фундамента инстинктов исследуемые условные связи, тем ближе мы подходим к оценке общего или синтети-

ческого типа. Чем они примитивнее, проще, ближе к безусловным рефлексам, тем ярче выступает компонентный или парциальный тип.

Типологические особенности кортикальной деятельности детей обнаруживаются также в различных динамических соотношениях между речевой областью и другими областями мозговой коры, другими словами — в различных формах взаимодействия между символическими и непосредственными проекциями. Так например правильно и адекватно реагируя на словесные раздражители (как стимулирующие, так и тормозящие), ребенок может обнаружить гораздо худшую кортикальную адаптацию, когда словесная сигнализация заменяется непосредственными, конкретными раздражителями (оптическими, тактильными, акустическими), т. е. как будто намечается преобладание словесного восприятия над восприятием образным (вербальный тип).

Наоборот, другие дети гораздо лучше и легче адаптируются, как показали исследования Народицкой и Пэн, не к словесным, а к непосредственным конкретным формам условной сигнализации (эйдетический тип).

•

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОРТИКАЛЬНОЙ ДИНАМИКИ РЕБЕНКА

Для того чтобы проследить возрастные изменения церебродинамики человека, мы провели целый ряд экспериментальных исследований на трех больших (до 100 человек) группах детей в возрасте 4—5 лет, 8—9 лет и 11—12 лет (работы Капустник, Гарцштейн, Фаддеевой, Пэн и Невской, Хозак, Козина, Блох и др.).

Мы могли убедиться в следующем: образование простых условных связей в среднем происходит тем быстрее, чем моложе ребенок. Выработка тормозных навыков, наоборот, происходит тем медленнее, чем моложе ребенок (Гарцштейн, Капустник, Пэн и Невская).

Простая генерализация, дифузное, широкое обобщение условных связей, также характерна для самой младшей группы детей, и в старших группах (особенно у 11—12-леток) заменяется избирательным, элективным обобщением (Народицкая, Середина, Пэн). Широкая, чрезмерная иррадиация как положительных, так и отрицательных условных реакций все в большей и большей степени уступает место иррадиации элективной, специализации.

С особенной ясностью выступает на низшей возрастной ступени слабость кортикального синтеза (Жижина, Пэн).

Массивные формы торможения, куда по И. П. Павлову относятся внешнее торможение, запредельное торможение и отрицательная индукция, резче всего выражены у самой младшей из исследованных нами возрастных групп (Хозак, Блох, Герман), наоборот, различные формы активного торможения (условное торможение, угасательное торможение, диференцировочное торможение, запаздывательное торможение) вырабатываются быстрее и легче, чем старше возраст (Гарцштейн, Капустник, Блох, Козин и др.).

По мере развития связей между речевой областью и остальными областями мозговой коры (между непосредственными и символическими кортикальными проекциями) все резче и резче выступает процесс образования простых, а позднее и сложных, синтетических динамических структур (Народицкая, Пэн, Середина).

Короче говоря: онтогенетическое развитие кортикальной динамики идет в направлении от дифузных форм возбуждения к элективным. Дифузная иррадиация все больше вытесняется элективной иррадиа-

цией в пределах простых и сложных динамических структур. Первичное широкое обобщение (генерализация) уступает место явлениям коркового анализа и синтеза: анализ становится все тоньше, синтез все сложнее. Как в анализе, так и в синтезе все большее и большее участие принимает речевая область (речевой синтез — анализатор) в процессе образования простых и синтетических динамических структур. Если в младшем возрасте образование новых связей происходит в большинстве случаев по механизму первичного возбуждения, то в старших возрастах выдвигается на первый план элективное движение вторичного возбуждения (Народицкая). Резко выраженное в младшем возрасте пассивное торможение постепенно отходит на задний план, уступая место активным формам торможения.

ВЛИЯНИЕ МОЗГОВОЙ КОРЫ НА ВЕГЕТАТИВНУЮ НЕРВНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Сопровождая многократно электрозвонок затемнением одного глаза испытуемого, мы образуем условный рефлекс в виде расширения зрачка. Пользуясь вместо затемнения глаза его освещением, мы получаем условный рефлекс в виде сужения зрачка. Применяя вместо звонка в качестве условного раздражителя слово «звонок», мы наблюдаем тот же условный рефлекс. Предоставляя испытуемому самому произносить слово «звонок» (вслух, шопотом или «про себя»), мы научаем испытуемого управлять в норме «непроизвольной» реакцией зрачка (Иванов-Смоленский, Котляревский).

Вызывая надавливанием на глазные яблоки замедление сердечного ритма (reflexe oculo-cariaque Aschner) и сочетая этот безусловный рефлекс с каким-либо звуковым сигналом, мы вырабатываем условный рефлекс в виде замедления пульса. Заменяя условный сигнал его словесным символом, мы получаем ту же реакцию не только на словесный раздражитель экспериментатора, но и на слово самого испытуемого, который может теперь сам замедлять ритм своего сердца (Котляревский). Аналогичного эфекта мы достигаем в том случае, когда вызываем гимнастикой (функциональные пробы сердца) учащение сердечной деятельности, а затем сочетаем гимнастические упражнения с каким-либо сигналом, заменяем этот сигнал словесным его символом.

Здесь испытуемый получает возможность, произнося «условное слово», вызвать у себя учащение пульса (Хозак, Фаддеева). Таким же путем было получено и условное повышение кровяного давления на сигнал и на его словесный символ, произносимый испытуемым (Козин).

Аналогичные опыты произведены нами и с целым рядом других вегетативных реакций (сердечно-сосудистых, секреторных и др.). Интересно, что в некоторых случаях при выработке пищевого или оборонительного рефлекса вегетативная условная реакция (изменение дыхания и сердцебиения) образуется раньше моторной анимальной условной реакции (опыты Гарцштейн),

Описанные здесь эксперименты свидетельствуют:

1) что различные «непроизвольные» вегетативные реакции в известных, пока еще очень небольших пределах могут быть тем не менее подчинены мозговой коре и сделаны «произвольными»;

2) «произвольными» мы называем те реакции, которые связаны с деятельностью речевой области и могут быть вызваны внешним или внутренним («мысленным») словом;

3) что приобретаемые в течение жизни условные связи ставят вегетативную нервную деятельность в постоянную зависимость от мозговой коры (в частности от речевой области), которая может как стимулировать, так и тормозить различные вегетативные функции, что имеет также значение и для понимания нейродинамических механизмов эмоциональных или афективных реакций.

Поступила в редакцию
17 мая 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Труды лаборатории физиологии высшей нервной деятельности ребенка. Сборник I. «Опыт систематического исследования условной рефлекторной деятельности ребенка». Под редакц. проф. А. Г. Иванова-Смоленского. Изд. «Работник просвещения», 1930. — 2. Труды лаборатории физиологии высшей нервной деятельности ребенка. Сборник II. «Основные механизмы условно-рефлекторной деятельности ребенка». Под редакц. проф. Иванова-Смоленского. Изд. «Работник просвещения», 1930. — 3. Труды лаборатории физиологии высшей нервной деятельности ребенка. Сборник III. «Экспериментальные исследования высшей нервной деятельности ребенка». Медгиз, 1933. — 4. Труды лаборатории физиологии высшей нервной деятельности ребенка. Сборник IV. «На пути к изучению высших форм нейродинамики ребенка». Медгиз, 1934. — 5. Труды лаборатории физиологии высшей нервной деятельности ребенка. Сборник V. «Возрастные особенности нейродинамики ребенка» (готовится к печати).

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9 — 17.VIII.1935

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ МЫШЦ, НЕРВОВ И ЦЕНТРОВ. ПРИНЦИП КООРДИНАЦИИ

С ОБЗОРОМ РАБОТ ИНСТИТУТА СРАВНИТЕЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ УТРЕХТСКОГО УНИВЕРСИТЕТА, ГОЛЛАНДИЯ

Герман Иордан

Сравнительная физиология черпает свои проблемы из сравнения и имеет целью не столько изучение отдельных функций организмов, сколько прежде всего установление определенного взгляда на сущность организации животных, основанного на изучении отдельных функций и их синтезе. Принципы организации как основа для действительного понимания проблемы жизни познаются не исключительно путем изучения отдельных фактов. Поразительные достижения в области физиологии нервов и мышц лягушки — только строительный материал, но не само здание. Сравнительная физиология стремится от камней перейти к зданию, и это стремление влияет как на выбор объекта, так и на методы исследования, которые, правда, остаются в основном аналитическими, но при которых исследователь никогда не должен упускать из вида целое. Поэтому сравнительная физиология ценит не только общее, что вскрывается при исследовании различных групп животных, но прежде всего особенности различных объектов. Наука учит нас, что все различия имеют всегда общую основу: есть только одна жизнь; но ее проявления чрезвычайно многообразны и ее общие закономерности вытекают из этого многообразия. Обратимся к разрабатываемой нами области исследования — физиологии движения многоклеточных беспозвоночных животных.

Везде мы находим мышцы или схожие с ними ткани, которые при возбуждении их через нервы сокращаются или удерживают определенное состояние; при этом обеспечивается координация этих отправлений как между собой, так и со специфическими потребностями животного. Специфичность потребностей определяется типом организации, к которому принадлежит животное, а также специфической для данного рода средой. Кто упускает из виду обе эти формы отношений, тот часто проглядывает важные особенности органа и упускает при теоретическом обобщении результатов своих опытов важные закономерности. Каждое предвзятое мнение, как и упрощение, ослепляет исследователя.

Координация движений, если ее проследить в зоологической системе, вскрывает определенный принцип эволюции. У высших животных эта координация осуществляется центральной нервной системой. Напротив, чем ниже тип организации животного, тем автономнее периферические элементы. Поэтому мышцы и нервы низших животных показывают большое разнообразие свойств, тогда как функции их центров значительно проще, чем например у млекопитающих. Ближе всего можно сравнить координацию движений у беспозвоночных животных

с координацией, осуществляемой автономной нервной системой позвоночных. Центры не управляют отдельными движениями, а лишь влияют в целом, большей частью только количественно, на автономные функции периферии. Многие явления собственно двигательной системы, которые у позвоночных животных мы объясняем особой формой иннервации, у беспозвоночных можно понять только при изучении периферических инстанций и прежде всего самой мышцы. Поэтому при изучении целого ряда мышц и нервов у различных групп животных необходимо принимать во внимание специфичность их функций.

Как пример подобной автономности и периферической координации назовем сердце. На сердце был установлен закон — «все или ничего», так как сердечная мышца, как и мускулатура беспозвоночных, не состоит из «двигательных единиц», постепенное включение которых при возрастающей силе тока маскирует закон «все или ничего» на скелетной мышце позвоночных животных. Ни сердце ни двигательная мускулатура многих (всех?) беспозвоночных не обладают такой клавиатурой для воздействия высших центров. Точно так же и рефрактерный период можно наблюдать на сердце без каких-либо вспомогательных средств. Он защищает сердце от возможности тетануса и тем самым обеспечивает ритм; он длится поэтому дольше, чем нарастание сокращения, т. е. систола. Наконец координация между отделами сердца подчиняется определенным законам чисто периферической природы, законам, какие мы находим также в примитивной локомоции беспозвоночных.

Сравним эту примитивную локомоцию с координацией между отделами сердца у низших животных; это даст возможность выявить некоторые новые точки зрения. Наиболее примитивную форму такой координации мы находим в сердце улитки между его предсердием и желудочком. Она основана не на процессе проведения возбуждения между обоими отделами, а стоит в связи с примитивной формой процесса раздражения. Под раздражимостью обычно понимают явление, когда сократимая ткань после восстановления своего состояния покоя ожидает, пока экзогенное раздражение приведет в действие следующий разряд; подобным образом и спонтанно сокращающееся сердце позвоночных становится раздражимым за некоторый интервал времени перед этим разрядом и отвечает на раздражение типичной систолой. Обе части сердца улитки подчинены своей собственной автоматии. За сокращением следует процесс восстановления, который длится до следующего разряда. Электрические раздражения во время поздней стадии этого процесса восстановления могут иметь два следствия: 1) чисто местное укорочение, которое не передается другим частям раздражаемого участка сердца, или 2) ускорение всего цикла автоматии.

Раздражение не вызывает непосредственно систолы. Этим мышцам сердца недостает настоящей раздражимости тех мышц, деятельность которых направляется ведущим органом. Подобно электрическому раздражению действует непродолжительное растяжение каждой части сердца. На этом покоится координация. Оба отдела сердца так подвешены в перикардии, что систолически сокращающийся желудочек растягивает предсердие, а систола предсердия, наоборот, растягивает желудочек. Виллемс (Willems, 1) исследовал при помощи особого прибора влияние короткого растяжения на оба отдела сердца. По существу растяжение вызывает ускорение систолическо-диастолического цикла. Судя по видимому эфекту, растяжение действует как раздражение, посредством которого после довольно большого латентного периода наступает систола. Однако величина этого латентного периода зависит не только от раздражения, но и от фазы систолическо-диасто-

лического цикла, в которую это раздражение действует; поэтому определяющим является цикл, а не «раздражение». Слабое растяжение, недействительное во время систолы, в начале диастолы может удлинить период; после первой половины диастолы и во время паузы короткое растяжение укорачивает период, причем в совершенно определенной зависимости от момента приложения этого растяжения по отношению к периоду автоматии. На основании этих отношений Виллемс мог вывести S-образную кривую возникновения автоматии в мышце. Действие растяжения эффективнее всего во время самой крутой части кривой, т. е. в тот момент, когда скорость реакции, на которой основаны восстановление и разрядка, максимальна. Обычная мышца ведет себя как сосуд, который наполняется спонтанно, но после наполнения должен ждать, пока раздражением будет устранено торможение, препятствующее его опорожнению (сокращению). В сердце улитки это торможение отсутствует; наполнение происходит медленно и переходит непосредственно в опорожнение. Воздействуя местным раздражением, мы можем здесь только ускорить наполнение: нетрудно понять, что вследствие такого обоюдного растяжения координация между обоими отделами сердца должна наступить приблизительно с одинаковым ритмом. Зона, в которой мышца очень быстро реагирует на растяжение сокращением («зона готовности»), довольно велика, так что сокращение второго отдела следует довольно быстро за систолой первого. Поэтому можно посредством соответствующей искусственной связи между двумя желудочками двух различных улиток установить координацию между этими желудочками [см. также работы Скрамлика (Skramlik) и его школы].

По мере того как руководство движением становится более централизованным, к чистой автоматии должна еще присоединиться настоящая раздражимость. Как известно, периферические сокращения медузы подчинены той же закономерности, что и ритм сердца позвоночных. Задолго до спонтанной волны сокращения мышца уже настолько восстановлена, что в ответ на раздражение она тотчас реагирует систолой: автоматия и восстановление — два явно различные процесса, которые здесь непрерывно следуют друг за другом. Каждая часть зонтика медузы может сокращаться спонтанно, но каждое локальное сокращение распространяется на всю систему. Если применить образное сравнение, в каждом участке может возникнуть пожар, но пожар может перекинуться и на соседний участок. Но так как ведущие участки у медузы, как и в сердце позвоночных, имеют наиболее частый ритм, то в нормальных условиях этот «пожар» возникает спонтанно только в ведущих участках, т. е. на краю зонтика. В частях, расположенных ближе к центру зонтика, пожар никогда не возникает, но они могут быть воспламенены огнем соседнего участка, прежде чем их собственный механизм даст разрядку. При удалении краевой части зонтика оставшиеся участки сокращаются в собственном более медленном ритме (2). О процессах проведения речь будет итти ниже.

Для изучения зависимости нескольких ритмически работающих частей от одного ведущего центра и друг от друга мы избрали сердце рыбы (камбала, Platessa flesus). Де Фриз[1] (W. de Vries, 3) поставил следующую проблему: как относятся одна к другой две зависимые части, если они изолированы от ведущей части. Их движения также должны быть координированы между собой, хотя главная координация вероятно осуществляется высшим центром, так как анатомическое расположение частей таково, что идущее из синуса возбуждение попадает сначала в предсердие, а потом в желудочек.

[1] По неопубликованным еще данным.

Ожидаемая лабильность координации между предсердием и желудочком проливает яркий свет на сущность этой координации. Основной принцип общей координации и здесь также выражается в большей частоте синуса (или ткани на границе между синусом и предсердием), например 70 раз в минуту. Что касается частот предсердия и желудочка, то хотя их и нельзя установить точно (вследствие их лабильности после изоляции), однако приблизительно частота предсердия составляет 25 периодов в минуту, а нормальная частота желудочка несколько меньше. Координация между предсердием и желудочком покоится наряду с различием в частоте на различии в раздражимости, в величине латентного периода, скорости сокращения и времени проведения. Если на остановившемся сердце раздражать предсердие, то очень скоро наступает систола предсердия, за которой желудочек следует только после ее окончания. Если раздражать желудочек, то спустя значительно более длительный промежуток времени после раздражения начинается систола желудочка; вскоре после ее начала, но задолго до ее вершины начинает следовать предсердие и, перейдя за вершину, заканчивается диастолой, прежде чем систола желудочка достигает своей вершины.

Несмотря на это координация между предсердием и желудочком лабильна. Оба отдела вполне автономны; после изоляции (например после первой лигатуры Станниуса) они опять очень скоро начинают сокращаться (остановка длится около 0,5 минуты). В изолированном препарате предсердие-желудочек становится ведущей та часть, которая имеет большую частоту (так как частота лабильна). Компенсаторная пауза желудочка является у позвоночных животных выражением зависимости желудочка от ведущей части сердца. Такая компенсаторная пауза на препарате предсердие-желудочек камбалы получается только при определенных условиях, например, когда ведущим является предсердие; если раздражать желудочек в такой момент, что экстрасистола наступает перед самой систолой предсердия, то следующая за ней систола желудочка выпадает: желудочек перебивает следующий период (компенсаторная пауза). Но если экстрасистола наступает раньше, то желудочек опять реагирует на следующую систолу предсердия и производит одну лишнюю систолу по сравнению с предсердием («вставная систола»). Те же обе возможности имеют место и тогда, когда ведущим является желудочек, а мы раздражаем предсердие. Далее имеется такая возможность, что экстрасистола раздражаемого отдела сердца вызывает систолу и другой (ведущей) части. За ней следует нормальная систола ведущей части, за которой в свою очередь следует часть подчиненная. Тогда естественно пауза в этой последней будет несколько длиннее, чем в ведущей части, но ее нельзя считать компенсаторной. Из этого многообразия явлений становится очевидным, что в подобных системах координация основана исключительно на согласовании частот. Очень часто при соответствующем выборе объекта сама природа создает условия вариации опытов, которые у позвоночных животных хотя и можно осуществить экспериментально, но при менее определенных условиях. (Дальнейшая литература — см. в работе де Фриза, которая появится в скором времени.)

Подобная периферическая координация несомненно имеет место также при локомоции низших беспозвоночных (например Limax, 4), однако о механизме этой координации мы почти ничего не знаем.

Обратимся теперь к таким координациям, в которых хотя и принимают участие высшие центры, но главную роль играют специфические особенности мышц и нервов.

Рассмотрим сначала такое состояние животных, коррелятом которого в мышце является тонус. Понятие «тонус» означает для беспозвоночных животных нечто другое, чем для позвоночных. У позвоночных животных мы связываем это понятие с представлением о том, что нервная система осуществляет длительные влияния на мышцы, в то время как в «гладких» мышцах (а также у беспозвоночных) имеет место чисто мышечное длительное укорочение («Substanztonus» по Шульцу). Остановимся на тонусе как свойстве мышцы. В дальнейшем будет итти речь не о всех гладких мышцах, а больше всего о тех, которые образуют кожно-мышечную трубку определенной группы беспозвоночных животных. Это — животные со схизоцелем, следовательно с полностью тела, степень наполнения которой не регулируется. Мышцы должны так ограничивать сильно изменяющийся объем схизоцеля, чтобы животное обладало необходимым тургором, без того чтобы возникало внутреннее напряжение. Далее, при наполнении или передвижении отдельных участков мышц кожно-мышечного мешка мышцы должны следовать за ними без напряжения. Эти мышцы ведут себя, как упруго вязкий коллоид (модель—пластический невулканизированный каучук). Это означает, что данные мышцы в противоположность поперечнополосатым и некоторым гладким мышцам не являются твердыми элементами ткани, а скорее могут быть сравниваемы с протоплазмой амебы, конечно очень вязкой консистенции. Кожно-мышечный мешок этих животных может приспособляться к изменениям степени наполнения схизоцеля без всякого участия центральной нервной системы. Содержимое схизоцеля при этом всегда точно ограничено, но без всякого давления извне.

В простейшем случае эта мускулатура служит исключительно для удержания пассивных изменений. Здесь она не обладает практически никакой сократимостью. В этих особых случаях наряду с подобными, чисто тонусными мышцами естественно должна иметься настоящая контрактильная мускулатура. Возьмем в качестве примера кожный покров голотурии (5), внутри которого находятся собственно сократимые мышцы (кольцевые и продольные). Этот покров надо рассматривать как пластическое вещество, которое может быть растянуто до любой длины без возникновения какого-либо напряжения (например полоска в 6 см длиной может быть растянута в течение одной ночи до 38 см). Напротив, когда настоящие мышцы при своем сокращении опорожняют водное легкое, то они так сжимают («телескопируют») массу кожного слоя, что после их последующего расслабления кожа одна обеспечивает сохранение уменьшенного объема полости (следовательно — длительное удержание тургора). Несмотря на это ткань кожного слоя рассматривается как мускулатура уже потому, что ее реакция на растяжение регулируется центральной нервной системой.

Мускулатура кожного листка (Mauerblatt) актинии (6) объединяет в себе пластический тонус со способностью к сокращению. Тогда как голотурии интересуют нас вследствие разделения у них обеих функций между различными субстратами, актинии важны для нас потому, что у них обе функции являются двумя сторонами одного и того же процесса. У улиток, где они также объединены в одном и том же субстрате, их следует рассматривать как два совершенно различные процесса. Пластически-вискозное состояние мышц актинии (Metridium dianthus) представляет собой остаток медленного сокращения, при котором отсутствует собственное спонтанное расслабление. Мышцы актинии способны только к этим медленным сокращениям и при этом играют роль как изменение формы частиц (возникновение напряжения), так и сдвигание частиц друг относительно друга (пластичность).

Мышца и во время своего укорочения также остается вязкой, всегда готовой удержать при помощи вязкости достигнутую степень укорочения, пока мы не вызовем в ней грузом пластической податливости. Мышца проявляет здесь все свойства, для обнаружения которых у позвоночных животных необходимы сложные рефлексы. Сдвиг частичек во время укорочения проявляется например в увеличении твердости (сопротивление против пассивного растяжения), как оно протекает и при (пассивных) изменениях формы невулканизированного каучука. Чем больше поднятый груз, тем больше сопротивление пассивному растяжению, следующему за сокращением. Мышечное кольцо, которое при сокращении поднимало груз в 3 г, возвратится скорее к исходной длине при растяжении грузом в 8 г, чем та мышца, которая уже при сокращении поднимала 8 г, хотя эта последняя укоротилась меньше и поэтому при обратном растяжении проходит более короткий путь, чем первая («Paradoxon der Kreszente»). Легко понять, что у такой вязкой мышцы часть работы сокращающихся элементов затрачивается на преодоление внутреннего трения. Поэтому, чем больше вязкость мышцы в каждом конкретном случае сокращения, тем активнее должно быть сокращение. Это соображение дало повод к ряду опытов, в которых исследовалась высота отклонения рычага раздражаемой мышцей пристеночного листка Metridium при различной температуре: чем ниже температура, тем выше вязкое сопротивление мышцы. Оказалось, что такая мышца примерно при 6° (но также и при 1,5°) может давать в условиях одинакового раздражения значительно более высокие отклонения, чем при 15—20°. Пользуясь терминологией из области физиологии мышц позвоночных, в этом случае можно было бы говорить о подпирании («Unterstützung») при помощи холода (более высокая вязкость) [опыты Киппа (P. Kipp)].

Так как пластически-вискозное (тоническое) состояние на высоте укорочения является особой формой тонического сокращения, то должно также существовать и спонтанное расслабление этого сокращения, хотя бы и замедленное. По данным Х. С. Коштоянца и В. А. Мужеева (7) оно длится у улитки (Helix) четыре дня (при особых условиях, при которых впрочем нельзя утверждать вполне стационарное состояние), пока тонус в мускулатуре ноги не исчезнет. У аплизии (8) дело обстоит иначе. Здесь мы можем вызвать исчезновение тонуса на интактном животном путем содержания его приблизительно в течение одной ночи в холодильнике при 6°. При последующем незначительном нагревании непосредственно наступает медленное сокращение. Для этого достаточно перенести животное из холодной воды в аквариум комнатной температуры. Такое сокращение вырезанной ноги, как показывает кимограмма, длится около 9 минут, пока достигнет вершины. Струнный гальванометр не обнаруживает при этом никакого настоящего тока действия; можно обнаружить лишь очень слабое колебание струны [1].

Для снятия тонуса в вырезанной ноге аплизии требуется предварительное охлаждение при температуре 6° в течение определенного времени. Если укоротить это время на полчаса, то низкая температура усиливает вискозный тонус; если, наоборот, превысить эту границу времени, тонус исчезает; при нагрузке наступает быстрое растяжение без сопротивления, тогда как нагревание вызывает теперь тоническое сокращение (до перехода границы времени нагревание обусловливает

[1] Helix de Marees van Swinderen (9) получал тоническое сокращение посредством определенного изменения температуры без предшествующей потери тонуса. Диссертация, Утрехт, 1927.

более отвесную кривую пассивного растяжения). Это парадоксальное поведение ясно показывает, что при охлаждении угнетается динамическая компонента тонуса и что, если охлаждение действует довольно долго, тонус (по крайней мере у аплизии) исчезает. Поэтому тонусное состояние может поддерживаться без нового возбуждения только в течение определенного промежутка времени, причем мышца ведет себя при укорочении как высоковязкое тело. Если после полного исчезновения тонуса мышцу слегка нагреть, то наступает медленное сокращение, которое может быть прервано охлаждением. Оно опять восстанавливает нормальную степень укорочения и вместе с тем нормальный тургор животного, а через некоторое время также и вискозный тонус; этот последний проявляется при понижении температуры, когда опять повышается сопротивление растяжению. Поэтому нормальный тонус есть стационарное состояние — равновесие между динамической и статической компонентами, причем вискозная, статическая компонента поддерживается без компенсации ее длительной потерей расслабления (у аплизии в течение около получаса, а у Helix повидимому значительно дольше).

В противоположность коже голотурии и мышцам пристеночного листа Metridium у улиток (пример: Aplysia и Helix), так же как и у асцидий, наряду с медленными происходят и быстрые сокращения. Во время этих сокращений мышца становится твердой, поэтому может быть сравниваема с вулканизированным каучуком. За сокращением следует быстрое расслабление до уровня первоначального тонуса [1]. Правда, быстрое сокращение после тетанизации также может иметь длительное последействие в форме вератриновой кривой, однако тетаническая форма длительного сокращения уже тем отличается от вискозного тонуса, что последний в течение 5 минут исчезает спонтанно (без нагрузки, 10). Имеет ли место это «длительное сокращение» тетанически раздражаемой «быстро реагирующей системы» и в нормальной мышце или оно является кунстпродуктом, в настоящее время сказать нельзя. Но во всяком случае условия его возникновения иные по сравнению с теми, которые должны быть соблюдены, чтобы электрическим раздражением вызвать сокращение не только «быстрой», но и «медленно реагирующей системы», как это удалось показать в последнее время Постма (N. Postma) на Helix (11). Для этого необходимо, чтобы мышца могла сокращаться не преодолевая сопротивления. И в природе это также должно быть условием для возобновления вискозного тонуса. Например животное изгибается вправо вследствие сокращения мышц правой стороны и пассивного растяжения мышц левой стороны. Если оно затем выпрямляется, то сокращаются мышцы левой стороны при одновременном расслаблении мышц правой стороны, так что сокращение влево не сопровождается преодолением какого-либо сопротивления. Дело обстоит так, что одновременно с этим происходит сокращение медленно реагирующей системы, которая потом переходит в статический тонус. Если мышца при подобных сокращениях поднимает только ненагруженный рычаг аппарата, то уже это ничтожное сопротивление мешает полному восстановлению вискозного (статического) тонуса. Получаемая при этих условиях кривая растяжения при комнатной температуре одинакова с первым растяжением (растяжением покоя), однако сопротивление, которое мы при этом обнаруживаем, представлено в большей мере динамической компонентой и

[1] Во время быстрого сокращения перемещение частичек исключено, так как очевидно интермицелярная субстанция теперь стала твердой (т. е. слишком вязкой). Сокращение разыгрывается теперь на более высоком уровне тонуса.

в меньшей — статической, чем это имеет место при покое. Это можно доказать путем записи кривых при различных температурах. При нормальной температуре динамическая компонента заполняет как раз то, что отсутствует у статической компоненты. Высокие температуры весьма характерным образом нарушают это равновесие.

Доказательством того факта, что мы имеем здесь дело с сокращением «медленно реагирующей системы», нам служит наряду с отношением к теплу отсутствие спонтанного расслабления в течение очень длительного времени опыта, а также и отношение центральных ганглиев к этим явлениям. Очень характерен еще следующий момент. Последействие «быстро реагирующей системы» вызывается нагрузкой во время сокращения; именно это влияние мешает наступлению тонического сокращения после раздражения. Мы располагаем у аплизии еще одним средством, чтобы различить функцию «быстрой системы» от таковой «медленной системы». Приведем пример: магний повышает вискозный тонус и медленное сокращение, но оставляет неизмененной быстро реагирующую систему. Мышца аплизии после отравления хлористым магнием производит сильные сокращения, в то время как она не оказывает больше никакого сопротивления пассивному растяжению; в этом состоянии в ней не может быть вызвано медленное сокращение нагреванием после охлаждения. Впрочем каждая из двух функций — движение и пластический тонус («быстрая и медленная система») — имеет свой собственный центр, на влиянии которого мы остановимся ниже.

Остается неразрешенным вопрос о сущности обеих форм сокращения. Гипотетически мы пытаемся объяснить быстрое сокращение изменением формы твердых частичек; сила передается на всю мышцу через интермицелярную субстанцию. А потому эта последняя должна быть или твердой (улитки, мышцы которых в этом состоянии мы сравнили с вулканизированным каучуком) или, во всяком случае, очень вязкой (Metridium); по нашему представлению это является причиной того, что при низких температурах получаются более высокие смещения рычага. Пока еще не перейдена граница вязкости, пока «жидкое» отделено от «твердого», сокращение может воздействовать на передвижение частичек по отношению друг к другу и тем самым переводить тонус на более высокий уровень (Metridium).

Как только достигнуто твердое состояние, быстрая система становится зависимой от медленной, моментальное укорочение разыгрывается на данном уровне тонуса [1]. Возможность такого представления вытекает не только из опытов на названных мышцах и на пластическом невулканизированном каучуке, но также и из опытов над движениями саркодин. Здесь также имеют место движения жидкой протоплазмы и есть возможность путем быстрой смены фаз вместо медленного передвижения частичек осуществлять быстрые сокращения. [Asa A. Schaeffer, Amoeboid Movement, 1920, гл. 10: «Изменение фазы в одном направлении ведет к сократимости («быстрая система» с эластическим поведением), а изменение в противоположном направлении к перетеканию («медленная система» с пластически-вискозным поведением)» (стр. 101)] [2].

Гладкие мышцы как составная часть кожно-мышечного мешка — это только пример выполнения жизненно важной функции на основе свойств периферического органа. Нет физиологически единого понятия «гладкие мышцы», так как в зависимости от организации соответствующего животного гладкие мышцы могут обладать весьма раз-

[1] См. подстрочное примечание на предыд. стр.
[2] Дальнейшее о вискозной теории пластического тонуса см. (13).

личными свойствами. Из всего многообразия рассмотрим кратко только один пример. Одной из задач запирательной мышцы ракушки является удержание створок в течение любого промежутка времени закрытыми против постоянной тяги запирательных связок. Это не может осуществляться посредством одной только вязкости, так как со временем тяга преодолела бы ее. В этом случае никогда не должен быть перейден порог скольжения пластического колоида. (Естественно, что каждая мышца имеет такой порог, т. е. она — пластическое тело и только при биологических условиях этот порог не переходится. Для наших полостных мышц характерна биологическая трактовка этого порога.) Раскрывание раковины обусловлено не этим пассивным расслаблением (Nachgeben), а тормозящим тонус влиянием нервной системы, как это показал Павлов. Он мог у н и ч т о ж а т ь неподвижный тонус запирательной мышцы анодонты (A n o d o n t a c y a g n e a) раздражением цереброви сцеральной коннективы или нервов, идущих от висцерального ганглия к мышцам. На полостных мышцах наших беспозвоночных никогда не удавалось уничтожить пластически-вискозное сопротивление каким-либо раздражением. Это так называемое «запирание» («Sperrung») замыкательной мышцы ракушки есть также род мышечного сокращения. «Мы можем рассматривать запирание как явление свертывания, которое само не требует никакого обмена веществ, но требует для своего поддержания длительного нервного возбуждения» (v. Uexküll). Совершенно так же, как у полостных мышц, это состояние удерживается долгое время при условиях, которые со временем ведут к его исчезновению. Но это исчезновение показывает, что запирание, как и вязкость мышц улитки, имеет наряду с статической еще динамическую компоненту, и оба эти фактора создают равновесие, которое обусловливает длительное запирание. Если Икскюль оставлял запирательную мышцу пектена на три дня в морской воде, то она приобретала свойства нормальной мышцы улитки: «Мышца без всякого воздействия поддается в этом положении (пассивному) укорочению, а при умеренном давлении — пассивному удлинению». Наконец исчезает и это незначительное пластическое сопротивление, как у аплизии в холодильном шкафу.

Ван Овербек (J. van Overbeek) держал экземпляры прудовика в термостате при 2° в течение 2 дней. Исследовалась задняя запирательная мышца, изолированная от висцерального ганглия. Пока была цела связка, даже при этой температуре существовало сопротивление против растяжения. Но после перерезки запирательной связки достаточно было продержать животное в холодильнике 3 часа, чтобы сопротивление тяге (груз 120 г) уменьшилось. Этот опыт показывает, что растяжение влияет на динамическую компоненту. Однако все это имеет место тогда, когда мы исследуем интактную смешанную запирательную мышцу. Но последняя состоит из двух частей: одна из них обеспечивает движение, а другая во многих отношениях может быть сравнена с кожей голотурии. Обе части могут быть изолированы друг от друга. Только участвующая в движении часть мышцы порождает тонус при растягивании, причем нагревание повышает возникающее при этом сопротивление. «Тоническая» часть ведет себя как вискозное тело: ее сопротивление против пассивного растяжения при высокой температуре, наоборот, понижается [1]. Для нее растяжение запирательной мышцы не является раздражением; оно не вызывает никакого сопротивления, тогда как подвижная часть при быстром растяжении сокращается.

[1] Так же, как на коже голотурии, эта вискозность уменьшается после длительного пребывания в холодильнике.

Подобно тому, что мы видели у голотурии, здесь также обе функции — эластическая и вискозная — разделены между двумя типами мышц, но здесь обе участвуют в удержании. Очевидно более статическая пластическая часть мышцы поддерживает более динамическую эластическую, растяжение которой должно вызывать длительное сопротивление. Характер устойчивого эластического «запирательного тонуса» подвижной части, так же как и характер развязывания сопротивления нервной системой еще недостаточно изучены (14).

Надо заметить, что мышцы игл морского ежа также осуществляют двоякую функцию (v. Uexküll); именно здесь тонические элементы способны создавать неподвижное сопротивление как особый вид реакции на раздражение, причем они разрываются раньше, чем могут быть растянуты. Собственно подвижные мышцы не участвуют здесь в поддержании игл. У головоногих я не мог никогда обнаружить мышц, обладающих вискозным тонусом. Тонус, который играет здесь большую роль как в мускулатуре тела, так и в хроматофорах, имеет очевидно чисто эластический характер (тетанотонус) и может быть сравнен, с одной стороны, с сопротивлением подвижной части запирательной мышцы ракушки, а, с другой стороны, возможно и с тонусом специфически-тонических мышц позвоночных животных (Freund, Rückert, Wachholder, Sommerkamp, Riesser).

Динамика удержания не является задачей пластичности, а осуществляется посредством центральной регуляции состояния сокращения. Благодаря прекрасным опытам Серени (E. Sereni, 15) мы знаем, что эта регуляция осуществляется в значительной степени через гормоны. Тирамин повышает тонус, бетаин уничтожает его. Оба эти вещества содержатся в животных тканях. Для опытов можно брать или самые вещества или богатую гормонами кровь. Так как задняя слюнная железа некоторых животных (Eledone moschata, Octopus vulgaris и O. macropus, 16) вырабатывает тирамин, то экстирпацией этой железы у них можно получить атоническое состояние. На 4—5-й день после операции животное лежит в совершенно атоническом состоянии и становится бесцветным (атония мышц хроматофор). Раздражение вызывает на короткое время появление окраски, которая затем быстро исчезает. Введение нормальной крови или тирамина опять восстанавливает нормальное состояние.

Если проделать соответствующие опыты на аплизии (10), то оказывается, что здесь тирамин не производит никакого влияния ни на одно из явлений пластически-вискозного тонуса. Однако это вещество обладает свойством усиливать последействие после очень сильного, продолжительного фарадического раздражения («Reiztonuseffect»). Тогда легко получаются кривые вератриновой формы («вератриноиды»).

Все мышцы подвержены сложному воздействию как изменений напряжения, так и удержаний напряжения и вискозности. Как мы видели, для многих беспозвоночных является типичным наличие чисто пластически-вискозных мышц наряду с сократительными, а также и биологическое использование вязкости сократительных мышц; вязкие элементы при покое (а у Metridium также и при сокращении), так сказать, соединены с эластическими элементами не только параллельно (как это по Гиллу и его школе имеет место в мышцах позвоночных), но также и последовательно.

Быстро и медленно реагирующие (тонические) системы имеются также в поперечнополосатых мышцах ракообразных, которые не обладают никакими пластическими свойствами (17). Если раздражать нерв клешни рака постоянным током возрастающей интенсивности (или дли-

тельности), то оказывается, что быстрые ответы запирательной мышцы находятся в своеобразной зависимости от силы или длительности (хронаксии) раздражения, следуя принципу «все или ничего». Если например частота 13 раздражений в минуту остается без эфекта, то частота 13½ дает сразу такое же сокращение, как и частота 44. При дальнейшем повышении частоты при 45 раздражениях в минуту наступает скачок, отклонение рычага становится значительно бо́льшим. Таким путем можно получить различные ступени, показывающие количественную зависимость между силой раздражения и величиной ответа. Каждой ступени соответствует особая картина тока действия мышц. Высота колебания струны вначале не меняется; но с достижением новой ступени к первой вершине присоединяется вторая.

Раздражение большой длительности, но незначительной силы вызывает «медленное сокращение». Здесь с усилением тока пропорционально возрастает и высота отклонения [таким образом здесь правило «все или ничего» (квант) отсутствует].

Мышца обнаруживает теперь ритмические токи действия, причем частота их зависит от силы раздражения. Размыкательная мышца имеет только медленно реагирующую систему, что понятно с биологической точки зреия, так как только запирательная мышца клешни участвует в акте быстрого ущемления. Медленная система в обеих мышцах обеспечивает удержание. Таким образом, раздражая размыкательную мышцу посредством одного единственного аксона, можно получать эфект различного типа, в том числе и в форме «вератриновой» кривой. Поэтому мы находим и у ракообразных многообразие движений, при выполнении которых роль нервной системы может быть относительно проста вследствие многообразных возможностей самой мышцы осуществлять большое разнообразие движений при малой вариации раздражений, передаваемых через небольшое число аксонов.

КАК УПРАВЛЯЮТСЯ ТОНУС И ДВИЖЕНИЯ ЭТИХ МЫШЦ СО СТОРОНЫ НЕРВНЫХ ЦЕНТРОВ?

Раньше рассматривали центральные ганглии исключительно с точки зрения значения их как рефлекторных центров. Ганглии — это не что иное, как узловые точки проведения между рецепторами и эфекторами. Но это только одна их функция. Есть еще и ряд других, когда ганглии активно включаются в действие и не предоставляют только силам внешней среды вызывать явления движений. В ганглиях сконцентрирована собственная энергия; другими словами, в них разыгрываются энергетические процессы, размеры и ритм которых оказывают большое влияние на периферические движения. Явления ритмической автоматии, обусловленной центрами, более всего изучены в отношении рассмотренных уже нами объектов — колокола медузы и сердца. О самих энергетических процессах, обусловливающих подобные ритмические импульсы, мы почти ничего не знаем. Поэтому здесь должна быть упомянута одна обоснованная гипотеза. Сегаар (J. Segaar, 18) исследовал центр дыхания речного рака, представляющий собой «первичный центр автоматии». Рецепторами для всех рефлексов, относящихся к дыханию, являются жабры, а эфекторами — скафогнатиты. Последние можно вместе с ганглием изолировать от жабер и это не оказывает никакого влияния на дыхательные движения. Недостаток кислорода вызывает уменьшение частоты дыханий у этих животных, причем движение скафогнатитов скоро прекращается (рефлекс). Но если поднять напряжение кислорода в крови выше нормы, то сначала наступает повышение частоты дыхательных движений, пока не будет достигнут оптимум кон-

центрации; затем при дальнейшем повышении напряжения кислорода частота уменьшается до апноэ.

Для объяснения этих отношений предположим наличие в дыхательном центре возбуждающего вещества, которое обладает способностью быстро восстанавливаться. Для оптимальной частоты этого ритма, который покоится на равновесии между скоростью образования и скоростью восстановления раздражающего вещества, требуется такое напряжение кислорода в крови, которое может быть достигнуто только повышением давления кислорода в окружающей среде. Но с превышением этого оптимального давления скорость восстановления раздражающего вещества становится больше скорости его образования. Эта гипотеза дает возможность представить себе механику той центральной ритмической отдачи импульсов, которая играет роль в различных формах локомоции животных. Именно у некоторых животных нормальной задачей определенных ганглиев является посылка ритмических импульсов к мышцам. Так, аплизия не может без педального ганглия ни плавать ни ползать; Helix не может ползать; напротив, колокол медузы, как уже упоминалось, продолжает биться и без краевых органов: Limax cinereo niger тоже ползает при полном отсутствии ганглиев.

Другой проблемой большой важности является вопрос о сущности центральной регуляции периферических автономных рефлекторных механизмов, так как эта регуляция, как уже указывалось во введении, как раз у данных животных играет большую роль. Ганглии как центры главных органов чувств и центральной координации должны постоянно управлять периферией. Это осуществляется у беспозвоночных животных как правило посредством постоянного воздействия на совокупность всех периферических явлений, в результате чего происходит приспособление их к господствующим потребностям животного как целого. Это осуществляется прежде всего посредством длительного торможения. Периферия устанавливается тогда на выявление усиленного тонуса или движения, которые должны быть отрегулированы до нормального уровня. Центры могут не только тормозить, но и усиливать деятельность периферии. Характер центральной регуляции у низших беспозвоночных чрезвычайно сходен с регуляцией сердца посредством блуждающего и симпатического нервов; но по существу здесь дело обстоит иначе, так как у низших беспозвоночных, например у улиток, торможение осуществляется не тормозящими нервами и никогда не удается посредством раздражения вызвать торможение. Поэтому мы говорим о наличии у подобных животных скорее заглушения, чем торможения.

Как возникает подобная количественная регуляция и координация? Какое значение могут иметь количества действия в нервно-мышечной системе?

У наших низших животных наряду с проведением по закону «все или ничего» имеет место декрементное проведение. Проведение по закону «все или ничего» в его простейшей форме мы находим например в мускулатуре зонтика медузы. Майеру (A. G. Mayer, 19)[1] удалось на препарате медузы без краевых органов вызвать круговые движения, которые пробегали по кольцу в одном направлении и продолжались долгое время. Этот часто воспроизводившийся нами опыт доказывает, что причина передачи процесса сокращения по мышце заключается в следующем: каждое местное сокращение обусловливает возбуждение соседнего участка; так как причина уменьшения этого цепного процесса отсутствует, то проведение осуществляется без декремента. Бездекрементное проведение означает, что каждый участок проводящей си-

стемы сам порождает ту часть процесса проведения, которая в нем происходит и под влиянием которой возникает подобный местный процесс в соседнем участке пути. Значение опыта с кольцом медузы заключается в том, что здесь можно наблюдать упомянутый процесс и что здесь имеется кольцевой замкнутый путь, причем проведение происходит непрерывно. Мы теперь убеждены в том, что нервное проведение осуществляется тоже по этому принципу местного возникновения происходящего процесса. Это конечно еще не означает, что подобное проведение должно протекать по закону «все или ничего». Процессы, ведущие к возникновению возбуждения, могут быть количественно различны, и между интенсивностью процесса в различных участках пути существует координация. Мы будем ближе всего придерживаться нервной модели Лилли (R. S. Lillie, 20): пассивированная железная проволока в азотной кислоте. Пассивированная окисная мембрана разрушается раздражением. Перед разрушением ее имелся избыток катионов снаружи мембраны; в месте разрушения этот избыток по отношению к металлу выравнивается. Это место становится отрицательным по отношению ко всем пассивированным участкам. Редукция окисной мембраны здесь считается полной, избыток катионов должен быть полностью выравнен. Модель сохраняет свое значение также и при декрементном проведении. Мы совместно с Люллисом (Lullies, 21) обнаружили, что к длинному нерву ноги Aplysia limacina закон «все или ничего» неприложим. При полном выравнивании концентрации ионов количество уравновешенных ионов в каждом активном участке нерва становится «лимитирующим фактором» для процесса проведения; тогда этот процесс становится независимым от силы раздражения и в каждой точке нерва независимым от его размеров в соседнем участке. Поэтому наличие наркотизированного участка не влияет ни на проведение в нормальном участке, следующем за наркотизированным, ни на эфект в мышце, пока еще в наркотизированном не нарушена проводимость. Но у аплизии все это протекает иначе.

Ограничимся здесь описанием следующего опыта: нерв проходит через две расположенные друг за другом камеры для наркоза достаточной длины. Раздражаемый участок нерва расположен по одну сторону, а мышца —по другую от камер. Посылая в нерв раздражение, устанавливаем момент исчезновения реакции мышцы. Если теперь наркотик в одной из камер заменить морской водой, раздражения снова становятся действительными до тех пор, пока яд в другой камере не нарушит проводимости. Здесь интенсивность возбуждения уменьшается пропорционально длине наркотизированного участка, и интенсивность процесса в соседней с наркотизированным участком неповрежденной части нерва зависит от интенсивности возбуждения, которое ему передает наркотизированный участок. Очевидно в этих нервах полное выравнивание между разноименными ионами в активном участке нерва не является фактором, ограничивающим проведение; более того, должен быть другой фактор, который координирует интенсивность местных процессов с силой раздражения. Эта координация претерпевает декремент (не только в наркотической камере, но точно так же и в нормальном нерве).

Декремент очевидно является свойством не самого процесса проведения, а свойством координации. Так как интенсивность всех местных процессов в нерве ограничивается их координацией, то каждый участок нерва непосредственно после каждого импульса должен быть готов к усилению уже возникшего импульса или порождению нового. И это действительно доказано: нерв аплизии не имеет абсолютного рефрактерного периода; в каждый момент времени второе активное раз-

дражение суммируется с эфектом от предыдущего активного раздражения, в результате мышца дает большее отклонение, чем при одиночном раздражении. Максимальный эфект получается при одновременном действии обоих раздражений, минимальный — при промежутке времени между обоими раздражениями около 3 миллисекунд (но при этом минимуме отклонение как правило больше, чем при одиночном раздражении). При дальнейшем увеличении промежутка времени эфект опять возрастает.

Мы не будем здесь заниматься разбором хода этой кривой. На нервах клешни Maia Люллис (Lullies, 22) доказал с большой вероятностью для одной определенной группы волокон, что закон «все или ничего» неприменим также и здесь. Он измерял токи действия нерва на малом и большом расстоянии от раздражаемого участка; общее количество электричества при раздражающих токах, которые были достаточно сильны для раздражения указанных волокон, сильно уменьшалось с удлинением проводящего участка, но это не имело места при более слабых раздражениях, которые являлись подпороговыми для указанных волокон. Здесь идет речь о волокнах типа C (Bishop a. Heinbecker, 23). Другие волокна, толстые и миелинизированные, принадлежат к типу B_2 и B_3 и проводят без декремента. Очевидно мы должны также все волокна нервов аплизии отнести к типу C.

Биологическое значение декрементного проведения уже давно известно. Напомним классические опыты Романеса (Romanes) на медузе, manubrium которой (в противоположность зонтику) проводит с декрементом. Романес объясняет этим тот факт, что manubrium вместе со ртом попадает в тот участок края зонтика, который был подвергнут раздражению (или может быть раздражаем добычей). Если раздражать две точки края зонтика, то рот попадает в точку, расстояние которой от обеих раздражаемых точек определяется относительной силой обоих раздражений («закон результанты» Боцлера). Следует упомянуть также опыты Бете (A. Bethe) на аплизии, которые доказывают зависимость распространения эфекта от силы раздражения. Этот рефлекторный декремент является примитивнейшей формой рефлекторной координации; таким путем ограничивается действие местных кожных раздражений на прилегающие группы мышц, которые отстраняются от опасности (улитки, актинии). Догматические приверженцы закона «все или ничего» думают, что на интактном животном в декременте повинны промежуточные ганглиозные клетки; однако нервы как аплизии, так и Maia не имеют таких клеток.

Обратимся теперь на основе наших представлений о декрементном координированном нервном проведении к вопросу о координированной регуляции периферии высшими центрами.

Тоническая функция у улитки так же мало нуждается в педальном ганглии, как рефлекторная — в церебральном. Но при наличии ганглиев соответствующие процессы протекают иначе, чем в их отсутствии. Влияние ганглиев нельзя обнаружить при действии на них электрического раздражения. Совершенно очевидно, что ганглии действуют на протекание рефлексов или на удержание тонуса не посредством отдельных импульсов, а осуществляют свое влияние непрерывно. Они не определяют те рефлексы, которые мы в этих опытах изучаем, а только изменяют базу, на которой они протекают, подобно тому как декрементная координация в нерве влияет на базу или на условия процесса проведения. Мускулатура улитки при отсутствии церебрального ганглия значительно более возбудима, чем при нормальной связи с этим центром. Аплизия без церебрального ганглия производит в течение многих дней безостановочные плавательные движения. При одностороннем

удалении центра животное производит круговые движения в направлении нормальной стороны, так как сторона, лишенная ганглия, перемещается, хотя и в незначительной степени, а нормальная сторона остается неподвижной.

Таким образом деятельность периферии, как мы уже отмечали, связана с регулирующим торможением со стороны центров; но торможение не основано здесь на импульсах, подобных тем, какие блуждающий нерв посылает в сердце; оно регулирует многообразие явлений во всех частях посредством того, что мы называли заглушением («Dämpfung»). В то время как церебральный ганглий не оказывает никакого влияния на вискозный тонус, этот тонус управляется специфическим образом со стороны педального ганглия. Тонус улитки поддерживается этими ганглиями в течение долгого времени в нормальном состоянии. Он длительно повышается после удаления ганглиев, так что животное становится чрезвычайно сморщенным (аплизия). Кривая растяжения при повышении внутреннего давления (или нагрузки на аппарате) при наличии ганглиев ускоряется; кроме того у Helix и Ciona intestinalis при чрезмерном растягивании ганглии обеспечивают повышение тонуса путем извращения их влияния. Тоническое сокращение у аплизии, вызванное действием комнатной температуры, после предварительной потери тонуса в холодильнике регулируется таким образом, что снова восстанавливается нормальный habitus животного, тогда как без ганглия животное остается бесформенным и сморщивается. Мной показано в многочисленных опытах, что при этой регуляции имеет место специфическая координация длительных состояний в ганглиях и других частях периферии. Это длительное состояние всей системы, которое в физиологии позвоночных называют тонусом, мы назовем, не придавая еще этому слову более широкого значения, состоянием активности («Aktivitätszustand). Мы можем воздействовать на него простыми приемами: слабой кокаинизацией ганглиев мы можем понизить состояние их активности, наложением кристалла хлористого натрия — повысить его. Вначале оба вещества оказывают на оба ганглия возбуждающее действие, которое проявляется в мышечном сокращении; по прекращении последнего наступает состояние, которое мы можем испытать путем периферического раздражения или получения тонической кривой пассивного растяжения. При этом неизменно обнаруживается следующее: в случае пониженной активности торможение возрастает; при повышенной активности церебрального ганглия сильно возрастает возбудимость, а при повышенной активности педального ганглия возрастает тоническое сопротивление. Раздражение обоих ганглиев вызывает только неспецифическое сокращение. Но состояние активности действует исключительно специфически только на тонус (педальный ганглий) или только на возбудимость (церебральный ганглий). Всегда незначительная активность периферии соответствует незначительной активности соответствующего ганглия: это означает, что в соответствующих случаях, как уже было сказано, мы имеем дело с координацией, той самой координацией, которая также выравнивает тоническое состояние внутри всего животного. Ганглии должны обладать способностью изменять уровень своей активности (например под влиянием главных органов чувств); тем самым они овладевают процессами на периферии.

Ракообразные во многих отношениях занимают промежуточное положение между брюхоногими и позвоночными. Вирсма (Wiersma, 17) удалось показать ступенчатую зависимость процессов возбуждения от частоты нервных импульсов. Истинное торможение можно вызвать нервным раздражением. Управление со стороны церебрального ганглия

(непрямое, через подглоточный ганглий) осуществляется через импульсы, которые также можно вызвать раздражением. Подглоточный ганглий заведует сгибанием ноги, церебральный ганглий, напротив, обусловливает ее вытягивание. Оба вместе они вызывают равновесие между сгибанием и разгибанием, которое обусловливает нормальное стояние и ходьбу рака, тогда как нарушение этого равновесия ведет к прекращению движения. Поэтому одностороннее удаление мозга вызывает круговое движение вследствие чрезмерного сгибания в оперированную сторону. Но если раздражать на этой стороне перерезанный ганглий, то можно опять восстановить нормальную ходьбу; применяя раздражения различной интенсивности, можно заставить животное двигаться в любом направлении. Несмотря на эти повидимому простые соотношения, при которых для объяснения координации, казалось бы, можно обойтись допущением настройки импульсами свойств мышц, Сегаар (18) открыл также влияние состояния активности соответствующих центров. Слабая кокаинизация ганглия повышает порог запирательной (сгибательной) мышцы для периферического раздражения. Клешня, которая замыкается в ответ на такое раздражение, открывается, когда состояние активности в ганглии значительно понижено. Действие импульса может быть исключено, так же как и торможение Введенского. Здесь также имеет место настоящее заглушение. Хлористый натрий вызывает противоположный эфект: порог запирательной мышцы на внешние раздражения падает.

Если теперь при одинаковых условиях опыта (электроды на клешне) подействовать на центр более высокого порядка (подглоточный ганглий) кокаином или хлористым натрием, то получаются результаты, обратные тем, которые наблюдались при воздействии на ганглий клешни. Ограничиваясь кокаином, скажем, что он понижает порог запирательного раздражения. Между импульсом и состоянием активности здесь существует гораздо большая связь, чем у улиток. Во всяком случае координация состояния активности всех участвующих отделов (как это вероятно имеет место при тоническом удержании конечности) играет роль наряду с количественно отмеренными импульсами; она усиливает действие импульса путем создания необходимой базы для его протекания. Повышенная активность подглоточного ганглия понижает состояние активности ганглия клешни; даже после экстирпации подглоточного ганглия и после экспериментального повышения активного состояния в ганглии клешни оно все-таки остается пониженным. Здесь у рака одна и та же функция управляется двумя центрами различного порядка, между которыми имеется отношение обратной координации. У улитки мне известна только прямая координация. А. А. Зубков (24) в лаборатории Х. С. Коштоянца нашел на сердце улитки и нервной регуляции этого органа также и обратную координацию и действительное торможение [1].

Прямая и обратная координация длительного активного состояния играет также роль и в центрах млекопитающих, например в виде иррадиации и торможения при образовании условных рефлексов, как мы это знаем из классических работ величайшего современного физиолога И. П. Павлова.

Перевод А. Рябиновской

---

[1] В этой связи должны быть упомянуты относящиеся к позвоночным животным работы Сеченова (известный опыт с торможением), а также работы А. В. Токих и Л. А. Орбели.

ЛИТЕРАТУРА

1. Willems H. P. A., Zeitschr. f. vergl. Physiol., *17*, 1. 1932.—2. Jordan H. J, Zeitschr. Wiss. Zool. *101*, 116, 1912—3. Vries W. de, еще не опубликовано —4. Künkel K., Zool. Anzeiger, *26*, 560, 1903.—5. Jordan H. J., Zool. Jahrb., Abt. Physiol, *34*, 365, 1914. Ergebnisse d. Physiol., Jahrg. *16*, 87, 1918.—6. Jordan H. J, Arch. Neerlandaise d. Zool., *1*, 1, 1934; Proc. Akad. Wettenschaf. Amsterdam, *37*, 31, 1934.—7. Koschtojanz Ch. S. u. Muszeeff, A, Biol. Journ. *2*, 503, 1933.—8. Jordan H. J., Proc. Kon. Akad, Amsterdam, *83*, 788, 1930.—9 Swinderen van, Dissertaion, Utrecht, 1927.—10. Jordan H. J., Acta Brevia Neerlandica 3, 40, 1933.—11. Jordan H. J, VI, 214, Ber. d. Viskositätskommission der K Akad. Wet. Amsterdam, 1935.—12. Pawlow J, Pflüg. Arch. *37*, 6, 1885.—13. Uexküll J. v., Zeitschr. f. Biol. *58*, 305, 1912.—14. Overbeek J. v.,Zeitschr. vergl. Physiol., *15*, 784, 1931.—15. Sereni E., Arch. d. Farmacol. sperim., *47*, 1929; Zeitschr. vergl. Physiol, *8*, 1928.—16. Jordan H. J., Acta Brevia Neerlandica, *3*, 40, 1933.—17. Wiersma C. A. G., Zeitschr. vergl. Physiol, *19*, 349, 1933.—18. Segaar J., Zeitschr. vergl. Physiol, *21*, 492, 1934.—19. Mayer A. G, Papers from the Marine Biol. Laboratory at Tortugas, p. 115; см. также: Carnegie Institution of Washington, Publication *47*. 1906.—20. Lillie R. S., University Chicago Press, 1923; Journ. general Physiol., *13*, 1929.—21. Jordan H. J. u. Lullies H., Zeitschr. f. vergl. Physiol., 19, 648, 1933, Proc. K. Akad Wet. Amsterdam, *35*, 1193, 1932.—22. Lullies H., Pflüg. Arch, *233*, 584, 1933.—23. Herter K., Zeitschr. vergl. Physiol., *17*, 209, 1932.—24. Subkow A A., Problems of comparative Physiology, Collected Papers Lab. comp. Physiol. Timiryazev Biolog. Institute, 52, 1934.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4–5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9 — 17.VIII.1935

НАУЧНОЕ НАСЛЕДСТВО А. Ф. САМОЙЛОВА И ЕГО РАЗРАБОТКА

Проф. И. Л. Кан

Из лаборатории общей и сравнительной физиологии им. А. Ф. Самойлова, Московский гос. университет

Пять лет отделяют нас от дня кончины выдающегося мастера электрофизиологии профессора А. Ф. Самойлова. Ему не суждено было осуществить свое намерение перенести центр своей исследовательской работы из Казани в Московский университет, с которым он был связан в раннюю пору научной жизни и куда он был приглашен в последние годы. Смерть постигла его как раз накануне предполагавшегося переезда в Москву, и деятельность основанной им и получившей его имя лаборатории началась уже без него. Естественно однако, что одной из главнейших задач новой лаборатории и прежде всего тех, кто являлись учениками и сотрудниками проф. А. Ф. Самойлова, стали продолжение и развитие идей, занимавших его в последние годы жизни и определявших русло его последних работ. Уместно посвятить настоящий обзор рассмотрению того, как осуществлялась лабораторией за истекшее пятилетие разработка научного наследства проф. Самойлова, и отметить основные достижения на этом пути.

Проблемы, стоявшие перед Самойловым на этом последнем этапе его жизни, были им в основном сформулированы в докладе, прочитанном летом 1930 г. на Всесоюзном съезде физиологов в Харькове и опубликованном впоследствии в журнале «Успехи современной биологии» (т. I, стр. 178). Доклад носил название «Электрофизиологический метод в учении о рефлексах». Это заглавие хорошо отражает сущность научных интересов А. Ф. Самойлова, тесно сплетенных с тем расцветом электрофизиологии, который наступил вместе с обогащением ее мощным техническим вооружением в виде капилярного электрометра и особенно струнного гальванометра. Период наиболее победоносного и плодотворного внедрения этих инструментов в исследование физиологических функций животного организма совпал со временем творческой жизни Самойлова. Будучи одним из основоположников этого внедрения и крупнейшим мастером электрофизиологического метода, он естественно мог далеко видеть открывающиеся перед последним перспективы и наметить те проблемы, в разрешении которых этот метод должен был сыграть ведущую роль.

По одному из положений, высказанных А. Ф. Самойловым в его докладе, современное состояние электрофизиологического исследования характеризуется двумя течениями. Одно из них — это изучение природы животного электричества. Под этим течением Самойлов разумел совокупность тех трудов, которые привели к современным представлениям о физиологической стороне биоэлектрических процессов. Второе

течение использует электрические реакции как метод изучения функций тканей и органов, и здесь электрофизиология добилась особо крупных успехов. На этом пути и сосредоточивались главные интересы А. Ф. Самойлова, вылившиеся в систему выдающихся исследований, основные результаты которых были им изложены в последней его речи.

Несомненно одно из важнейших мест в этой системе занимает та серия работ, проведенных им совместно с М. А. Киселевым, которая привела в конечном счете к установлению новой группы рефлекторных тонических воздействий, занимающих то же место в регуляции спинномозговых фазных рефлексов, что и изученные R. Magnus и его школой воздействия со стороны лабиринтов и шейных мышц. Это — те влияния, которые оказывают раздражение проприоцепторов разгибателей одной конечности на протекание реакций антагонистических мышц противоположной конечности. Исходным звеном этих открытий послужили работы А. Ф. Самойлова и М. А. Киселева, посвященные электрофизиологическому анализу пластического тонуса экстензорных мышц, специально m. quadricipitis, в состоянии децеребрационной ригидности; они установили наличие в этой мышце двоякого рода проприорецепторов, взаимодействие которых обусловливает как ее пластическое состояние, так и изученные Sherrington реакции удлинения и укорочения. Одни из этих проприоцепторов раздражаются при вытяжении четырехглавой мышцы и дают при этом начало рефлекса, вызывающего ее сокращение; другие вступают в действие при расслаблении мышцы и вызывают ее угнетение. Игрой этих противоположно направленных факторов управления вызывается удержание экстензором достигнутой длины. Дальнейшими работами, направленными на специальное изучение проприоцепторов четырехглавой мышцы бедра, установлено широкое участие последних в регулировании ряда движений животного, составляющих его локомоцию. Вызванное сгибанием задней ноги пассивное растяжение четырехглавой мышцы не только вызывает рефлекторное сокращение одноименной мышцы на противоположной конечности (рефлекс Philippson), но распространяет свое влияние также на мышцы туловища, хвоста и передних конечностей. Происходят поворот туловища в сторону, противоположную сгибаемой конечности, разгибание ипсилатеральной и сгибание контралатеральной передних конечностей и поворот хвоста в сторону сгибаемой ноги. Столь обширное вовлечение в реакцию всей двигательной мускулатуры, вызываемое изменением положения только одной мышцы, указывает на тесную функциональную связь между отдельными мускульными группами, осуществляемую на уровне спинномозговой координации и подчиняющуюся принципу реципрокных соотношений.

Непосредственным продолжением этих исследований явились проведенные в нашей лаборатории М. А. Киселевым работы, имевшие целью выявить влияние проприоцепторов четырехглавой мышцы на рефлекторные реакции антагонистических мышц противоположной конечности. Выключая у децеребрированных животных все мышцы задних ног, за исключением антагонистов vastocrureus и semitendinosus на одной стороне и vastocrureus на другой, Киселев вызывал ритмическим раздражением n. peronei на одной ноге сгибательный оборонительный рефлекс на фоне медленного попеременного растяжения и расслабления четырехглавой мышцы противоположной ноги. Положение этой последней регистрировалось с одновременной записью токов действия и механограммы исследуемых мышц. Результаты этого исследования выявили сильнейшую зависимость интенсивности протекания реакций

антагонистов от положения противоположной конечности, обусловленную степенью растяжения четырехглавой мышцы. Если последняя вытянута, сокращение флексора и угнетение экстензора усилены и сопровождаются резко выраженным феноменом отраженного сокращения (rebound contraction). Наоборот, при расслаблении противоположного quadricipitis как сокращение флексора, так и угнетение экстензора ослаблены, причем угнетение последнего может даже переходить в слабое сокращение. Отраженное сокращение при этом отсутствует.

Подобное воздействие на рефлекторные реакции со стороны экстензорных мышц противоположной стороны выявляется также при исследовании коленного рефлекса, который резче всего протекает при наибольшем расслаблении противоположной четырехглавой мышцы и почти исчезает при ее растяжении. Таким образом раздражение возбуждающих или тормозящих проприоцепторов разгибателей определяет характер рефлекторных реакций, и в этом состоит роль этих проприоцепторов в координационной деятельности центральной нервной системы. Их значение можно полностью уподобить тому, какое имеют в тонических реакциях проприоцепторы шейных мышц и лабиринтов. В последнее время Киселевым было обнаружено, что влияние раздражений этих заложенных в мышцах чувствительных окончаний охватывает и функциональные отправления внутренних органов.

Другой проблемой, занимавшей А. Ф. Самойлова, был вопрос о механизме передачи возбуждений от одного звена к другому в гетерогенной цепи возбудимых тканей. Вопрос этот имеет кардинальное значение как для познания природы центрального суммирования и торможения в рефлекторных процессах, так и для анализа воздействия со стороны вегетативной нервной системы на автоматическую деятельность отдельных органов. В противоположность пользующейся широким признанием точке зрения на механизмы центрального суммирования и торможения, основанной на временных взаимоотношениях между следующими друг за другом импульсами в областях несовершенной проводимости (межнейронные синапсы и мионейральные связи), ядро представлений Самойлова заключалось в допущении наличия особых возбуждающих или тормозящих веществ, освобождающихся в местах перехода возбуждения с одного звена на другое при достижении импульсами этих мест. Эти представления, объединяющие в себе аналогичную идею Sherrington о раздражающем и тормозящем веществах, участвующих в передаче рефлекторных процессов, и учение Loewi о гуморальном механизме вегетативной иннервации, Самойлов последовательно развивал в ряде работ, посвященных изучению перехода возбуждения с нерва на мышцу, далее совместно с Киселевым, электрофизиологическому анализу центрального торможения, и наконец действию вагусного вещества Loewi на ритмическую деятельность сердца.

В первом из перечисленных исследований Самойлов получил поддержку своей концепции в величине температурного коефициента скорости проведения возбуждения в передаточном участке, величине значительно превосходящей соответствующее значение для проведения по нервному стволу и лежащей в пределах значений, характеризующих химические процессы. Вторая работа, в которой исследовалась длительность эфекта, вызываемого одиночным тормозящим импульсом на одиночное же рефлекторное возбуждение, установила, что промежуток времени, в течение которого угнетающий импульс мог оказывать свое действие, во много раз превосходил максимальную длительность, которую можно допустить в рамках представлений Lucas и Adrian.

Этим также давалось подкрепление взгляду о химической природе процессов торможения. Однако наиболее четкое обоснование гуморальная теория находит, как известно, в эфектах воздействия на сердце веществ, образующихся при возбуждении блуждающего и симпатического нервов. Самойлов, в своих старых работах давший электрофизиологический анализ действия блуждающего нерва на сердце, применил впоследствии этот метод для анализа тех изменений, которые наступают в деятельности сердца под влиянием вагусного вещества. Он обнаружил, что происходящие при этом изменения электрограммы совершенно тождественны с теми, которые вызываются прямым раздражением блуждающего нерва.

Эти опыты послужили началом серии экспериментальных исследований Киселева и его сотрудников, выполненных в нашей лаборатории и имевших целью провести аналогичное сопоставление эфектов раздражения симпатического нерва и симпатического вещества. После того как Киселевым и Рахлиным была изучена электрограмма сердца лягушки при чистом раздражении симпатических волокон, им же совместно с Дунаевским был произведен анализ электрограммы при воздействии на сердце симпатического вещества. И в этом случае, как и при воздействии блуждающего нерва, наступавшие изменения электрограммы были тождественны с теми, которые вызывались при непосредственном приложении нервных импульсов.

Специфический характер веществ, освобождающихся при раздражении экстракардиальных нервов, очень четко выявляется при исследовании их действия в области частично блокированного проведения. Павловой был изучен непосредственный эфект этих нервов на нарушенную проводимость в желудочковом мостике. Последняя улучшалась при раздражении блуждающего нерва и ухудшалась при раздражении симпатического. Совершенно аналогичный эфект вызывает трансфузия соответствующих гуморальных агентов: проводимость в области блока ухудшается при воздействии симпатического вещества и улучшается при воздействии вагусного вещества (Филиппова). В связи с этим интересно указать, что действие кальция и адреналина не идентично действию симпатического вещества: и кальций и адреналин улучшают проведение в блокированном участке (Кан и Павлова, Киселев). Подобным же образом и действие калия, вызывающего ухудшения проводимости в блокированном участке, не идентично эфекту вагусного вещества.

Нам остается рассказать о третьей проблеме из числа сосредоточивших внимание Самойлова в последние годы его жизни и получивших преемственное развитие в нашей лаборатории. Эта проблема возникла как ветвь большого течения в общей физиологии процессов возбуждения, течения, направленного в сторону анализа тех элементарных свойств возбудимых тканей, на основе которых возникают свойства центральных отделов нервной системы. К основателям этого плодотворного сравнительно-неврологического направления по праву следует причислить Введенского и Keith Lucas, идеи которых надолго определили развитие воззрений на центральные процессы, опирающихся на изучение тех взаимодействий, которые возникают в потоке импульсов, проходящих по связанной системе гетерогенных возбудимых образований. Не входя в рассмотрение крупных методологических различий, разделявших обоих названных исследователей в их понимании явлений нервного возбуждения, здесь важно отметить общность их подхода к оценке суммационной способности центров как функции, генетически развившейся на основе одной из фаз, завершаю-

щих каждый приступ возбуждения. Эта «экзальтационная» по Введенскому или «супернормальная» по Lucas фаза стала ключом к пониманию всего того комплекса явлений суммирования, проторения (Bahnung), облегчения (Facilitation), которые характеризуют рефлекторное проведение. В свете этих воззрений интервал между следующими друг за другом в ритмическом ряду возбуждениями наполнился глубоким содержанием, причем большую заслугу ленинградской школы Введенского и Ухтомского составила раскрытая ею динамика интервала.

Другой поток исследований в области анализа физиологического механизма процессов суммирования был направлен на поиски непосредственных проявлений тех последействий, которые оставляет за собой прошедший импульс. Эти исследования привели к открытию и детальному изучению следовых электрических изменений, сопровождающих основную волну перемещения потенциала и известных под названиями «удержания» («Retention» — Levin, Furusawa), «низковольтных потенциалов» (Amberson, Downing), «следовой отрицательности» (Воронцов) и др. Оставляя в стороне разнообразные попытки истолкования этих следовых явлений на основе признания за ними или выражения накопляющихся продуктов обмена (Levin, Gerard), или проявления реституционных реакций (Amberson), мы отметим способность их суммироваться с последующими остаточными потенциалами, возрастание их по мере деятельности нерва и сильную зависимость от разнообразных факторов воздействия среды. Gasser и Erlanger, сопоставившие эти воздействия с теми, которые влияют на изменчивость супернормальной фазы, нашли полную тождественность в обоих случаях и показали, что длительность супернормальной фазы совпадает с длительностью следового потенциала. Этим была установлена общность природы обоих проявлений суммационной основы нервной ткани.

Перечисленным выше однако не исчерпывается категория явлений, связанных с проблемой центрального суммирования. Еще в 1886 г. Введенский описал замечательный феномен, который по справедливому замечанию Самойлова разделил незаслуженную участь многих крупных открытий, долгие годы будучи погребенным в архивной пыли и не привлекая к себе того интереса, который он должен был бы вызвать по своей значимости. Этот феномен, названный Введенским «тетанизированным одиночным сокращением», заключается в том, что посланный из проксимальной части нерва одиночный импульс, проходя через область слабой подпороговой тетанизации, вступает во взаимодействие с возникающими там изменениями, и, дойдя до мышцы, вызывает вместо одиночного сокращения тетанус большей или меньшей продолжительности. Нет нужды описывать ранний этап исследования этого явления, который сменился продолжительным периодом забвения, длившимся вплоть до сравнительно недавнего времени, когда оно вновь привлекло к себе внимание ленинградских физиологов школы Введенского, — Васильева и Могендовича, и одновременно с ними Самойлова (1930).

Самойлов, пользуясь как методом графической регистрации, так и записью электрического ответа мышцы, установил ряд очень существенных особенностей этого явления и зависимость его от силы и частоты подпороговой тетанизации. Им было показано, что одиночное тетанизированное сокращение представляет собой настоящий тетанус, на основании чего Самойлов предложил взамен этого названия другое, более соответствующее его природе: тетанус от одиночного раздражения (Einzelreiztetanus). Длительность этого тетануса при прочих равных условиях оказалась зависящей от силы подпороговой тетани-

зации, а ритм последней, при котором эфект еще получался, достигал в некоторых случаях полусекунды. Далее оказалось возможным вызывать этот тетанус, начиная подпороговую тетанизацию после посылки одиночного импульса. В то же время незначительный перерыв этой тетанизации обрывал тетанус безвозвратно. В поисках объяснения причин, обусловливающих описываемый феномен, Самойлов сделал допущение, что вызываемые подпороговой тетанизацией слабые импульсы распространяются по нерву, но не в состоянии перейти на мышцу до тех пор, пока прошедший через мионейральную область сильный одиночный импульс не создает им эту возможность. Такое заключение шло вразрез с законом «все или ничего» и требовало экспериментального подтверждения, что подпороговая тетанизация порождает распространяющиеся импульсы, а не локальные изменения. Почти одновременно и независимо друг от друга Васильев, Делов и Могендович в Ленинграде и Киселев в нашей лаборатории показали ошибочность сделанного Самойловым допущения и представили ряд решающих доказательств того, что тетанус от одиночного раздражения складывается в области приложения подпороговой тетанизации. Киселев, отводя токи действия непосредственно от нерва, обнаруживал ритмический ряд импульсов только в том случае, если ему предшествовала волна одиночного возбуждения, посланная с проксимальной части нерва. Тем самым вопрос о локализации явления был возвращен в рамки прежнего истолкования его Введенским.

Сходство тех воздействий, которые влияют в ту или другую сторону на развитие следовых потенциалов, с теми, которые оказывают влияние на тетанус от одиночного раздражения, позволило Киселеву предположить, что последний возникает в результате активирования подпороговых изменений, вызываемого следовым процессом каждого предшествующего импульса. Такое допущение приобретало особую убедительность после того, как Gasser и Erlanger заключительную часть тока действия истолковали как выражение экзальтационной фазы.

Так как работами Amberson и Downing, Amberson, Parpart и Sanders, а также Graham были обстоятельно изучены те условия, в которых следовые потенциалы получают наибольшую выразительность или, наоборот, подвергаются угнетению, то явилась возможность углубить анализ феномена Введенского систематическим сопоставлением влияния на него тех же условий. Это было выполнено Рябиновской. Она детально обследовала воздействие на возникновение и развитие тетануса от одиночного раздражения температурных условий, углекислоты в различных концентрациях, солевых агентов, предшествовавшей активности и анаэробной среды. При этом выявился полный параллелизм во влияниях, оказываемых всеми этими факторами на оба явления. Важным в биологическом отношении моментом явилось то благоприятствующее развитию тетануса действие, которое оказывает углекислота в концентрациях, соответствующих содержанию ее в выделяемом воздухе. Оптимальная температура для обоих явлений лежит в пределах 15—20°. В работе Рябиновской функциональная связь между тетанусом от одиночного раздражения и следовыми потенциалами, а через них и экзальтационной фазой выступила очень наглядно.

Дальнейшее изучение проблемы было проведено Удельновым. Ему предстояло исследовать максимальную длительность перерыва подпороговой тетанизации, после которого возобновлением последней было бы еще возможно поддержать тетанус. Среднее значение этой величины в нормальных условиях оказалось равным 0,2 сек. и следовательно совпадало со средней длительностью следовых потенциалов,

установленной для мякотных нервов лягушки. При более коротких перерывах подпороговой тетанизации наступало лишь временное западение тетануса, с последующим его восстановлением; при перерывах более продолжительных тетанус обрывался безвозвратно.

Весьма существенным однако в этом исследовании явилось то обстоятельство, что устойчивость тетануса от одиночного раздражения оказалась неодинаковой на всем его протяжении. Она в начале развития тетануса постепенно возрастает и к концу его вновь уменьшается. Тот перерыв подпороговой тетанизации, который вызывает тетанус в его начальной фазе, позднее вызывает лишь временное западение, а к концу опять становится достаточным, чтобы его оборвать безвозвратно. Следовательно в средней части тетанус может поддерживаться значительно более редким ритмом подпороговых раздражений, чем вначале и в конце. Дальнейшему исследованию предстоит выяснить те причины, которые ведут к постоянному затуханию эфектов на фоне продолжающейся тетанизации. Что касается возрастающей устойчивости его в первой фазе, то этот факт хорошо согласуется с установленным ранее удлинением следовых процессов по мере деятельности нерва. В связи с последним заслуживает внимания и то обстоятельство, что при повторных определениях кривой развития тетануса относительная устойчивость его в отдельные фазы остается неизменной, но абсолютные значения максимальных интервалов перерыва возрастают.

Исследования Удельнова пролили свет также на не находивший себе доселе объяснения факт, что явление тетануса от одиночного раздражения получалось лишь в тех случаях, когда одиночный импульс посылался с проксимального конца нерва, а подпороговая тетанизация прикладывалась дистально, на пути между местом воздействия одиночного раздражения и мышцей. Оказалось, что препятствием к возникновению явления при обратном расположении обоих взаимодействующих между собой раздражений служат электротонические влияния, обусловленные близостью поперечного разреза. Всякое воздействие на этот разрез, направленное на уменьшение потенциала повреждения в нерве (injury potential), или удаление места приложения подпороговой тетанизации из сферы влияния последнего, приводит к возможности получения эфекта и при обратном расположении раздражений. Свежее повреждение нерва вблизи от этого места вновь угнетает эфект.

Не подлежит сомнению, что взаимоотношения, создаваемые приходом редких или одиночных импульсов в область слабого подпорогового возбуждения, играют очень важную роль в механизме целого ряда рефлекторных актов. Здесь достаточно сослаться на исследования Keller, а также Denny-Brown и Sherrington. Первый, посылая на фоне подпороговой фарадизации n. peronei одиночный рефлекторный импульс, получал ответную реакцию, электромиограмма которой обнаруживала периодические колебания в ритме приложенного фарадического раздражения. Denny-Brown и Sherrington установили, что при посылке аферентных импульсов раздражением n. sapheni interni возбужденный центр соответствующего рефлекса окружается каймой субликвинального возбуждения, которое проявляется в виде резкого усиления рефлекторного тетануса после одиночного раздражения другого чувствительного нерва, n. musculocutanei. А. А. Ухтомский расценивает процессы, создающие эфект одиночного тетанизированного сокращения, как простейшее выражение механизма образования доминанты.

Таким образом совместные усилия исследований последних лет в рассматриваемой нами проблеме привели к двум значительным достижениям. Ими было установлено единство во всем комплексе явлений, дающих различное выражение того состояния повышенной реактивности ткани, которое составляет после себя нервный импульс. С другой стороны, ими был расширен путь к пониманию тех процессов, которые лежат в основе функции центрального суммирования.

Поступила в редакцию
20 июня 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. W. R. Amberson a. A. C. Downing, 1929, Journ. Physiol., *68*, 19.—2. W. R. Amberson, A. Parpart a. G. Sanders, 1931, Amer. Journ. Physiol., *97*, 154.—3. Denny-Brownda. Ch. Sherrington, 19-8, Journ. Physiol., *66*, 175.—4. H. S. Gasser a. J. Erlanger, 1930, Amer. Journ. Physiol., *64*, 247.—5. Graham H. T., 1933, Amer. Journ. Physiol., *104*, 216. 6. И. Л. Кан и Г. А. Павлова, 1931, Каз. мед. журн. № 4 5, 501. —7. Keller, 1928, Zeitschr. f. Biol., *88*, 157.—8. M. A. Kisseleff, 1930, Pflüg. Arch., *226*. 357.—9. M. A. Kisseleff, 1933, Pflüg. Arch., *233*, 469.—10. M. A. Kisseleff 1934 В печ.—11. M. A. Kisseleff a. Dunajevsky, 1934, В печ.—12. A. M. Kisseleff a. Rachlin, 1934. В печ.—13. Павлова Т. А., 1934, В печ.—14. А. М. Рябиновская, 1935, Физиол. журн. СССР, *18*, 364.—15. A. Samojloff, 1910, Pflüg. Arch., *135*, 417.—16. A. Samojloff, 1925, Pflüg. Arch., *208*, 508.—17. A. Samojloff, 1927, Pflüg. Arch., *217*, 582.—18. A. Samojloff, 1929, D. Gesellsch. z. St. Osteuropas.—19. A. Samojloff, 1930, Pflüg. Arch., *225*, 482.—20. A. Samojloff u. M. A. Kisseleff, 1927a, Pflüg. Arch., *215*, 699.—21. A. Samojloff, u. M. A. Kisseleff, 1927b, Pflüg. Arch., *218*, 263.—22. A. Samojloff u. M. A. Kisseleff, 1928, Pflüg. Arch., *220*, 424.—23. A. Samojloff u. M. A. Kisseleff, 1929, Pflüg. Arch. *221*, 807.—24. А. А. Ухтомский, 1927, „Парабиоз", Лн-г.—25. М. Удельнов 1935, В печ.—26. Л. Васильев, Делов и Могендович, 1932, Исслед. в обл. физико.-химич. динамики нервн. процесса, Лн-г.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9 — 17.VIII.1935

О РОЛИ ПРОПРИОРЕЦЕПЦИИ В ТРУДОВОМ ПРОЦЕССЕ

Проф. К. Х. Кекчеев (Москва)

К настоящему моменту физиология труда располагает приблизительно шестьюстами специальных исследований, освещающих различные стороны деятельности организма в процессе физической работы и в так наз. восстановительном периоде. Эти исследования касаются изменений в функционировании сердечно-сосудистой и дыхательной систем, в обмене веществ и энергии, а также посвящены регистрации и анализу трудовых движений. Роль и участие органов чувств почти не освещались в специальной литературе, хотя при повсеместно вводимой механизации труда эта роль заметно выросла. Двигательные акты, из совокупности которых слагается всякий трудовой процесс, вызываются и непрерывно коррегируются показаниями со стороны органов чувств. Эти показания, взятые вместе, образуют своеобразную сложную комплексную рецепцию, в состав которой входят проприорецепция, зрение, слух и тактильные ощущения. Относительное значение отдельных (парциальных) рецепций и комплексной рецепции зависит, во-первых, от характера трудового процесса и, главным образом, от степени автоматизированности составляющих его двигательных актов и, во-вторых, от фазы или стадии самого трудового процесса. Весьма большую роль играет здесь мышечное чувство, на что обратил внимание физиологов еще выдающийся русский физиолог И. М. Сеченов в последние годы XIX столетия. В своих работах он установил формы участия этого вида рецепции в процессе труда. Он остроумно назвал мышечное чувство темным чувством, желая этим оттенить ту его особенность, что проприорецептивные восприятия протекают обычно за пределами сознания. Быть может именно эта особенность мышечного чувства была причиной того, что мало кто из ученых исследовал его роль в процессе труда. Мне пришлось столкнуться вплотную с этим вопросом при изучении труда слепых в Центральном институте организации труда инвалидов. Слепые, как известно, вынуждены пользоваться проприорецепцией в гораздо большей степени и по-иному, нежели зрячие. Затем исследования были проведены по широкой программе во Всесоюзном институте экспериментальной медицины. В самом начале было обращено главное внимание на разработку теоретически обоснованных методик, дающих возможность получения количественных результатов; были подвергнуты критическому рассмотрению многие предложенные различными авторами, как иностранными, так и русскими, методики (Демар, Сурков, Фальк, Шнейдер, Шумков, Жуковский, Binet et Simon и др.). Нами были разработаны и затем испытаны в большом числе лиц 4 методики. Первая из них основана на определении разностных порогов усилий и пространственных размеров. В отличие от Binet et Simon, Гейланда,

Binemann и др. нами были предложены серии предметов, отличающихся по весу или размерам один от другого в определенное число раз (геометрическая прогрессия). Знаменатели этих прогрессий, основанные на законе Webr-Fechner и характеризующие трудность серии, устанавливались после ряда испытаний над лицами разных возрастов и профессий. Эта методика позволяла просто и удобно измерять чувствительность так наз. статической проприорецепции.

Остальные 3 методики основаны на оценке проприорецепции по точности движений. Суждение о рецепции по связанному с ней двигательному акту не может конечно считаться с теоретической стороны вполне безупречным; дефекты в выполнении двигательного акта могут зависеть, как известно, от неправильного функционирования как сенсорной, так и моторной сфер центральной нервной системы, подобно тому как неправильные фразы и слова стенограммы могут иметь причиной или неверное построение фраз и отдельных слов оратором, или же мало удовлетворительную работу самой стенографистки, а иногда и то и другое вместе. Бесспорно лишь одно, что стенограмма с безупречными оборотами речи не может получиться от записи слов оратора, «едва сводящего концы с концами». Подобно этому и двигательный акт человека не может быть совершенен, если неисправно функционирует сенсорная (проприорецептивная) сфера мозга. Однако так как в распоряжении физиологии до сих пор нет методов изучения «динамической» проприорецепции (кинэстезии) иначе как по характеру соответствующего ей двигательного акта, то пришлось прибегнуть к методикам этого типа, по возможности их уточнив и улучшив.

Лаборатория разработала методы регистрации и последующего анализа движений нажимных, вращательных и ударных. Это позволило косвенно судить о состоянии проприорецептивных центров мозга при различных условиях. Одним из первых исследований этого рода была попытка выяснить, существует ли связь между скоростью восприятия проприорецептивных импульсов и точностью соответствующих движений. Как известно, движения, производимые в чрезмерно быстром темпе или с очень большой скоростью, не отличаются правильностью и точностью. Можно предположить, что причиной недостаточно целесообразной координации в этом случае является недостаточная длительность восприятий мышечного чувства. Поэтому был поставлен ряд экспериментов с воспроизведением движений; во время этих экспериментов, с одной стороны, измерялось время восприятия положения предмета (статэстезия) и время переноса предмета с одного места на другое (кинэстезия), а с другой — определялась точность воспроизведения движений. Для обычных скоростей движений человека непосредственной зависимости между скоростью рецепции и точностью воспроизведения установить не удалось. У подавляющего большинства испытуемых скорости движения оказались движениями средней скорости, которые расположились в очень узкой временной зоне. Можно полагать, что при больших скоростях длительность рецепции оказалась бы столь малой, что это повело бы к недостаточно целесообразной и недостаточно поэтому точной координации движений. Это обстоятельство у человека быть может и послужило причиной постепенного отказа от очень быстрых движений в процессе индивидуального развития.

Следующим вопросом, заинтересовавшим нас и имеющим непосредственное касательство к трудовым проблемам, был вопрос о характере движений в необычных условиях, а именно при выключении зрения. Помимо теоретического значения вопрос этот представляет и крупный практический интерес.

Обычно трудовые движения имеют в своей основе комплексную рецепцию: зрительную, слуховую, тактильную и проприорецепцию. Для выяснения роли проприорецепции выключают зрение и слух, и испытуемый работает вслепую, руководствуясь лишь показаниями мышечно-суставного чувства и осязания. В случае поступательно-возвратных движений может быть при выключении зрения отмечено уменьшение амплитуды движений, их темпа и скорости. Однако иннервационная структура движения при этом остается почти такой же, как и при работе без выключения зрения. С помощью предложенного нами прибора, так наз. диминуатора, на быстро движущейся ленте кимографа записываются сильно растянутые по оси абсцисс кривые отдельных циклов поступательно-возвратных движений; затем эти записи подвергаются графическому диференцированию по способу, предложенному мною в 1922 г. для анализа патологических походок, и строятся кривые скоростей и кривые ускорений. Их изучение приводит к выводу, что выключение зрительного анализатора не вызывает заметного изменения иннервационной структуры движений. Это правильно однако лишь относительно уже выработанных вторичных автоматизмов. В случае же, если речь идет о первых стадиях упражняемости, то выключение зрения сильнее расстраивает движение.

Вариативность отдельных амплитуд в серии поступательно-возвратных движений значительно меньше, если движение уже автоматизировано в результате предшествующей систематической тренировки.

Весь этот экспериментальный, количественно изученный материал с несомненностью указывает на то, что при выполнении вторично-автоматизированных движений проприорецепция в сравнении с зрением и слухом играет ведущую роль, а так как ее импульсы обычно лежат за пределами внимания человека (неосознаваемые «темные» восприятия), то и вторично автоматизированные движения выполняются, как правило, без непосредственного участия внимания, «бессознательно».

С теоретической точки зрения представляет огромный интерес вопрос о характере упражняемости центров мышечно-суставного чувства, так как с ним связано понимание механизма обучения новым движениям. В отношении статической проприорецепции мною и моими сотрудниками было доказано, что в результате систематической ежедневной изолированной тренировки мышечно-суставного чувства возрастает (сначала быстро, затем медленнее) точность проприорецептивных оценок и одновременно снижается длительность акта оценки и что у детей и подростков точность проприорецепции растет быстро в возрасте от 8 до 10 лет (приблизительно на 60%) и значительно медленнее в возрасте от 10 до 18 лет (на 15—25%).

Интересно отметить, что кривые упражняемости проприорецепции принадлежат к типу экспотенциальных кривых, давая крутой подъем в начале периода упражнения и делаясь параллельными к оси абсцисс в его конце; это их сближает с типичной, многократно полученной кривой упражняемости для различных видов деятельности организма.

Упражняемость динамической проприорецепции доказывается постепенным уменьшением вариативности отдельных циклов автоматизированных движений в процессе длительной систематической тренировки.

Из этих исследований можно сделать тот вывод, что явление упражняемости проприорецептивных центров, как части сенсорной сферы ц.н.с., подчиняется тем же закономерностям, что и упражняемость других систем организма, и что при тренировке человека происходит повидимому одновременно процесс упражняемости как сенсорного, так и

моторного звена цепи: рецептор — сенсорная сфера—моторная сфера—мышцы.

В тесной связи с проблемой упражняемости и обучения стоит вопрос о запоминаемости движений, о сохранении в памяти элементов выполненного движения со стороны их направления, размеров и усилий и последовательности этих элементов в пространстве и времени. Этот вопрос подвергался несколько раз изучению (Шумков, Фальк, Жуковский, Харитонов и др.).

Мы также смогли подтвердить, что запоминаемость движений мало изменяется в периоде от 12 до 600 секунд после окончания первого движения.

Неоднократно привлекал наше внимание тот факт, что чувствительность сенсорной сферы человека весьма неустойчива и лабильна. Величина порогов зависит от ряда факторов, как внешних (наличие и интенсивность раздражителей органов чувств), так и внутренних (состояние здоровья, степень утомления, степень упражняемости и др.). В нашей лаборатории (ВИЭМ) было ранее доказано, что пороги зрительного рецептора, измеренные с помощью монокулярного адаптометра, повышаются под влиянием работы. Было также доказано с помощью описанных выше серий грузов и предметов изменение порогов мышечно-суставного чувства в процессе производственного труда Так наз. несознаваемая проприорецепция (в автоматизированных движениях) также изменяется под влиянием утомления, что обнаруживается в расстройстве координации движений (увеличение вариативности во времени и пространстве отдельных циклов движений). Изменения в остроте наших органов чувств представляют значительный интерес, и несомненно, что состояние сенсорной сферы сказывается на заводе и на качестве продукции и на числе и характере так наз. несчастных случаев.

В заключение следует остановиться на одном весьма интересном вопросе. Обращает на себя внимание тот факт, что проприорецепция в высоко автоматизированных, хорошо заученных движениях весьма точна и во всяком случае она много точнее нежели проприорецепция в новых для человека, неавтоматизированных движениях, выполняемых при напряженном внимании и сосредоточенности. Вариативность «осознаваемой» проприорецепции больше, нежели проприорецепции «неосознаваемой» — лишь по мере автоматизации движений в процессе обучения эта вариативность уменьшается, достигая очень низких цифр. Повидимому объяснение этому факту лежит в том, что проприорецепция, это «темное» мышечное чувство, в норме связана с такими отделами мозга, деятельность которых обычно протекает вне сознания человека. Это предположение может соответствовать истине, так как мышечное чувство, филогенетически одно из самых ранних чувств, тесно связано с мозжечком и таламо-стрио-паллидарной системой. Осознавание же проприорецептивных импульсов (в начальном периоде обучения) влечет за собою искусственное, необычное, направление этих импульсов из низших отделов ц. н. с. в высшие. В каком виде доходит эта проприорецепция до коры, нам неизвестно, но несомненно лишь одно, что оценка приходящих импульсов бывает обыкновенно неточной, вариативной и случайной, а само внимание в этом процессе неустойчивым. Если неточность «осознаваемой» проприорецепции может быть предпочтительно истолкована как следствие необычного направления соответствующих импульсов, то естественно ждать, что в тех случаях, когда этот процесс совершается часто, «осознаваемая» проприорецепция должна быть много точнее. Этому условию удовлетворяют слепые,

у которых «осознаваемая» проприорецепция вследствие выпадения зрительного рецептора играет доминирующую роль. Действительно, было показано (Рудник), что у слепых, надевающих кольца на близко расположенные в определенном порядке штифты, непрерывность попадания на один и тот же штифт почти в 2 раза (10,06 против 6,13) выше, чем у зрячих. Соответственно частота переключений и количество штифтов у них ниже, нежели у зрячих. Следовательно «осознаваемая» проприорецепция при длительном упражнении может стать гораздо более точной, нежели обычно.

Другим подтверждением высказанного выше предположения является постепенное систематическое уменьшение вариативности отдельных размахов (во времени и пространстве), «изоциклических» движений в процессе упражнения и параллельный переход «осознаваемой» проприорецепции в «неосознаваемую».

Из сказанного выше ясна та огромная роль, которую играет проприорецепция в процессе труда, роль, на значение которой указал давно уже И. М. Сеченов. Конкретизировать и количественно изучить различные формы участия проприорецепции в процессе труда и было как раз нашей задачей.

Поступила в редакцию
5 июня 1935 г.

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9 — 17.VIII.1935

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ФИЗИОЛОГИИ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА, ГОРМОНАЛЬНО-АНТИГОРМОНАЛЬНОГО МЕХАНИЗМА ЭСТРОГЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, ПЛАЦЕНТАРНЫХ ГОРМОНОВ И ЭНДОКРИННЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ

И. Б. Коллип

ОБЗОР НОВЕЙШИХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ, ПОЛУЧЕННЫХ ГРУППОЙ СОТРУДНИКОВ БИОХИМИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ УНИВЕРСИТЕТА МАК ГИЛЛА (McGILL) В МОНРЕАЛЕ, КАНАДА

На основании того, что известно о микроскопическом строении гипофиза, трудно себе представить, как много различных гормонов продуцируется этой маленькой железой. Однако биохимик не может ограничиваться знанием одной только структуры ткани, которую он исследует; наряду с этим он должен базироваться на том эфекте, какой вызывают различные фракции, приготовленные им из передней доли гипофиза, при инъекции их в соответствующие тест-объекты. Имеется много работ и исследований по физиологическим свойствам различных гипофизарных экстрактов, работ, основанных на изучении их действия на нормальных животных. Но мы полагаем, что более удовлетворительные и определенные результаты могут быть получены только на полностью гипофизектомированных животных, и в частности на таком превосходном объекте, каким оказалась на практике гипофизектомированная крыса.

Разделение экстрактов из передней доли гипофиза на отдельные фракции и испытание последних на содержание одного или нескольких веществ привело к выводу, что экстракты из передней доли гипофиза содержат по меньшей мере шесть активных веществ, которые могут быть отделены и отличны друг от друга. Все эти шесть веществ повидимому протеиноподобной природы или же тесно связаны с белковыми веществами. Ни одно из них не получено в химически чистом виде.

Я имею в виду следующие физиологически активные вещества: гормон роста или соматотропный гормон, тиреотропный гормон, кетогенный гормон, адренотропный гормон, пролактин и гонадотропный гормон (гормоны).

ГОРМОН РОСТА

Наличие вещества роста, продуцируемого передней долей гипофиза, было окончательно установлено работами Эванса и Лонга (Evans and Long, 1), многократно затем подтвержденными целым рядом других авторов. Испытывая действие вещества роста на гипофизектомированных крысах, мы смогли разработать методику экстрагирования активных препаратов, дававших действительный соматотропный эфект (Q-экстракт) (2a и b). Воздействие этим экстрактом приводит к росту

гипофизектомированных животных, но при этом не восстанавливаются до нормы атрофированные гонады, щитовидная железа и надпочечники. Азотистый и кальциевый баланс этих животных становится определенно положительным. Скиаграмма д-ра Гектора Мортимера (Hector Mortimer), сделанная при определенных регулируемых условиях, ясно показала, что соматотропный гормон вызывает определенные изменения.

ТИРЕОТРОПНЫЙ ГОРМОН

Стимулирующее действие экстрактов из передней доли гипофиза на щитовидную железу известно давно из работ Уленгута и Шварцбаха, Леба и Арона (Uhlenhuth and Schwartzbach, 3; Loeb and Aron, 5). Леб первый получил гиперплазию щитовидной железы морской свинки и указал на возможную роль гипофизарного фактора в этиологии болезни Гревса. Гипофизарные препараты, богатые тиреотропным веществом, могут быть легко приготовляемы (6, 7, 8). Гонадотропный, кетогенный и адренотропный гормоны как правило сопровождают тиреотропный гормон; этим объясняется высказываемое многими мнение, что некоторые или даже может быть все физиологические эфекты, якобы вызываемые этими тремя спутниками, в действительности обязаны только одному веществу, именно — тиреотропному гормону. Но, вариируя методику, мы показали, что ни один из этих эфектов не обязан тиреотропному стимулятору из передней доли гипофиза.

АДРЕНОТРОПНЫЙ ГОРМОН

Коллип, Андерсон и Томсон (Collip, Anderson and Thomson, 9) получили экстракт из передней доли гипофиза, восстанавливающий до нормы атрофированную кору надпочечников у гипофизектомированных крыс и в то же время не влияющий на атрофированную щитовидную железу. Позднее было найдено, что в очищенном состоянии этот адренотропный экстракт можно кипятить в течение часа при pH 6,5 без заметной потери активности, в то время как подобное термическое воздействие полностью разрушает вещество роста, тиреотропный гормон и кетогенный фактор. За последнее время мы наблюдали, что количество гликогена печени у гипофизектомированных животных, содержащихся в стандартных условиях кормления, определенно повышается. Абсолютная стандартизация этого вещества очень трудна. Самый удовлетворительный метод (метод Андерсон—Коллипа) состоит в определении способности экстракта вызывать увеличение веса надпочечников у гипофизектомированных крыс, у которых предварительно для сравнения удалялся один надпочечник (контроль). Испытание должно начинаться через 2—3 недели после операции гипофизектомии, и испытуемый экстракт должен вводиться в течение шести дней.

В двух случаях аддисоновой болезни без клинически выраженного туберкулеза применялся питуитарный гормон с несомненным успехом. A priori было бы логично предложить терапию кортикальным веществом гипофиза в тех случаях кортикальной недостаточности надпочечника, когда несомненно их гипофизарное происхождение. Однако для установления клинической ценности этого гормона необходимо еще предварительное и тщательное испытание последнего.

КЕТОГЕННЫЙ ГОРМОН[1]

Наличие кетогенного фактора в экстрактах передней доли гипофиза установлено работами Бэрна и Линга, Гофмана и Ансельмино,

[1] Гормон жирового обмена (прим. переводчиков)

Магистриса, Функа и Зефирова и др. (Burn and Ling, 10, Hoffmann and Anselmino, 11, Magistris, 12, Funk and Zefirow, 13, and others). Мы преимущественно интересовались выяснением того, насколько кетогенный эффект различных экстрактов, приготовляемых разными способами, зависит от действия специфического вещества, а не является следствием побочного действия какого-либо другого известного уже фактора из передней доли гипофиза. Мы не получили экстракта, вызывающего только один кетогенный эфект. Но тот факт, что одни из наших препаратов, богатых веществами кетогенными и стимулирующими рост, содержат мало тиреотропного вещества, другие богаты тиреотропным и катогенным веществом, но свободны от гормона роста и наконец третьи богаты пролактином и кетогенным гормоном, но бедны тиреотропным веществом, приводит нас к выводу, что кетогенный эфект гипофизарного экстракта обязан специфическому веществу.

ГОНАДОТРОПНОЕ ВЕЩЕСТВО[1]

Мы подтвердили исследования других авторов о гонадотропном эфекте передней доли гипофиза и присоединяемся к той точке зрения, что этот гормон состоит из двух компонентов. Однако мы далеки от мысли считать, что разделение этих двух фракций уже сделано, хотя в этом отношении и достигнуто много положительного в работах Гисоу (Hisaw) и его сотрудников и Уаллен-Лауренса (Wallen-Lawrence). Мы наблюдали один случай настоящей лютеинизации (лютеинизации клеток гранулезы) очень мелких фоликулов, не сопровождающейся однако вагинальным эструсом или изменениями яичника, которые были бы заметны при макроскопическом исследовании. Возможно следовательно, что лютеинизирующий фактор передней доли гипофиза может вызывать лютеинизацию без участия стимуляторов фоликул. Но обычно за исключением редких экспериментальных условий овариальный эфект гонадотропного экстракта обязан комбинированному действию этих двух фракций, из которых одна стимулирует развитие фоликулов, а другая лютеинизирует яичники.

Гонадотропные экстракты, приготовленные из свиных и овечьих гипофизов, значительно активнее аналогичных экстрактов из гипофизов крупного рогатого скота. Активность последних по нашим опытам составляет лишь ¼ активности первых. Другие авторы также отмечают это различие их активности, хотя не в такой мере. Очищенные экстракты из свиных и овечьих гипофизов выдерживают температуру кипячения в течение часа при pH 6,5 с крайне незначительной потерей активности. Таким путем отделяется гонадотропная фракция экстрактов гипофиза от тиреотропной фракции, разрушающейся от подобного термического воздействия. Далее мы нашли, что гонадотропное вещество устойчиво к действию 1% раствора HCl при комнатной температуре в течение 24 часов. Нам не удалось приготовить активные гонадотропные экстракты, применяя предварительное подкисление или кипячение.

ПРОЛАКТИН

Мы подтвердили работы Ридля (Riddl, 14) о специфической природе вещества передней доли гипофиза, действующего на млечные железы. Это вещество очень удобно испытывается по реакциям в желе-

[1] Автор всюду пользуется термином «гормон созревания». Но так как в русской литературе приобрел права гражданства термин «гонадотропный гормон», то переводчики всюду пользовались последним (прим. переводчиков).

зах зоба у голубей. Препараты пролактина часто сопровождаются всеми или почти всеми веществами, продуцируемыми передней долей гипофиза. Но благодаря лучшей растворимости пролактин может быть получен в физиологически чистом виде методом изоэлектрического осаждения или нагревания. Ридль (15) нашел, что при кипячении в течение часа при pH 8,5 раствор пролактина теряет только небольшую часть своей активности. Таким образом с помощью кипячения содержащих пролактин экстрактов можно получить высоко очищенный препарат.

ПРИНЦИП «ОБРАТНОЙ ЗАВИСИМОСТИ РЕАКЦИИ»

(The Principle of Inverse Response)

Хорошо известно, что интенсивность реакции у особей различных видов на воздействие определенных гормональных препаратов может значительно варьировать. То же самое, но в меньшей степени наблюдается и у особей, принадлежащих к одному и тому же виду. Для объяснения этого явления нами был выставлен постулат (8), что индивидуальная чувствительность к воздействующим гормонам находится в обратной зависимости к гормональному содержанию или продукции собственной железы особи. Прекрасный пример этого принципа, который, мне думается, будет иметь широкое применение, получен при сопоставлении свинок и крыс. Содержание тиреотропного гормона у первых (морские свинки) в гипофизе очень мало, тогда как у крыс оно велико. В этом отношении щитовидную железу морской свинки можно уподобить таковой у гипофизектомированной крысы, тогда как щитовидная железа нормальной крысы сравнима с состоянием небольшой гиперплазии щитовидной железы морской свинки. Основной обмен морской свинки значительно ниже, чем у крысы. Эфект малых количеств тиреотропного гормона, даваемого морским свинкам, очень заметен как с морфологической, так и с физиологической стороны, тогда как реакция нормальной крысы к таким же дозировкам этого гормона почти незаметна и практически ею можно пренебречь. Однако гипофизектомированная крыса оказывается даже более чувствительной к тиреотропному веществу, чем нормальная морская свинка. Многочисленные примеры этого принципа «обратной зависимости реакции» можно найти в литературе. Мне представляется, что особая ценность этого принципа обусловлена тем, что он позволяет развить количественную концепцию в теории антигормонов, изложенной ниже.

ГОРМОНАЛЬНО-АНТИГОРМОНАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ

В Уэлчской лекции (8) (март 1934 г.) я изложил теоретическую концепцию действия гормонов, которую я назвал теорией антигормонов. Эта теория была предложена по двум соображениям: 1) как попытка рационального объяснения полученных в нашей лаборатории результатов и 2) как основа для направления дальнейших исследований. Сущность этой теории вкратце заключается в следующем. Для каждого гормона может существовать противоположный (антагонистический) гормон, с которым он находится в определенном равновесии. Подобно тому как вегетативная иннервация органа осуществляется двумя часто противоположными по характеру своего воздействия нервами, так и гормональная регуляция структуры может быть двойственной. Антагонистическое вещество представляется как настоящий гормон, обычно имеющийся, но не проявляющийся до тех пор, пока он не будет отделен от того гормона, с которым он сбалансирован (так как по-

следний его маскирует), или же пока он не увеличится количественно настолько, что в свою очередь замаскирует гормон.

Комбинация принципа «обратной зависимости реакции» с этой теорией антигормонов позволяет выдвинуть количественный фактор. Гормонально-антигормональный комплекс может рассматриваться как род «буферной» системы, причем эндокринная устойчивость индивидуума, как во всякой буферной системе, будет вариировать по мере изменения абсолютного количества буфера. Время покажет, насколько наша теория отражает собой реальный физиологический механизм.

Дальнейшие работы, проведенные моими сотрудниками в университете Мак Гилла, и независимо от нас исследования других лабораторий еще более укрепили мое убеждение в обоснованности и значимости этой теории как здоровой рабочей гипотезы.

Наши работы показали, что специфические антагонистические вещества (антигормоны) для тиреотропного, кетогенного и гонадотропного вещества передней доли гипофиза могут быть обнаружены в крови животных, обрабатываемых соответствующими экстрактами, содержащими перечисленные гормоны. Аналогичные антагонистические вещества к этим трем гормонам могут быть обнаружены в крови многих больных, если соответствующие антигормоны встречаются у них спонтанно. Точно так же может быть обнаружено соответствующее антагонистическое вещество для гормонов из человеческой плаценты и мочи беременных женщин (16 а, в).

Так как все экстракты, которыми мы пользовались для образования антигормонов, содержали вещества белковой природы, то не исключена была возможность образования соответствующих антител. Мы однако полагаем, что эта возможность вряд ли имела место в наблюдавшихся нами явлениях по следующим причинам.

1. Исследования д-ра Карла Бахмана (Carl Bachman, 17) в нашей лаборатории по анти-A.P.L.-сыворотке [1] показали, что антигормональный эфект не развивается параллельно содержанию антител.

2. Крысы приобретали нечувствительность к гонадотропному гормону передней доли гипофиза в результате систематических имплантаций крысиных гипофизов (18).

3. Крысы делались нечувствительными (3) к кетогенным веществам в результате длительных периодических инъекций экстрактов из передней доли бычьих гипофизов, и, как было показано Петером Блэком (Peter Black), они становились устойчивыми также против кетогенных веществ из овечьих и свиных гипофизов.

4. Постоянное наличие в сыворотке определенных больных индивидуумов вещества, аналогичного тормозящему гормон гипофиза началу. Таким образом наблюдалось торможение тиреотропного, гонадотропного и кетогенного веществ.

МЕСТО ОБРАЗОВАНИЯ АНТИГОРМОНОВ

Мы совершенно пока не имеем прямых данных, могущих пролить свет на источник антагонистических веществ, образующихся у животных, обрабатываемых в течение длительного времени экстрактами передней доли гипофиза. Андерсон и Коллип (20) продемонстрировали развитие рефракторного состояния к тиреотропному гормону у гипофизектомированных крыс. Антитиреотропное вещество было обнару-

[1] A. P. L. (буквально—«подобный передней доле гипофиза»)—сокращенное Anterior Pituitary-Like hormone. Этим термином автор обозначает гонадотропные вещества из плаценты и мочи беременных женщин, по своему действию подобные гонадотропному гормону передней доли гипофиза (прим. переводчиков).

жено у тиреоидектомированной собаки после нескольких недель обработки этим гормоном. Кастрированные крысы и кролики были с успехом использованы для образования анти- А. Р. L.-сыворотки. Казалось бы следовательно, что орган, на который действует данный гормон, не играет существенной роли в образовании антигормона. Но, с другой стороны, имеются некоторые указания на то, что антагонистические вещества могут встречаться в той же железе. Ридль (21) недавно показал, что очищенный пролактин определенно антагонистичен гонадам, а мы нашли, что пролактин у крыс оказывает определенное тормозное влияние на действие гонадотропных гормонов. Относятся ли антагонистические эфекты этого рода к тому же порядку, что и эфекты антигормонов, установить пока нельзя.

В свете того факта, что длительные поиски наличия антигормонов к таким веществам, как эстрин, паратиреоидный гормон и инсулин, не увенчались успехом, можно заключить, что теория антигормонов применима только к трофическим веществам. Вполне резонна также мысль, что резистентное состояние к определенному гормону может быть обязано чисто местным условиям, а отнюдь не ненормальному количеству антигормонов или специфических антагонистических веществ. Так, хорошо установлено, что яичник очень молодого животного не реагирует на гонадотропный гормон передней доли гипофиза. Определенные гипогландулярные или гипергландулярные состояния могут возникать вследствие пониженной или повышенной чувствительности железы по отношению к специфическому трофическому веществу, обычно оказывающему на нее влияние.

Хотя Леб (22) не смог обнаружить у морской свинки тормозящего вещества к тиреотропному гормону, другие авторы (23, 24, 25, 26) подтвердили наши результаты о существовании тормозящих веществ в крови животных, обрабатываемых долгое время определенными гормональными препаратами.

ЭСТРОГЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА [1]

В 1930 г. мы описали приготовленный нами экстракт из человеческой планценты, представляющий собой растворимую в спирту и нерастворимую в эфире фракцию, которую мы назвали «эмменин» (27). Этот экстракт не вызывал течки при испытании его на взрослых кастрированных крысах, если только он не давался в чрезмерно больших дозах. Но он оказался чрезвычайно активным в вызывании как вагинальной, так и маточной течек, когда давался per os молодым крысам двадцатиоднодневного возраста. Хотя специфическое действие на яичник у инфантильных животных не наступало, мы тем не менее считаем, что яичники экспериментальных животных каким-то образом участвовали в вызывании наблюдавшейся течки. Такая разница в реакциях на эмменин со стороны кастрированных и нормально инфантильных животных может быть объяснена: 1) теорией трансформации в организме яичниками или другими тканями эмменина в активную форму эстрина; 2) стимуляцией интактного яичника к выделению эстрина или к образованию и выделению его; 3) действием эмменина через посредство передней доли гипофиза или сопряженно с ней (28).

Позднее Марриан (Marrian, 29) показал, что почти все эстрогенные вещества из свежей мочи беременных содержат нерастворимый в эфире сложный эфир, эстрогенная активность которого при испытаниях на кастратах очень мала. Этим подтверждаются и расширяются наши

[1] Вещества, вызывающие течку (прим. переводчиков).

прежние наблюдения о растворимой в спирту и нерастворимой в эфире фракции из плаценты и мочи беременных. Свободный эстрин может быть получен из этого эстринового сложного эфира путем гидролиза последней. Мы ранее показали, что после гидролиза, разбавленного уксусной кислотой в автоклаве при давлении в 150 фунтов, можно извлечь эстрогенные вещества с помощью эфира. Нами также был приготовлен кристаллический тригидроксиэстрин (эстриол) из эмменинновой фракции мочи беременных с помощью применения Мариановского метода по отношению к растворимой в эфире фракции, полученной после кислотного гидролиза сложного эфира эстрина. Мы знаем теперь, что большая часть всех эстрогенных веществ, встречаемых во время беременности и в плаценте и в моче, находится в виде сложного эфира. Из нерастворимой в эфире эстрогенной фракции из обоих этих источников (плацента и моча беременных) после гидролиза могут быть обнаружены кетагидроксиэстрин и тригидроксиэстрин. Так как все или почти все эстрогенные вещества в нативном состоянии пребывают в форме сложных эфиров, то казалось бы резонным заключить, что эта форма является наиболее приспособленной в физиологическом отношении. Можно было бы возразить, что, так как сам сложный эстриновый эфир очень мало активен при испытаниях на кастратах, он не имеет других, более важных физиологических действий. Этот аргумент мы не считаем серьезным, так как эмменин физиологически отличен от свободного или кристаллического эфира, как это показали Кемпбел и Коллип (Campbell a. Collip, 31) и позднее Кемпбел, которые подвергали клиническим испытаниям этот действующий per os гормон. Эти работы, начатые в 1929 г., дали убедительные результаты в нашу пользу и были в дальнейшем в большей части подтверждены и в других клиниках.

Нам теперь известно большое число эфектов, которые могут быть приписаны действию эстрина, вводимого в обеих кристаллических формах, — кетагидроксиэстрина и тригидроксиэстрина. К ним относятся: образование общей подкожной отечности у обезьян, изменение децидуальной реакции во время беременности и лактации, вызывание метаплазии эндометрия матки у кастрированной крысы. Так как мы теперь можем приготовлять эммениц в достаточно концентрированной форме, то стало возможным сопоставлять эфекты свободного и эстерифицированного эстринов, вводимых в сравнимых дозах, т. е. в крысиных единицах, определяя последние на интактных беременных самках.

A. P. L. — ГОРМОН ИЗ ПЛАЦЕНТЫ И МОЧИ БЕРЕМЕННЫХ

В наших ранних исследованиях по гонадотропному веществу из человеческой плаценты мы пришли к выводу, что это вещество не является половым гормоном передней доли гипофиза. Но в то время мы не могли представить убедительных доказательств правильности такого представления. Однако, чтобы подчеркнуть наше мнение, что вещество это не гипофизарного происхождения, мы назвали его «гормоном, подобным гормону передней доли гипофиза» (Anterior Pituitary-Like Hormone, A. P. L., 28). Позднее д-р Селей (Selye) усовершенствовал операцию гипофизектомии у крыс, что позволило нам получить большое количество (4 000 особей) гипофизектомированных животных, на которых и исследовались вопросы физиологии гипофиза.

Первой группой гипофизектомированных животных мы воспользовались для изучения действия гонадотропных гормонов из плаценты

с целью сравнения с настоящими гонадотропными гормонами из передней доли гипофиза. Изучался эфект вызывания течки, а также макроскопические и микроскопические изменения в мужских и женских гонадах. Полученные результаты этого исследования были отчетливы и неоднократно подтверждались в других экспериментальных сериях. Коротко эти результаты заключались в следующем.

1-я серия. Действие A. P. L.-гормона на гипофизектомированных неполовозрелых самок

Ежедневная инъекция A. P. L. (40 единиц) не вызывает вагинальной течки. Яичники сохраняют гладкую поверхность без следов зрелых фоликулов или же желтых тел. На гистологических препаратах было обнаружено, что почти все фоликулы превратились в ложные желтые тела в результате активной пролиферации и трансформации клеток theca interna.

2-я серия. Действие A. P. L. на гипофизектомированных половозрелых самок

Аналогичное воздействие приводит к вагинальному эструсу на 4-й день; затем вагина остается ороговевшей на все время, пока продолжается инъекция. Созревание фоликулов отсутствует, но желтые тела, образовавшиеся до операции гипофизектомии, сохраняются в хорошо упитанном состоянии.

3-я серия. Действие A. P. L. на гипофизектомированных самцов

Зародышевый эпителий как у неполовозрелых, так и у половозрелых самцов на введение экстрактов не реагирует. Но во всех случаях происходит разрастание интерстициальной ткани, в результате чего получалась гипертрофия аксесорных органов мужского полового аппарата.

4-я серия. Действие A. P. L. плюс экстракт из передней доли гипофиза на гипофизектомированных неполовозрелых самок

Было обнаружено, что экстракты передней доли гипофиза в количествах, самих по себе не вызывающих заметного эфекта, при совместном введении с A. P. L. приводят к созреванию фоликулов и настоящих желтых тел.

Это синергетическое действие гипофизарных и плацентарных веществ мы объясняем как проявление комплементарности со стороны гипофизарного экстракта. Мы никогда не удовлетворялись тем, что этот эфект отличен от действия гонадотропного вещества передней доли гипофиза в низких разбавлениях. Дальнейшие исследования и направлены в сторону удовлетворительного объяснения наблюдавшегося эфекта. Наши работы по антигормонам дают нам добавочные доказательства неидентичности плацентарного и гипофизарного гонадотропных веществ[1].

---

[1] Примечание переводчиков. Автор имеет в виду ряд ранее опубликованных им экспериментальных работ, посвященных этому вопросу и заключающихся в следующем. Крысы после продолжительного выделения гонадотропного экстракта из передней доли гипофиза перестают на него реагировать. Яичники этих крыс, увеличи-

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Одним из самых характерных морфологических изменений, имеющих место в эндокринных органах во время беременности, является образование истинного желтого тела. До сих пор не объяснено, почему это образование у одних видов (морская свинка, кролик, крыса) сохраняется в течение всего периода беременности, у других видов (лошадь, человек) оно инволюирует уже во время беременности. Эксперименты на гипофизектомированных животных показали, что гипофиз не ответственен за поддержание желтого тела, так как его удаление не нарушает жизни и функции последнего (26). Эти опыты, а также и другие, в которых было установлено, что гонадотропное вещество, даваемое во время беременности, приводит к образованию больших желтых тел беременности, делают очень вероятным, что фактор, ответственный за образование и поддержание желтого тела, исходит из беременной матки (34). Так как характерные клетки питуитарной недостаточности (wheel cells) неизменно появляются у гипофизектомированных беременных животных, несмотря на то что желтые тела сохраняются, и так как оба гонадотропных гормона (из гипофиза и из мочи беременных) восстанавливают эти клетки (wheel cells) и превращают их в нормальные клетки theca (или даже в большие, содержащие липоид клетки, подобные клеткам желтого тела), то было сделано заключение, что гормон, ответственный за поддержание желтых тел беременности, отличен от других каких-либо известных гонадотропных веществ. Последние опыты повидимому подтверждают ту точку зрения, что этим неизвестным, гонадостимулирующим фактором является эстрин.

Другой необъясненный факт в эндокринной регуляции беременности — это видовое различие в реагировании поведения беременных животных после их кастрации. Тогда как овариэктомия неизменно прерывает беременность у крысы и кролика, эта операция не оказывает неблагоприятного влияния у тех видов, у которых желтые тела угасают на более ранней стадии, например у человека. Последние опыты в нашей лаборатории показали, что эти видовые различия только видимые, так как поддержание жизни плаценты происходит независимо от внутренней секреции яичника (35). В сериях с овариэктомированными крысами отмечено, что вскоре после операции имеет место частичная инволюция матки, нарушающая рост эмбриона. Последний вскоре гибнет от недостатка места. Продукты распада мертвых эмбрионов являются непосредственной причиной аборта. Если же овариэктомия произведена во время беременности и в то же время эмбрионы удаляются, то плацента продолжает развиваться, млечные железы также, в матке происходят характерные для беременности изменения и дача эстрина не приводит к образованию вагинальной течки. При удалении плаценты все эти эфекты лютеинового гормона пропадают. Эти наблюдения интерпретируются как показатели того, что гормон, имеющий аналогичное действие с гормоном желтого тела, секретируется плацентой. Эр-

---

вшиеся в размере и резко изменившиеся в структуре в первые дни введения гормона далее претерпевали обратные изменения, инволюируя до нормы и даже ниже ее несмотря на продолжающееся введение гипофизарного гонадотропного экстракта. Однако оказалось, что они сохранили способность реагировать на гонадотропный гормон из плаценты и мочи беременных Такие же результаты получены при обратном опыте. Крысы, потерявшие посл · длительного введения гонадотропного вещества из плаценты и мочи беременных реактивную способность на это вещество, продолжали давать реакцию на гона отропный экстракт из передней доли гипофиза Автор рассматривает эти опыты как доказательство неидентичности этих двух гонадотропных веществ из различных источников, гипофиза и плаценты и мочи беременных.

хардт (Ehrhardt, 36), Адлер, де Фремери и Тауск (Adler, de Fremery and Tausk, 37) показали, что экстракты из плаценты дают эфект лютеинового гормона.

Еще одной загадочной особенностью видового различия в физиологии беременности является наличие у некоторых видов (человек, лошадь и т. д.) больших количеств эстрина в крови, плаценте и моче во время беременности, тогда как у грызунов эстрогенный гормон обнаружен не был. Однако было показано, что эстрогенный гормон продуцируется также и у беременных грызунов с помощью следующих опытов.

Специфическое изменение, описанное под названием «endometrial mole», встречается после травматизации матки у животных, обрабатываемых эстрином, в то время как другие эфекты воздействия эстрина маскируются одновременным наличием функционирующего желтого тела. Д-ру Гансу Селей (Hans Selye) удалось вызвать образование «endometrial mole», т. е. больших эдематозных опухолей эндометрия, у лактирующей крысы воздействием эстрина, если матка была вскрыта продольным разрезом. Все другие проявления эстрина в этом случае также маскировались желтым телом лактации. Во второй серии опытов было обнаружено, что «endometrial mole» образуется после травматизации матки в любое время второй половины беременности, тогда как децидуома (материнская часть плаценты) уже не может быть получена. Это наблюдение рассматривается как косвенное указание на наличие эстрина у беременных грызунов.

Если эстрин вводится лактирующей крысе, ее матка, имеющая во время лактации простое строение, меняет свой вид. Эндометрий проявляет признаки перешнуровки (lacing), характерной для второй половины беременности, описанной под названием второй фазы пролиферации. Тот факт, что эндометрий переходит из первой фазы пролиферации во вторую под влиянием эстрина, мы рассматриваем как доказательство того, что в то время как первая фаза пролиферации слизистой матки происходит под влиянием гормона желтого тела, вторая фаза определяется влиянием эстрина. Так как эндометрий во время первой половины беременности находится в первой фазе пролиферации и трансформируется во вторую фазу во второй половине беременности, то эти опыты можно рассматривать как дальнейшее доказательство того, что на последних стадиях беременности образуется эстрин.

Стрикер и Грутер (Stricker a. Grueter, 40) и позднее Ридль (41) показали, что гипофизарные экстракты вызывают секрецию млечных желез. Мы смогли показать, что удаление гипофиза во время лактации немедленно останавливает секрецию молока. Эти опыты являются окончательным доказательством абсолютной необходимости гипофизарного гормона для лактации. Было обнаружено, что выделение этого стимулирующего лактацию гормона находится под контролем нервной системы (42). Нервная стимуляция сосков при кормлении рефлекторно через усиление секреции пролактина поддерживает млечную железу в функциональном состоянии. Это было показано в опытах с лактирующими крысами, у которых были перевязаны галактофоры, но сохранялась возможность сосания. Это наблюдение доказывает, что секреция молока не зависит от удаления продуктов секреции из млечной железы, а находится под контролем нервных стимулов, идущих из соска.

Как было установлено ранее, удаление гипофиза при беременности не препятствует продолжению беременности. Млечная железа также продолжает расти в этом случае. Было довольно неожиданно видеть, что после родов появляется лактация так же, как это происходит у нор-

мальных негипофизектомированных животных. Но так как секреция молока повидимому контролируется гипофизом, то объяснить этот факт было нелегко. Единственное возможное объяснение состояло в том, что или гипофиз эмбрионов выделяет пролактин или что у беременного животного имеется другой, непитуитарный источник пролактина. Возможно, что таким источником является плацента.

Подводя итоги нашим данным, можно сказать, что наши опыты установили, что эстрин образуется у беременных грызунов и вероятнее всего этот эстрин ответственен за поддержание желтого тела беременности. Плацента способна секретировать гормон, обладающий физиологическими свойствами, подобными проджестину (гормон желтого тела). Жизненный цикл существования плаценты в значительной степени независим от яичника и гипофиза. Секреция пролактина происходит под влиянием нервной системы. В отсутствии гипофиза лактация невозможна за исключением нескольких часов во время и после родов у животных, гипофизектомированных во вторую половину беременности.

Перевод Я. М. Кабак и В. Ф. Мирек

ЛИТЕРАТУРА

1. (a) Long J. A. a. Evans H. M., Anat. Record, *21*, 62, 1921; (b) Evans H. M. a. Long J. A., Anat. Rec. Proc. of Assn. Anat., *23*, 19, 1922.—2. (a) Collip J. B., Selye H. a. Thomson D. L., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., *30*, 544, 1933; (b) Collip J. B., Selye H. u. Thomson D. L., Virchow's Arch., *290*, 23, 1933.—3. Uhlenhuth E. a. Schwartzbach S., Anat. Rec., *34*, 119, 1926.—4. Loeb L. a. Bassett R. B., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., *26*, 860, 1929.—5. Aron M., Compt. rend. Soc. de biol., *162*, 682, 1929.—6. Loeser A., Naunyn-Schmiedeberg's Arch., *163*, 530, 1931—1932.—7. Junkmann K. u. Schoeller W., Klin. Wschr. *11*, 1176, 1932.—8. Collip J., Mount Sinai Hosp. *1*, 28, 1934.—9. Collip J. B., Anderson E. M. and Thomson D. L. Lancet, *347*, Aug. 12th, 1922.—10. Burn J. H. and Ling H. W., Quart. J. Pharm. a. Pharmacol, *6*, 31, 1933.—11. Hoffmann F. u. Anselmino K. J., Klin. Wschr., *10*, 2380, 1931.—12. Magistris H., Endokrinol., *11*, 172, 1932.—13. Funk C. a. Zefirow P. P., Proc. 14th Int. Gongr. Physicians. Rome, 89, 1932.—14. Riddle O. a. Flemion F., Amer. J. Physiol., *87*, 110, 1928.—15. Riddle O., Bates R. W. a. Lahr E. L., Amer. J. Physiol. *111*, 352, 1935.—16. (a) Selye H., Bachman C., Thomson D. L., a. Collip J. B., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., *31*, 1113, 1934; (b) Bachmann C., Collip J. B. a. Selye H., Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., *32*, 544, 1934.—17. Bachman C., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., *32*, 851, 1935.—18. Selye H., Collip J. B. a. Thomson D. L., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., *31*, 566, 1934.—19. Black P. T., Collip J. B. a. Thomson D. L., J. Physiol., *782*, 385, 1934; так же Black P. T. (не опублик.)—20. Anderson E. M. a. Collip J. B., J. Physiol., *82*, 11, 1934.—21. Bates R. W., Lahr E. L. a. Riddle O., Amer. J. Physiol., *111*, 361, 1935.—22. Loeb L., Science, *80*, 2072, 252, 1934.—23. Twambly C. H. a. Ferguson R. S., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., *32*, 69, 1934.—24. Meyer R. K. a. Gustus E. L., Science, *81*, 208, 1935.—25. Eitel H. a. Loeser A., Naunyn-Schmiedeberg's Arch., *177*, 737, 1935.—26. Scowen E. F. a. Spence A. W., Brit. Med. J., *11*, 805, 1934.—27. Collip J. B., Can. Med. Assoc. J., *23*, 631, 1930.—28. Collip J. B., Internat. Clinics *4*, Series 42, 61, 1932.—29. Cohen S. L., Marrian G. F. a. Watson M., Lancet, *674*, Mar. 23, 1935.—30. (a) Collip J. B., Browne J. S. L., a. Thomson D. L., J. Biol. Chem., *97*, p. XVII, 1932; (b) Browne J. S. L., Can. J. Res., *8*, 180, 1933.—31. Campbell A. D. a. Collip J. B., Can. Med. Assoc. J., *23*, 633, 1930.—32. Campbell A. D., Ann. of Int. Med., *7*, 330, 1933.—33. Bachman C., Collip J. B. a. Selye H., Proc. Roy. Soc. Lond., B II, *117*, 16, 1935.—34. Selye H., Collip J. B. a. Thomson D. L., Anat. Rec., *58*, 139, 1934.—35. Selye H., Collip J. B. and Thomson D. L., Endocrinol., *19*, 151, 1935.—36. Ehrhardt K., Münch. med. Wschr., *81*, 869, 1934.—37. Adler A. A., de Fremery P. a. Tausk M., Nature, *133*, 293, 1934.—38. Selye H., Harlow C. a. McKeown T., Proc. Soc. Exper. Biol. Med. (в печати).—39. Selye H. a. McKeown T., (в печати).—40. Stricker P. a. Grueter F., Compt. rend. Soc. biol., *99*, 1978, 1928.—41. Riddle O., Bates R. W. a. Dykenhorn S., Amer. J. Physiol., *105*, 191, 1933.—42. Selye H. a. McKeown T., Anat. Rec., *60*, 323, 1934.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9 — 17.VIII.1935

ПУТИ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭВОЛЮЦИИ ФУНКЦИЙ

Проф. Х. С. Коштоянц (Москва)

Исследование проблем эволюции функций является одной из актуальных и трудных проблем теоретической биологии. Акад. А. Н. Северцев, один из крупнейших современных биологов, перечисляя задачи исследования в области эволюционной науки, так рассматривает эту проблему: «Наконец третьей основной задачей представляется история эволюции физиологических и биологических особенностей организмов, что представляет быть может самую трудную сторону филагенетического исследования (разрядка моя — Х. К.). Филогенетическое исследование, понимаемое таким образом, в своем конечном результате должно дать нам по возможности полную и разностороннюю историю жизни на земле».

В этой большой работе существенно важное место должны занять сравнительно-физиологические исследования в широком смысле понимания этих исследований. Теоретическое значение сравнительной физиологии вытекает из того принципиального характера постановки проблем, который присущ сравнительным исследованиям в биологии, ведущимся под знаком филогении.

Именно это принципиальное значение сравнительных методов в физиологии высоко оценивал Ф. Энгельс, когда в старом предисловии к «Анти-Дюрингу» по поводу пробелов в эмпирическом доказательстве единства мира писал: «И разве может быть без пробелов такое подробное доказательство, если вспомнить, что главнейшие отрасли науки—звездная астрономия, химия, геология—едва насчитывают одно столетие, сравнительные методы в физиологии едва 50 лет и что основная форма почти всякого развития жизни—клетка—открыта каких-нибудь сорок лет назад» (подчеркнуто мною—Х. К.).

Сравнительная физиология как первичный этап эволюционного исследования функций должна обеспечить детальное освоение и анализ материала о закономерностях функций по трем линиям: у современных животных, у ископаемых форм и в различные периоды индивидуального развития. Этот этап включает следующий ряд звеньев исследования.

А. Наиболее полное изучение и описание сходства и различия физиологических процессов у современных животных. Это звено исследования, имеющее большую давность, далеко еще не закончено. Поиски в этом направлении ежедневно приносят все новые и новые данные о физиологических явлениях у различных организмов, что не только обогащает физиологию фактами, но и ставит перед ней ряд новых вопросов. Эта сторона проблемы

требует также конкретного освоения данных из области физиологии растений, как ни трудна эта задача при современной специализации областей науки.

В это первое звено включается также задача вскрытия функциональных особенностей морфологических структур у одного и того же животного (мышц, желез, центральной и периферической нервной системы и т. д.), имеющих различную историю развития, различный «возраст» в аспекте истории развития данного животного. Эта проблема у нас поставлена проф. Л. А. Орбели.

Б. Исследование физиологических процессов на различных стадиях онтогенетического развития (возрастная физиология и в особенности физиологическая эмбриология). Физиологическая эмбриология в основном должна рассматриваться как одно из звеньев сравнительной физиологии; с другой стороны, самый объект, который изучает эта наука, уже включает в себе элемент хронологический, а потому она должна давать руководящие указания по вопросам возникновения и развития тех или иных функций и особенно корреляций между этими функциями, поскольку последняя раскрывается в онтогенетическом развитии.

В этом смысле физиологическая эмбриология[1] настолько же глубже сравнительной физиологии, насколько сравнительная эмбриология глубже сравнительной анатомии. И совершенно так же, как сравнительная морфология эмбрионов послужила ключом к эволюционным обобщениям в области морфологии, так и сравнительная физиология эмбриона послужит важным элементом в эволюционной перестройке современной физиологии.

В. Разработка совершенно нового для физиологии раздела «палеофизиологии», выдвинутого геохимиками и палеонтологами [Я. В. Самойлов (1), 1917; Wilser (2), 1932].

Мы можем на основе многообразных данных палеохимии, палеоэкологии, палеоклиматологии, палеоморфологии в контакте со специалистами этих областей знания подходить к разработке проблем физиологии ископаемых форм. Из немногочисленных попыток в этом отношении можно указать на исключительно важные исследования Mac Callum и Gray.

Существующие палеохимические исследования уже дают опорные пункты для суждения по таким важным вопросам физиологии, как вопрос о солевом составе полостных жидкостей, солевом составе скелетных образований, пигментах крови и т. д. Только что вышедшая работа палеонтолога Вилзера (1932) о световых реакциях в мире ископаемых животных несмотря на спорность многих положений автора и его метода показывает, насколько далеко и глубоко может итти реставрация характера функции ископаемых форм.

А биохимические работы акад. В. И. Вернадского (3) и его школы показывают глубокую связь истории химии земли с историей химии организмов. Такого рода исследования имеют не только общебиологическое значение, но в связи с этим и большое значение для экспериментальной физиологии. Например до самого последнего времени в области физиологии (общей и сравнительной) широким распространением пользуется сравнение состава крови современных животных и со-

[1] Сравнительная эмбриология включает факты и понятия морфологические, поэтому под этим термином понимают, морфологическую эмбриологию. Между тем огромный фактический материал физиологии (включая биохимию) зародышей, накопленный в последнее время, является немаловажной составной частью всей современной эмбриологии.

става воды современного моря. Из этого сравнения, как известно, немало делается выводов теоретических (о происхождении животных) и практических (морская вода как физиологический раствор). Между тем при критическом отношении к этому вопросу естественно становится вопрос о том, что за длительный исторический период развития органической природы произошли огромные изменения в химическом составе (и физико-химических свойствах) как крови, так и морской воды. О существовании большой разницы в химическом составе воды современного моря и морей далеких геологических эпох говорят данные палеохимии моря; но именно эти данные не находятся в поле зрения физиологов, так же как и вопросы эволюции самого солевого состава полостных жидкостей животных. Мы имеем в настоящее время очень много сравнительного материала о химическом составе крови различных современных животных. Уже эти данные говорят о закономерностях количественных и качественных изменений в составе крови у различных животных (неравномерность распределения натрия, калия, магния; различные показатели реакции полостных жидкостей, крови и ее осмотических свойств; наличие определенных веществ в крови узкой группы животных, например мочевина у селяхий и т. д.). Однако эти материалы могут стать документом в историческом исследовании вопроса об эволюции состава полостных жидкостей (крови) животных только при условии дальнейшего накопления и использования существующих палеохимических исследований. Эти исследования могут дать материал о химическом составе полостных жидкостей вымерших форм, а именно эти данные, свидетельствующие о ходе процесса во времени, являются важным аргументом в руках физиолога-эволюциониста. Одновременно при исследовании затронутого вопроса об истории эволюции состава полостных жидкостей является чрезвычайно важным всесторонний учет истории развития морфологических структур — органов осморегуляции, регуляции реакции полостных жидкостей и т. д., а последняя задача не может быть полностью решена, если мы будем исходить только из данных сравнительной анатомии современных животных, не учитывая данных палеоморфологии.

Данные палеонтологии уже сейчас могут быть привлечены и привлекаются для решения ряда спорных проблем эволюционной физиологии (и биохимии). Так например обзор типов белкового обмена различных позвоночных животных указывает на то, что мочевина является характерным продуктом белкового обмена животных, имеющих водный или внутриутробный тип эмбрионального развития (рыбы, амфибии и млекопитающие); у животных же с наземным типом эмбрионального развития (рептилии и птицы) таким конечным продуктом является мочевая кислота. Задаваясь вопросом о филогенетических путях развития типа белкового обмена и в частности вопроса о кажущемся «обратном развитии» типа обмена у млекопитающих, Needham справедливо делает предположение о происхождении млекопитающих животных от вымерших форм живородящих рептилий (имеющих соответственно типу эмбрионального развития мочевину как конечный продукт белкового обмена), опираясь при этом на палеонтологические данные.

Другой пример, на котором следует остановиться, это вопрос о степени насыщения кислородом гемоглобина у различных современных животных. Известно, что по диссоциационной кривой гемоглобина различаются гемоглобины различных животных и что она является специфической для различных видов. Разбирая вопрос об особенностях гемоглобина теплокровных позвоночных животных, выдающийся знаток сравнительной физиологии пигмента крови Redfield пишет:

«У теплокровных позвоночных с их большой скоростью метаболизма высокое напряжение, при котором O_2 содержится в крови, является несомненным преимуществом, облегчая быструю отдачу O_2 из крови тканям. С этой точки зрения свойство крови птиц и морского льва имеет эти преимущества. Недавно однако было предложено совершенно иное толкование этих фактов, согласно которому особенности крови связаны скорее с составом атмосферы в эпоху возникновения соответствующих форм, а не с современной средой. Если правы те геологи, которые утверждают, что после раннего палеозоя содержание O_2 в земной атмосфере возросло, то допустимо предполагать, что более современные формы обладают кровью, способной использовать эти изменения».

Физиолог в своих палеофизиологических поисках может опираться, во-первых, на данные палеохимии и на собственные исследования химического состава отложений различных геологических эпох, что может дать ряд новых указаний по истории развития состава организма и его составных частей (скелета, плазмы крови, пигментов крови и т. д.); во-вторых, на более широкие данные палеобиологии, которые должны помочь в решении ряда вопросов о том, как и при каких условиях происходила смена одного типа функций другим.

Можно без преувеличения сказать, что сдвиги в характере функциональных отправлений в узловые моменты истории развития животных (например при переходе от водного к наземному существованию и т. п.) вероятно были не менее значительны, чем изменения в структуре животных. Исследование появления новых типов функциональных отправлений в эти узловые моменты (осморегуляция, водный обмен, дыхание, пищеварение, координация движений и т. д.) не может быть полным без глубокого понимания истории земли.

Внутри описанной первой группы вопросов (А) сравнительно-физиологических исследований особо стоят некоторые специальные вопросы в следующих направлениях.

а) Систематическое исследование характера функциональных отправлений животных в различных географических условиях, что является одной из наиболее слабо разработанных глав физиологии, имеющей очень большое как теоретичесоке, так и практическое значение.

б) Еще большая работа в области изучения тех физиологических процессов, которые связаны с внутренними условиями развития животных, — физиологическими и биологическими (спаривание, беременность, лактация), с сезонными явлениями (миграция, нерест, спячка) и другими ритмическими биологическими процессами. Это необходимо хотя бы и для того, чтобы раз навсегда выйти за пределы узко лабораторного отношения к подопытным животным и быть конкретным исследователем сложной и многообразной физиологии животных, с учетом только что указанных биологических моментов.

в) Систематическое, всестороннее изучение физиологических процессов у человека в различные периоды его индивидуального развития и всемерное расширение исследований в области физиологии сельскохозяйственных животных; суммирование данных, получаемых в этих областях многочисленной сетью физиологических учреждений, обслуживающих задачи социалистического животноводства и медицины.

Зоотехническая физиология и физиология человека, опираясь на сравнительную физиологию как на теоретическую базу, вместе с тем являются мощным фактором в развитии самой сравнительной физиологии и не только потому, что в лабораториях зоотехнической физиологии и физиологии человека и в клиниках накопляются новые

факты о сходстве и различии физиологических процессов у различных позвоночных и беспозвоночных животных, но и потому, что сравнительно-физиологический эксперимент и обобщение получают свою лучшую проверку на практике через названные специальные лаборатории. В этом отличие и неизмеримое преимущество зоотехнической физиологии и физиологии человека.

Совершенно самостоятельно и вместе с тем органически связано с эволюционной разработкой физиологических проблем стоит путь исследования закономерностей функции в экологическом плане. Трудно представить себе разорванными линии сравнительного и экологического исследования функций. Однако в то время как сравнительно-физиологический путь исследований имеет в поле зрения систематическое изучение закономерностей функции (в их сходстве и различии) в плане типов организации и их особенностей в различные этапы индивидуального развития, экологический путь рассматривает физиологические процессы, протекающие в организме животного, с учетом всей экологической характеристики исследуемых животных. Для совместной классической физиологии эта сторона дела остается мало тронутой, забытой. Голое систематическое исследование, работа, ведущаяся исключительно в рамках сравнения и классификации, особенно дают себя знать именно благодаря недоучету роли экологических факторов; и если современный морфолог-систематик не может пройти мимо экологических моментов и рассматривает организм как некую результанту типа организации и типа условий среды, то еще более это должно относиться к физиологу, изучающему закономерности функций (4).

Мы дали сжатую схему сравнительно-физиологических исследований в широком понимании этой области. Это особенно важно потому, что до самого последнего времени сравнительную физиологию понимали очень узко; ее факты и выводы пытались излагать как часть общей физиологии, занятую изучением других животных помимо лабораторных.

Внутри современной сравнительной физиологии есть ряд противоречий; имеется немало ошибочных установок, тормозящих развитие и сравнительной физиологии и физиологии в целом. Вот почему в связи с намеченным выше общим планом сравнительно-физиологических исследований необходимо остановиться на некоторых частных вопросах.

Ia) В сравнительных исследованиях в области физиологии особенно важно иметь руководящие линии сравнения.

При сравнении тех или иных процессов у различных животных есть опасность перенесения в эту работу плохих традиций экспериментальной физиологии в той ее части, где она часто брела в потемках эмпирии.

Сравнительно-физиологическое исследование, построенное на эволюционном подходе, рассчитанное на то, чтобы дать историю развития того или иного физиологического явления, прежде всего должно иметь принципиальную линию сравнения с тем, чтобы не сравнивать вообще, не просто описывать физиологические закономерности у той или иной группы животных, у которых эти физиологические явления еще не исследованы или которые по тем или иным случайным признакам представляют интерес для данного экспериментатора. Вести исследование надо так, чтобы сравнение было нанизано на живую нить путей развития органической природы.

Поясним сказанное примерами: перед нами стоит проблема изучения физиологии человека в историческом разрезе. Стоит конкретная и специфическая задача создания сравнительной физиологии человека. Со-

вершенно ясно, что эта задача может быть выполнена только тогда, когда физиолог-эволюционист войдет в непосредственную разработку проблем генеалогии человека; когда физиолог-эволюционист, ставящий перед собой задачу изучения сравнительной физиологии человека, будет исследовать физиологические процессы по тем линиям развития, которые лежат в плоскости генеалогического дерева человека. Он должен быть не только в курсе современных знаний о генеалогическом дереве развития человека, но и должен быть непосредственным, конкретным участником разработки этой проблемы. Без этого не миновать ненужных эмпирических работ, бесконечных разведок и топтания по разнообразным линиям развития животного мира, отделяющим от основной задачи исследования, — дать историю развития функций человека. Надо указать также и на то, что там, где имеется расхождение мнений относительно линии развития человека среди морфологов-эволюционистов, физиолог-эволюционист, оперируя своими методами исследования, может дать эволюционной науке материал для твердого установления путей развития человека, для вскрытия переходных форм к человеку, на основе функциональных проб, наряду с морфологическими признаками.

Намечение такой линии сравнения является абсолютно необходимым не только для разработки большой, многосторонней проблемы, как например проблема истории функций человека, но и для всякого частного сравнительно-физиологического исследования. Задача состоит в том, чтобы вести сравнительное исследование тех или иных процессов, опираясь при этом на ведущие признаки в истории развития данных животных.

Приведем такой пример: в сравнительно-физиологической литературе до самого последнего времени существует много противоречий по вопросу об «идентичности» или «неидентичности» ферментов холоднокровных и теплокровных животных. Технические достижения последнего времени в области изучения ферментов позволяют подойти к этому спорному вопросу во всеоружии новейших приемов исследования, что очень важно, так как многочисленные работы велись именно в этом отношении неудовлетворительно. Но главное не в этом; главное иметь принципиальные установки на то, как вести сравнительное исследование этого вопроса. Исследователь истории развития функций (сравнительный физиолог в нашем понимании) может найти этот основной признак, глубоко вникнув в закономерности развития органической природы. Без этого трудно не запутаться в бесконечном множестве факторов, обусловливающих деятельность ферментов.

Не случайно конечно, что в обсуждаемом нами вопросе о ферментах холоднокровных и теплокровных животных исследования шли по линии сравнительного анализа вопроса о температурном оптимуме и теплоустойчивости ферментов этих животных. Именно отношение к температуре (теплоустойчивость в частности) является ведущим звеном, а не реакция среды и т. п., как склонны предполагать некоторые авторы. Приступая к сравнительному исследованию трипсина холоднокровных и теплокровных животных, автор статьи совместно с П. А. Коржуевым исходили из того положения, что необходимо исследовать вопрос о ферментах холоднокровных и теплокровных животных заново, в плоскости изучения их отношения именно к температуре, так как сама история развития животных шла от холоднокровных к теплокровным и возникновение теплокровных животных связано с возникновением новых температурных условий действия ферментов внутри организма.

Мы считали, что линия развития ферментов шла параллельно с линией развития животных от холоднокровных к теплокровным, через переходные по своему температурному режиму формы. Мы учитывали также температурные особенности внутренней и внешней среды животных внутри отдельных групп современных форм (млекопитающие — птицы; южные рыбы — арктические рыбы и т. п.). Итог этих исследований привел нас к следующим выводам.

1. Температурный оптимум при одинаковых условиях опыта (длительность переваривания 24 часа) лежит для всех исследованных форм около 40°; однако для холоднокровных животных этот оптимум по мере приближения к естественной длительности переваривания лежит при все более низкой температуре, как это показал Berill.

2. Ферменты теплокровных, как генетически связанные с ферментами холоднокровных, имеют общие черты, но вследствие деятельности их при других, возникших в процессе развития условиях (в частности при другой температуре) имеют отличия, главнейшее из которых — их теплоустойчивость.

3. Теплоустойчивость ферментов неодинакова у холоднокровных и теплокровных, она выше у теплокровных форм.

4. У исследованных рыб теплоустойчивость ниже у арктической формы (треска), чем у форм теплых пресных вод (щука, окунь) (5).

Само собой разумеется, что в каждом конкретном случае должна быть найдена своя специфическая линия развития, имеющая значение для данного физиологического процесса.

1б) Сказанное относится в своей специальной форме и к онтогенетическим исследованиям. В онтогенетических исследованиях физиолога важно иметь принципиальные подходы в выборе стадий развития животного. Это также важно как намечение руководящих линий сравнения и выбор объекта собственно сравнительно-физиологических исследований.

Недостаточно понимать исследование онтогенеза функций как задачу узко хронологического порядка. Отсюда: надо постоянно иметь в виду специфику хронологии индивидуального развития животного и вести исследование по биологически важным, узловым этапам развития животных. Это предполагает учет стадий, являющихся этапами в онтогенезе животного организма в целом, а также стадий, специально связанных с развитием данной системы. Именно эта сторона дела еще очень мало исследована, так как огромное количество фактического материала по физиологии и биохимии животных и растений в онтогенезе лежит в схемах и таблицах часов и дней.

Поиски в направлении характера функций в различные биологически важные этапы онтогенеза животных легли в основу некоторых наших работ. Остановимся на двух примерах: в совместных исследованиях с Р. Л. Митрополитанской мы поставили перед собой задачу проследить изменения градиента автоматии кишечного тракта млекопитающих животных в индивидуальном развитии. Занимаясь постнатальным периодом онтогенеза, мы установили определенные, как нам казалось, биологически важные стадии для развития кишечника: стадия до сосания матери, стадия удвоения веса (при молочном питании), стадия перехода от молочного питания к грубым кормам и пребывания на них, взрослые животные. Исследование ясно показало сдвиги в функциональной характеристике различных отделов кишечника в онтогенезе, причем они особенно отчетливы при сравнении автоматии кишечника несосавшего животного с его же кишечником через 5—6 дней (кролик)

в период удвоения веса, т. е. в период интенсивной деятельности кишечного тракта; далее резкие изменения наступают у того же животного в период 17—18 дней (переход к грубым кормам), когда заново устанавливаются отношения между различными отделами кишечника; тогда лишь только начинает и в дальнейшем усиливается деятельность некоторых специальных отделов кишечного тракта (толстый кишечник, связанный с переработкой клетчатки грубых кормов).

В наших опытах с А. Рябиновской на другом объекте — на скелетной мышце позвоночных животных — мы также видели значение биологического подхода к выбору стадий онтогенеза для изучения развития данного физиологического явления. Эти опыты были посвящены изучению типа кривой сокращения скелетной мышцы и длительности периода сокращения ее в различные стадии онтогенеза млекопитающих животных. И здесь оказывается важным учет биологической хронологии онтогенеза; оказалось важным исследование в определенной стадии, имеющей значение в развитии данной системы. Фактический материал в отношении длительности периодов сокращения по возрастам может быть изложен в следующей таблице:

Длительность сокращения скелетной мышцы кролика в различные периоды постнатального развития

Возраст (в днях)	2	7	11	45
Длительность сокращения (в секундах) . . .	0,7	0,4	0,2	0,086

Результаты этих опытов говорят о том, что в процессе индивидуального развития характер действия нервно-мышечного прибора изменяется. В этом случае особую роль играет зрительный аппарат. Как видно из таблицы, у кролика в интервале между 7 и 11 днями постэмбрионального развития, т. е. за тот промежуток времени, когда начинает функционировать зрительный аппарат, длительность сокращения уменьшается вдвое, т. е., иными словами, в первые дни постнатальной жизни животного в условиях новой для него среды включение целого ряда экстерорецепторов ведет к выработке координированных движений и тормозных механизмов, которые в свою очередь ведут к локализации процесса возбуждения и тем самым влияют на скорость и характер его протекания. Все это указывает на важность отмеченного нами положения о том, что при онтогенетических исследованиях необходимо избирать биологически важные этапы развития данной системы.

Таким образом каждый раз при исследовании онтогенеза функций должны быть продуманы и найдены не только общие для развития целого организма биологически важные стадии, но и стадии развития, имеющие специальное значение для развития данной изучаемой системы данной функции.

II. Поскольку сравнительно-физиологический анализ является частью общей разработки проблем истории развития функций, постольку должны иметь место и специфические подходы в анализе и суммировании конкретного материала.

Так например по ряду вопросов, касающихся биохимических процессов, протекающих в организме животных и растений, в последнее время накопился чрезвычайно богатый сравнительный и эмбриологический материал. Весь вопрос заключается (в наших целях) в освоении этого материала в том, чтобы не только констатировать и классифицировать черты общего и различного в физиологических процессах у раз-

личных животных, но, сделав это, подойти к вопросу о развитии этих процессов. В частности биохимики, на словах ставящие вопрос об онто- и филогенезе, например белкового обмена, лишь констатируют существующее в биохимии положение, классифицируя факты, в действительности требующие своего теоретического осмысливания в свете проблемы развития. В большинстве они даже не ставят вопроса о том, как к этому осмысливанию подходить, не пытаются по-новому ставить проблемы, не изыскивают новые объекты и новые методы работ и т. д. Между тем только такое направление отличало бы биохимика-эволюциониста от биохимика, занимающегося статикой и динамикой биохимических процессов отдельных животных и растений (6).

Исследования Needham показывают, как вопрос о различных формах белкового обмена при биологическом подходе к решению этой задачи приводит биохимика к сложнейшей проблеме типов эмбрионального развития. В этих исследованиях показано (правда, лишь в общих чертах), что водный тип эмбрионального развития, в том числе и внутриутробное развитие, ведет к тому, что у взрослых особей конечным продуктом белкового обмена становятся амиак и мочевина, тогда как наземная форма эмбрионального развития приводит к тому, что у взрослых особей конечным продуктом белкового обмена становится мочевая кислота. Таким образом биологический анализ вопроса позволяет не только делить описательно, например позвоночных животных на животных, выделяющих мочевину (рыбы, амфибии, млекопитающие), и животных, выделяющих мочевую кислоту (рептилии, птицы), что делалось до настоящего времени, но и вскрывать закономерную зависимость этого явления от типов эмбрионального развития (водного или наземного). Исследования Gray, Needham показывают, как этот вопрос тесно связан с вопросами водного обмена зародышей и как в эволюции животных закономерно могли возникнуть при условиях богатого снабжения зародыша водой, при водном или внутриутробном развитии, процессы распада и синтеза с образованием мочевины и как при условиях ограниченного количества воды в замкнутой системе яйца при наземном эмбриональном развитии те же процессы связаны с образованием мочевой кислоты. При водном типе развития яйца имеются возможности выделения продуктов белкового распада непосредственно в омывающую зародыш воду и при этом не может иметь места ни задержка веществ в этом яйце ни обеднение яйца водой в силу растворения образующихся продуктов обмена. Понятна например степень вредности амиака, образующегося при белковом обмене, для зародыша, развивающегося в водных условиях, когда этот амиак может раствориться в окружающей воде, и для зародыша при наземном развитии, когда амиак будет накопляться в яйце. Таким образом вопрос о типах белкового обмена связывается с вопросом о водном обмене зародышей и с эволюцией последнего. Как показывают работы Gray, при переходе к наземному способу эмбрионального развития (рептилии, птицы) исключительное значение приобретает, во-первых, возникновение вокруг желтка белкового слоя, богатого водой, а во-вторых, появление взамен мочевины или амиака мочевой кислоты — вещества мало растворимого и недифундирующего.

Процесс возникновения белкового слоя в яйце, обеспечивающего водой растущий организм при наземной форме эмбрионального развития, предполагает в свою очередь длительный путь изменений и развития в яйце — проводящих путей рептилий и птиц с их способностью образовывать богатый водой белковый слой.

Известно, что до 10-го дня инкубации куриного яйца вода желтка остается почти в неизменном количестве и что главным образом используется вода белка. В свою очередь Needham рассчитал, что разница в количестве воды, которая могла бы пойти на растворение мочевины в сравнении с мочевой кислотой, равняется 2 см³. Это конечно является чрезвычайно большим количеством, учитывая общее количество воды в яйце курицы, по отношению к которому эти подсчеты делались.

Далее особенно важно привести данные об онтогенетической смене различных типов белкового обмена. Оказалось, что в онтогенезе курицы, для взрослой особи которой характерно образование мочевой кислоты как продукта конечного распада белков, на ранних стадиях развития первоначально имеет место образование амиака (характерное для низших водных организмов), далее, мочевины, и лишь к 11-му дню инкубации наступает типичная для птиц форма белкового обмена с выделением мочевой кислоты. Эта смена типов белкового обмена в онтогенезе птиц как нельзя лучше подчеркивает то, что для появления того или иного типа функционирования, того или иного типа биохимического процесса необходим определенный уровень развития, дифференциации организма и его специальных отделов (в нашем случае органов — мест синтеза).

Наконец обзор форм белкового обмена различных животных должен привести и приводит к таким вопросам, как вопрос о наличии мочевины у яйцекладущих млекопитающих животных, хотя по типу эмбрионального развития у них, казалось, должна была бы быть мочевая кислота, или более общий вопрос — о причинах «обратного развития» к мочевинному типу обмена у млекопитающих животных. Решение этих вопросов требует своего специального подхода; при анализе первого вопроса особую роль должен играть способ кладки яиц у яйцекладущих млекопитающих. Оказывается, что например у ехидны инкубация яиц происходит в специальной кожной складке живота, причем, как указывает Needham, при этом возможно установление обмена между продуктами обмена веществ в яйце и отделяемого клеток этой кожной складки, так что и здесь в значительной степени имеется тот водный тип эмбрионального развития (в общей форме), при котором у взрослых особей продуктом белкового обмена является мочевина. Что же касается второго вопроса, то, как указывалось уже выше, его понимание немыслимо без глубокого анализа вопроса о происхождении млекопитающих животных с привлечением сюда палеонтологического материала.

В постоянном сопоставлении данных сравнительной физиологии взрослых особей в зоологическом ряду с данными, полученными в физиологических исследованиях в зародышевом развитии; в постоянной связи с вопросами биологии животного и палеонтологии; в постоянном учете истории развития морфологии органов, с которыми связаны те или иные функции, мы имеем специальные черты методов сравнительно-физиологических исследований в широком понимании этого направления.

Разберем другой пример — наиболее яркий пример новых достижений в области сравнительной физиологии и биохимии, — представляющий собой итог интенсивной работы небольшой группы авторитетных физиологов и биохимиков за последние 4—5 лет. Это вопрос о фосфагене в мышцах современных животных.

В прекрасной статье под скромным названием «Фосфаген», вышедшей в январе 1933 г., один из учеников Needham — Baldwin — дает по-

чти исчерпывающую сводку о формах фосфагенного обмена в мышцах различных современных животных. Эта работа, а также приведенная в ней таблица легли в основу интересной статьи Е. М. Крепса (7).

Как видно из приводимой этим автором таблицы, мышцы различных современных животных могут быть распределены на три группы: мышцы, у которых в химической динамике играют роль аргинин-фосфаген (большинство беспозвоночных животных), мышцы, у которых эта динамика связана с креатин-фосфагеном (все позвоночные), и наконец мышцы, где присутствует и та и другая форма фосфагена (переходные формы; иглокожие, асцидии). Эта таблица свидетельствует о том, насколько полно уже проделана описательная работа и как эта сравнительно-биохимическая работа, в силу полноты описания, ставит ряд вопросов, тесно связанных с проблемой истории развития форм химического обмена в сократимых тканях. Но как подойти именно к этой последней проблеме, — на это мы еще не имеем ответа. Eggleton и Meyerhof считают, что появление креатинфосфорной кислоты в мышце позвоночных является «мутационным процессом». Действительно у современных форм одновременное присутствие в мышцах креатинфосфорной и аргининфосфорной кислоты мы встречаем у организмов генетически близких позвоночных, а начиная с ланцетника, креатинфосфорная кислота представляет собой единственную форму фосфагена в мышцах современных животных. Не ограничиваясь констатацией этих фактов, физиолог-эволюционист должен изучить исторический ход смены аргининфосфорного обмена креатинфосфорным, причины и условия возникновения этой смены. Именно так ставился вопрос автором этой статьи в выступлении на белковой конференции в Москве (1933) вскоре после появления статьи Baldwin о фосфагене. Между тем на эти вопросы не дает ответа ни статья Baldwin ни исходящая из нее статья Крепса. Крепс, ставя этот вопрос в плоскости связи его с историей развития организмов, не дал путей к тому, чтобы выйти за пределы дальнейшего описания ярко вскрытых работами Eggleton, Meyerhof, Needham различий в типах обмена в мышцах современных животных. А всякое историческое исследование предполагает максимально полное описание, освоение конкретного материала, но не ограничивается этим.

Нам представляется, что в дальнейшей работе над этим вопросом чрезвычайно необходимо исходить из учета и анализа следующих явлений.

а) Нельзя рассматривать тип химической динамики мышцы и истории развития этой динамики вне конкретных связей данного типа мышцы и его химизма с типом организации животного в целом и в частности с типом организации его нервной системы.

Бросаются в глаза следующие явления: аргининфосфорная кислота связана преимущественно с гладкими мышцами и дифузным типом иннервации. Креатинфосфорная кислота характерна для мышц, по преимуществу исчерченных, и для совершенно иного типа организации (позвоночные), в частности для иного типа организации нервной системы. Именно в этой связи типа химической динамики мышц с типом организации нервной системы надо искать объяснения, не ограничиваясь объяснением этого явления как мутации химического процесса.

б) Нельзя рассматривать тип химической динамики мышцы вне конкретных связей с типом обмена, в частности белкового обмена у данной группы животных, а историю развития частных процессов обмена

(фосфагенный обмен мышц) вне связей с историей развития общих процессов обмена (белкового обмена).

в) Конечно экспериментальное исследование этой проблемы необходимо расширять всемерно в сторону сравнительно-физиологического описания; но не только в отношении переходных форм, значение которых справедливо подчеркивает Е. Крепс, но также в сторону онтогенетических исследований, поскольку последние, как мы уже говорили, включают хронологический момент.

г) Необходимо углубить выяснение тонкостей механизма химической динамики мышц, при аргинин-фосфагене и креатин-фосфагене, чтобы дать прямой ответ на ряд поставленных выше вопросов (смена одного типа другим, зависимость от типа организации, в частности типа нервной системы, зависимость от типа обмена веществ и в частности белкового).

Работая именно в этом направлении, автору этой статьи [в сотрудничестве с С. Д. Борздыко и Т. Свидерской (8)] удалось на путях эмбрио-физиологических исследований установить, что креатинфосфорная кислота, характерная для мышц взрослых особей, отсутствовала в мышцах кролика в исследованных зародышах до 22-го дня. Первые следы креатинфосфорной кислоты появляются на 22—23-й день; количество ее постепенно увеличивается, достигая 15% у четырехдневного зародыша против 60% (наши данные) — 70% (Eggleton) у взрослой особи.

Детальное исследование по определению креатин-фосфагена в мышцах кролика в онтогенезе их, начиная с 8-го дня зародышевого развития и кончая взрослыми животными, позволило нам указать на три периода в химизме мышц по отношению к фосфагену, а именно: период отсутствия (определимых количеств) креатин-фосфагена (8—20/22 дней зародышевого развития); период возникновения (обнаружения) креатин-фосфагена (20—22 дня зародышевого развития) и период нарастания количества креатин-фосфагена, начиная с 22-го дня зародышевого развития [1].

Эти исследования не только дают новый фактический материал об отсутствии креатин-фосфагена на определенных стадиях эмбрионального развития млекопитающих (человек, кролик) и о периоде его появления у некоторых из них (кролик), но показывают также наличие в эмбриональном развитии стадий, когда имеют место совершенно отчетливые сокращения мышц (при искусственном раздражении и активные) при отсутствии определимых количеств креатин-фосфагена.

Бросается в глаза различный тип сокращений на разных стадиях развития эмбриона млекопитающих животных; для ранних стадий характерна дифузная реакция всей мускулатуры на раздражение, слабо выраженная координация движений, тонический тип сокращения мышцы; с появлением фосфагена значительно яснее выражены активные координированные движения и периферические раздражения вызывают более локализованную ответную реакцию.

Тип кривой сокращения в это время, да и в течение некоторого периода после рождения, как показывали еще опыты Зольтмана (1877) на котятах и исследования нашей лаборатории (А. Рябиновская, 1934)

---

[1] Само собой разумеется, что устанавливаемый нами фактор отсутствия определимых количеств креатин-фосфагена по определенному методу (Fiske-Subbarrow) не следует понимать как отрицание присутствия в мышцах на этих стадиях фосфагенов вообще. Больше того, допустимо существование фосфагенов различной химической структуры, различной лабильности на этих ранних стадиях, что должно явиться предметом исследований.

на кроликах, еще далек от типа сокращения скелетной мышцы взрослых особей.

Как показывают исследования нашей лаборатории, кривые сокращения скелетной мышцы кролика в различные стадии постнатального развития, начиная с момента рождения, претерпевают большие изменения. Между типичной для гладкой мышцы кривой сокращения в первые дни постнатального развития и типичной кривой одиночного сокращения мышцы взрослой особи (24—30 дней) имеется ряд переходных ступеней, характеризующихся, как указывалось выше, все большим укорачиванием длительности сокращения. Крайне важно, что наши параллельные биохимические исследования показывают нарастание количества креатин-фосфата от 11—12% в первые дни до 60—70% у взрослых особей.

Таким образом ведущим звеном дальнейших исследований должно быть вскрытие интимных связей между типом иннервации и характером процессов, протекающих в центральной нервной системе, и развитие их в эмбриогенезе, с одной стороны, и процессов возникновения и развития фосфагенного обмена — с другой. Сопоставление этих эмбрио-физиологических данных с фактами, вскрытыми при исследовании различных современных животных, должно составить дальнейший этап этой работы. Не менее важно исследование связи между развитием общего обмена, в частности белкового с фосфогеновым обменом мышц; к такого рода исследованиям относятся ведущиеся нами поиски источников химической динамики мышц на тех стадиях эмбрионального развития, когда уже имеет место сокращение мышц, но креатинфосфаген отсутствует; однако это также не изолированная задача, а часть ведущего звена проблемы.

III. Особенности сравнительно-физиологического эксперимента в первую очередь заключаются в биологическом подходе к выбору объекта исследования, в биологическом подходе к изучаемым системам организма.

Под биологическим подходом мы подразумеваем учет истории развития изучаемых органов и систем и учет их условий существования в широком экологическом смысле.

Необходимо подчеркнуть, что многие физиологи до сих пор еще недооценивают этого основного требования действительно сравнительного исследования, что приводит к необоснованным, не биологическим выводам и обобщениям. Сюда прежде всего необходимо отнести попытки вызвать у высоко организованных животных в экспериментальных условиях физиологические признаки низших в систематическом отношении животных.

Поясним сказанное: допустим, экспериментатору удается хирургическим путем у теплокровного животного вызвать нарушение теплорегуляции. Позволяет ли это говорить о том, что теплокровное животное в силу выключения тех или иных центральных образований получает признаки филогенетических предков (холоднокровных)? Конечно нет! А ведь такие утверждения у нас имеют место.

Такой эксперимент, как бы он демонстративен ни был, как ни высоко его значение для понимания процессов центральной теплорегуляции у данного теплокровного животного, только показывает, что разрушение определенных участков в центральной нервной системе теплокровных животных вызывает нарушение теплорегуляции у них, но не показывает историю развития процесса, т. е. не отвечает ни в какой мере на основной вопрос всякого филогенетического исследования —

э с в я з и п р о ц е с с о в, п р о т е к а ю щ и х у п р е д ш е с т в е н н и к о в, с п р о ц е с с а м и у п о т о м к о в.

Такой ответ может дать иная, более широкая линия исследования. Возьмем тот же вопрос — об истории развития теплорегуляции у позвоночных животных; он требует изучения теплорегуляторного механизма у различных животных; относительной роли у различных позвоночных животных физической, химической и нервной теплорегуляции и взаимоотношение между этими формами теплорегуляции; ритма теплорегуляторных процессов у различных животных (зимняя спячка, ночные птицы). Необходимо также изучение развития теплорегуляторного процесса в онтогенезе. Вся эта работа должна протекать в органической связи с историей развития соответствующих морфологических образований; периферических покровных образований, центральной нервной системы и периферической иннервации (в частности в связи с историей развития вазомоторов).

Именно эта линия анализа истории развития теплорегуляции намечается довольно многочисленными фактами сравнительной физиологии. Конечно этот путь более долгий, громоздкий и трудный, но он более верный для ставящего перед собой задачи разработки истории того или иного физиологического процесса, чем «обычный» физиологический эксперимент, острым ножом разъединяющий связи систем исторически сложившегося организма и в этом экспериментальном акте усматривающий возвращение к более ранним филогенетическим этапам развития этой системы.

Это разумеется не умаляет исключительной роли «обычного» физиологического эксперимента в сравнительно-физиологическом исследовании проблем развития теплорегуляторных процессов. Вопрос не в том, нужен ли физиологический эксперимент, а в том, как этот эксперимент ставить.

Остановимся еще на некоторых примерах. Акад. Л. А. Орбели, занимаясь вопросами истории развития скелетной мускулатуры, и давая ряд важных указаний в этом направлении (глубокая трактовка роли симпатической нервной системы в истории развития иннервации мышц, толкование реакции на ацетилхолин у различных позвоночных животных и изменения этой реакции в индивидуальном развитии высших позвоночных животных), одновременно указывает на эксперименты по денервированию скелетной мышцы, которые возвращают мышцу через несколько дней в состояние, близкое по его мнению к филогенетически более древним типам мышечной ткани.

Едва ли нужно указывать, что при этом возникает вопрос о том, о каких более древних формах идет речь; какой путь проделывает в 4 дня скелетная мышца высшего позвоночного животного после перерезки нерва; какое значение имеют наступающие в мышце при денервации явления дегенерации для решения общих проблем филогенетических дегенераций.

На все эти вопросы надо дать ответ для того, чтобы эксперименты с денервацией мышцы действительно могли быть включены в разработку эволюционных проблем в физиологии.

Вопрос о филогенетической дегенерации мышц может быть решен на путях правильного выбора объекта; например на путях детального исследования функционального развития мышц в онтогенезе позвоночных животных только в случаях регрессивного развития мускулатуры, как это имеет место в частности в онтогенетическом развитии спинной мускулатуры некоторых рептилий, что так ярко показано акад. А. Н. Северцовым.

Работы А. Н. Северцова показали, что в онтогенезе скелетной мускулатуры спины черепах, которая представляет собой пример филогенетической дегенерации, на ранних стадиях развития наблюдается нормальная структура мускулатуры, которая исчезает в дальнейшем развитии. Крайне важно было бы провести с тем же подходом и на том же объекте исследование онтогенетических изменений нервных структур. Естественно предположить, что в процессе онтогенеза происходит также дегенерация иннервационного аппарата, которая ведет к дегенерации скелетной мускулатуры. В этой связи экспериментально-физиологические данные о наступлении дегенеративных явлений после денервации в мышцах взрослых особей могут являться необходимым элементом для понимания процессов, которые идут в онтогенезе филогенетически дегенерировавшей спинной мускулатуры некоторых рептилий, не отвечая на прямые вопросы эволюционной физиологии. Специфические задачи последней требуют, как видно из изложенного, и соответствующего подхода к выбору объекта исследования и соответствующих методов анализа и синтеза вопроса.

Небольшой пример филогенетической дегенерации функций был исследован в нашей лаборатории. Систематически собирая материал по вопросам сравнительной физиологии и эмбриологии кишечного тракта, мы остановились на изучении особенностей кишечной трубки анодонты. У этого животного, как известно, кишечный тракт на большом протяжении проходит через сердце, и желудочек сердца своими мышечными тяжами как бы обволакивает кишечную трубку, т. е., иными словами, мы имеем здесь редкую топографическую корреляцию между двумя важными полостными органами — сердцем и кишечником.

В нашей лаборатории Д. Е. Рывкина имела задачей выяснить, какие функциональные отношения существуют между сердцем и кишечником в условиях столь своеобразного анатомического отношения между этими двумя органами. Ее исследования вскрывают два существенно важных момента: во-первых, рефлекторную связь между кишечником и сердцем, выражающуюся в том, что повышение или понижение давления в кишечнике вызывает реакцию учащения или замедления сердечной деятельности, и что эта реакция выпадает после разрушения нервного узла. И, во-вторых, удалось установить, что кишечник, совершенно освобожденный от окружающего его сердца, не обладает способностью автоматических сокращений. Таким образом широко распространенная среди животных (позвоночных и беспозвоночных, среди последних и у других моллюсков) способность кишечной мускулатуры к автоматии, играющей большое значение в деле передвижения и перемешивания пищевой массы, отсутствует у кишечника анодонты.

Нам представляется, что в основе этого явления лежит возникшая в эволюции пластинчатожаберных моллюсков своеобразная топографическая корреляция между сердцем и кишечником, которая привела к тому, что физиологические процессы передвижения пищевых масс осуществлялись под влиянием ритмически сократившейся сердечной мускулатуры, а это в свою очередь привело к дегенерации функций кишечной автоматии и именно в порядке филогенетической дегенерации. Гистологические исследования должны будут показать, как далеко пошли при этом структурные изменения и в частности нет ли здесь выпадения мышечного слоя. Опыты с хлористым барием дали отрицательные результаты. Типичная реакция повышения тонуса кишечной мускулатуры под действием хлористого бария, приписываемая действию на гладкомышечные волокна, здесь отсутствует.

Описываемый нами пример может быть единичен лишь по крайней своеобразности отношения органов (кишечника и сердца) у пластинчатожаберных моллюсков, но наблюдаемое явление должно иметь широкое распространение. Черты сходства имеются например с тем, что известно в отношении способности к активным сокращениям вен поверхностных и вен, лежащих глубоко, внутримышечно. В последнем случае собственные сокращения скелетной мышцы являются физиологическим фактором проталкивания крови по венозному руслу.

IV. Довольно широким распространением среди физиологов пользуется представление об обязательной примитивности животных, низших в систематическом отношении, как необходимой предпосылке к эволюционным построениям в области физиологии.

Современная сравнительная морфология дает немало убедительных аргументов против упрощенного представления о примитивности строения животных, более низших в систематическом отношении. Сравнительная морфология накапливает все больше фактов, говорящих о сложности и своеобразии структур животных, систематически низших. Известно однако, что это не только не является камнем преткновения для эволюционной морфологии, а напротив — оплодотворяет ее дальнейшее развитие.

Специфическая постановка вопроса о «примитивности» низших систематических групп в физиологии выражается в следующих моментах.

а) в еще большей, чем в морфологии, недооценке тех сложных особенностей, которые характерны для многих например беспозвоночных животных, и в попытке примитизировать физиологические явления у них;

б) в попытках сведения физиологических явлений у низших систематических групп непосредственно к процессам физическим и физико-химическим. Это делается не только в общем порядке механистического подхода к проблемам физиологии, но и в порядке специального утверждения, что у систематически низших животных функциональные отправления представлены в виде голых элементарных и физико-химических процессов.

Нетрудно видеть, что при таком подходе забывается самый существенный вопрос исторического исследования закономерностей функций, а именно: вопрос об исследовании процессов у элементарных живых структур, из которых диференцируются сложные физиологические функции низших организмов; вопрос о характере этих процессов (функций) на различных стадиях дальнейшего развития; вопрос о различных линиях развития функций, приводящих к различным типам функционирования.

Остановимся на некоторых примерах.

Школа Иенского физиолога Skramlik до самого последнего времени в большой серии работ последовательно проводит ту мысль, что сердце некоторых беспозвоночных животных представляет собой примитивный тип сердца, лишенный нервных узлов и проводящих путей, и подчинен в своей деятельности исключительно физическому фактору наполнения сердца и механического растяжения его. В ненаполненном сердце улитки, как утверждают Skramlik и его ученики (Eichler, Biring и др.), автоматия отсутствует. Эти выводы, сделанные отчасти из неправильных наблюдений, приводят школу Skramlik к ошибочным, некритическим представлениям о примитивности сердца улитки, как такой

стадии филогенеза, когда автоматия сердца вызывается физическим фактором давления и взаимного растяжения отделов сердца.

Исследования, предпринятые мной совместно с М. Кашкай, а также одновременные исследования Williams (Голландия), показали, что изолированное сердце улитки продолжает сокращаться в ненаполненном состоянии; больше того, сокращаются изолированные кусочки сердца.

В большой серии ярких и демонстративных экспериментов, проведенных в нашей же лаборатории А. А. Зубковым (9), со всей убедительностью были показаны специальные черты физиологии сердца улитки. Было показано наличие центральной регуляции сердечной деятельности, центральной регуляции координации ритмов отделов сердца; была вскрыта особая роль внутреннего слоя сердечной ткани, играющей роль ведущего пункта в этом сердце; была показана исключительно открытая и многосторонняя рефлекторная связь сердца улитки с другими участками тела (нога, щупальцы и т. д.); наконец фармакологическими веществами было установлено двустороннее проведение в нервных окончаниях сердца улитки.

Аспирантом МГУ Милягиным в этой же серии наших работ была показана огромная роль центральной нервной системы в приспособлении сердца к изменениям внутриполостного давления в сердце улитки. О чем говорят все эти факты? Они не только опровергают грубо механистическое представление о координации ритма отделов сердца как процесса, покоящегося исключительно на моменте механического растяжения этих отделов, но и ставят вопрос о тех физиологических особенностях в деятельности сердца улитки, вскрытие которых имеет огромное значение для построения истории развития сердечной автоматии. К этому относятся также такие моменты, как установление физиологического градиента автоматии.

Другой пример — подход к вопросу о природе тонического сокращения гладкой мускулатуры двигательных приборов беспозвоночных животных.

Iordan ярко и подробно описал капитальной важности факты относительно центральной регуляции тонических явлений со стороны подглоточного узла; и тем не менее до самого последнего времени сравнительными физиологами гладкая мышца беспозвоночных рассматривается «как коллоидная система с вискозно-эластическими свойствами» (Iordan); кривая ее растяжения и тонического сокращения сравнивается с растяжением неживых коллоидных моделей, а отношение к температуре растягивающейся мышцы приводится как аргумент в пользу вискозной теории тонуса гладкой мускулатуры.

Есть попытки всю проблему природы тонического сокращения рассматривать в аспекте сходства и связи его с явлениями движения у низших одноклеточных. Факты и выводы о токах протоплазмы, явлений, сопровождающих амебоидные движения, кладутся в основу толкования явлений, наблюдаемых в сложном нервно-мышечном приборе высоко организованных и многоклеточных животных. В этой постановке вопроса нам представляется ошибочным не самый факт сравнения тонических явлений в мышцах мягкотелых с процессами, протекающими у одноклеточных животных (такая постановка вопроса вполне правомощна и представляет одну из сторон анализа вопроса), но факт слабой разработки главного вопроса о специальных чертах физиологии тонического сокращения на данной стадии развития и его сравнения с высшими формами того же явления. Между тем и по сей день максимум внимания в этой проблеме уделяют попыткам сведения тонических явлений в гладкой мускулатуре беспозвоночных животных к явле-

ниям коллоидной вискозности под углом зрения примитивности этих процессов у названных животных.

Нам совместно с Мужеевым (10) удалось в систематической экспериментальной работе привести немало аргументов против грубо физических представлений о природе тонуса гладкой мускулатуры ноги улитки. Была показана интимная связь между явлениями тонического и тетанического сокращения; было показано, что выпадение тонических явлений изменяет характер нисходящей части кривой сокращения от электрического раздражения, но не в смысле ускорения ее, как нужно было ожидать по физической теории тонуса, а в смысле удлинения; было показано изменение порога чувствительности мышцы в различные стадии ее растяжения; в опытах с температурой была показана обратимая изменчивость типа сокращения мышцы, заключающаяся в том, что при определенных высоких температурах (35—40°) тип кривой сокращения гладкой мышцы приближается к типу сокращения скелетной мышцы; наконец в опытах с отравлением мышцы моноиодуксусной кислотой со всей ясностью было показано полное выключение явлений растяжения и тонического сокращения при нагрузке мышцы, причем в этих условиях высокая температура тоже оказалась недействительной. Сумма этих фактов подтверждает наше предположение об ошибочности утверждения о том, что тонические явления в гладкой мышце беспозвоночных животных покоятся целиком на вискозно-эластических свойствах коллоидных систем и что это есть признак их функциональной примитивности.

Наши факты говорят о наличии огромного комплекса физиологических и биохимических процессов, характеризующих биологический комплекс растяжения и тонического сокращения гладких мышц органов движения беспозвоночных животных. Эти данные приближают к такому познанию действительной природы тонических явлений на данной стадии развития, которое учитывало бы как явления, схожие с явлениями у низших форм (токи протоплазмы, амебоидные движения), так и явления, характерные для данного типа организации и функционирования. В частности в отношении мягкотелых (особенно брюхоногих, к которым относится большинство работ) исследование роли нервных центров и нервной сети в тонических явлениях является важным этапом в исследовании общих проблем развития координации движения животных.

V. Полно проверенные сравнительно-физиологические исследования не только являются этапом в историческом исследовании закономерностей функции, но и ставят и уясняют целый ряд вопросов общей физиологии и экспериментальной биологии в целом.

Возьмем для примера наши исследования по сравнительной физиологии и эмбриологии секретина (11).

Из полно проведенных исследований топографии секретина в кишечном тракте различных животных — позвоночных и беспозвоночных — вытекает ряд выводов: видовая неспецифичность гормона секретина в отношении возбуждения внешней секреции поджелудочной железы в пределах позвоночного ряда; отсутствие у беспозвоночных секретина, — стало быть наличие какого-то иного механизма возбуждения действия железистого аппарата беспозвоночных животных; специфические черты более широкого распределения секретина в кишечнике птиц, а стало быть вскрытие особенностей пищеварительного процесса у этих животных и т. д. Эти выводы в свою очередь влекут ряд

новых вопросов: каков механизм действия пищеварительных желез беспозвоночных животных, как возник секретиновый механизм у позвоночных животных?

Сравнительно-физиологическое исследование вопроса о секретине у различных животных дало также возможность ответить на другие спорные вопросы, как например вопрос о клеточных структурах, вырабатывающих секретин. Так, оказалось, что у амфибий (лягушка) удается экстрагировать секретин в тех сегментах кишечного тракта, в которых гистологами отрицается наличие либеркюновых желез, т. е. тех образований, о которых идет спор, являются ли они местом выработки секретина.

Эти работы велись нами как дальнейший этап работы по вопросам возникновения секретина в эмбриональном развитии.

Работа эта установила, что в зародышевом развитии очень долго (у человека до 4—5 месяцев) отсутствует секретин; что он появляется в определенный срок, совпадающий со временем появления кишечных ферментов; что, появившись, он имеет строгую топографию расположения. Таким образом эта работа дает не только материал для конкретного уяснения общетеоретических вопросов истории развития гуморальной регуляции в деятельности пищеварительных желез (возникновение секретина на определенной стадии у позвоночных животных), но прямо отвечает на ряд спорных вопросов, как например на вопрос о природе гуморального возбудителя поджелудочной железы — секретине, специфичность которого в смысле выработки его определенными внутрисекреторными клетками отрицалась рядом авторов (Попельский, Разенков и др.); наши физиолого-эмбриологические данные по позвоночным животным доказали полную необоснованность сведения высоко активного действия секретина к действию продуктов переваривания пищи и бесспорно показали, что его выработка возможна только при морфологической диференциации определенных структур (12).

Совершенно о том же говорят имеющие огромное значение в истории физиологии физиолого-эмбриологические работы ряда авторов по автоматии сердца, установившие наличие миогенной автоматии сердца, до появления в сердечной ткани нервных элементов, и смены ее новой, мышечно-нервной формой автоматии — после их появления. Эти работы (наряду с сравнительно-физиологическими исследованиями над сердцем беспозвоночных животных) явились основанием для строго научного, исторического подхода к старинному спору физиолога о миогенной или нейрогенной природе сердечной деятельности.

В совместных исследованиях с Митрополитанской нам удалось показать, что автоматические движения кишечника человека впервые безусловно появляются на 7-й неделе. Это видно из приводимой таблицы.

Крайне важно, что именно в этот период по данным Ionas (1910) можно установить появление ганглиозных элементов в стенке кишечника. В настоящее время в нашей лаборатории предприняты исследования с новейшей гистологической методикой, чтобы проверкой работ Ionas дать морфологический базис для установленных нами сроков появления автоматических сокращений кишечника зародыша человека.

Здесь, так же как на примере сердца, можно дать прямой ответ на до сих пор спорный в науке вопрос о миогенной или нейрогенной природе кишечной автоматии, не менее убедительным методом, чем тщательные попытки полной экспериментальной денервации кишечника взрослого животного, недавно предпринятые для решения того же вопроса учеником Magnus'a van Oswald.

Автоматические сокращения кишечника зародыша человека в различные возрасты

Возраст зародыша человека	Сокращения	Число зародышей
15 нед.	Сокращения есть	1
14 »	» »	3
12 »	» »	1
10 »	» »	6
9 »	» »	7
$8^1/_2$ »	» »	2
8 »	» »	8
7 »	» »	6
$6^1/_2$ »	1 слабое сокращение . . . 1 сокращения нет . . .	2
6 »	2 слабых сокращения . . 2 сокращений нет . . .	4
$5^1/_2$ »	Сокращений нет	3
5 »	» »	3

Значение физиолого-эмбриологических работ этим конечно не ограничивается. Их всемерное развитие необходимо также для того, чтобы направить по верному пути искания биологов по ряду разрабатываемых ими проблем. Так, уже существующие физиолого-эмбриологические данные показывают необоснованность допущения некоторых исследователей (Roux) о существовании так называемого дофункционального периода в развитии органа. Физиолого-эмбриологические исследования дают чрезвычайно важный материал в пользу того, что клетки, ткани, органы и системы организма в эмбриональном развитии функционируют непрерывно и что формы их функционирования многократно сменяются, прежде чем будет достигнута форма функционирования, характерная для взрослой особи.

Ярчайшей иллюстрацией этого служат работы Needham, в которых дается смена форм белкового обмен в индивидуальном развитии птиц; при этом, как уже указывалось выше, прежде чем окончательно установится типичная для птиц форма белкового обмена с конечным продуктом в виде мочевой кислоты, имеет место последовательная смена предшествующих форм с мочевиной и амиаком как продуктами белкового распада. Мы сознательно берем именно этот пример, так как он в общей форме дает картину резко различных функциональных состояний организма в различные периоды индивидуального развития, характеризующихся особыми формами основного обмена. Эти факты, как и другие многочисленные факты и наблюдения по линии физиологии и биохимии зародышей, убедительно показывают, насколько абстрактным является учение о дофункциональном периоде в жизни органа (Roux) и как много могут дать эмбрионально-физиологические исследования.

Приведенных примеров достаточно, чтобы подчеркнуть мысль о том, что сравнительно-физиологический и эмбрионально-физиологический эксперимент является ключом к пониманию ряда спорных вопросов классической физиологии и к внесению ясности в выводы и обобщения теоретической биологии в целом.

VI. Взаимная связь физиологических явлений (корреляций) может быть глубже вскрыта на основе исторического подхода к изучаемым коррелирующим системам и их функциям.

Современная физиология имеет немало примеров исследований, посвященных вопросам влияния одной системы на другую, взаимоотношений этих систем и т. д., авторы этих исследований рассматривают наблюдаемые ими явления как явления корреляции; это однако большей частью эмпирический материал, очень далекий от общебиологического понимания процессов корреляции.

В данной постановке вопроса речь идет о двух моментах: во-первых, о необходимости изучения взаимосвязи физиологических явлений, с учетом соотношения отдельных органов и систем организма, с которыми связаны эти явления на основе истории развития этих систем, и, во-вторых, необходимости физиологического подхода к изучению вопросов филогенетических корреляций как собственно физиологических, так и морфологических.

Такой путь физиологических исследований углубляет «обычный» физиологический эксперимент и включает его в разработку проблем эволюционной науки.

Определение, даваемое Plate в его исследованиях по филетическим корреляциям, обсуждаемому здесь кругу явлений, безусловно недостаточно. По Plate имеются две формы корреляций: функциональная и идеоплазматическая, причем Plate в качестве примера функциональной корреляции, интересующей нас, приводит отношения между органами внутренней секреции и другими частями организма, находящимися под влиянием инкрета этих желез. Plate, давая определение функциональной корреляции и приводя примеры для характеристики ее, берет из физиологии то, что и самими физиологами (хотя и не ставившими в основном вопросов биологически) также считается за функциональную корреляцию. Однако названная группа корреляций в примере Plate конечно не исчерпывает явлений, более того, не является ведущей формой корреляций функций в организме.

Гораздо глубже и плодотворнее учение акад. А. Н. Северцова о «морфологической корреляции», учитывающее корреляцию двух или многих органов, когда «функция одного органа безусловно необходима для функции другого». Как пример такой морфо-физиологической корреляции мы можем, пишет Северцев, «привести функциональные и морфологические отношения между моторными центрами спинного мозга и нервами, образующимися из этих центров у позвоночных животных, между названными нервами и мышцами иннервируемыми ими, между мышцами и двигаемыми ими частями скелета; эти органы представляют координационную пару, или координационную цепь» (13).

Говоря о задачах исследования функциональной корреляции, мы предполагаем изучение корреляций функций и анализ этого вопроса на базе существующих связей органов и систем организма в истории развития этих органов и систем (онто- и филогенетическом).

В этой формулировке расширяется понятие функциональной корреляции, так как она ставит вопрос о том, что функциональная характеристика одного органа связана с функциями другого, генетически с ним связанного.

Это теоретическое обобщение было сделано нами на основании значительного экспериментального материала, главным образом по сравнительной и эмбриональной физиологии кишечника. Совместно с ря-

дом сотрудников (Василенко, Музыкантов, Митрополитанская, Пегель) нам удалось вскрыть целый ряд явлений, которые подтверждают нашу исходную позицию.

Сравнительно-физиологическое исследование двигательной функции кишечника различных позвоночных животных показывает отличия в физиологической характеристике двигательных элементов стенки кишечника этих животных. В частности нами была установлена существенная разница в особенностях реакций гладкой мускулатуры кишечника амфибий (лягушки) и рыб. У ряда рыб (карась, плотва, вьюн) отчетливо выражена положительная реакция на пилокарпин по всему протяжению кишечного канала, в то время как у лягушки реакция на пилокарпин обычно ограничивается пищеводом и желудком. Можно было думать, что это существенно важное отличие в отношении кишечника к ваготропному яду указывает и на различный предел распространения вагальной иннервации по тракту кишечной трубки у этих двух животных.

Первичное предположение о природе этих качественных отличий в физиологической характеристике кишечника исходило из представления о зависимости их от типа дыхания этих двух групп животных. Имея перед собой факты различия в физиологической характеристике кишечника рыб и взрослых земноводных, мы искали ответа на вставший перед нами вопрос в общебиологических источниках. Известно, что существенным, ведущим отличием в типе организации рыб и амфибий как и связанные с ними отличия в способах существования их (водного и земноводного) является тип дыхания. При смене типов дыхания жаберное дыхание заменяется легочным, причем происходят коренные изменения по линии реконструкции дыхательного аппарата. Дыхательный аппарат (жабры рыб, легкие) является образованием, генетически связанным с кишечной трубкой. Само собой разумеется, что эти биологические моменты исторической связи двух систем, — системы дыхательных органов (дериватов кишечной трубки) и самой системы пищеварительных органов, — не могут быть упущены при решении частных физиологических вопросов физиологии этих органов.

Процессы реконструкции дыхательных органов при смене типов дыхания должны дать (на основе онто- и филогенетических связей изучаемых систем) соответственные сдвиги в физиологической характеристике тех или иных участков пищеварительного аппарата.

Исходя из этих биологических предположений, мы связываем описанную в нашей лаборатории качественную разницу в типах реакции на пилокарпин различных сегментов тонкого кишечника некоторых рыб и амфибий [а также те различия в эфекте раздражения блуждающего нерва, которые описаны другими (Аршавский)] с теми сдвигами в иннервации кишечника блуждающим нервом и местными изменениями стенки кишечника, которые должны были наступить при смене жаберного дыхания легочным, в силу возникновения из первичной кишечной трубки (его переднего отрезка) новых образований — воздушных мешков, начала и интенсификации их функций.

Исходя из того же, мы поставили прямые эмбрио-физиологические эксперименты в доказательство того, что смена типов дыхания в онтогенезе, а в связи с этим и смена органов дыхания даст соответствующие коррелятивные сдвиги в генетически связанных с ними образованиях других дериватов кишечной трубки (тонкого кишечника).

В работе Коштоянца, Музыкантова и Митрополитанской это было показано на анализе физиологической характеристики различных участков кишечной трубки у амфибий (аксолотлей) до и после метамор-

фоза, где в условиях эксперимента была прослежена коррелятивная зависимость между органами дыхания и кишечным трактом при условиях замены одного типа дыхания другим.

Наличие морфологически-диференцированных мешков у различных исследованных объектов еще во время жаберного дыхания не является существенным возражением ни сделанной теоретической посылке ни эксперименту. В самом деле, после метаморфоза морфологическая дифференциация легочных мешков еще продолжается и лишь после метаморфоза они начинают функционировать как основной орган обмена газов животного; именно эта продолжающаяся морфологическая дифференциация и интенсификация функции обмена газов и собственных процессов в клетках органа в связи с выполнением этой функции не могут не дать коррелятивно функциональных сдвигов в генетически связанных образованиях.

И действительно при метаморфозе, при смене одного типа дыхания другим, при реконструкции дыхательных органов, при интенсификации легочных мешков наступают глубокие физиологические сдвиги во всем кишечном тракте, выражающиеся в резком изменении порогов чувствительности к адреналину и пилокарпину различных отделов кишечника амфибий в сравнении с аксолотлем (14).

Изучение и раскрытие коррелятивных связей на базе онто- и филогенетических отношений изучаемых систем и их функций ставит сложный вопрос о путях осуществления этой корреляции в каждом конкретном случае. В нашем случае необходимо иметь в виду весь комплекс связей между отдельными дериватами первичной кишечной трубки, учитывая такой важный фактор, как центральная и местная иннервация этих органов.

Очень важные вопросы и новейшие факты из области физиологии дыхательного центра, показывающие его связь с симпатической нервной системой, углубляющие и уточняющие прежде известные факты о количественных сдвигах (учащении и замедлении) частоты импульсов в блуждающем нерве в связи с различным физиологическим состоянием легочных мешков (экспираторного или инспираторного) и др., дают основание предполагать, что путь к наступлению сдвигов в физиологической характеристике гладкой мускулатуры кишечной трубки (определяемой в значительной степени симпатической и парасимпатической нервной системой) в связи с типом дыхания и его сменой лежит через центральную нервную систему, в основном через дыхательный центр.

Из приведенных опытов мы видим, что первично наступающие при метаморфозе амфибий изменения жаберного аппарата дают в дальнейшем отчетливые изменения в физиологической характеристике кишечного тракта, как это явствует из изменения порогов чувствительности к симпатикотропным и ваготропным веществам.

Метаморфоз амфибий, как известно, захватывает огромный комплекс органов и систем организма. В этом большом комплексе для нас должна иметь особое значение характеристика отдельных звеньев. Опытами ряда авторов показаны отчетливые морфологические изменения кишечника, наступающие при метаморфозе амфибий и макроскопически выражающиеся в укорочении его, а также, как показали исследования Lim, в заметных сдвигах микроскопических структур.

Специально опытами Л. Я. Бляхера показан наиболее высокий порог чувствительности кишечника к тироксину при метаморфозе в сравнении с другими органами. В шкале чувствительности к тироксину ряда органов и систем, вовлекаемых в процесс метаморфоза, кишечник стоит

на первом месте. Из этих опытов очевидно, что в кишечнике мы имеем систему, наиболее быстро вовлекаемую в процесс метаморфоза, поскольку эта система генетически связана с легочным аппаратом и щитовидной железой [1]. Такого порядка коррелятивную связь естественно считать корреляцией 1-го порядка. Корреляции 1-го порядка таким образом являются корреляциями между первичными, ведущими звеньями процесса (щитовидная железа, легкие в нашем случае) и системами, связанными с ними в онто- и филогенезе (кишечник в нашем случае). Рядом с ним, как звенья одной и той же цепи, имеют место корреляции других порядков по линии органов и систем организма, функционально и топографически связанных с органами корреляций 1-го порядка.

Раскрытие этих дальнейших звеньев корреляции приводит нас к пониманию сложной картины взаимосвязи всех органов и систем организма. Однако установление первичных звеньев коррелятивных связей при этом является необходимым.

В случае метаморфоза амфибий явления, наступающие в кишечнике, касающиеся, как показывают наши исследования, изменения порогов чувствительности к симпатикотропным и ваготропным веществам, в дальнейшем могут вызвать по соответствующим нервным путям изменения в мускулатуре хвоста и туловища. Физиологические исследования последних лет (в особенности убедительны работы школы Л. А. Орбели) показали интимную функциональную связь через короткие нервные пути между кишечником и скелетной мускулатурой. По исследованиям Л. Бляхера хвост имеет при метаморфозе вдвое больший порог раздражения к тироксину, чем кишечник; еще большим порогом обладают туловище, роговые части, передние ноги.

Новые исследования в области явлений регенерации показывают огромную роль симпатической нервной системы в ходе регенеративных процессов у амфибий. Эти три линии различных научных исследований, а также наши данные позволяют нам делать предположение о том, что в процессе метаморфоза имеет место цепной процесс, где вслед за первичными процессами, возникшими в системе дериватов кишечной трубки (щитовидная железа, жабры, кишечник), наступают изменения в других органах и системах и в первую очередь в хвостовой и туловищной мускулатуре, очевидно по путям существующих нервных связей кишечника с мускулатурой тела.

Остановимся еще на одном примере, касающемся физиологии отделов кишечного тракта речного рака и в отношении частей его друг к другу для того, чтобы развить дальше наши мысли о физиологической корреляции.

Известно, что передний и задний отделы кишечной трубки рака (желудок и конечная кишка) имеют эктодермальное происхождение, являясь дериватами эпибласта, в то время как средний отдел кишечной трубки (средняя кишка и железа средней кишки, т. н. «печень») имеет энтодермальное происхождение, являясь дериватом гипобласта. Опыты, проведенные в нашей лаборатории (Ф. Д. Василенко), показали, что при раздражении окологлоточной комиссуры наряду с сокращением мышц клешни рака наступает также повышение тонуса гладкой мускулатуры отделов кишечника эктодермального происхождения.

Средний участок кишечного тракта, образовавшийся из совершенно иного зачатка (гипобласта), входит в процессе эмбрионального разви-

[1] В свете этих взглядов становится несколько понятным и такой факт, что помимо щитовидной железы метаморфоз вызывается передней долей гипофиза, т. е. также дериватом передней кишечной трубки.

тия в связь с передними и задними отделами кишечной трубки, образовавшимися из эпибласта. Таким образом разные по своему происхождению элементы в эмбриональном развитии входят в морфо-физиологическую связь, возникает система, вмещающая в себе элементы с различным происхождением, но представляющая собой единую, координированно работающую систему; в этой системе процессы в одном отделе тесно связаны с процессами в другом, имеющем другое происхождение, но включенном в ту же морфо-физиологическую цепь в ходе эмбрионального развития.

Этот пример мы приводим для того, чтобы показать, что функциональная корреляция в нашем понимании предполагает необходимость учета истории развития отдельных элементов, входящих в состав сложных систем и органов организма. Это важно для того, чтобы правильно понимать роль отдельных элементов и их отношения.

Приведем еще один пример. Наши сравнительно-физиологические исследования о действии экстрактов слизистой оболочки определенных участков кишечного тракта различных позвоночных животных указали на факт видовой неспецифичности секретина только в отношении одного признака, а именно, внешней секреции поджелудочной железы. Совершенно естественно, что дальнейшая разработка этого вопроса должна итти по линии вскрытия тех особенностей, которые характерны для секретинов различных животных. Разрозненные факты экспериментальной физиологии указывают на значение секретина в ходе процессов желчеобразования и желчеотделения, диуреза, регуляции сахара крови и т. д.; эти факты могут быть использованы при систематическом сравнительном исследовании. Такое исследование, исходя из биологических оснований, должно вскрыть возникновение новых особенностей в действии гормона секретина (наряду с общим явлением возбуждения внешней секреции pancreatis), в ходе развития позвоночных животных в связи с возникновением новых коррелятивных связей в организме. В свете развиваемой нами точки зрения можно предположить, что установленные факты влияния секретина на количество сахара в крови могут стоять в связи с возникновением из внешне-секреторных клеток поджелудочной железы специфических клеток лангерхансовских островков и с влиянием секретина на них как на образования генетически близкие к внешне-секреторным клеткам.

Все это приводит к выводу о необходимости всемерного развития изучения проблем корреляции организма на основе данных сравнительной анатомии, эмбриологии и общей истории развития системы организма. Эти теоретические соображения и экспериментальный материал позволяют нам ставить вопрос о б анализе проблемы системности поражения организма на той же основе генетической связи систем и органов. Разрозненные, совершенно несистематизированные факты патофизиологии и клиники дают нам уверенность в том, что и в ходе патологических процессов в организме генетическая связь (онто- и филогенетическая) органов и систем организма должна играть существенную роль в распространении поражения и в ее исходе. В анализе приведенных выше наших данных о кишечнике амфибий и ракообразных мы показали сложность путей осуществления связей органов и систем организмов вычленением корреляций первого и последующих порядков; мы указали на специальных примерах соотношения элементов различного происхождения, включенных однако в онтогенезе в единое морфо-физиологическое целое. Задачей патофизиологических экспериментов и клинических наблюдений должно быть вскрытие специальных форм системного по-

ражения на основе данных о происхождении тех или иных элементов организма (первично поражаемых); о их связях с другими элементами, имеющими с ними общее происхождение, и о дальнейших связях с элементами другого происхождения, возникающих в онтогенезе животного. Эти данные о связях должны будут указать пути распространения первичного поражения и силы его в различных системах. Само собой разумеется, что на основе строго научного понимания коррелятивных связей в организме может быть построено и предвидение хода патологического процесса и воздействия на исход его. В этом один из наиболее эфективных путей использования фактов и выводов эволюционной физиологии в интересах медицины.

Поступила в редакцию
21 октября 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Я. В. Самойлов, Палеофизиология (палеобиохимия) и ее геологическое значение, Zeitsch. d. Deutsch. geolog., Gesellsch., 1922, B. 74; она же в русском переводе в посмертном сборнике «Биолиты», 1926, первая работа: «Paleophysiology» Mineralogic. Magazine, 1917, XVIII, № 84.—2. I. Z. Wilser, «Lichtreaktionen der fossilen Tierwelt», изд. Borntralger Bere, 1932.—3. В. И. Вернадский, «Очерки геохимии». Горгонефтеиздат, 1934.—4. Х. С. Коштоянц, «Некоторые пути исследования истории развития функций», Сборник «Некоторые вопросы сравнительной физиологии», Медгиз, 1934, стр. 37—40.—5. Ch. S. Koschtojanz u. P. A. Korjuieff. «Das Trypsin der Kalt-und Warmblüter; sein Temperaturoptimum und seine Wärmeresistenz». Fermentforschundg», B. 14, 42 (1934, S. 202—214).—6. Х. С. Коштоянц, «Проблема эволюции белкового обмена». Сборник «Проблема белка». Медгиз, 1934, стр. 174.—7. Е. М. Крепс, Природа, № 8—9, 1933.—8. Х. С. Коштоянц, Фосфаген в мышцах позвоночных животных в различные периоды эмбрионального развития (готовится к печати).—9. А. А. Зубков, Материалы к сравнительной физиологии сердца, 3 сообщения. «Физиологический журнал СССР», Том XVII, № 2.—10. Х. С. Коштоянц, В. А. Мужеев, Материалы к сравнительной физиологии тонуса мышц, 3 сообщения, Биологический журнал, Том II, в. 6, 1933.—11. Коштоянц, Коржуев, Мужеев и Очаковская, «К вопросу о специфичности секретина», Физиологический журнал СС Р, Т. XVI, № 1, 1933.—12. Х. С. Коштоянц, «Beitrag zur Physiologie des Embryos», Pflüg. Arch., в. 227, H. 3.—13. A. N. Severtzef, Morphologische Gesetzmässigkeiten der Evolution, Iena, G. Fischer, 1931, стр. 339.—14. Х. С. Коштоянц, В. Музыкантов, К. Р. Митрополитанская, «Материалы к сравнительной физиологии пищеварительного тракта, Физиологический журнал СССР, т. IV.

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9—17.VIII.1935

НОВЫЕ ДАННЫЕ ПО СРАВНИТЕЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

Проф. Е. М. Крепс

Отделение сравнительной физиологии отдела эволюционной физиологии ВИЭМ

Когда мы изучаем какой-нибудь физиологический процесс на одном виде животного или даже на одной группе животных, мы знакомимся только с частной физиологией данного процесса у данной категории животного царства, изучаем только какой-нибудь специальный случай. Для того чтобы получить более широкое, более полное представление о процессе, охватить процесс в перспективе его исторического развития, мы должны, не ограничиваясь специальным, частным случаем, постараться проследить эволюцию процесса, постараться рассмотреть его в ряде животных организмов, стоящих на разных ступенях зоологической лестницы.

Так, анализ процессов возбуждения и проведения в нерве позвоночных привел к формулированию закона «все или ничего», который многие физиологи готовы считать за один из общих законов деятельности нерва. Однако, как это подчеркивает Jordan, всякая общая теория нервного возбуждения, базирующаяся на этом законе, не может быть принята, так как в огромном большинстве животного мира процессы возбуждения и проведения не следуют закону «все или ничего». В псевдоподии амебы, в нервах клешни рака (du Buy и Reitsma, 1933), в хоботе медузы (Bozler, 1926), в нервных волокнах моллюска Aplysia (Jordan и Lullies, 1933) возбуждение проводится с декрементом и не подчиняется закону «все или ничего». Таким образом закон «все или ничего» и бездекрементное проведение возбуждения являются только специальным, частным случаем, свойственным группе позвоночных животных.

Сравнительное изучение физиологического процесса, исследуя процесс в его различных проявлениях, сопоставляя эти различия и прослеживая переходы между ними, помогает более широкому пониманию процесса и является таким образом методом синтетическим.

С другой стороны, сравнительное физиологическое изучение служит и делу анализа. Часто в одном органе бывают объединены несколько функций, что затрудняет изучение их. Но иногда сама природа разграничивает такие сложные комплексные функции, и могут быть найдены такие представители животного мира, у которых эти функции разъединены, распределены между отдельными образованиями и легче могут быть подвергнуты физиологическому анализу.

Мне хотелось иллюстрировать сказанное на нескольких новых фактах. После открытия фосфагена и работ Lundsgaard расщепление креатинофосфорной кислоты на креатин и фосфат было поставлено

во главу угла химической динамики сокращения скелетной мышцы позвоночных. Расщепление фосфагена рассматривалось и продолжает рассматриваться большинством физиологов как первичный распад, дающий энергию для самого процесса мышечного сокращения [1].

В 1928 г. Meyerhof установил, что у некоторых беспозвоночных креатинофосфат в мускулатуре заменен аргининофосфатом. Lundsgaard (1931) изучил поведение аргининофосфата в мышцах ракообразных в покое и при раздражении. Рядом систематических исследований Needham, Baldwin, Needham a. Yudkin (1933) и Крепса, Вержбинской и Борсук (1934) было установлено, что фосфагены широко распространены в животном мире и найдены в мускулатуре всех двустороннесимметричных животных, которые основательно обследовались с точки зрения фосфагена.

Фосфаген типа креатинофосфата оказался у той половины животного мира, которая образует группу вторичноротых (Deuterostomia). Сюда относятся иглокожие, Enteropneusta, асцидии, хордовые. Сюда же надо отнести по исследованиям Крепса и Вержбинской и брахиопод, содержащих фосфаген, который по своим физико-химическим свойствам отвечает креатинофосфату. Животные, относящиеся к первичноротым (Protestomia), — аннелиды, молюски, ракообразные, насекомые, содержат аргининофосфат. Аргининовый фосфаген доказан в летательной мускулатуре мух Baldwin a. Needham (1933), в бегательной и прыгательной мускулатуре тараканов и саранчи Вержбинской и Штейнгарт (1935). Аргининовый фосфаген обнаруживается и у иглокожих, как в личиночном состоянии, так наряду с креатинофосфатом и у взрослых форм (Needham и сотрудники, 1933; Крепс, Борсук и Вержбинская, 1934).

Фосфаген головоногих молюсков повидимому не есть ни аргинино-, ни креатинофосфат, а является фосфагеном какого-то особого типа (Baldwin, 1932). Iseki не нашел в мышцах у Eledone ни креатина, ни аргинина, но метилагматин (1931). Мы вполне согласны с взглядом, что повидимому имеется большее количество разновидностей фосфагена, чем эти два лучше изученных типа.

Напрашивался вывод, что распад какого-либо фосфагена (т. е. лабильного соединения фосфорной кислоты с азотистым основанием, производным гуанидина) в качестве одной из первичных реакций есть общий принцип функционирования мышечной ткани на самых разных ступенях ее функционального развития, на разных ступенях зоологической лестницы. Неясным оставалось дело с самыми первыми формами сократительной ткани в животном мире, с мышечными элементами животных с радиальной симметрией. Правда, Needham и сотрудники сообщали о нахождении фосфагена у ктенофор, а Крепс с сотрудниками — о фосфагене у медуз и актиний; опыты Крепса и сотрудников над медузой не дали ясного результата: опыты относятся еще к 1929 г. Техника определения была тогда несовершенна, и результаты естественно не внушали авторам большого доверия (Крепс, 1934, стр. 563). Между тем вопрос о фосфагене у медуз имеет большой сравнительно-физиологический интерес. Наличие или отсутствие фосфагена в мощной и активной мускулатуре медузы — животного, стоя-

[1] Эта точка зрения не есть однако единственно возможная. A. D. Ritschie (1932, 1933) указал, что с равным основанием можно допустить, что энергия для сокращения запасается в какой-то потенциальной физической форме и освобождается стимулом. Протекающие затем химические реакции есть только последовательные стадии в процессе восстановления этого запаса потенциальной энергии (электрической?) в его первоначальном состоянии.

щего еще на очень низкой ступени развития, имеющего только два зародышевых листка, имели значение для решения вопроса об универсальности фосфагенового механизма в мышечном сокращении. Поэтому летом 1934 г. Н. А. Вержбинская предприняла тщательное изучение фосфорных соединений и их судьбы при мышечной деятельности у черноморской медузы Pilema pulmo на Севастопольской биологической станции Академии наук.

В отличие от прежней техники работы теперь для анализа бралась одна только мускулатура, срезанная с мезоглеи, присутствие которой сильно мешает анализу. Мышца экстрагировалась трихлоруксусной кислотой: экстракт разделялся баритом на две фракции. Определение фосфагена делалось в растворимой фракции.

Хорошо сокращавшийся край колокола, отрезанный от свежепойманной медузы, замораживался в морской воде, и при температуре около —3° мышечный слой быстро срезался острым ножом и бросался в 10% трихлоруксусную кислоту.

Повторные анализы не дали ни разу ни малейших следов фосфагена. Гидролиз производился в условиях различной кислотности, при разных температурах, с прибавлением молибдата и без него. Так как трудно было предположить, что фосфаген имеется в живой мышце, но весь распадается во время манипулирования, то надо было допустить, что мускулатура медузы P. pulmo не содержит фосфагена и химическая динамика сокращения идет иным путем.

Анализы мускулатуры медузы показали содержание в ней нескольких фракций фосфора. Общее содержание кислоторастворимого фосфора невелико и не превышает 0,15 мг на 1 г мышцы. Свободный ортофосфат находится всего в количествах 0,01—0,02 мг на 1 г. Отчетливо выражена фракция, дающая нерастворимую бариевую соль и легко гидролизуемая 7-минутным кипячением в нормальной HCl (лабильная фракция). Наконец имеются две стойкие фосфорные фракции: одна — дающая растворимую бариевую соль (гексозофосфат?), другая — нерастворимую бариевую соль (аденилофосфат?). Соотношение лабильного и стойкого фосфора в нерастворимой фракции обычно бывает близким 1 : 2, что дает основание предполагать наличие какого-то комплекса.

Изучение поведения фосфорных соединений мышцы медузы в условиях раздражения, анаэробиоза, отравления цианидами показало (Вержбинская, 1935), что в этих условиях совершенно закономерно уменьшается лабильная фракция и в той же степени нарастает свободный ортофосфат. Связь между этими изменениями совершенно отчетливая. Несколько менее ясно поведение других фракций. Обычно нарастает растворимая стойкая фракция (гексозофосфат), а нерастворимая фракция обнаруживает то увеличение то уменьшение. Анаэробиоз и отравление цианистым натром приводят постепенно к ослаблению, а затем к остановке спонтанных сокращений и далее к полной потере возбудимости, которая носит обратимый характер, если отравление или анаэробиоз не были слишком продолжительными. Для иллюстрации приведены два опыта из работы Вержбинской.

Опыт 1-й

	Покой	NaCN 1 : 1000	Сдвиг
Ортофосфат	0,021	0,034	+0.013
Лабильный фосфат	0,022	0,009	—0,013
Нерастворимый эстер	0,045	0,035	—0,010
Растворимый эстер	0,008	0,012	+0,004

Опыт 2-й

	Покой	Анаэробиоз	Сдвиг
Ортофосфат	0,015	0,030	+0,015
Лабильный фосфат	0,026	0,016	—0,010
Нерастворимый эстер	0,044	0,053	+0,009
Растворимый эстер	0,014	0,021	+0,007

Отравление моноиодуксусной кислотой в концентрации 1 : 300 быстро, через 5 минут, ведет к остановке спонтанных сокращений, а через 30 минут — к полной потере возбудимости. Химический анализ однако не показывает в этом случае ни накопления ортофосфата ни уменьшения пирофосфатной фракции. Примером может служить следующий опыт.

Опыт 3-й

	Покой	Отравление	Сдвиг
Ортофосфат	0,022	0,029	+0,007
Лабильный фосфат	0,016	0,018	+0,002
Нерастворимый эстер	0,075	0,079	+0,004
Растворимый эстер	0,014	0,017	+0,003

Данные эти указывают, что в химизме мышечной деятельности медузы фосфорные соединения играют важную роль, что большое значение принадлежит окислительным процессам, обеспечивающим повидимому ресинтез фосфорного комплекса, который дает при своем распаде свободный ортофосфат, что моноиодуксусная кислота, вероятно тормозя гликолиз, делает каким-то образом невозможным сокращение мускулатуры. Однако отравление моноиодуксусной кислотой на ресинтезе фосфорных соединений не отражается. Можно строить различные предположения о ходе химических процессов в мышце медузы, — дело тут за дальнейшим экспериментальным анализом. Для нас важно сейчас, что все это протекает без участия какого-либо фосфагена, так как присутствие такого соединения ничем не дало себя обнаружить. Если факты наши правильны, если они подтвердятся на других видах медуз, то надо сделать вывод, что фосфаген не есть непременный участник всякого мышечного сокращения, что на известных ступенях филогенетического развития сократительная деятельность протекает и без участия фосфагенового механизма, как она, может быть, протекает без его участия и на известных ступенях онтогенеза (Коштоянц), что фосфагенный механизм есть одно из достижений эволюции.

Повидимому афосфагенный механизм мышечной деятельности может встречаться и у более высоко организованных форм животного мира. Так, мы не могли обнаружить фосфагена ни у одной из обследованных нами пиявок (из родов Hirudo, Harpabdella, Clepsina).

Что касается развития фосфагена в онтогенезе, то тут мы имеем очень немного наблюдений. Needham, Needham, Baldwin a. Yudkin (1932) наблюдали содержание фосфагена в развивающемся яйце каракатицы (Sepia officinalis) и обнаружили прямую зависимость между количеством сформировавшейся мускулатуры и количеством фосфагена, которое достигает максимума на 86-й день развития.

В курином зародыше по данным Needham a. Baldwin (1932) фосфаген уже имеется к 70-му часу развития. Процент фосфора, находящегося в виде фосфагена, постепенно нарастает и достигает максимума к 90-му часу, когда по исследованиям Kuo (1932), уже имеются активные мышечные сокращения. Абсолютное количество фосфагена

растет в течение всего времени развития яйца, повидимому также в соответствии с количеством мышечной ткани в эмбрионе.

По Mellanby (1908) содержание мышечного креатина у молодых растущих млекопитающих продолжает нарастать и после рождения, пока не достигнет определенного уровня, отвечающего уже окончательно развитой мышце. В полном согласии с этим Коштоянц и Рябиновская (1934) обнаружили, что у плода кролика в мускулатуре фосфаген еще отсутствует до 20—21 дня эмбрион. развития. Он появляется лишь на 21—23-й день. В первые дни постнатального развития фосфаген достигает лишь 4—5%.

По нашему предложению К. М. Штейнгарт (1935) проследила за фосфорными соединениями при развитии насекомых, в частности саранчи. Как известно, саранча принадлежит к насекомым с неполным метаморфозом. Из оплодотворенного яйца, после инкубации его при температуре около 30° в течение трех недель, вылупляется готовая маленькая саранча (I стадия), которая кормится, обладает значительной активностью и через 5—6 дней пребывания при 30° линяет. II стадия, несколько бо́льших размеров, линяет еще через несколько дней. Так проходят III, IV и V стадии, пока приблизительно через 30—40 суток после вылупления не настанет последняя, пятая, линька и не выйдет вполне выросшая и половозрелая VI стадия — imago.

Для того чтобы в яйцах при инкубации начался процесс развития, они должны предварительно пролежать известное время при низкой температуре — около 0°.

Исследование показало, что хотя различные фосфорные соединения всегда имеются в яйце, но фосфагена ни в покоящемся ни в развивающемся яйце обнаружить не удается. Даже за сутки до вылупления молоди фосфагена в яйцах нет. Но у молодой саранчи, возраст которой не превышает 1 суток, уже имеется значительное количество фосфагена, достигающее 12% всего кислоторастворимого фосфора. Табл. 1 дает результаты анализов яиц и конечностей саранчи на разных стадиях (по работе Штейнгарт).

Таблица 1. Фосфорные соединения в эмбриогенезе саранчи Locusta migratoria

Стадия	Материал	Аргининофосфат	Ортофосфат	Пирофосфат	Аденилофосфат	Гексозофосфат	Арг. P / общ. P, %
Яйца без охлаждения и инкубации.	Яйца	0	0,495	0,197	0,037		—
Яйца с охлаждением без инкубации.	»	0	0,610	0,190	0,240	0,240	—
Яйца с охлаждением и инкубацией перед вылуплением. . .	»	0	0,150	0,083	0,110	0,084	—
I стадия	Саранча целиком	0,072	0,066	0,207	0,111	0,130	12
II »	»	0,056	0,370	0,200	0,170	0,173	6
III »	»	0,084	0,330	0,230	0,190	0,310	7
IV »	»	0,060	0,290	0,070	0,370	0,325	5
V »	»	0,064	0,280	0,110	0,440	0,321	5
VI »	Лапы	0,060	0,200	0,060	0,360	0,239	6

В противоположность куриному зародышу, где фосфаген развивается постепенно, еще до вылупления, у саранчи фосфаген образуется экстренно, к моменту выхода личинки, которая вылупляется вполне

готовой к активнейшей мышечной деятельности, к быстрым и сильным прыжкам. Беспомощные и пассивные новорожденные многих млекопитающих еще не имеют фосфагена в мышцах, как показал Коштоянц.

Одновременно с изучением фосфорных соединений в эмбриогенезе насекомых мы занимались тем же вопросом на развивающихся яйцах и личинках лягушки.

Н. А. Вержбинская провела ряд анализов неоплодотворенных яиц, взятых еще из организма самки, оплодотворенных яиц на разных стадиях развития, начиная от откладки икры и до образования хорошо сформированного зародыша, и головастиков, освободившихся от яйцевой оболочки, свободно плавающих и кормящихся.

В противоположность саранче яйцо лягушки еще до оплодотворения и на всех стадиях развития содержит фосфаген. Количество фосфагена возрастает к началу дробления и постепенно падает в течение развития зародыша. В свободно плавающем головастике фосфаген снова нарастает. Табл. 2 дает распределение отдельных реакций кислоторастворимого фосфора на различных стадиях развития яйца и зародыша в мг на 1 г.

Таблица 2. Фосфорные соединения в эмбриогенезе лягушки R. temporaria

Стадия	Креатинофосфат	Ортофосфат	Пирофосфат	Аденилофосфат	Гексозофосфат	Общий Р	Фосфаген Р / Общ. Р %
Неоплодотворенная икра из самки	0,007	0,009	0,018	0,003	0,034	0,071	10
Икра отложенная	0,013	0,007	0,005	0,056	0,039	0,120	11
Икра на стадии 8 бластомер	0,018	0,024	0,009	0,024	0,043	0,118	15
Икра 1-суточная	0,016	0,024	0,037	0,062	0,049	0,188	9
Икра 2-суточная	0,012	0,005	0,014	0,038	0,034	0,103	11
Икра 3-суточная	0,005	0,008	0,013	0,024	0,019	0,069	7
Икра с хорошо развитым зародышем	0,008	0,014	0,002	0,018	0,020	0,062	13
Головастик длиной в 10—11 мм	0,015	0,057	0,034	0,106	0,049	0,261	6
Головастик длиной 18—19 мм	0,011	0,123	0,027	0,117	0,105	0,383	3

В сухопутных яйцах саранчи в покоящемся состоянии свободный ортофосфат находится в большом количестве — 0,500—0,600 мг на 1 г. Процессы глубокой химической перестройки, связанные с развитием зародыша, производят сильное уменьшение свободного фосфата, почти в 10 раз падает концентрация ортофосфата, повидимому идущего на построение органических соединений фосфора. В новорожденной личинке мы находим только 0,066 мг Р в виде ортофосфата. Но затем у подвижной и кормящейся молодой саранчи ортофосфат снова возрастает до величины в 200—300 мг Р на 1 г.

Не так обстоит дело с водным яйцом лягушки. В неоплодотворенном яйце ортофосфата очень мало — около 0,007—0,009 мг на 1 г. Главная масса фосфорных соединений находится в виде сложных органических соединений. С началом дробления ортофосфат увеличивается с тем, чтобы снова упасть до первоначальной величины на вторые-третьи сутки. К концу внутрияйцевого развития ортофосфат начинает снова нарастать и быстро увеличивается при выходе головастика из яйца и его дальнейшем росте, доходя до 0,050—0,100 и более мг.

Морское яйцо каракатицы или морского ежа, пресноводное яйцо лягушки, наземные яйца саранчи или кур — все они имеют свои особенные пути как морфологического, так и химического развития. Анализ этих путей с учетом всех особенностей внутреннего строения и внешней обстановки составляет одну из задач науки об эволюции функции.

Изучение фосфорных соединений мышц взрослых насекомых, произведенное Штейнгарт, выявило также ряд своеобразных особенностей. Из мускулатуры ног саранчи и таракана Вержбинская и Штейнгарт (1935) выделили фосфаген, который оказалось нетрудно идентифицировать как аргининофосфат, подтверждая таким образом данные Baldwin a. Needham (1933), полученные на летательной мускулатуре мух. Кроме фосфагена мускулатура этих насекомых содержит и другие фосфорные соединения, как ортофосфат, аденилопирофосфат и, возможно, углеводное соединение фосфора. Типичная картина распределения фосфора по отдельным фракциям в покойной мускулатуре саранчи и таракана приведена в табл. 3.

Таблица 3. P в мг на 1 г мышцы

	Аргининофосфат	Ортофосфат	Пирофосфат	Аденилофосфат	Гексозофосфат
Саранча	0,060	0,200	0,060	0,360	0,239
Таракан	0,130	0,530	0,190	0,110	0,110

Изучая поведение фосфагена в мускулатуре самых различных беспозвоночных, мы всегда находили отношения, сходные с теми, которые были описаны Eggleton для фосфагена позвоночных животных. Такие экспериментальные воздействия, как раздражение, анаэробиоз, у всех изученных форм вызывали быстрое падение содержания фосфагена. Наоборот, у насекомых (саранчи, таракана) фосфаген проявляет поразительную устойчивость. Энергичное раздражение электрическим током, вызывающее длительные тетанусы и быстро, в 2—3 минуты, доводящее насекомое до полной неподвижности и потери ответной реакции, не всегда сопровождается заметным снижением фосфагена. То же можно сказать про влияние анаэробных условий. 3 часа пребывания в атмосфере чистого водорода почти не дают сдвига в содержании фосфагена, хотя неподвижность наступает через несколько минут. 6 часов пребывания в водороде снижают фосфаген наполовину или несколько более; 12 часов ведут к полному его распаду. Распад этот вполне обратим, и на воздухе фосфаген быстро реституируется. Повидимому быстро и энергично идущими процессами ресинтеза надо объяснять наблюдаемую устойчивость фосфагена. Конечно должны иметь значение и особенности дыхательной системы насекомых. Тончайшая сеть трахей, пронизывающих животное, содержит значительное количество воздуха, который может временно поддержать окислительные процессы в условиях анаэробиоза. Молочная кислота быстро накопляется в атмосфере водорода, но стремительно убирается при доступе воздуха (Борсук, 1934). Все это говорит за интенсивность, с которой химические реакции протекают в организме насекомых, за активность ферментов у этой группы животного мира.

Моноиодуксусная кислота ведет к распаду фосфагена, но освобождающийся фосфат не накопляется в мышце, а сразу синтезируется в другие фосфорные комплексы. Это характерно и для других случаев распада фосфагена и говорит также в пользу энергичной синтетической деятельности в активных, быстрых мышцах насекомых. Только в условиях длительного, глубокого (12—24 часа) анаэробиоза или при высокой температуре подавляется эта синтетическая деятельность. Зависимость от температуры чрезвычайно выражена. Повышение температуры выше известного предела (40°) ведет к распаду фосфагена и других фосфорных соединений и к накоплению свободного ортофосфата. Состояние это вполне обратимо, и при понижении температуры фосфаген реституируется. Сказанное иллюстрирует табл. 4 (из работы Штейнгарт).

Таблица 4. Periplaneta orientalis

Нагревание	Аргинино-фосфат мг P/г мышцы	Ортофосфат мг P/г мышцы
10 минут пребывания при 53°	0	0,940
10 » » » 50°	0,014	0,706
10 » » » 48°	0,033	0,580
10 » » » 46°	0,054	0,510
10 » » » 48°		
6 часов отдыха при 15°	0,110	0,480

Роль углеводного обмена в деятельности мышцы ни в какой мере не утратила своего значения после открытия физиологической роли фосфагена. Анаэробное расщепление углеводов с образованием молочной кислоты не рассматривается теперь как непосредственный, первичный источник энергии мышечного сокращения. Но универсальный, чрезвычайно широко распространенный в животном царстве процесс гликолиза в полной мере сохраняет свое значение основной энергетической реакции, используемой мышцей в процессе восстановления.

Окислительная уборка молочной кислоты в фазе реституции мышцы является в животном мире таким же универсальным процессом, как и само анаэробное образование молочной кислоты. Факт этот установлен для различных представителей животного мира (Крепс, 1934), но изучен еще очень слабо.

Мы знаем главным образом из работ Meyerhof, что при восстановлении мышцы позвоночных происходят уборка молочной кислоты и реституция гликогена. Процесс идет только при наличии кислорода, причем если сопоставить уменьшение количества молочной кислоты с расходом кислорода и образованием CO_2, то выходит, что за счет сгорания 1 молекулы молочной кислоты или эквивалентного ей количества углевода от 4 до 6 молекул молочной кислоты подвергается уборке повидимому путем обратного ресинтеза в углеводы. Окислительный коефициент молочной кислоты, т. е. величина — «общее количество убранной»/«количество окисленной», зависит от функционального состояния мышцы и колеблется от 4 до 6.

Возникает вопрос, является ли такой способ реституции общим, непременным для всех видов мышечной ткани, всех типов мышечной деятельности или он характерен для специального, частного случая мышцы позвоночного животного.

В течение текущего года В. Н. Борсук изучала процесс гликолиза и окислительной уборки молочной кислоты у ряда животных форм. Работа еще продолжается, но полученные уже результаты указывают на различные особенности этого процесса у разных животных. Борсук исследовала дождевых червей, пиявок, насекомых, как в личиночном, так и во взрослом состоянии, молюсков, ракообразных.

Методика в основном состояла в измерении газообмена в микрореспирометре Krogh в покойном состоянии мышцы, во время раздражения и в течение периода восстановления наряду с определением накопления и уборки молочной кислоты в мышце.

У всех до сих пор изученных объектов раздражение ведет к накоплению молочной кислоты. Отдых при доступе кислорода сопровождается уборкой молочной кислоты. Такой уборки не происходит, если отдых протекает в анаэробной среде. В этом случае содержание молочной кислоты обычно еще нарастает.

У червя Lumbricus terrestris потребление кислорода вообще очень невелико и измеряется величиной около 0,1 мг O_2 на 1 г веса в 1 час при комнатной температуре и покойном состоянии червя. После раздражения потребление O_2 несколько возрастает и постепенно, в течение 3—4 часов и более, возвращается к норме. Раздражение (тетанизация в течение 3 минут) дает всегда заметное увеличение молочной кислоты, но темп уборки ее во время отдыха очень медленный. У здоровых крупных червей, находящихся в хорошем состоянии, за 3—4 часа отдыха содержание молочной кислоты может упасть с 60—80 до 30—40 мг%.

Если мы сопоставим уборку молочной кислоты и дополнительное потребление кислорода за то же время, то увидим, что весьма незначительное окисление позволяет убрать весьма значительное количество молочной кислоты. Дополнительный кислород может окислить лишь около $^1/_{10}$ — $^1/_{20}$ всей убранной молочной кислоты, остальная повидимому переводится в какие-то соединения, не дающие при окислении ацетальдегида. Мы не знаем еще, во что превращается эта молочная кислота, синтезируется ли до каких-нибудь углеводов или остается на более низкой ступени. Существенно то, что в организме червя обеспечивается уборка из тканей сильной молочной кислоты при очень экономном расходе кислорода. Если мы вспомним, что дождевые черви при их все-таки довольно значительных размерах и наземном образе жизни лишены всяких органов дыхания, что весь газообмен у них осуществляется просто дифузией через кожу, что образ жизни дождевого червя в узких глубоких ходах, прорытых в земле, ставит его часто в условия кислородного дефицита, даже анаэробиоза, для нас станет понятной биологическая выгода такого химизма реституции. В первую очередь важно ликвидировать молочную кислоту, затрачивая при этом возможно экономнее кислород.

Пиявка (Hirudo medicinalis) принадлежит тоже к кольчатым червям. Мускулатура пиявок тоже образует кожно-мышечный мешок. Никаких органов дыхания пиявка не имеет, газообмен обеспечивается дифузией через кожу. Кровь у пиявки, как и у дождевого червя, содержит гемоглобин.

Потребление кислорода в покое у голодающей пиявки близко к потреблению у червя — около 0,120 мг на 1 г веса в час. После раздражения мышц электрическим током наблюдается небольшой прирост потребления кислорода. Содержание молочной кислоты после раздражения увеличивается и падает во время отдыха в аэробных условиях. Сопоставление потребления кислорода и количества убираемой молоч-

ной кислоты дает в опытах Борсук неоднородную картину. В большинстве опытов коефициент реституции близок к 10, в других он ниже, падая даже до 2. Число опытов на пиявках еще недостаточно для точных выводов, но повидимому коефициент реституции у пиявки ниже, чем у дождевого червя, но все же выше, чем у позвоночных. Пиявка ведет водный образ жизни, кислорода во внешней среде обычно бывает достаточно, но в пресных водоемах, где живут пиявки, подчас наступают периоды стагнации и сильного падения напряжения кислорода, что наряду с примитивной дыхательной функцией — отсутствием специальных органов дыхания — заставляет это животное обходиться незначительным количеством кислорода в начальной фазе реституции.

Совершенно по-иному идет дело у насекомых. Опыты ставились на таракане Periplaneta orientalis. Величина потребления кислорода тут значительно выше, чем у червей или пиявок, — около 2,0 мг O_2 на 1 г мышцы в покое! Раздражение мускулатуры дает резкое повышение дыхания, которое приводит к чрезвычайно быстрой и энергичной уборке молочной кислоты, накопившейся в мускулатуре во время раздражения. В анаэробных условиях никакой уборки молочной кислоты нет, наоборот, — идет ее дальнейшее накопление. Количества кислорода, дополнительно поглощаемого в фазе восстановления, вполне, с некоторым даже избытком хватает на сжигание всей молочной кислоты или эквивалентного ей количества углеводов. Окислительный коефициент реституции равен единице или меньше единицы. У животного, ведущего воздушный образ жизни, с высокодиференцированной и очень эфективной дыхательной системой — трахеями, доставляющими кислород непосредственно к каждой клетке организма, не знающего в естественных условиях, что такое дефицит кислорода во внешней среде, все химические процессы реституции после работы основаны на широком применении окислительных реакций.

Интересно было проследить за величиной коефициента реституции на разных стадиях развития насекомых. В. Н. Борсук провела ряд наблюдений на гусеницах и куколках непарного шелкопряда Leander dispar. Активная, хорошо питающаяся гусеница дала такой же коефициент реституции, что и взрослое насекомое (таракан), т. е. единицу; вся исчезнувшая молочная кислота может быть окислена. Но когда гусеница приближается к окукливанию, становится более вялой, перестает кормиться, коефициент реституции увеличивается до двух. У куколки, заключенной внутри кокона, но производящей в ответ на раздражение электрическим током движения туловищем, коефициент реституции тоже равен 2. Очень вероятно, что это может быть поставлено в связь с меньшей двигательной активностью и даже полной неподвижностью куколки и следовательно с прекращением вентиляции главных трахейных стволов.

Таким образом существует полная корреляция между внешней средой животного, особенностями образа его жизни, специальными свойствами и функцией его мускулатуры, с одной стороны, и особенностями биохимических процессов в мышцах — с другой.

Говоря о запирательных мышцах двустворчатых молюсков и о потреблении ими кислорода, нельзя пройти мимо одной из интереснейших проблем сравнительной физиологии мышечной деятельности — вопроса о тонических мышцах и энергетике тонического состояния. Как известно, Bethe, von Uexküll и др. рассматривают гладкие

лучки запирательных мышц молюсков, обладающих способностью длительно поддерживать значительные напряжения без видимых признаков утомления, как пример совершенно особого типа мышечной ткани, развивающей напряжения без всякого расхода энергии и принципиально отличной от остальной мускулатуры, которую Bethe называет «двигательной» (Bewegungsmuskeln). Эта точка зрения была развита впервые Bethe на основании главным образом опытов Parnas, изучавшего дыхание молюсков, Cardium, Venus и др. и опытов самого Bethe на ноге молюска Aplysia. К тоническим мышцам авторы относят мышцы актинии (Parker), некоторых насекомых и некоторые другие виды мышечной ткани, хотя опыты по изучению газообмена поставлены только с очень немногими из этих мышц.

Нервный импульс, идущий от висцерального ганглия молюсков, переводит тоническую мышцу из одного состояния, расслабленного, в другое, напряженное, в котором она может «застыть» на долгое время, измеряемое часами или даже сутками. Перевод мышцы из тонического состояния в расслабленное происходит также под влиянием нервного импульса.

Если перерезать нерв, идущий к мышце, в то время когда мышца расслаблена, она останется расслабленной, и ее очень трудно перевести в состояние тонуса. Наоборот, если перерезать нерв в момент, когда мышца находится в тоническом состоянии, то она остается в этом состоянии, которое как бы фиксируется в ней. При попытке растянуть мышцу чрезмерным грузом она разрывается, но не удлиняется. Uexküll, описав этот феномен в мускулатуре молюсков, дал ему название «Tonusfang».

Нервный импульс, переводя мышцу из одного состояния в другое, производит в ней глубокую перемену физико-химических свойств, влияет на ее вязкость, эластичность, растяжимость и т. д. Это влияние нервной системы на физические и физиологические свойства запирательной мышцы молюска-беззубки (Anodonta sp.) подробно изучалось Е. К. Жуковым (1935).

Центр интереса сосредоточен на самом состоянии тонуса этих мышц. Всякое повышение нагрузки мышцы, ведущее к изменению ее напряжения, сопровождается повышением потребления мышцей кислорода. Это характерно для всех «двигательных мышц» позвоночных и беспозвоночных. Parnas (1910) и затем Bethe (1911) не могли констатировать в своих опытах какого-нибудь повышения потребления кислорода при увеличении нагрузки «тонических» мышц молюсков, находящихся в состоянии некоторого напряжения. Это наблюдение и побудило Bethe выделить подобные мышцы в особую группу «тонических мышц», которые развивают и поддерживают тонус без утомления, без расхода энергии. Тонус их по Bethe не есть активное функциональное состояние, не есть какая-то физиологическая работа мышцы, а статическое состояние застывания при новых физических свойствах повышенной упругости, повышенной нерастяжимости. Основным критерием для отнесения мышцы в категорию «тонических» служит результат исследования ее газообмена.

Опыты Parnas и Bethe были технически очень несовершенны. Следует ожидать очень ничтожных изменений газообмена при изменении нагрузки, учитывая чрезвычайную медленность тонических гладких мышц и следовательно большую экономичность их работы (Hill, 1931). Методы же изменения потребления кислорода у Parnas и Bethe были слишком малочувствительны и неточны для такой деликатной задачи. Buddenbrock (1920) и Parker подтвердили основные

данные Bethe и Parnas. Buddenbrock работал с богомолом Dixippus morosus, а Parker — с актинией. Их опыты хотя и значительно тоньше по своей технике, но и они вызывают ряд возражений и не вполне убедительны.

Мы занялись проверкой вопроса о расходе энергии запирательными мышцами молюсков в условиях разной нагрузки, измеряя дыхание мышц в микрореспирометре Krogh. Микрореспирометром Krogh пользовался и Buddenbrock в своих опытах по дыханию богомола.

Опыты сперва ставились на молюске Anodonta, но беззубка оказалась мало подходящим объектом для подобных исследований, так как газообмен ее, всегда очень незначительный, не дает постоянной ровной величины в течение опыта при соблюдении константных внешних условий. А без такого ровного фона очень трудно рассчитывать уловить какие-нибудь тонкие различия при изменении нагрузки.

Опыты были перенесены на Севастопольскую биологическую станцию Академии наук, где Н. А. Вержбинской и Е. К. Жукову удалось подобрать подходящий объект — молюска Tapes rugatus. Запирательная мышца этой формы состоит также из двух половин, причем обе половины состоят из гладких мышечных волокон. Жуков изучал дыхание мышц на целом животном, а Вержбинская — на изолированном препарате мышцы. Не в пример молюску Anodonta мышцы Tapes обладают ровной, постоянной величиной дыхания при постоянных внешних условиях.

При хорошем, свежем состоянии животного [1] запирательная мышца может выдерживать умеренные нагрузки, оставаясь в состоянии тонуса, и не растягиваться в течение 2—3 часов. Изучение газообмена мышц как на целом животном, так и на изолированном препарате показало, что в ряде случаев можно установить прямую зависимость между нагрузкой мышцы и величиной потребления кислорода при постоянной длине мышц. С повышением нагрузки потребление O_2 повышается, при разгрузке мышцы — падает. Примером могут служить табл. 5 и 6 из работы Жукова и работы Вержбинской. Таким образом в случае гладкой запирательной мышцы этого молюска мы должны говорить не о статическом состоянии, а об активном физиологическом процессе поддержания тонуса, идущем с затратой энергии, с повышением окислительных процессов при повышении напряжения (табл. 5).

Таблица 5. Изолированная мышца Tapes rugatus

Нагрузка в г	Длина мышцы в мм	Потребление O_2 в час.	Потребление O_2 в %
45	4,1	37,5	142
0	4,1	26,4	100
25	3,8	29,7	112
0	3,9	26,6	100
45	4,5—4,3	31,8	120

Вержбинской удалось подметить, что связь между величиной нагрузки и интенсивностью дыхания зависит от температуры. Большин-

[1] Состояние животного играет огромную роль при работе с беспозвоночными, и учитывать это обстоятельство необходимо в гораздо большей степени, чем при работе с обычными лабораторными животными.

ство опытов, давших положительный эфект, ставилось при температуре 23°С. С наступлением осени и понижением температуры воды в аквариумах до 17—18° стало уменьшаться как само потребление кислорода, так и зависимость этого потребления от величины нагрузки. При подогревании воды в аквариуме, где жили молюски, и в ванне во время опыта как будто снова проявлялась тенденция к возвращению прежних отношений. Это наблюдение хорошо согласуется с положением Hill, что коефициент экономичности поддержания напряжения в мышце $\frac{\int T l\,dt}{H}$ (где T — напряжение, t — время. Tdt — напряжение, поддерживаемое за время t, l — длина мышцы, а H — начальное теплообразование) возрастает при всех условиях, которые замедляют протекание процессов в мышце, напр. понижение t°, повышение напряжения CO_2 и др. Ясно, что при повышенной экономичности работы еще труднее заметить влияние нагрузки на расход энергии.

Таблица 6. Газообмен молюска Tapes rugatus

Нагрузка в г	Раствор. створок	Потребление O_2 в час	Потребление O_2 в %
0	0	31,3	100
25	0	40,2	129
0	0	34,4	110
0	0	33,7	108

Одновременно с нами проф. А. Г. Гинецинский изучал на Севастопольской биологической станции электрические явления в тонической гладкой мускулатуре молюсков, избрав в качестве объекта m. bissussi мидии (Mytilus edulis). Гинецинский обнаружил, что повышение тонуса этих мышц сопровождается длительным усилением тока покоя, которое тянется, пока продолжается состояние повышенного тонуса.

Если данные, полученные на Tapes, подтвердятся и на других видах молюсков, то мы должны будем поставить под сомнение концепцию Bethe относительно тонических мышц и его деление мышц на 2 принципиально противоположные группы.

Несомненно, что *особенностью, характеризующей гладкие тонические мышцы, являются:* 1) способность их поддерживать напряжение длительное время с очень малым расходом энергии и 2) способность их чрезвычайно менять все свойства при перемене условий. К условиям, меняющим состояние мышцы, относятся температура, напряжение CO_2, *предшествующая деятельность и в особенности нервные влияния, притекающие из центральной нервной системы, из висцерального или педального* ганглиев. Мы знаем, что аддуктор двустворчатого молюска может на целом животном быстро, в одну секунду, расслабнуть после длительного сокращенного состояния под влиянием специального нервного импульса. Можно предположить, что тут происходит изменение во временных отношениях в мышце (time relations Hill) в сторону ускорения всех процессов под влиянием нервного импульса. Так же быстро может произойти сокращение этой гладкой мышцы, если она установлена, адаптирована на быстрые темпы деятельности, на соответственные time relations.

Обратно, нервное влияние может перевести мышцу в состояние, которое отличается чрезвычайной медленностью всех процессов и сле-

довательно чрезвычайной экономичностью их протекания. Влияние это можно до некоторой степени по конечному эфекту сравнить с влиянием понижения температуры, но нервное влияние гораздо глубже, многостороннее и быстрее.

Когда под влиянием этого специфического нервного воздействия мышца переведена в свое «медленное» состояние, адаптированное к выполнению тонических функций, то все физиологические процессы в ней протекают на чрезвычайно низком уровне, но очень вероятно подчиняются общим законам функционирования мышцы, т. е. затрачивают энергию на развитие и поддержание напряжения.

Мы хорошо знаем, что такое специфическое нервное влияние, переводящее мышцу в иное функциональное состояние, адаптирующее ее к новым условиям работы и в частности к тонической функции, не есть исключительное свойство запирательных мышц молюсков и других мышечных образований, которые Bethe объединяет в группу тонических мышц. Это очень распространенный феномен в животном царстве, свойственный даже самым типичным «двигательным» мышцам, как например поперечнополосатым локомоторным мышцам насекомых или позвоночных. В эту категорию явлений можно отнести переход в скованное неподвижное состояние различных насекомых (богомол, Culicidae, личинки геометрид и др.), не дающее видимого повышения газообмена (Buddenbrock), хотя те же мышцы насекомых в другое время служат для прыгания, бегания, ползания.

Тетанус скелетных мышц позвоночных, отравленных столбнячным токсином, не настоящий тетанус, так как не сопровождается токами действия. Это есть длительное рефлекторное состояние сокращения, протекающее как будто статически. Roaf (1913) в лаборатории Sherrington показал, что состояние децеребрационной ригидности не сопровождается повышением газообмена, а Bayliss не мог найти усиления теплопродукции. Далее Meyerhof приводит наблюдения Plaut над кататониками, у которых мускулатура часами может находиться в состоянии чрезвычайного напряжения, выдерживая большую нагрузку без заметного усиления газообмена.

Все эти примеры можно понимать как случаи, когда под влиянием специфического нервного импульса мышцы переводятся в особое функциональное состояние, которое характеризуется позышенным тонусом и чрезвычайно замедленным обменом веществ, что позволяет длительно поддерживать этот тонус и обусловливает поразительную неутомляемость мышц в этом состоянии. Мы имеем дело с частными, отдельными случаями нервнотрофического влияния, которое вполне укладывается в учение акад. Л. А. Орбели об адаптационной роли нервной системы. Адаптационная роль у позвоночных животных принадлежит повидимому вегетативной нервной системе. У беспозвоночных, в частности у молюсков, иглокожих и др., повидимому основная задача нервной системы состоит в этой адаптационной роли, т. е. в приведении тканей в то или иное состояние функциональной активности.

С этой точки зрения всякая мышца может превращаться в тоническую мышцу. Одним мышцам это присуще в меньшей степени, другим — в большей. Запирательные мышцы двустворчатых молюсков, мышца ноги аплизии, мышцы конечностей богомола и другие мышцы этого типа суть мышцы, для которых такое тоническое состояние наиболее свойственно, наиболее обычно, оно связано с их основной биологической функцией.

Такая единая точка зрения позволяет объединить все многообразие типов мускулатуры в животном царстве и не заставляет выделять

какой-то особый тип мышечной ткани, функционирующий на совершенно иных принципиальных началах, якобы без всякого расхода энергии. Последнее предположение кроме того и не получает прямого экспериментального подтверждения.

Выводы

1. Распад фосфагена не есть общая для всех видов мышечной ткани универсальная реакция. Мощная мускулатура медуз, состоящая из гладких волокон, не содержит фосфагена. Ритмические сокращения мускулатуры медуз сопровождаются распадом и ресинтезом лабильного соединения фосфора, отделяющегося от какого-то комплекса. Этот фосфорсодержащий комплекс дает нерастворимую бариевую соль, причем лабильный компонент его содержит вдвое меньше атомов Р, чем стабильный компонент. Лабильный компонент распадается с освобождением ортофосфата при 7 минутах кипячения в нормальной HCl. Ресинтез фосфорного комплекса тесно связан с процессами окисления. В условиях анаэробиоза или отравления цианидами лабильное соединение распадается, ортофосфат нарастает. Отравление моноиодуксусной кислотой быстро останавливает сокращения и уничтожает возбудимость, но не влияет на состояние фосфорных соединений.

2. Поперечнополосатая мускулатура насекомых содержит фосфаген, именно аргининофосфат, а также аденилопирофосфат и гексозофосфат. Фосфагенная система насекомых отличается чрезвычайной устойчивостью, т. е. быстрым протеканием процессов ресинтеза, что отвечает чрезвычайно быстрому функционированию мышц насекомых. Благодаря такому энергичному синтезу раздражение в условиях аэробиоза не ведет к уменьшению содержания фосфагена. Равновесие между распадом и ресинтезом легко сдвигается в сторону распада при повышении температуры выше 40° С.

3. Эмбриогенез фосфорных соединений у каждого вида животных имеет свои особенности, связанные как с условиями внешней среды, так и особенностями организации и биологии животного.

В яйцах саранчи фосфаген отсутствует вплоть до самого вылупления личинки, которая выходит готовой к активной двигательной деятельности и содержит значительные количества фосфагена (аргининофосфата).

В яйцах лягушки фосфаген (креатинофосфат) имеется еще до оплодотворения и сохраняется в течение всего периода развития. В процессе развития яйца содержание фосфагена и ортофосфата изменяется по кривым, характерным для данного вида животного.

4. Анаэробное образование молочной кислоты и ее окислительная уборка являются процессами универсальными, найденными в мускулатуре всех изученных до сих пор животных. Но коефициент реституции молочной кислоты, т. е. отношение всей убранной молочной кислоты к окисленной молочной кислоте, очень различен и характерен для каждого вида животных. Имеется отчетливая корреляция между величиной коефициента реституции, эфективностью дыхательной системы, активностью двигательной деятельности и содержанием кислорода в нормальной внешней среде животного. У позвоночных, как известно, коефициент реституции равен 4—5. У насекомого (взрослая форма и гусеница) он оказался равным 1, у куколки 2, дождевого червя 10—20, у пиявки несколько менее, у молюска-беззубки в запирательной мышце того же порядка, что у червя.

5. Запирательная мышца двустворчатого моллюска Tapes rugatus — типичная тоническая мышца в смысле Bethe обнаруживает повышение потребления кислорода при увеличении нагрузки, т. е. при увеличении тонуса. Таким образом поддержание напряжения в этой мышце связано с расходом энергии. Подвергается критике концепция Bethe относительно тонических мышц. Развивается взгляд на тоническое состояние мышц с точки зрения адаптационной функции нервной системы.

Поступила в редакцию
17 марта 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

Baldwin, C. R. de Boc. Biol., 111, 503, 1932.—Baldwin u. Needham, J. Phys., 80, 221, 1933.—Bethe, Plüg. Arch., 142, 291, 1911.—Борсук, Физиол. ж. СССР, 1935.—Bozler, Zeit. vergleich. Phys., 4, 37, 1926.—Buddenbrock, Pflüg. Arch., 185, 1920.—Вержбинская, Физиол. ж. СССР, 1935.—Она же, там же.—Вержбинская и Штейнгарт, Физиол. ж. СССР, 1935.—Жуков, Физиол. СССР, 1935.—Он же, там же, 1935.—Hill. Adventures in Biophysics, London, 1931.—Jordan u. Lullies, Zeit. vergl. Phys., 19, 648, 1933.—Iseki, Zeit. Phys. Chem., 203, 259, 1931.—Коштоянц и Рябиновская, Pflüg. Arch., 235, 416, 1935.—Крепс, Физиол. ж. СССР, 16, 583, 1933.—Крепс, Борсук, Вержбинская, Физиол. ж. СССР, 16, 782, 1933.—Kuo, J. Exp. Zool., 61, 395, 1932.—Lundsgaard, Bioch. Zeit., 230, 10, 1931.—Mellanby, J. Phys., 36, 447, 1908.—Meyerhof, Arch. de Sc. Biol., 12, 536, 1928.—Needham, Needham, Baldwin and Yudkin, Proc. Roy. Soc. B., 110, 262, 1932.—Они же, J. Exp. Biol., 9, 212, 1932.—Needham a. Baldwin, J. Exp. Biol., 1932.—Parker, цит. по Jordan Handb. d. vergl. Phys., 1929.—Parnas, Pflüg. Arch., 134, 441, 1910.—Ritchie, Nature, 129, 165, 1932.—Он же, J. of Phys., 78, 322, 1933.—Штейнгарт, Физиол. ж. СССР, 1935.

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9 — 17. VIII. 1935

ЭВОЛЮЦИЯ СОВРЕМЕННЫХ УЧЕНИЙ О НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Луи Лапик

Профессор общей физиологии в Сорбонне, член Академии наук и Парижской медицинской Академии

Мы живем в такое время, когда наука быстро развивается. Развиваться — означает подвергаться изменениям. Мы должны изощрять наш ум, чтобы воспринимать эти изменения. Это представляет значительные трудности для человеческой натуры, которая удовлетворяется догмами и рутиной и желала бы иметь вечные истины. Профан требует от науки безоговорочных утверждений; за таковые он принимает все теории и, когда какая-либо теория меняется, он кричит о банкротстве науки. Напротив, научно мыслящий ум постоянно убеждается в том, что наши теории могут быть достоверными лишь отчасти и что следовательно частично они являются неверными. Теория хороша тогда, когда она позволяет связать между собой известные нам факты таким путем, который нам представляется логичным. Без теории не было бы науки, была бы только куча фактов. Более того. В том, что мы называем фактом (я имею в виду научный факт), всегда имеется доля теории, логического построения, более или менее сознательной увязки с нашими прежними знаниями. Без этих предшествовавших знаний нельзя даже вести наблюдений. Итак, теории нам нужны, теория проникает в науку даже тогда, когда ее не думают создавать; самый язык, посредством которого мы выражаем данные эксперимента, фатально включает в себя теорию.

Лучшая теория, которую можно было бы построить на данный день, представила бы собой просто организацию наибольшего числа известных на этот день фактов, организацию, имеющую целью сделать эти факты, так сказать, усвояемыми для нашего интеллекта, а также дать возможность нашей памяти их разыскать, когда это необходимо. Часто бывает, что созданная таким образом организация включает в себя и такие факты того же порядка, которые еще не были открыты; они находят в ней свое место с момента их открытия; теория даже приводит к их открытию. И теория торжествует, она властвует над научной мыслью до того дня, когда внимание устремляется на факты, не могущие быть уложенными в нее: тогда от нее отказываются, не без труда, не без борьбы, с тем, чтобы на ее месте построить новую, которая в свою очередь будет господствовать, продвигаясь также к неизбежному закату.

Научный дух требует того, чтобы приспособиться к этой относительности познания, относительности не только в философском смысле, но относительности для текущего момента, другими словами, временному бивуачному положению, откуда в один прекрасный день звук рожка в виде какого-либо непредвиденного открытия может переместить нас на более выдвинутую позицию.

Современная физика с необычайной силой испытала на себе действие этого закона. Я не прав, говоря об испытании; современные физики с энтузиазмом устремляются на завоевание нового мира, который открылся на их пути. Но полвека назад один из мастеров физики писал в предисловии к своему руководству, охватившему современное ему состояние этой науки: «Физика является наукой законченной».

Физиология представляет собой науку слишком молодую, чтобы можно было позволить себе по отношению к ней подобную иллюзию. Но ее история уже насчитывает хорошее число развенчанных догм.

Мы проследим с этой точки зрения эволюцию учения о нервной системе на протяжении полувека. Я могу связать это с личными воспоминаниями, так как прошло несколько более полувека с тех пор, как я впервые уселся на скамьях Сорбонны.

То не была Сорбонна наших дней; от зданий того времени не осталось ни одного камня за исключением часовни, дающей убежище могиле Ришелье. Та перестройка, в результате которой возникла нынешняя Сорбонна, тогда только что началась. Для намечавшегося расширения было произведено отчуждение домов, расположенных по улице Сен-Жак, но, так как интеллектуальный рост шел быстрее строительства, в этих старых домах до их разрушения были временно размещены лаборатории. Зоология водворилась в старинном полуразвалившемся меблированном особняке с покоробившимися полами и извилистыми коридорами. И это убогое пристанище было все же Сорбонной, подобно тому как нынешняя Сорбонна, казавшаяся великолепной в своей новизне 40 лет назад и уже с тех пор сильно устаревшая по сравнению с действительно современными лабораториями, сохраняет в себе связь с Сорбонной Ришелье. Подобное происходит и при преобразовании науки в переходные периоды, когда ей приходится с трудом размещаться между развалинами прежней теории и незаконченными стенами теории, воздвигаемой вновь. Быть может более жестоко сносить руины, чем возводить новые стены. Мне еще приходится сталкиваться с теориями, от которых я решительно отказался уже многие годы назад и которые мои оппоненты, даже из молодых, выставляют мне в качестве возражений. Вот почему мне кажется полезным для оценки современного положения вопроса дать обзор тех переворотов, которым подвергались теории нервной системы с того времени, когда я их изучал, будучи студентом, или даже с того, когда я им обучал других, будучи молодым профессором.

Нервная система представлялась состоящей из волокон и из клеток, которые образуют сплошную сеть, где клетки расположены в узловых точках. Прекрасные гистологические препараты, окраски всего ансамбля на тонких срезах все же не позволяли глазу разобраться как следует в этой сети под самыми сильными увеличениями. Детали воображали себе то так, то иначе, но всегда дело шло о двух типах элементов, — волокнах и клетках, находящихся в непрерывной связи.

Примерно уже в ту эпоху в одном небольшом итальянском университете находился безвестный гистолог по имени Гольджи (Golgi), который производил операции, совершенно выходящие за пределы принятой техники. Он брал кусок нервного центра, фиксированного обычным способом в жидкости Мюллера, т. е. в растворе двухромовокислого калия, обрабатывал его азотнокислым серебром и по прошествии некоторого времени приготовлял из него толстые срезы. В них он иногда различал на желтом фоне странные образования резко черной окраски. Классические гистологи пожимали плечами по поводу этих непостоянных результатов, они видели в них кристаллические включения, не имеющие отношения к нервным структурам, вроде того как

бокаловидные разветвления, находимые на некоторых камнях, не являются бокалами.

Однако немного поздней Эрлих с помощью методики, не имеющей ничего общего с той, которой пользовался Гольджи, получил те же фигуры. Вместо восстановления хромовокислого серебра в черное металлическое серебро, подобно тому как это применяется в фотографии, на этот раз производилось обесцвечивание атмосферным кислородом метиленовой сини, предварительно восстановленной процессом клеточного обмена. Если два столь различные физико-химические процесса выявляют идентичные образования в одинаковых частях нервной системы у животных одного вида, то очевидно дело касается предсуществующих структур, выявленных тем и другим методом.

Каждая из таких структур состоит из клетки в понимании старой гистологии и из известного числа отростков, перемешивавшихся прежде в гипотетической нервной сети. Вальдейер (Waldeyer) в 1891 г. назвал этот ансамбль нейроном. Рамон-Кахаль (Ramon-Cajal), исходя из этого понятия, возникновению и уточнению которого он способствовал в большей мере, чем кто-либо другой, создал новую концепцию в вопросе о тонкой структуре нервной системы. За дату рождения учения о нейроне можно принять 1893 г., когда появился первый сводный мемуар Кахаля. Его полный трактат опубликовывался от 1898 до 1904 г., а на французский язык был переведен лишь в 1909 г. Существенным пунктом новой теории явилась прерывистость в расположении нейронов, просто соприкасающихся друг с другом, взамен непрерывности, охватывающей нервную систему из конца в конец, согласно теории сети.

Эта концепция подвергалась на протяжении добрых двух десятков лет оживленной дискуссии и часто оспаривалась. Я неоднократно был свидетелем того, как учение о нейроне объявлялось окончательно разрушенным. Ныне оно является классическим и почти бесспорным.

В бытность студентом я основательно усвоил учение о непрерывности, но я не помню, чтобы самому приходилось когда-либо преподавать его (мои первые лекции студентам относятся к 1897 г.). Мой учитель и предшественник Альбер Дастр (Dastre), обладавший огромной эрудицией и тонким критическим умом, без сомнения сразу же меня направил на верный путь. Но, признавая учение о нейроне, он не придавал ему никакого значения. Я часто слышал от него, что «нейрон нас ничему не учит». Он ничему не научился от тех, кто довольствовался воспроизведением при помощи двух или трех соприкасающихся нейронов тех гипотетических нервных трактов, которые прежде рисовали в виде двух-трех клеток, соединенных посредством волокон; в сущности это было восстановление непрерывности с единственным различием в виде отмеченных кое-где мест спайки. Между Дастром и мной происходило много оживленных, дружеских дискуссий о том, как изображать рефлекторную дугу в мозгу, где мне хотелось оставить место для того, что мной позднее было названо нервной переводной стрелкой.

В самом деле, если представить себе нейрон находящимся с каждой стороны в контакте с несколькими другими нейронами, то прерывистость становится необходимым условием. Каждый нейрон представляет собой индивидуум, обладающий индивидуальной характеристикой. Нервный импульс, пройдя вдоль одного нейрона, встречается с новыми условиями для распространения по одному или нескольким последующим нейронам; получается реле, которое функционирует или не функционирует в зависимости от согласованности или несогласованности между пришедшим импульсом и восприимчивостью подлежащего воз-

буждению прибора, иными словами, в зависимости от характеристик последующих нейронов. Эти характеристики я подвергал измерению в форме хронаксий. Но перед тем как уточнить этот пункт, необходимо остановиться на другом перевороте, тесно связанном с теориями нервной системы; он относится к законам электрического раздражения.

Как студент я изучал закон Дюбуа-Реймонда, и мне приходилось прежде его преподавать.

Если через нерв или мышцу лягушки замкнуть внезапно ток подходящего напряжения, то можно тотчас же наблюдать короткое сокращение или, как принято выражаться, подергивание, после чего мышца вновь приходит в состояние покоя, несмотря на то что ток продолжает проходить. «Электрическому току», говорил Вольта, «присуще раздражать только в первые мгновения своего прохождения». В ту эпоху было игрой испытывать на себе подергивание, беря обеими руками вольтову батарею. Вскоре однако Риттер показал, что если вместо того чтобы сразу вставить всю батарею между руками, вводить по одному элементу, нанизывая их постепенно вплотную друг к другу при помощи металлического крючка и следя за тем, чтобы ток во все время не прерывался, то можно дойти до конца, не испытывая никакого ощущения и не сделав никакого движения; та же самая электродвижущая сила, будучи введена постепенно, стала недействительной.

Дюбуа-Реймонд думал объяснить эти явления, утверждая, что раздражением служит быстрота изменения тока. Он сформулировал старый классический закон: возбуждение является функцией производного интенсивности тока по времени (1848).

Выраженная математически таким образом эта концепция становится заведомо ложной; в самом деле, когда ток постоянен, его производная равна нулю; его раздражающее действие равно нулю; следовательно бесполезно замыкать ток (без самоиндукции и емкости) более чем на бесконечно малое время, необходимое для того, чтобы ток достиг своей полной интенсивности. Дюбуа-Реймонд допускал такой вывод, истолковывал его и полагал его экспериментально доказанным. «Я никогда не видел», говорил он, «чтобы эфект тока уменьшался с укорочением времени, даже вплоть до пятидесятой доли секунды».

В 1900 г. мне в согласии со всеми классическими руководствами было неизвестно о том, чтобы этот закон Дюбуа-Реймонда когда-либо оспаривался. Жорж Вейс (Weiss), окончивший политехническую школу, адъюнкт по физике медицинского факультета в Париже, возымел намерение повторить исследование эфекта прохождения очень кратковременных токов. Он воспользовался с этой целью установкой, употребляемой в артиллерии для измерения скоростей полета снарядов. Снаряд последовательно разрывает две металлические нити, разделенных определенной дистанцией; расположение электрической цепи таково, что ток проходит по ней в течение того времени, которое разделяет оба перерыва нити. В артиллерии отводят эту часть тока в гальванометр и по вызванному отклонению определяют время и следовательно скорость движения снаряда. Вейс берет определенное оружие, практически комнатный карабин, измеряет скорость его снаряда, которая остается всегда неизменной, и следовательно может, регулируя расстояние между двумя прерываемыми нитями, манипулировать с чрезвычайно короткими промежутками времени. Если скорость пули составляет 200 метров в секунду, прохождение тока в течение одной тысячной секунды достигается расположением нитей на расстоянии

20 сантиметров одна от другой. Можно как угодно уменьшать эту дистанцию, чтобы получать точно отмеренные доли тысячной секунды.

Применив этот метод раздражения к классическому препарату — икроножной мышце лягушки, раздражаемой через ее нерв, Вейс наблюдал, что за пределами ниже трех тысячных секунды длительность прохождения электрического тока оказывает влияние на его эфективность. Начиная с этого предела, чем короче время прохождения, тем сильнее следует повысить интенсивность для того, чтобы возбудить нерв.

Когда Вейс доложил об этих результатах в Биологическом обществе, моя ортодоксальная вера в Дюбуа-Реймонда была потревожена. Чтобы избежать признания за постоянным током раздражающего действия, я предложил принять во внимание изменение тока при размыкании цепи; когда это последнее слишком сближено с замыкательным изменением, не может ли оно противодействовать эфекту в известной мере, тем большей, чем оно ближе. Вейс запроектировал эксперименты, которые должны были ответить на этот вопрос. Вскоре и я со своей стороны осуществил их, и тогда я отошел от Дюбуа-Реймонда не без некоторого ощущения обмана, в который я вместе со всеми физиологами был им вовлечен.

Действительно, просветленные нашим собственным опытом мы с Вейсом обнаружили при пересмотре библиографии, что ошибка Дюбуа-Реймонда была доказана экспериментально уже в 1863 г. Фиком (Fick), за которым вскоре (1865) последовал Брюкке (Brücke) и затем в 1870 г. Энгельман; все трое — крупные физиологи высокой репутации, которые обсуждали проблему глубоко; даже гипотеза, высказанная мной Вейсу, была ими сформулирована и отклонена. Дюбуа-Реймонд, мировой мастер электрофизиологии, оказался в состоянии, не отвечая своим оппонентам, заглушить возражения умолчанием.

С другой стороны, в 1892 г. голландский физик Гоорвег (Hoorweg), ничего не зная о Фике, Брюкке и Энгельмане, наблюдал, что разряды конденсаторов дают результаты, несовместимые с классическим законом производной. Пораженный этим, он ближайшим образом рассмотрел этот закон и констатировал абсурдность в самой формуле, под прикрытием которой она благоговейно распространялась. Дюбуа-Реймонд был мертв. Самый блестящий из его учеников Л. Герман (Herrmann) затеял с Гоорвегом спор, который сосредоточился главным образом на математической основе; это повело к тому, что физиологи перестали им интересоваться. Вот почему в 1900 г. потребовалось заново открыть эфективность постоянного тока большей или меньшей продолжительности.

Эти данные представляют большую важность для физико-химического анализа электрического раздражения. Отношение, по которому интенсивность тока должна возрастать, по мере того как уменьшается длительность его прохождения, составляет одну из основ всей дискуссии о теории раздражения. Как раз в ту же эпоху (1899) Нернст (Nernst) ввел в цепь рассуждений по этому вопросу количественное представление о поляризации мембраны. Загадка, перед которой мы еще стоим, заключается в выяснении того, почему вышеупомянутое соотношение, после того как оно следует закону Нернста при коротких промежутках времени прохождения тока, отделяется затем от него и кончает тем, что при длительных значениях времени устанавливается на неизменной величине.

С другой стороны однако, можно было бы здесь же с точностью воспроизвести ту точку зрения, которая была уже высказана в интересной форме Фиком, Брюкке и Энгельманом. Если экспериментально определять для разных мышц отношение между интенсивностью и дли-

тельностью прохождения, то форма этого отношения оказывается всегда одинаковой, но соответственные времена очень различны от случая к случаю. Для классической икроножной мышцы лягушки, раздражаемой непосредственно или через посредство ее нерва, дело ограничивается самое большее тысячными долями секунды; при трех тысячных уже достигнут предел, за которым длительность больше не имеет значения. Начиная отсюда, для всех времен устанавливается одна неизменная пороговая интенсивность, которая ввела в заблуждение Дюбуа-Реймонда, исследовавшего только длительности, превышавшие одну пятидесятую секунды. Но если брать мышцы более медленные, вроде изученного Фиком аддуктора створок у анодонты, или мочеточника, изученного Энгельманом, то надо исчислять времена сотыми и десятыми секунды вплоть до целых секунд.

Отсюда легко вытекает понятие о хронаксии как о временной величине, характерной для каждой мышцы, затрагивающей одновременно ее возбудимость и ее сократительную функцию; понятие важное, зародыш которого был придавлен позицией, взятой школой Дюбуа-Реймонда. Но рассмотрение возбудимости как функции времени играет такую роль в физиологических явлениях, что еще до возрождения этого понятия в начале этого века оно проявилось независимым путем в работах некоторых проницательных исследователей. Среди них следует воздать должное Введенскому, перед которым я виноват в том, что забыл о нем, когда делал исторический обзор этой проблемы.

Понятие лабильности, установленное этим автором в 1892 г., ясно подразумевает длительность, присущую подопытной ткани, иными словами, в конечном счете — хронаксию. Вот две характерных цитаты, которые я привожу из оригинальной статьи, опубликованной по-французски (1).

«Я разумею под словом лабильность большую или меньшую скорость элементарных реакций, сопровождающих функциональную активность» (стр. 54). «Для упрощения я буду брать как меру лабильности наиболее высокое число электрических осцилляций, которое данный физиологический механизм может произвести в секунду» (стр. 55).

Как показал недавно Ухтомский (2), это приводит по математическому тождеству к рассмотрению длительности такой осцилляции как величины, обратной числу, определявшемуся Введенским.

Это электрическое колебание, ток действия, представляет фундаментальное явление во всем процессе возбуждения. Следовательно с теоретической стороны вопрос был правильно поставлен. Если Введенский не развил его с точки зрения хронаксии, то это случилось потому, что он не имел возможности в то время измерять в деталях эти элементарные реакции. Он просто оценивал с помощью телефона максимальную возможную частоту при действии часто повторяющегося электрического раздражения. В этом случае примешивается утомление. Введенский, а после него все его ученики упирают на тот факт, что показатель лабильности подвержен сильным изменениям в ходе измерения и что это является следствием воздействия самого эксперимента. Эта сторона явления привлекает их внимание, и именно это привело Введенского к наиболее известным его открытиям, пессимуму, и тому виду торможения, который носит его имя. Это крупные и по достоинству оцененные открытия, но хронаксия в собственном смысле из них почти улетучилась (3).

Хронаксия измеряется с помощью изолированных раздражений, иными словами, — раздражений, расставленных одно от другого на такой дистанции, чтобы исследуемая ткань могла в промежутках между ними насколько возможно возвращаться к состоянию покоя. В прин-

ципе таким способом устанавливают серией проб кривую пороговых интенсивностей в зависимости от длительности прохождения. Эта кривая замечательно точно воспроизводится от одной мышцы к другой. Различные экспериментальные серии, если они правильно выполнены, накладываются одна на другую при условии их выравнивания путем пересчета реобаз и согласования шкалы длительностей. Говоря иначе, все кривые могут быть выражены посредством одной и той же алгебраической формулы, включающей два характерные параметра: один — интенсивности, другой — времени. Этот второй параметр мог бы служить рациональной хронаксией. Но, как я уже имел случай указать, наша теория электрического раздражения является неполной; чего нам в ней нехватает, — это точных сведений о том феномене, который по истечении большего или меньшего времени заставляет серию экспериментально получаемых цифр расходиться с законом Нернста. Похоже на то, что этот феномен связан со специфичным свойством исследуемой протоплазмы, свойством, которое обусловливает одновременно как возбудимость, так и функцию ткани. Мы имеем различные экспериментальные доводы для того, чтобы сделать такое допущение, но они не были до сих пор достаточно уточнены, чтобы можно было вывести из них количественную теорию, которая не оставляла бы места произволу. Что касается эмпирических формул, способных охватить экспериментальную кривую, то их приходится строить довольно сложными, для того чтобы они являли достаточную точность. Вот почему до настоящего времени остаются при той самой процедуре, которую я указал в 1909 г. в то самое время, когда я предложил термин хронаксия: за хронологическую характеристику каждой данной экспериментальной кривой принимается та длительность, при которой эта кривая проходит через удвоенное значение реобазы. Если быть уверенным в том, что инструментальные условия идентичны с теми, при которых выводится нормальная кривая, то не имеет смысла выводить последнюю путем определения нескольких точек; достаточно определить реобазу и после этого отыскать ту длительность, которая соответствует порогу для удвоенной интенсивности.

Такова упрощенная форма, под которой хронаксия распространилась по физиологическим лабораториям и нервным клиникам.

В этой упрощенной форме, без всяких теоретических усложнений, хронаксия была воспринята довольно легко. Закон Дюбуа-Реймонда, с которым она была несовместима, мало-помалу исчез. Но приложение хронаксии к объяснению деятельности нервной системы привносит с собой закон изохронизма, а против последнего английскими физиологическими школами было выдвинуто препятствие, которое еще не преодолено окончательно.

Вопрос стал следующим образом.

До сих пор мы говорили о мышцах, чтобы представить себе те соотношения, из которых возникло понятие хронаксии. Но когда к мышце прикладывают электрод и ее этим путем раздражают, то это само по себе еще не доказывает, что при этом раздражают первично вещество мышцы. В самом деле, если производить раздражение через посредство нерва, то получается примерно та же хронаксия, и в этом случае она неоспоримо относится к нерву. Но что происходит при так называемом прямом раздражении мышцы? Электрический ток может прежде всего достигнуть нервных волоконец, рассеянных в мышце, и воздействовать на эту последнюю исключительно через их посредство. Этот предмет векового спора Галлеровой раздражимости был разре-

шен только Клодом Бернаром посредством кураре. Когда нервно-мускульный комплекс отравлен кураре таким образом, что нерв обнаруживает невозбудимость, мышца продолжает еще отвечать на раздражение. Следовательно она обладает собственной раздражимостью.

Почти тотчас вслед за этим (1867) Э. фон Брюкке констатировал, что кураризованная мышца, сохраняя примерно неизменную чувствительность по отношению к батарейным токам, т. е. к токам продолжительным, становится значительно менее возбудимой по отношению к индукционным ударам, представляющим собой очень короткие токи. Отсюда Брюкке сделал законный вывод, что кураризованная мышца обнаруживает более медленную возбудимость. Ему казалось очевидным, что эта медленная возбудимость относится к самой мышце, в то время как быстрая возбудимость, проявлявшаяся до кураризации, относилась к нерву. Такое заключение прямо вытекало из двух положений, установленных Клодом Бернаром и в то время не оспаривавшихся: 1) кураре не затрагивает вещества мышцы, 2) его действие сосредоточивается на периферических окончаниях нервов.

Эта теория была универсально принята, и я не помышлял сомневаться в ней ко времени начала наших исследований над хронаксией. Действительно в первых работах 1903 г., применяя дозу кураре, как раз достаточную для того, чтобы парализовать нерв, мы наблюдали, что временной показатель, который нам в то время заменял хронаксию, при этом почти удваивался.

Но по мере усиления доз кураре мы наблюдали возрастание хронаксии тем большее, чем сильнее была дозировка. Следовательно, вопреки классической доктрине, мускульной хронаксии, доступной определению, не существовало, после того как кураре вывело из игры нервные волокна. Это открытие меня смутило. Самые разнообразные опыты приводили нас все более и более к идее, что нерв и мышца в норме обладают одинаковой хронаксией и что кураре действует на мышцу, изменяя ее возбудимость. Здесь было бы слишком долго останавливаться на всех этих опытах; описание их можно найти в 13-й главе моей книги «Возбудимость как функция времени» (Париж, 1926).

Подчеркиваю, что я много лет колебался перед тем, как осмелился высказать столь еретическую мысль, и решился на это только в 1907 г. на Гейдельбергском конгрессе, после того как услышал знаменитого кембриджского физиолога Лэнглея (Langley), который, исходя из ряда совершенно аналогичных предпосылок, утверждал, что кураре действует на вещество мышцы. С того времени я получил различные экспериментальные подтверждения изохронизма, существующего в норме между мышцей и ее нервом. Но на том же конгрессе 1907 г., где мы имели удовольствие констатировать наше согласие с Лэнглеем, молодой физиолог Кейт Люкас (Keith Lucas), также из Кембриджа, докладывал об опытах, в которых, наоборот, выступал гетерохронизм. Эти опыты производились над портняжной мышцей лягушки или жабы, мышцей, хорошо известной в физиологии вследствие установленной Кюне (Kühne) анатомической особенности, заключающейся в том, что на значительной части своего протяжения, почти на трети, она лишена нервных элементов. Мы также думали использовать эту особенность для изучения чисто мускульной возбудимости, однако обнаружили, что эта возбудимость после иссечения мышцы становится неустойчивой и, постепенно уменьшаясь, исчезает спустя короткое время. Без сомнения и Кейт Люкас натолкнулся на такое же затруднение; приписав его высыханию, он пришел к мысли заключить мышцу в систему жидких электродов. Этот прием, казавшийся очень простым, дал ему действительно устойчивую, но сложную картину возбудимости, представляю-

щую вместо одной простой и постоянной кривой, о которой я говорил выше, сложную систему кривых. Одна из них, обозначенная Люкасом через α и отнесенная бесспорно к веществу мышцы, обладала, скажем наперед, более высокой хронаксией, чем другая кривая γ, причисленная к нерву. Это различие явилось подтверждением учению Брюкке, признававшемуся классическим на протяжении 40 лет, и Люкас имел в виду просто дать способ количественной оценки известного факта. В действительности заявленная им большая мускульная хронаксия была только артефактом, обусловленным устройством его электродов, но это выяснилось только гораздо позднее.

Кейт Люкас, случайная гибель которого оплакивалась во время войны, стал моим другом. Я восхищался его блестящими качествами экспериментатора; он со своей стороны удостаивал уважения мою научную работу. Мы никогда не могли объяснить себе, почему наши результаты расходились.

Приписав его результаты, за неимением ничего лучшего, мелким случайным ошибкам, я оставил их в стороне и занялся экспериментальным и теоретическим развитием своей концепции, основанной на изохронизме, в то время как гетерохронизм α, введенный Бэйлисом (Bayliss) в его великолепные «Основы общей физиологии», сделался законом для английских физиологов.

Так обстояло дело до 1930 г., когда, опять-таки в Кембридже, физиолог молодого поколения В. Рэштон (W. A. H. Rushton) взялся избавить мир от проповедуемой мной ереси. И действительно, погружая портняжную мышцу в физиологический раствор целиком, а не частично, как на электродах Люкаса, он получал неоспоримые кривые α. Но вместе с тем он позволил мне понять и объяснить, каким образом эта кривая искусственно образуется, если подводить к мышце раздражающий ток через более или менее значительный объем раствора электролита. Дискуссия была оживленной и длительной, но плодотворной даже по свидетельству учителей моего оппонента; мне кажется, что учение об изохронизме вышло из нее более окрепшим и проясненным. Сам Рэштон частично согласился с моими доводами (4).

Ставка была крупной, так как дело шло о создании совершенно новой теории нервной деятельности. Нервно-мускульный изохронизм не является простым совпадением, которого было бы странно ожидать по отношению к двум органам столь различной структуры. Это — настройка, осуществляемая и поддерживаемая путем взаимодействия, так как, по крайней мере у млекопитающих, как только дегенерировавший нерв перестает контролировать мышцу, последняя возвращается к длинным хронаксиям своего эмбрионального состояния. Такая настройка необходима, чтобы установилось нервное управление над мышцей. Кураризация, иными словами, перерыв связи между возбудимым нервом и возбудимой мышцей, есть не что иное, как разрыв этой настройки. Большое число ядов действует различно на нерв, с одной стороны, на мышцу — с другой; это естественно, так как дело касается двух веществ, двух различных видов протоплазмы. В результате этого хронаксия одного или другого из них повышается или понижается, изохронизм сменяется гетерохронизмом. Всякий раз как гетерохронизм достигает значительной величины, когда отношение хронаксий вместо величины, близкой к единице, становится равным двум или трем, возникает препятствие к воздействию нерва на мышцу. Эффект кураре, спартеина сводится к повышению мускульной хронаксии, стрихнин уменьшает нервную хронаксию, пилокарпин, физостигмин, никотин (в первую фазу) уменьшают мускульную хронаксию. Все эти различные виды гетерохронизма одинаково приводят к выключению нерва.

Кураризация посредством кураре может быть нейтрализована любым из ядов третьей группы, действие которой на мышцу обратно действию кураре. Более того, кураризация третьей группой может быть подавлена стрихнином, и обратно; при этом имеет место не аннулирование воздействия на один из элементов нервно-мускульной связи, но однозначное воздействие на другой элемент, восстанавливающее изохронизм на другом уровне; в результате вновь появляется непрямая возбудимость (5).

Таким образом изохронизм является необходимым условием для передачи возбуждения.

Будучи установлено экспериментально для случая нерв — мышца, условие изохронизма обнаруживает признаки общего принципа. В самом деле, оно может быть выведено теоретически двумя путями.

I. В общих своих чертах это условие является частным случаем общего закона механики, который требует известной хронологической настройки между движущим усилием и подвижностью передвигаемого объекта. Резонанс представляет собой хорошо известный частный случай этого закона. В нашем случае не может быть речи о резонансе в прямом смысле, так как нет периодичности ни в раздражении, ни в процессе возбуждения. Но можно представить себе аналогичное соотношение и между двумя вполне заглушенными процессами, соотношение, которое мой ученик Монье (A. M. Monnier) разобрал с математической и физической стороны под именем парезонанса (parésonnanse, 6).

II. С точки зрения физиологического анализа оно объясняется следующим образом: 1) Продолжительность волны нервного импульса, состоящей из постепенного подъема, переходящего в несколько более замедленный спуск, пропорциональна хронаксии данного нерва; крутизна же подъема обратно пропорциональна ей. 2) Искусственные электрические волны той же формы, полученные с помощью двойного конденсатора, дают минимальный пороговый вольтаж при определенной длительности, обусловленной хронаксией раздражаемого объекта. 3) Нервное возбуждение не поддается заметным колебаниям в интенсивности (закон — «все или ничего»).

Если сюда прибавить весьма правдоподобную гипотезу о том, что электрическое колебание, составляющее нервный импульс, действует на мышцу тем же путем, как наши экспериментальные электрические волны, то три приведенных выше факта позволяют заключить о необходимости, если не самого изохронизма, то по крайней мере известного согласования между хронаксией нерва, определяющей собой длительность и крутизну волны возбуждения, и, с другой стороны, хронаксией мышцы, определяющей собой ту длительность, для которой эфективная интенсивность имеет минимальное значение.

По этим теоретическим соображениям условие изохронизма не ограничивается случаем нерв—мышца. Заранее можно сказать, что оно применимо и к случаю перехода возбуждения с нейрона на нейрон, иными словами, к деятельности нервных центров.

Я дал первую формулировку этой теории в 1907 г. и развил ее в 1910 г. (7). В это время она удостоилась внимания Анри Пуанкаре (Henri Poincaré). Она также в совершенстве отвечала одному постулату, высказанному Шеррингтоном (Sherrington), общепризнанному мастеру физиологии рефлексов.

Простое движение лягушки — отдергивание лапки посредством сгибания при ущемлении пальца — уже требует координации. Если бы

антагонисты сокращались одновременно, вместо движения наступила бы ригидная неподвижность, как при стрихнинной судороге. Следовательно распространение рефлекса связано с систематическим выбором между соседними мышцами. «Я никогда не видел», пишет Шеррингтон (8), «чтобы усиление раздражения кожи подошвы могло вызвать, так сказать, разлитие рефлекторного действия сгибателей на разгибатели». И однако, прибавляет он на основании собственных исследований, чувствительные нервные волокна даже от малейшего участка кожи рассеиваются между несколькими корешковыми пучками, даже в составе двух или трех смежных корешков, и таким образом, войдя в спинной мозг, встречаются с громадным числом двигательных волокон, принадлежащих как к разгибателям, так и к сгибателям. Как же объяснить, что эти чувствительные волокна, передавая раздражение сгибателям, отбирают их среди двигательных нейронов других мышц, именно — разгибателей? Было доказано, что пространственные связи, до того единственно привлекавшиеся для объяснения нервной деятельности, являются мало состоятельными. Надо было обратиться к другому типу соотношений, именно тому, который выдвигается теорией хронаксии.

Нервная система не устроена по принципу электрических звонков или электрического телеграфа; она действует по принципу беспроволочного телеграфа и радиовещательных связей. Среди многочисленных путей анатомически переплетающихся между собою нейронов нервный импульс может встретить хронологически соразмерные или несоразмерные, в зависимости от чего он может или не может продвигаться в том или ином направлении. Несколькими годами позднее Бургиньон (Bourguignon, 9), систематически проследив без всякой предвзятой идеи хронаксии человеческих мышц, установил следующее правило: в каждом элементе органа различные мышцы, осуществляющие движение у сочленения в одном направлении, обладают практически одинаковой хронаксией; антагонистические мышцы обладают по сравнению с ними или почти вдвое большей или вдвое меньшей хронаксией.

Эти величины отношений между хронаксиями, 2 или ½, являются как раз теми, при которых мы обнаруживали временное размыкание при различных кураризациях, когда нервный импульс, созвучный с одним звеном цепи, не созвучен с другим.

Правило Бургиньона подтвердилось на разнообразных животных. Его общность уже указывает на его значение. Более того, патологические или экспериментальные изменения отношений между хронаксиями, в частности выравнивание последних, очень часто сопровождаются расстройствами координации (10).

Так называемые мускульные хронаксии Бургиньона по существу являются нервными хронаксиями, как это было уже доказано им самим. Наши собственные опыты и опыты наших сотрудников над животными были проведены непосредственно на двигательных нервах. Следовательно правило Бургиньона относится к двигательным нейронам. Так как хронаксия является свойством протоплазмы, то она должна в центральной части этих нейронов быть той же, что и на периферии, где она подвергалась измерению. Тем самым создаются в мозгу на основе хронаксии условия для отбора, отвечающие постулату Шеррингтона.

Но рефлексы могут организовываться как в одном направлении, так и в другом; они могут проявляться одинаково хорошо как в разгибании, так и в сгибании. Я всегда исповедывал, что этот изменчивый выбор составляет существенную функцию нервной системы. Начиная с первого своего наброска хронаксиметрической теории нервной дея-

тельности (1907), я подчеркнуто допускал возможность того, что я потом назвал «переводной стрелкой» (aiguillage); я не вижу места для такой возможности в чисто геометрических концепциях на нервные пути. Но если один нейрон может изменять хронаксию другого, то последний, первоначально будучи настроен для восприятия такого импульса, становится рефрактерным по отношению к нему, и обратно.

Эта точка зрения долгое время оставалась чисто умозрительной, развитие ее было отложено ради других исследований с изолированными нервами, где не было случая с ней соприкоснуться. Но в 1928 г., основываясь на впервые установленных г-жей Лапик (M-me Lapicque, 1923) изменениях хронаксии седалищного нерва при отделении его от центров (точнее — от центров основания головного мозга), мы признали, что правило Бургиньона о хронаксиметрической дифференциации антагонистических нервов обусловливается не строением этих нервов, но эфектом их субординации по отношению к центрам (11).

Эта субординационная хронаксия, обнаруженная также у беспозвоночных — молюсков и ракообразных, вызвала появление во Франции и других странах многочисленных работ, рассмотрение которых заняло бы целую книгу (12). Я могу здесь только перечислить некоторые из добытых фактов. Имеется центр, специально посвященный управлению хронаксиями; он расположен не в таламусе, как предположительно указывалось сначала, но в среднем мозгу; вероятно это красное ядро. — Эта функция удерживается после удаления полушарий. — Она отсутствует в спинном мозгу, свеже отделенном от головного, но содержится там в скрытом виде и может быть проявлена с помощью различных фармакологических средств, в особенности стрихнина и кофеина. — Наркотики — алкоголь, морфий — вызывают в ней существенные изменения, в результате которых может наступить или выравнивание хронаксий или извращение их отношения. — Подобные изменения могут быть вызваны также различными раздражениями на периферии, что указывает также на наличие рефлекторного регулирования субординации.

В этом последнем обстоятельстве вероятно кроется причина отрицательных результатов, о которых сообщили некоторые авторы. У лягушки процедура фиксации животного в особенности может оказать вредное влияние на эфект; также слишком частые повторные определения хронаксии на смешанном нерве неизменно приносят вредные центростремительные возбуждения.

Одна из лабораторий Гарвардской медицинской школы в разгаре движения против хронаксии, проникшего в Северную Америку под влиянием Кембриджа, отвергла формально существование субординации; судя по их протоколам, авторы работали в условиях, когда они не могли ее обнаружить.

Вопрос находится в полном развитии, отрицания не смогут устоять перед множеством и тождественностью положительных результатов.

Нам даже известен физико-химический механизм, посредством которого осуществляется эфект уменьшения хронаксии, который является наиболее частой формой субординации у позвоночных: это — повышение естественного положительного электрического заряда (Monnier et Jesper, 13).

Один из последних полученных результатов открывает новый путь исследованию в крупнейшей области, которой мы обязаны гению Павлова, — в условных рефлексах. Собака, приученная поднимать лапу через 3 секунды после электрического звонка, обнаруживает в течение времени ожидания систематические изменения различных хронаксий

как в этой конечности, так и в других (14). Этим мы объединяем нервный механизм внимания и область психофизиологии. Я пользуюсь случаем, чтобы сказать, что психологи в общем оказали хороший прием теории хронаксии нервной системы.

Остается рассказать еще об одном перевороте, который недавно внедрился в круг идей о нервной деятельности. Я имею в виду вовлечение в игру химических переносчиков. Но это образует отдельную проблему, которая без сомнения будет рассмотрена одним из специалистов. Все, что хотелось бы сказать по этому поводу, заключается в следующем. В области вегетативных нервов учение об этих переносчиках полностью согласуется с установленными мной для этих нервов законами суммации, которые здесь замещают закон изохронизма. Что же касается нервов внешней жизни, то, если бы было верно, что они также действуют через химических посредников, тогда нужно было бы, чтобы этот механизм совмещался с фактами изохронизма (которые являются фактами, установленными в эксперименте). Приверженец этой теории Дэл (Dalé) приготовился, так сказать, к перемирию, после того как он допустил возможность внезапного появления и столь же внезапного исчезновения активного вещества.

Я со своей стороны готов допустить это расширение химических механизмов на нервы внешних связей, хотя только что выполненные в моей лаборатории опыты Крюта (Kruta, 15) как будто противоречат этому.

Электрический механизм, который был мной положен в основу моих рассуждений, преследующих теоретическое объяснение изохронизма, остается попрежнему наиболее логичной концепцией.

Перевод И. Л. Кана

ЛИТЕРАТУРА

1. Archives de Physiologie de Brown-Sequard, *24*, 50. — 2. Trans. of the physiol. Inst. Leningrad St. Univ., *14*. 188, 1934. — 3. Более подробно о соотношении между лабильностью Введенского и хронаксие см. мою статью в юбилейном сборнике [redacted] — 4. Biological Reviews, 1935, *10*, 1. Сводку моих новых доказательств см. в моей последней статье в Journ. of Physiology, 1934, *81*, 113 — 5. О деталях и обоснованиях этой хронологической теории кураризации см. гл XII в „Excitabilité en fonction du temps", также в цитированной выше статье в Journ of Physiol — 6. Essai d'interpretation physique de l'excit électrique, 8°, Herrman, Paris, 1934. — 7. C R. Soc. de Biolog'e, 1907, *63*, 787. — Revue gén des Sciences 1910, 19 Fevrier. — 8. The integrative action of the nervous system. London, 1908. p 89 — 9. La chronaxie chez l homme. Paris, 1923. — 10. По этому вопросу в частности см. недавно выполненые в моей лаборатории работы Bonvallet и Budeanue, Soc. de Biol, 1932, *109*, а также диссертации обоих авторов (Fac. des Sciences de Paris в 1933 и 1935 гг. — 11. . . R. Soc de Biol. — 12. Такая книга готовится к печати. — 13. C R. Soc. de Biol, 1932, *110*, 549. — 14. Drabovitch et les Chauchard, C. R Acad. des Sc., Paris, 7 Mai 1934; C. R Soc. de Biol., 1934, *116* 950. — 15. C. R. Soc. de Biol., 1935.

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9 — 17.VIII.1935

ПРОБЛЕМЫ ХИМИЧЕСКОЙ ЭМБРИОЛОГИИ

Джозеф Нидхэм

Доцент биохимии, Кэмбриджский университет, Англия

1. ВВЕДЕНИЕ

Изучение эмбриологии весьма важно для биохимика. Если в некоторых областях физиологического исследования можно иногда абстрагироваться от основных морфологических данных животного организма, то в эмбриологии так поступать нельзя, так как форма или морфологический тип представляют в этой области основную изучаемую и изменяющуюся величину.

В процессе развития, когда комплекс морфологии и физиологии взрослого организма возникает из сравнительно простой структуры оплодотворенной яйцеклетки, возможно различить три основных фактора: рост, дифференцировку и детерминацию.

Рост может рассматриваться как увеличение массы протоплазмы зародыша за счет сырых материалов развития. Эти сырые материалы могут быть накоплены в самом дробящемся яйце, как например в яйце морского ежа; они могут существовать в виде дополнительных структур, как например желток и белок куриного яйца; или же они могут переходить к зародышу непосредственно из материнского организма, как в случае живородящих млекопитающих. Они могут происходить даже из окружающей среды, как это часто случается с яйцами морских животных, куда неорганические вещества проникают из морской воды.

Дифференцировка может быть определена как нарастание видимой и невидимой сложности и организации. По мере того как зародыш развивается, возрастает степень его неоднородности как морфологической (органогенез), так и микроскопической (гистогенез). Возникновение новых органов, новых тканей, новых типов клеток, новых химических механизмов, новых энзиматических систем, новых форм эндокринной регуляции, одним словом, новых отношений всех частей, является дифференцировкой.

Но кроме роста и дифференцировки существует еще другой фактор, не менее важный, чем эти два, хотя и невидимый до выявления его сравнительно сложными опытами — это детерминация. Предполагалось, что каждая часть исходного яйца соответствует некоторой части развившегося зародыша в том смысле, что развитие всех таких частей определяется заранее и это развитие состоит в развертывании их подобно тому, как развертывается бутон цветка. Однако мы знаем, что во многих яйцах подобной мозаичности не существует и что материал очень молодого зародыша высоко «пластичен» или «индифферентен». Развитие его можно радикально изменить, подвергнув его действию различных ненормальных внешних условий. Мы также знаем,

что в известные моменты развития протекают процессы, определяющие развитие отдельных частей зародыша, после чего судьба последних не может быть существенно изменена. Эти процессы, известные иногда как «феномен организаторов», дают основу понятию детерминации.

Наряду с этими тремя основными факторами мы должны помнить, что в это время продолжается и о б м е н — сумма химических изменений. Каждая клетка, отделившись от предшествующей, выявляет свой собственный обмен, характеризующийся своим пространственным расположением в системе организма и моментом развития, в который он возникает. И все же мы знаем относительно мало о том, какими именно способами обмен увязывается с тремя другими основными факторами, но несомненно, что эти взаимоотношения имеют огромное значение для нашего понимания эмбриологии животных.

Можно было бы дать много различных иллюстраций из тех работ, которые были посвящены исследованию этих проблем. Их можно найти например в статьях по химической эмбриологии в первых четырех томах Annual Review of Biochemistry. Но здесь я предполагаю лишь обсудить вопрос химического относительного роста (гетерогонии) как пример р о с т а; затем коснуться некоторых новых работ по азотистому обмену зародыша как пример д и ф е р е н ц и р о в к и и наконец дать обзор развития наших знаний в области феномена организаторов как пример д е т е р м и н а ц и и.

2. ХИМИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГОНИЯ

Рассматривая рост зародыша, мы обыкновенно представляем себе тело или его главные части (например конечности) как целое. Но можно брать каждую часть, даже самую маленькую, и изучать отношения между этой частью и целым во всех стадиях развития. Здесь всегда будут обнаруживаться изменения относительного объема, т. е. часть будет расти более медленно или более скоро, чем все тело.

В 1924 г. Гёксли впервые рассмотрел зависимость роста частей животного организма, когда части увеличиваются или уменьшаются в относительном объеме. Уравнение:

$$\log y = \log b + k \log x$$

выражает этот процесс, где y есть объем части, x — объем целого, а b и k — константы. (Первая выражает часть, которую представляет собой y, когда x рассматривается как целое; вторая дает отношение степени роста части к степени роста целого). Таким образом на двойной логарифмической решотке получаются прямые линии, наклон которых определяется константой k, а абсолютное положение относительно величин оси — константой b. Со времени первой статьи Гёксли эта простая зависимость была достаточно проверена для морфологических величин на большом количестве животных позвоночных и беспозвоночных, как это описано в его последней книге (2).

Весьма вероятно, что эти положения приобретут такую же ценность для биохимиков, какую они имеют для анатомов и зоологов. Недавно я предпринял изучение химической гетерогонии развивающихся зародышей и расширил его, включив туда ряд данных, охватывающих весь жизненный цикл у некоторых форм (3, 4). Для развития зародыша, например цыпленка, нанесение химической частности по отношению к общей величине (например небелкового азота по отношению к сухому и живому весу) на двойной логарифмической решотке дает почти без исключения прямую линию. Во многих случаях данные должны быть

представлены двумя или даже тремя прямыми линиями, так как периоды положительной или отрицательной гетерогонии сменяются периодами изогении или наоборот. Однако нельзя особенно подчеркивать эти критические точки, так как более тщательный статистический анализ или наличие более точных данных может доказать, что они представляют собой артефакты.

Гораздо важнее то, что во многих случаях наклон прямой линии для данного вещества или группы веществ идентичен или весьма схож у резко различных организмов. На рис. 1 представлено на двойной логарифмической решетке общее количество золы по отношению к сухому весу для зародышей цыпленка, головоногих и некоторых акуловых рыб. Несмотря на большую разницу в абсолютном весе и времени гетерогония одна и та же (K = 0,89 для цыпленка, 0,86 для каракатицы и 0,91 для акуловых рыб). Рис. 2 таким же путем показывает количество жира зародыша цыпленка, личинки мучного червя и крысы после рождения. Гетерогония и здесь такая же (K = 1,06 для цыпленка, 1,07 для мучного червя, 1,09 для крысы).

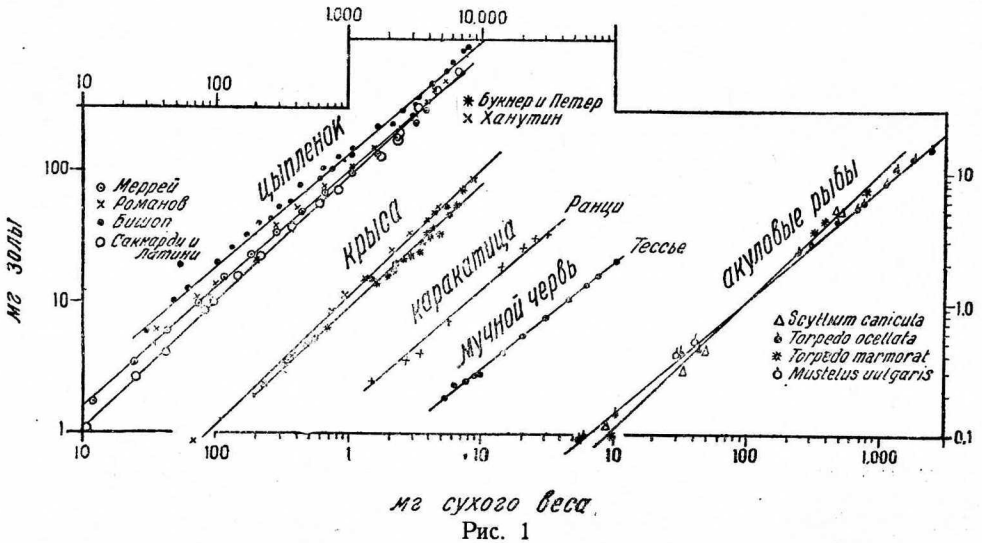


Рис. 1

Сходство химического развития различных животных проявляется в других многочисленных примерах: 1) содержание воды в млекопитающих, пресмыкающихся, птицах, амфибиях, рыбах, головоногих и членистоногих в течение жизненного цикла; 2) содержание нуклеина у цыпленка и млекопитающих; 3) сухие вещества мозга различных млекопитающих; 4) протеины, фосфатиды, цереброзиды, сульфатиды, холестерин и экстракты мозга крысы и человека; 5) кальций у цыпленка и млекопитающих. Данные, на которых базируются эти примеры, могут быть найдены в вышеупомянутых статьях.

При гетерогоническом нанесении химических величин мы выигрываем время. Сравнивая гетерогонические линии тех же составных частей различных организмов, мы абстрагируемся от: а) морфологической формы, б) факторов питания, в) абсолютного значения величин, г) от времени, потребного на развитие, показанное на линии. Мы оставили лишь систему отношений или соотношений, которая может быть одинаковой у всех животных и которая определенно одинакова у многих из них, одним словом, основной химический план роста животных. Как д'Арси Томпсон (5) мог превращать определенную морфологическую конфигурацию в другую путем последовательной деформа-

ции декартовых координат, так и основной химический план может рассматриваться как подверженный изменениям во времени. Вероятно, что главные процессы старения происходят у всех животных, невзирая на их формы и величины, согласно определенному плану, который мы можем узнать в химической конституции организма на каждой данной стадии его жизненного пути.

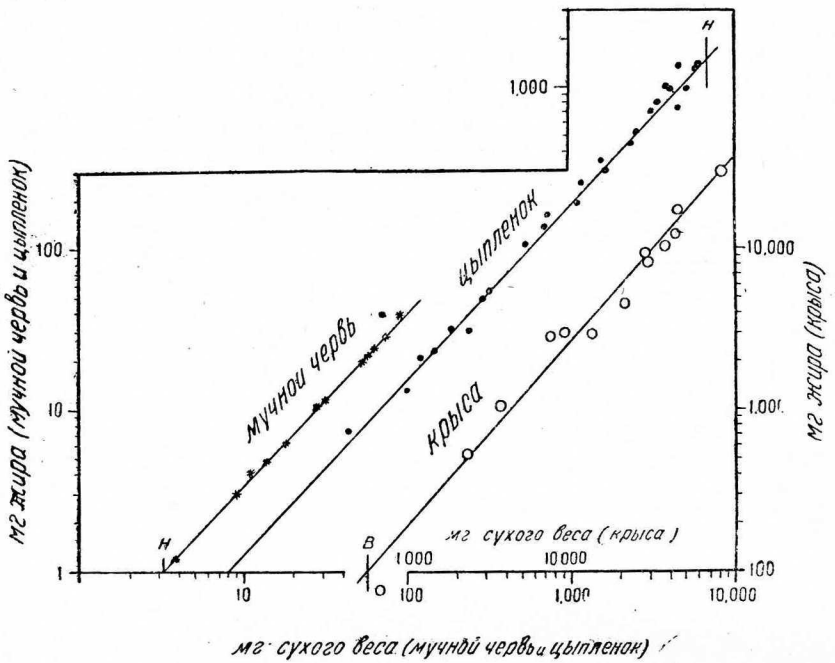


Рис. 2

3. АЗОТИСТЫЙ ОБМЕН ЗАРОДЫША

Много труда было положено на исследование азотистого обмена развивающегося зародыша цыпленка. Хотя птица обращает ненужный азот при разложении химических соединений в мочевую кислоту, а не в мочевину, тем не менее давно известно, что при развитии зародыша цыпленка образуется незначительное количество мочевины, главным образом в течение первой недели инкубации. Это явление требует внимательного изучения, так как амиак также образуется зародышем цыпленка и притом в еще более ранний срок, и очень интересна возможность сопоставления этих явлений с классической теорией рекапитуляций.

Рассмотрение сродства вышеупомянутых продуктов экскреции было проделано в последнее время Нидхэмом, Браше и Брауном (6). Прежде всего нужно было выяснить происхождение мочевины зародыша цыпленка, что и было сделано главным образом с помощью манометрической техники. Оказалось, что ранний зародыш цыпленка (4 дня инкубации) не способен образовывать мочевину ни непосредственно из амиака ни через орнитиновый цикл Кребса и Гензелейта (7). Мочевина не образуется и из мочевой кислоты. Здесь не применим уриказо-аллонтоиназо-аллонтоиказный механизм, подобный описанному Странским (8). С другой стороны, оказалось, что при введении зародышу аргинина образовывалось много мочевины и были получены данные, что нормальное выделение мочевины развивающегося зародыша цыпленка происходит целиком из системы аргинина-аргиназы. Таким обра-

зом имеется сходство между зародышем цыпленка и некоторыми опухолями млекопитающих, так как ни тот ни другие не могут образовывать мочевину путем орнитинового цикла, но оба могут производить ее из аргинина.

Что касается теории рекапитуляций, то образование мочевины зародышем цыпленка не может быть приравнено к образованию мочевины путем орнитинового цикла у рыб и амфибий. С другой стороны, оно походит на образование мочевины из одного аргинина, которое было найдено у большинства моллюсков (Болдуин и Нидхэм, 9).

Однако возможно, что аргиназа имеет другое значение кроме роли, которую она играет в образовании мочевины. Таково мнение Эдльбахера (10), который наряду с другими опытами наблюдал значительно большую концентрацию энизма у молодых животных, чем у старых, а также в быстро растущих опухолях. В целях исследования деятельности аргиназы зародыша цыпленка в различных возрастах были произведены сравнительные определения и оказалось, как это видно из рис. 3, что кривая активности круто падает от начала развития до

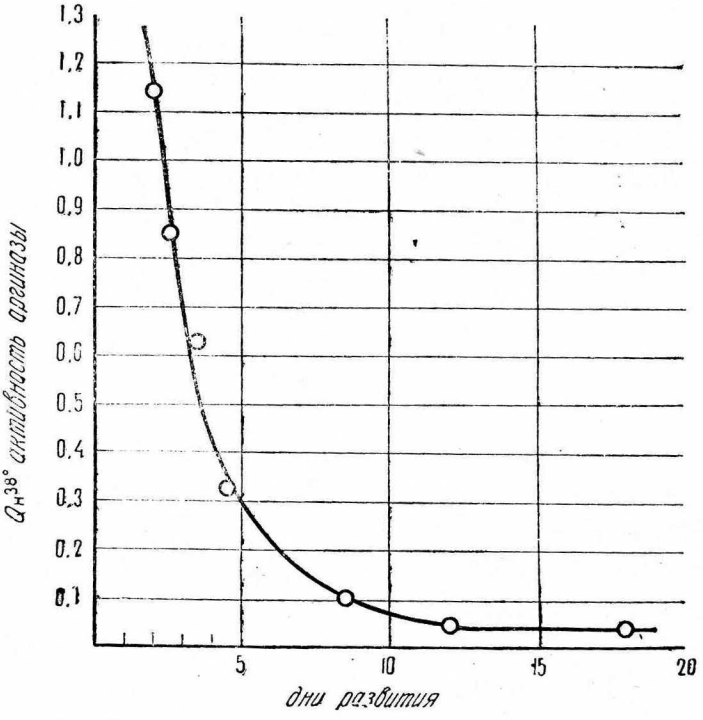


Рис. 3. Активность аргиназы в течение развития зародыша цыпленка

конца. Общее уменьшение получается около 200 раз. Эдльбахер предполагает, что аргиназа связана с образованием аргинина для нуклеопротеинов (протаминов) ядер. В ранних стадиях развития, когда наиболее велика интенсивность роста, наиболее велик и синтез нуклеина. Мы также знаем, что протамины содержат больше аргинина, чем другие аминокислоты. Пока еще не доказано, что аргиназа может оказывать синтетическое действие. Следовательно нам трудно оценить высокое значение активности аргиназы на ранних стадиях развития.

Происхождение мочевой кислоты как у взрослой птицы, так и у зародыша пока еще непонятно. Итальянская школа (Клементи и его сотрудники, 11) ясно доказала, что мочевина не является при этом про-

межуточным соединением. Это было также доказано для случая зародыша. Следовательно мочевина, образовавшаяся в самом яйце, накапливается до момента вылупления и затем исчезает.

В связи с другим продуктом деятельности аргинина, а именно орнитином, особенно интересна способность зародыша цыпленка образовывать орнитуровую кислоту путем связи орнитина с бензойной кислотой, как у взрослой птицы, что было исследовано Такахаши (12). До 9-го дня развития при введении бензойной кислоты в яйцо орнитуровая кислота не образовывалась, но к 14-му дню она несомненно вырабатывалась. Способность связывать бензойную кислоту и орнитин повидимому не всегда имеется у зародыша и, как кажется, возникает гораздо позднее, чем способность образовывать орнитин из аргинина через систему аргиназы.

Эти факты (суммированные на рис. 4) достаточны, чтобы показать, какие попытки производились для выяснения диференцировки обмена.

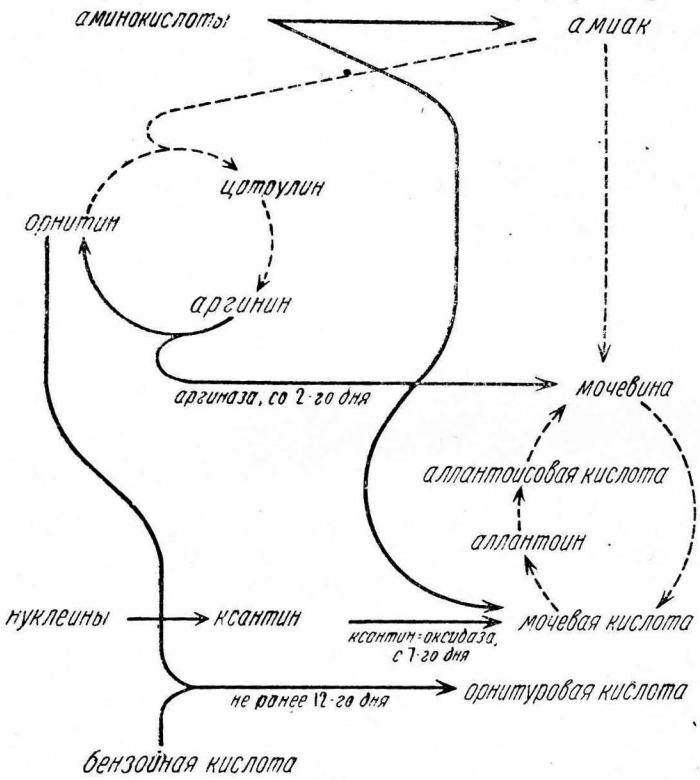


Рис. 4. Диаграмма, показывающая отношения процессов азотного обмена в зародыше цыпленка. Пунктиром обозначены превращения, которые зародыш не в состоянии проделать

Нет сомнений, что аппарат обмена претерпевает прогрессивную диференцировку столь же сложную, как и диференцировка морфологических и гистологических структур.

4. ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФЕНОМЕНЕ ОРГАНИЗАТОРОВ

Теперь мы должны приступить к рассмотрению мало выясненного процесса детерминации, о котором упоминалось в начале этой статьи. Наряду с координированным ростом морфологических частей и различных химических единиц, наряду с прогрессивной диференцировкой процессов обмена постепенно определяется окончательная судьба ча

стей. Их судьба может определяться в результате некоторого подобия «излучения» действия некоторых центров (организационные центры) в развивающемся яйце. Поворотным пунктом в истории эмбриологии была весна 1924 г., когда Ганс Шпеман и Гильда Мангольд получили первую индукцию организатором яйца амфибий (13). Верхняя губа бластопора зародыша Triton cristatus была транплантирована в индиферентную эктодерму зародыша Tr. taeniatus на той же стадии развития, т. е. на ранней гаструле. Здесь она вела себя не так, как ведет себя презумптивная нервная пластинка или эпидермис, но, наоборот, самостоятельно развивалась в новом окружении и вызывала образование новой эмбриональной оси. Т. о. возникли два зародыша в яйце, где нормально образуется только один, т. к. индуцированные структуры включают нервную трубку, хорду, слуховые пузырьки, мезобластические сомиты и вольфовы протоки. Типичный пример изображен на рис. 5. Шпеман, дедуцировавший еще раньше существование центра в верхней губе бластопора, «излучающего» детерминирующее влияние на остальное яйцо, назвал его «организационным центром».

Для этого основного открытия были необходимы два предварительных усовершенствования; во-первых, определение судьбы каждой части яйца амфибии в нормальном развитии (Фогт) и, во-вторых, техника трансплантации (Шпеман). Этим путем была найдена плодотворная возможность изменения обычного поведения частей зародыша при помещении в другие условия. Как мы это видели выше, есть два основных типа поведения частей при их пересадке: развитие кусочка или объединяется с развитием его нового окружения или нет. Индукция организатором представляет собой крайний случай этой альтернативы, так как трансплантируемый кусочек не только развился согласно своему проспективному значению, но и оказал определяющее действие на клетки в пределах сферы своего влияния. Скоро было признано, что феномены организатора не ограничиваются амфибиями; подобные же случаи были найдены для иглокожих (Герстадиус), насекомых (Зейдель), птиц и млекопитающих (Уоддингтон).

С самого начала было признано, что сущность влияния организатора представляет проблему, разрешение которой может резко изменить наше представление о процессах развития. Это разрешение дало бы нам раскрытие сущности относительного фактора в развитии. Обсуждались разные возможности приравнять организующую область к доминантному концу чайльдовского градиента, «высокая интенсивность обмена» которого будет оказывать организующее действие. К сожалению эта фраза всегда имела оттенок мистического символизма и хотя имеется некоторое доказательство того, что градиенты взрослого организма могут быть дыхательными, для зародыша таких доказательств имеется очень мало. Более того, так как обмен веществ является почти синонимом жизни, объяснение с этой точки зрения не поведет нас слишком далеко. Кроме того на яйце амфибий могут быть показаны электрические явления, разность потенциалов и т. д. Однако их истолкование настолько трудно, что они едва ли могут быть привлечены для объяснения явления организатора. Еще более неудовлетворителен, если не вполне романтичен, призыв к митогенетическим лучам. Простейшим объяснением было бы то, что индукция обусловливается определенным химическим веществом, действующим почти внутрисекреторно на способную реагировать эктодерму. Эта возможность требовала непосредственной проверки.

Первые важные данные содержались в статье Шпемана 1931 г. (14); было показано, что организационный центр продолжает индуцировать и после разрушения его клеток. Кусочки ткани, обладающие способ-

ностью к индукции, были раздавлены между стеклянными пластинками, и все же при пересадке такой деструктированный материал смог организовать почти все составные морфологические части вторичного эмбрионального зачатка. В том же году Маркс (15) показал, что индукционная способность нацело сохранялась в клетках верхней губы бластопора, подвергнутой полной наркотизации. Подобные опыты настойчиво указывали на химическую природу организатора.

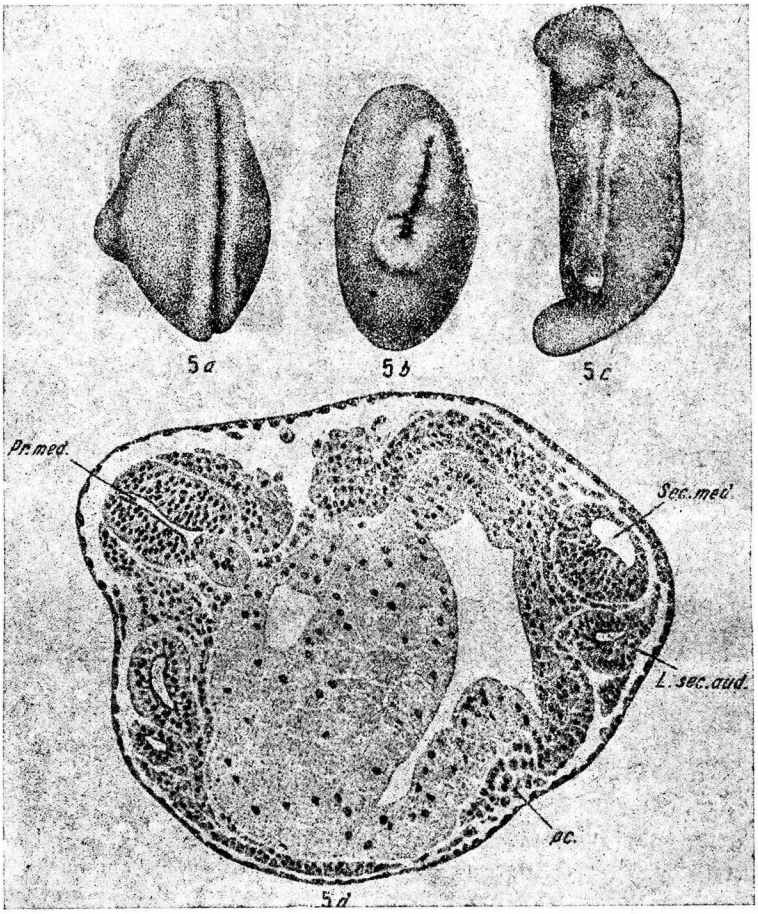


Рис. 5. Действие кусков организатора из зародыша Triton cristatus на Tr. taeniatus; индукция вторичного мозгового зачатка. 5*a* — нейрула Tr. taeniatus, вид со спины; нормальная нервная пластинка образовалась по всей длине зародыша; слева виден зачаток вторичной нервной пластинки с ее правого бока (приблизительно спустя 44 часа после имплантации организатора в левый бок зародыша Tr. taeniatus). 5*b*—вид того же зародыша сбоку: вторичный зачаток виден сверху. 5*c*—вид того же зародыша сбоку, 5 дней после операции. Вторичный эмбриональный зачаток виден сверху, видны его хвостовая почка, нервная трубка, сомиты и слуховые пузырьки. 5*d*—поперечный срез через зародыш, изображенный на рис. 5*c* на уровне первичной предпочки. вверху слева видны первичные осевые органы, вверху справа—вторичные; Pr. med. – первичная мозговая трубка; Sec. med.–вторичная мозговая трубка; L. sec. aud. — левый вторичный слуховой пузырек; pc—перикардий (по Шпеману и Г. Мангольд)

В следующем году четверо ученых одновременно (Бауцман, Шпеман, Гольтфретер и Отто Мангольд) доказали, что организатор термостабилен, так как может подвергаться варке, не теряя активности. Это

окончательно исключило возможность того, что организатор включает действие энзимов. Устойчивость организатора была показана и у цыпленка Уоддингтоном (17). Но особенно важным было замечательное открытие Гольтфретера (18), что части зародыша, которые в живом состоянии не обладают индукционной способностью, приобретают ее, если они были сварены или если их белки были денатурированы путем помещения ткани в алгоколь, ацетон и т. д. Так, энтодерма ранней гаструлы индуцирует только после смерти.

В позапрошлом году (1933) были проделаны первые опыты по определению активности чистого бесклеточного экстракта области организатора. В Далеме (Берлин) было найдено, что организующая активность может проявляться попрежнему и после того как остатки раздавленных клеток были удалены из экстракта путем центрифугирования (Нидхэм, Уоддингтон и Нидхэм, 19). Область организатора растиралась с безводным сернокислым натрием, который поглощал из нее всю воду, и затем экстрагировалась органическими растворителями, как эфир и петролейный эфир. Опять-таки активным оказался экстракт. Этот факт точно показывает, что организующий гормон, как мы с полным правом можем его назвать, является жиром, липоидом или стерином, почему и растворим в органических растворителях. Весной 1933 г. были проделаны и другие работы. Во Фрейбурге Шпеман, Фишер и Вемейер (20) также обнаружили наличие организатора в бесклеточном экстракте. Гольтфретер в Далеме в большой серии опытов (21) показал наличие организующего гормона не только для большей части тканей взрослого тритона, но также для всего животного царства — от дафнии до человека. Это было решающей демонстрацией полного отсутствия видовой специфичности организатора. В свете этой работы Гольтфретера такие факты, как индукция первичной полоской цыпленка в зародыше тритона (Хатт в Париже) или индукция раком человека (Вурдеман в Амстердаме), отнюдь не были удивительны, как это было бы без нее. Можно только заключить, что организатор представляет собой одно или несколько химических веществ, представленных во всем животном мире. Замечательно, что в тех случаях, когда нужно убить клетки, чтобы выявить наличие организатора, присутствие его было бы вредно для нормального развития. В неиндуцирующих частях нормального яйца организатор замаскирован или каким-то образом инактивирован.

В течение того же плодотворного года Фишер и Вемейер (22) сообщили, что они получали индукции в зародышах тритона при имплантации гликогена. Этот факт был бы несоединим с открытием растворимости организатора в эфирах, если бы гликоген был чистым: но в 1934 г. было показано, что гликоген, приготовленный обычным способом, загрязнен примесью организатора в высокоактивной форме (Уоддингтон, Нидхэм, Новинский и Лемберг, 23). Тогда же была достигнута и следующая ступень исследования — было найдено, что активное вещество содержится в неомыляемой фракции.

Это дало возможность направить исследование вопроса в русло той ветви биохимии, развитие которой за последние годы обогнало развитие всех прочих отраслей этой науки. Я имею в виду биохимию стеринов. Ранние исследования Виланда и Виндауса дали массу фактического материала по химическим сродствам холестеринов и родственных им веществ, но только после блестящего предложения новой основной формулы Розенгеймом и Кингом предмет превратился в логическое и последовательное целое. К этому времени стало ясно, что стериноподобная структура присуща ряду групп соединений исключительной биологической значимости: а) половому гормону (Доддс,

Мэрриан и т. д.), б) вызывающим рак углеводородам, как естественно находящимся в дегте, так и синтетическим (Кеннауэй, Кук и т. д.), в) витамину D, облученному эргостерину (Бурдийон, Келлоу и т. д.), г) аглюконам физиологически активных сердечных глюкозидов (Якобс и Эльдерфильд). В настоящее время необходимо однако обращаться с этими фактами с большой осторожностью и не слишком свободно спекулировать этой увлекательной гипотезой, делая например выводы о том, что рак может быть заболеванием обмена, именно нарушением обмена стеринов. Помимо этого замечательным совпадением является тот факт, что организатор амфибий появляется в неомыляемой фракции эфирного экстракта органов взрослых животных, как например печень тритона. Для дальнейшего определения его природы были проделаны осаждения дигитанином, результаты которых оказались положительными (Уоддингтон, Нидхэм, Новинский и Лемберг, 23). Это еще не доказывает, что организатор представляет собой стерин, но адсорбция нестериновых веществ при осаждении дигитанином мало вероятна. Еще более интересные результаты были получены в работе Уоддингтона и Д. Нидхэм, которые, имплантировав в гаструлу тритона некоторые синтетические углеводороды, приготовленные Куком, получили индукцию хорошо развитых нервных трубок (24).

Эти факты, а также ряд других, излагаемых ниже, приводят нас к мысли, особенно резко подчеркнутой Доддсом (25), о необходимости пересмотра наших представлений о специфичности гормонов. Тогда как в классической концепции особенностью действия гормонов, таких как адреналин или тироксин, была их специфичность, теперь мы знаем, что во многих случаях возможно широкое изменение молекулярной структуры вещества без заметного изменения его биологической активности. «Теперь,—пишет Додс,—мы удостоверились не только в отсутствии специфичности гормонов, но также и в том, что простые вещества известного уже строения могут иметь по крайней мере два совершенно отличных действия, вызывая такие различные процессы, как течка и возникновение рака». Это иллюстрируется рис. 6. Стерины и желчные кислоты, классические вещества, ряд которых известен уже много лет, занимают центральную зону в левой стороне диаграммы. Выше, витамин D (кальциферы или облученный эргостерин) занимает особый класс, но все же стоит не вполне обособленно, так как β-холевая кислота, как допускают, может в известной степени предохранять от рахита. Здесь существует таким образом переход между двумя зонами. Эстрогенная зона (вещества, вызывающие течку), представленная естественным эстроном (женским половым гормоном), перекрывается по крайней мере по двум направлениям, во-первых, стеролами, так как неоэргостерол обладает эстрогенной активностью, и, во-вторых, карциногенными углеводородами, поскольку 1-, 2-бензопирин и 5-, 6-циклопентено-1, 2-бензантрацен также обладают ею. Карциногенная область представлена типичным углеводородом 1, 2, 5, 6-дибензантраценом и двумя интересными веществами: дегидронорхолином и метилхолантреном, которые могут легко образовываться в организме из стеринов после незначительных превращений. Теперь в эту схему входит организатор, представляющий такой интерес для эмбриологов. Каким бы ни было естественно распространенное вещество, известно, что его действие может быть имитировано двумя углеводородами, которые являются также эстрогенными, именно 1-диметилфенантреном и 9, 10-диалкилдигидроксибензантраценом. Таким образом зона организатора перекрывается эстрогенной зоной и это само по себе служит очень веским аргументом в пользу того, что естественный организатор обладает стериноподобным строением.

Было бы слишком смело рассчитывать, чтобы большинство этих связей между всеми зонами существовало также в природе. Однако некоторые опыты Витши (26) наводят на мысль, что нечто в этом роде осуществляется в яйцах амфибий, подвергаемых оплодотворению с запозданием на разные сроки. Те, у которых запоздание было незначительно, оказались ненормальными в механизме определения пола и давали ненормальные отношения полов. Те, которые задерживались несколько дольше, давали много уродов с удвоениями, показавших нарушение нормального процесса образования или распределения организатора. Те же, у которых запоздание было наибольшим, развивались в тератомоподобные разрастания, злокачественная природа которых была показана путем трансплантации на старших личинок, у которых возникали метастазы. Вполне допустимо, что все эти данные объясняются прогрессирующим нарушением нормального хода стеринового обмена в этих поздно оплодотворенных яйцах.

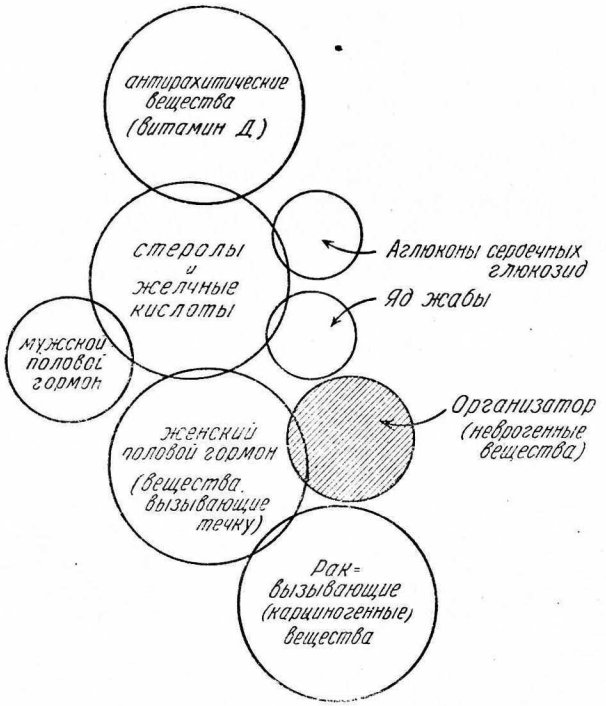


Рис. 6. Диаграмма, показывающая отношения между биологически активными углеводородами и стеролами

Перед нами открывается возможность химического анализа многообразия организационных эфектов, которые были найдены в развитии зародыша. Они занимают весь путь от случаев, где участвует гормон классического типа, до таких, где обычно необходим «контакт». Из первого типа можно упомянуть хотя бы о хорошо известном факте участия тироксина в матаморфозе амфибий (Гудернатч, Гёксли) и о хорошо исследованном теперь действии гормона, выделяемого в голове насекомых, на их линьки в личиночной стадии (Копец, Уайглесворс). Ко второму типу действия относится большое число случаев; мы можем упомянуть индукцию хрусталика глазным бокалом и конъюнктивы — хрусталиком, индукцию хрящевой ушной капсулы первичным слуховым пузырьком и нервной части гипофиза — эпителиальной частью. Сюда же относится далее прободение оперкулярной мембраны, индуцируемое дегенерирующими жабрами, и индукция рта передней кишкой. Все

эти примеры относятся к развитию амфибий, но у цыпленка возможно выделить действие сердца в детерминации образования печени из дна энтодермальной кишки. Вопрос о химической природе этих организаторов второго и третьего порядка еще совершенно темен. В некоторых случаях, как в дегенерирующих жабрах, ясно, что ответственными являются специальные продукты аутолиза. Весьма вероятно предположение, что вторичные организаторы не слишком близко химически родственны с первичным организатором.

Мы остановились на концепции стериноподобных веществ, освобождающихся в известный момент развития системы и «излучающих», начиная отсюда, свою организационную силу. Мы еще не знаем, в какой мере здесь имеется действительный градиент концентраций гормона-организатора и в какой мере он действует путем поляризации и организации других молекул, в меру их отстояния от него. Мы увидим ниже, что стериноподобная природа организатора имеет особый смысл: холестерический тип паракристаллов обладает наибольшей изменчивостью комплексных свойств, и белковые цепи без сомнения нуждаются в некоторой положительной полярной конфигурации для своей ориентации. Но конечно остается еще много неясного. Если химическая природа самого организатора и довольно проста, то основное бремя морфогенеза возлагается на соответствующую эктодерму, которая реагирует с ним. Каким образом эктодерма может сама собой сворачиваться в трубку? И как эта трубка приобретает различия своих обоих концов?

Рассмотрение этой проблемы приводит к расчленению единого представления об организаторах на два. В детерминации главной нервной оси животного организатором можно различать два процесса или два аспекта одного процесса. Это, грубо говоря: 1) детерминация того, что эмбриональный зачаток вообще может развиться, и 2) детерминация характера его оси, т. е. такого состояния, что один конец ее образует голову, другой — хвост. Было предложено назвать первый процесс эвокацией (Evocation), а второй — индивидуацией. При трансплантации первый процесс — эвокация — всегда обусловливается трансплантатом; второй — индивидуация — обусловливается всегда как будто совместной деятельностью хозяина и трансплантата, которая может итти как по линии их совпадения, так и по линии антагонизма. Первый процесс можно представить себе как строго гормональный по природе, второй же нуждается во введении новой концепции, последней, которая будет здесь обсуждаться, именно — «биологического поля». Мы еще не знаем, какой вид имеет индуцированная ось, еще не подвергшаяся индивидуации. Она может представлять собой нервную трубку, сопровождаемую хордой и сомитами в нормальных соотношениях, но «колбасовидную», без головы и хвоста; возможна, с другой стороны, структура с совершенно ненормальным поперечным разрезом; возможно наконец образование беспорядочной массы гистологически диференцированных клеток. Из всех этих возможностей наиболее вероятна первая. Не представляется вероятным, чтобы индивидуация могла быть обусловлена мертвыми организаторами или экстрактами организаторов, но что касается эвокации, то мы знаем, что это возможно.

Вероятно лучшее из много раз дававшихся определений «поля» принадлежит Уоддингтону (27). Поле представляет систему, организация которой обусловливается тем, что положение, занятое неустойчивыми ее частями в одном участке системы, порождает определенные отношения к положению, занятому подобными же частями в других участках. Их уравновешенное расположение и обусловливает эфект

поля. Это представляет близкую аналогию с равновесием, наступающим в частице стали, когда она сама ориентируется в направлении магнитных сил.

Законы полей следовательно представляют собой просто описание того, как постоянная конфигурация достигает развития; дальнейшая проблема, почему постоянна именно эта, а не другая конфигурация, остается незатронутой. Но против тех, которые утверждают, что поля индивидуации не представляют ничего кроме фигового листка нашего бессилия, можно возразить, что динамическое описание явлений представляет громадный успех по сравнению со статическим описанием. Это также является ответом на вопрос, следует ли рассматривать поле как активное или пассивное; оно представляет собой динамическое описание пространственно-временной активности, а не просто геометрическую картину мгновенного временного разреза в истории организма.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы дали здесь три примера физико-химических исследований, проводящихся ныне над развитием зародышей в связи с тремя основными онтогенетическими факторами: роста, диференцировки и детерминации. Исследование относительного роста химических свойств (химическая гетерогония) обнаруживает изменяющееся распределение групп химических соединений в течение эмбриональной жизни. Исследование азотистого обмена зародыша показывает, что здесь имеет место столь же сложная диференцировка механизма обмена, как и диференцировка видимых органов и тканей. И наконец исследование химических аспектов детерминации (феномен организаторов) дает нам надежду, что мы сможем в конце концов точно определить относительные факторы в развитии и роль, которую они играют в ограничении потенциальностей первично индиферентного материала. Очевидно, что проблемы, стоящие перед нами, весьма сложны, но ясно, что при учете длительного эволюционного пути, проделанного современными организмами, было бы странно ждать чего-нибудь другого.

Перевод Г. В. Лопашова и И. М. Оболенской

ЛИТЕРАТУРА

1. Huxley J. S., Nature, *114*, 895, 1924.—2. Huxley J S., Problems of Relative Growth, London, 1932.—3. Thompson A. W., Growth and Form, Cambridge, 19.7.—4. Needham J., Bull. Soc. Philom th., Paris, *115*, 11, 1932.—5. Needham J., Brachet J. a. Brown R K., Journ. Exp. Biol. (в печ.).—6. Needham J., Bi l. Rev, 9, 79, 1934.—7. Krebs H. A. u. Henseleit K., Zeitschr. f. physiol. Chem, *210*, 33, 1932.—8. Stransky E., Biochem. Zeitschr., *266*, 287, 1933.—9. Baldwin E a. Needham J, Biochem. Journ., *28*, 1372, 1934.—10. Edlbacher S., Rektoratsrede, Basel, 1934,—11. Clementi A., Boll. Soc. ital. Biol. Sperim., *4*, 9, 508, 1062, 1929.—12. Takahashi M., Zeitschr. f. physiol. Chem., *178* 294, 1928.—13. Spemann H. u. Mangold H., Arch. f. Entwickl. Mech.; *100*, 599, 1924.—14. Spemann H., Verh. deutsch. Zool. Ges., 129, 1931.—15 Marx A., Arch. f. Entwickl. Mech., *123*, 333, 1931.—16. Bautzmann H., Holtfreter J., Spemann H. u. Mangold O., Naturwiss,, *51*, 971, 1932.—17. Waddington C. H., Nature, *131*, 275, 1933.—18. Holtfreter J., Arch. f. Entwickl. Mech., *128*, 584, 1933.—19. Needham J., Waddington C. H. a. Needham D. M., Proc. Roy. Soc Lond. B, *114*, 393, 1934.—20. Spemann H., Fischer F. C. u. Wehmeier E., Naturwiss, *21*, 505, 1933.—21 Holtfreter J., Arch. f Entwickl. Mech., *132*, 308, 1934.—22. Fischer F. G. u. Wehmeier E., Naturwiss., *21*, 528, 1933.—23. Waddington C. H., Needham J, Nowinsky W. W. a. Lemberg R., Proc. Roy. Soc. Lond. B. (in press), 1935.—24. Waddington C. H., a. Needham D. M., Proc. Roy. Soc. Lond. B. (in press), 1935.—25. Dodds E. C., Lancet, *231*, *87*, 1048, 1934.—26. Witschi E., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., *27*, 475, 1930.—27. Waddington C. H., Science Progress, 1934.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9—17.VIII.1935

О ФУНКЦИЯХ МОЗЖЕЧКА

Акад. Л. А. Орбели

В результате экспериментальных работ, выполненных мной и моими сотрудниками за последние 7 лет, выявился ряд новых фактов, которые позволяют нам приписывать мозжечку несколько более широкое и более важное значение в регуляции функций организма, чем это было принято до настоящего времени.

Еще и сейчас нет полной ясности и отчетливости в понимании этого органа. По целому ряду основных вопросов существуют различные мнения, часто противоречащие друг другу. Но если сопоставить все то, что известно относительно последствий разрушения и раздражения мозжечка с наблюдениями над клиническим материалом, то все эти данные заставляют нас рассматривать мозжечок как орган, имеющий отношение специально к моторной функции организма. Действительно расстройство двигательных актов занимает такое видное место в симптоматологии поражений мозжечка, что невольно привлекает к себе внимание и должно рассматриваться как явление доминирующее. Повидимому именно это обстоятельство и являлось причиной того, что все остальные явления, связанные с поражением мозжечка, ускользали от внимания наблюдателей, а если и были наблюдаемы, то не подвергались достаточно серьезной оценке и изучению.

Работая над вопросом о функциях мозжечка в тот период, когда в области экспериментальной физиологии произошли очень существенные сдвиги и возникли новые точки зрения, я и мои сотрудники невольно должны были придать более серьезное значение тем мало бьющим в глаза явлениям, которые для нас отчетливо выступали в процессе работы. Мы сделали их предметом нашего специального изучения и в настоящее время кое-чего добились.

Как известно, в основном картина моторных расстройств после удаления мозжечка сводится к нарушению тонуса скелетных мышц, к нарушению координированности движений, к ограничению способности неподвижно стоять и сохранять положение, к потере способности учитывать размеры выполняемых движений, к легкой утомляемости и к целому ряду более мелких явлений. Для всех этих явлений, которые были описаны классиками учения о мозжечке, установился ряд терминов: атония, атаксия, астазия, дизметрия, астения и т. д.

Эти явления конечно привлекли и наше внимание с первых же шагов, как только мы приступили к опытам с экстирпацией мозжечка. У меня имеется ряд животных, оперированных в различные сроки. Некоторые из них оперированы около 7 лет назад. В наблюдениях над ними мы имеем вполне устойчивую, стабильную картину. Здесь нельзя говорить о побочных, случайных последствиях операции, а приходится

наблюдаемые явления рассматривать как результат выпадения функций мозжечка. Обращаясь к оценке тех явлений, которые мы наблюдаем у животных как следствие полной экстирпации мозжечка, я должен прежде всего отметить, что вся картина, представленная классиками физиологии, у нас подтвердилась. Я и К. И. Кунстман в совместной работе дали подробное описание этой картины.

Но нам удалось подойти к толкованию явлений с несколько иной точки зрения, чем делалось прежде. Именно в наиболее характерном моменте в вопросе о тонусе, мы считаем, что дело не в потере тонуса, как утверждают некоторые авторы, а в расстройстве тонуса, именно в неправильном распределении этого тонуса между отдельными мышечными группами. Животное без мозжечка не может стоять в первые месяцы после операции не потому, что тонус мышц недостаточен, а потому, что тонус распределен между мышцами не так, как это нужно, чтобы противодействовать силе тяжести тела и подымать туловище над уровнем пола.

Точные количественные измерения, которые были проведены у нас Шмельниным, а в последнее время подтверждены Тетяевой и Янковской, показывают наличие вполне достаточного, вполне нормального тонуса отдельных мышечных групп, но относительная сила тонуса не та, как у нормальных животных. В числе расстройств движения мы наблюдали и наблюдаем у наших оперированных животных картину атаксии и астазии. Принимая во внимание те блестящие результаты, которые были получены Шеррингтоном, а затем Магнусом и де Клейном в изучении проприоцептивных рефлексов, как костно-мышечного, так и лабиринтного происхождения, мы должны присоединиться к мнению, высказанному некоторыми американскими авторами (Поллак и Девис), что при экстирпации мозжечка существенное место занимает освобождение проприоцептивных рефлексов от какого-то постоянного хронического тормозного влияния. В результате этого проприоцептивные рефлексы как лабиринтного, так особенно костно-мышечного происхождения выступают с такой отчетливостью, с таким постоянством, я бы сказал даже с таким ненужным постоянством, что создают картину расстройства моторных функций. Дело заключается в том, что уже при обычном координационном акте, при обычных условиях осуществления того или иного движения, мы постоянно встречаем возникновение проприоцептивных рефлексов — рефлексов на раздражение специальных чувствующих приборов в мышцах, сухожилиях, суставных связках, под влиянием нового положения конечностей или изменившегося напряжения мышечных групп. В нормальных условиях эти проприоцептивные рефлексы выражены очень умеренно и могут быть легко задержаны. Мы можем выполнить какой-либо двигательный акт и задержать его в любой фазе. По окончании движения мы можем удержать части тела в новом положении. Если проприоцептивные рефлексы освобождаются из-под тормозов, двигательный акт роковым образом вызывает ответное движение, а оно является толчком для возникновения нового ответного движения, и в результате устанавливается целая цепь движений, вполне закономерных, направленных в противоположные стороны. Эти цепи движений являются одним из наиболее характерных для безмозжечкового животного явлений. Животное, начав какое-нибудь движение, проделывает ряд колебательных актов; стоя на конечностях, почти все время качается. В особенности эти качания усиливаются тогда, когда животное делает попытку выполнить какой-либо двигательный акт. И во время ходьбы в двигательный акт врываются ненужные проприоцептивные рефлексы, мешающие правильной локо-

моции. Вот этому освобождению проприоцептивных рефлексов от тормозного влияния мы приписываем большое значение.

Что является еще характерным для животных, потерявших мозжечок? Уже издавна шел спор относительно участия мозжечка в чувствительных функциях. Лючиани, наиболее авторитетный исследователь в этой области, утверждал, что мозжечок никакого отношения к чувствительным функциям не имеет, утверждал, что это есть чисто моторный аппарат. Обратное мнение было высказано клиницистами Бехтеревым и Левандовским, которые утверждали, что мозжечок имеет непосредственное отношение к чувствительным функциям, особенно к мышечному чувству. Действительно характерные нарушения проприоцептивных рефлексов в форме неестественно резкого повышения их можно толковать как результат повышения функции проприоцептивного аппарата. Но и в отношении других видов чувствительности безмозжечковые животные представляют собой довольно ненормальных животных. Мы имеем возможность ежедневно убеждаться в том, что малейшее прикосновение к волоскам безмозжечкового животного сопровождается чрезвычайно бурной рефлекторной реакцией. Если вы прикоснетесь к коже животного неожиданно для него, вы получите настолько резкий двигательный акт, что животное отбрасывается в сторону и падает, рычит и пытается укусить. Целый ряд явлений заставляет думать, что кожная чувствительность является каким-то образом освобожденной от торможения. Еще в наших первых работах я и К. И. Кунстман обратили внимание на то, что повышение чувствительности, являясь стабильным на протяжении многих месяцев и даже лет, может являться чрезвычайно изменчивым в течение одного короткого промежутка времени. Если повторять прикосновение к коже животного какими-нибудь раздражителями повторно, то второй и третий раздражители дают ослабленные эфекты и даже могут не дать никакого эфекта. Наряду с этим, если животное подготовлено к тому, что получит такое раздражение и насторожилось, то можно не получить такой бурной реакции, как это бывает, когда раздражение производится неожиданно. Это заставило нас утверждать, что мозжечок имеет отношение к чувствительности, к ее регуляции. Нужно однако оговориться, что при наблюдении над животными никогда не приходится категорически решать вопросы, касающиеся чувствительности, и в нашем случае бесспорным является лишь факт повышения и изменчивости рефлекторных реакций. Вот те основные факты, которые мы наблюдали в первых своих работах с экстирпацией мозжечка).

Нам удалось подтвердить также старые наблюдения над результатами раздражения мозжечка. Основным эфектом при раздражении мозжечка является резкое изменение наличного тонуса, ослабление его в одних группах, усиление в других, сменяющееся обратным перераспределением после прекращения раздражения. Иногда изменение наличного тонуса принимает характер настоящих тонических сокращений с развитием таких сильных и упорных фиксаций, которых мы не видели ни при каких других условиях. Все это согласуется с указаниями ряда других авторов (Ротман, Бремер, Миллер) и дает основание утверждать, что мозжечок есть прибор, регулирующий тонус. Сокращения, вызванные раздражением мозжечка, развиваются медленно и постепенно достигают предела интенсивности, который удерживается до 10 минут и более после раздражения.

Мы натолкнулись еще на одно важное обстоятельство: именно в очень большом числе опытов мы наблюдали при раздражении мозжечка явления со стороны вегетативной, в частности со стороны сим-

патической, нервной системы. Например расширение зрачков, выпячивание глазных яблок, заметное увеличение кровотечения из мелких ран, которые были сделаны во время операции, и т. п. Наряду с этим и в опытах с экстирпацией мы видели также ряд явлений, связанных с симпатической нервной системой: ненормально выпуклые глаза в первый момент после операции, упорные запоры, задержки стула иногда на месяц-полтора после операции и т. п.

Нам пришлось задуматься над вопросом, не имеет ли мозжечок отношения к вегетативной нервной системе. В литературе имелись весьма скудные указания на роль мозжечка в вегетативных функциях; но некоторые авторы утверждали даже, что его нужно рассматривать как высший центр симпатической системы. Я должен подчеркнуть, что указание на роль симпатической нервной системы в различных процессах, связанных с повреждением мозжечка, было выдвинуто на несколько лет раньше меня проф. А. Н. Крестовниковым, который наблюдал в лаборатории фон Рейнберка длительные изменения в мышечной ткани при половинной экстирпации мозжечка: на стороне экстирпации ограничивается способность мышц образовывать тетанус, так что требуется для получения сплошного тетанического сокращения применять на этой стороне более частые ритмы раздражения, чем на стороне контрольной. Основываясь на моем учении об адаптационно-трофической роли симпатической системы для скелетных мышц, он высказал предположение, что, может быть, можно определить влияние мозжечка на скелетную мускулатуру как адаптационно-трофическое влияние и объяснить его воздействием через симпатическую систему.

Все это заставило нас обратиться к систематической разработке этого вопроса. В первую очередь А. А. Михельсон и Тихальская обнаружили, что раздражение мозжечка при силе тока более слабой, чем нужно для получения тонических сокращений, вызывает изменение кровяного давления то в сторону повышения, то в сторону понижения. Далее Зимкина и Михельсон, подтвердив эти данные, обнаружили при раздражении мозжечка изменения в течении прессорных и депрессорных рефлексов. Одно из исследований в этом направлении было начато по собственной инициативе, но с моего ведома, моим сотрудником Асратяном, причем он специально остановился на вопросе об изменениях возбудимости симпатической нервной системы под влиянием раздражения мозжечка. Ему удалось констатировать чрезвычайно резкий сдвиг в состоянии возбудимости симпатической нервной системы при очень слабых раздражениях мозжечка.

Далее мы широко использовали методику операций над пищеварительным трактом для изучения влияния мозжечка на его секреторную и двигательную работу. Воронин провел длительные наблюдения над кишечной петлей, выведенной под кожу по способу И. П. Павлова.

Опыты его показали, что имеющая место при голодном состоянии кишечника отчетливая периодическая деятельность кишечника после экстирпации мозжечка оказывается резко заторможенной на многие месяцы. Периодическая деятельность либо отсутствует вовсе, либо сильно ограничена; периоды покоя удлинены, периоды работы укорочены, сокращения ослаблены. Кроме того после экстирпации мозжечка кишка впадает в состояние «пластического тонуса», — кишка вяла, на ощупь тестовата, при захватывании через кожу пальцами не отвечает сокращением, как в норме, а подолгу сохраняет любую созданную деформацию. Подобное явление несколько лет назад наблюдал в моей лаборатории Гиршберг после введения атропина, но там это состояние «пластичности» держалось часа 1½—2, а после экстирпации мозжечка

оно держится месяцами и притом без каких-либо добавочных условий. Еще раньше аналогичное явление наблюдал П. Шульц. Весь этот ряд явлений заставляет нас думать, что тут идет речь о нарушении равновесия между функциями двух разделов вегетативной системы.

Далее Воронин провел наблюдения над выходом пищевой кашицы из фистулы, наложенной в самом конце тонкой кишки. При соблюдении постоянного режима выход этот после еды определенной стандартной порции совершался у его собаки чрезвычайно закономерно. После экстирпации мозжечка картина, оставаясь вполне закономерной, резко изменилась: выход кашицы начинался позже, количество выходящей массы было значительно меньше, как в отдельные отрезки времени, так и за весь период пищеварения, кишечный сок, периодически вытекавший в нормальном периоде в первые часы наблюдения, перестал выделяться вовсе. Все это говорило за ослабление двигательной функции кишечника и за нарушение обычного равновесия между секрецией и всасыванием в пользу всасывания.

Параллельно с этим Воронин и Зимкина в вивисекционной обстановке обнаружили, что раздражение мозжечка вызывает задержку спонтанных сокращений кишечной трубки.

Другому моему сотруднику д-ру Кашкай пришлось вести наблюдения над периодической моторной деятельностью желудка, причем обнаружилось, что у животного, обладавшего правильной периодической деятельностью желудка, эта правильная периодическая деятельность оказалась нарушенной, изменилось соотношение между периодами покоя и работы, периодическая деятельность стала протекать хаотически и неправильно. Наоборот, у животного, у которого периодическая деятельность желудка с самого начала протекала неправильно, она выравнялась и приняла более отчетливый характер.

Итак, со стороны пищеварительного канала мы обнаруживаем ряд явлений, которые, с одной стороны, дают объяснение указанной выше длительной задержке стула у оперированных животных, а с другой стороны, заставляют приписывать мозжечку какое-то отношение к вегетативной нервной системе. Конечно на основании этих данных является преждевременным говорить о механизме явлений.

Большой интерес представляют исследования моей сотрудницы Янковской над изменениями химизма крови после экстирпации мозжечка: обнаружились значительные, стойкие сдвиги в содержании калия (в сторону повышения), изменение коефициента $\frac{K}{Ca}$ в пользу калия, крайняя неустойчивость в содержании калия, дающем такие колебания, каких никогда не приходится наблюдать у нормальных животных.

Я опять возвращусь к вопросу о чувствительности. В этом направлении моими сотрудницами Тетяевой и Янковской сделан ряд наблюдений над животными, у которых был экстирпирован мозжечок, причем часть животных была подвергнута исследованию уже после значительного промежутка времени от момента операции (6 лет, 2 года), часть же животных была обследована и до и после операции. Наряду с этим параллельно произведены исследования над контрольными животными. Тут выступила поразительно интересная картина, которая вместе с тем вполне совпадает с нашими первоначальными наблюдениями. Производя определения порогов чувствительности для температурного и электрического раздражения кожи, Тетяева и Янковская обнаружили, что в то время как у нормального животного имеется полная симметрия чувствительности и какая-то определенная зона порогов возбудимости, у безмозжечковых животных наблюдается крайнее не-

постоянство порогов в течение одного и того же опытного дня. Пороги скачут в таких пределах, как никогда не приходится видеть в норме. Наряду с этим временами обнаруживается резкая асимметрия, которая протекает в очень своеобразной форме: более возбудимой оказывается то одна сторона, то другая. Следовательно ясно выступает картина какого-то неустойчивого состояния чувствительного прибора, неустойчивого состояния рефлекторных дуг.

Еще более поразительные явления наблюдаются, когда оценивается возбудимость нервов и мышц по способу Лапика путем измерения реобазы (порога) и хронаксии (т. е. времени, потребного для того, чтобы раздражитель удвоенной пороговой силы вызвал эфект). Тут обнаруживается чрезвычайное непостоянство хронаксии. В течение одного и того же опыта хронаксия претерпевает резкие изменения, наступают резкие расхождения между хронаксией нерва и мышцы (так называемый гетерохронизм). Возможны также изменения реобазы в одном направлении, хронаксии — в другом. Явления, которые у нормальных животных протекают на двух сторонах тела в одном направлении, у безмозжечковых могут течь в противоположных направлениях.

Вся совокупность этих данных позволяет нам теперь утверждать, что мозжечок имеет регуляторное значение как для анимальных, так и для вегетативных функций. Та первая формулировка, которая была дана в моей работе с К. И. Кунстман от 1932 г., именно, что мозжечок представляет собой высший адаптационно-трофический центр основных рефлекторных дуг, подтверждается. Мы наблюдаем после экстирпации мозжечка неустойчивую чувствительность, неустойчивые рефлексы, обычно чрезвычайно повышенные, и наблюдаем параллельно с этим резкие изменения в состоянии вегетативной нервной системы.

Как эти два рода явлений связаны друг с другом? Можно предположить, как это делают иностранные авторы, что мозжечок является высшим центром симпатической нервной системы, и тогда мы можем себе представить, что вся описанная картина нарушения анимальных функций есть результат освобождения двигательного и чувствительного аппарата от регулирующих влияний мозжечка, осуществляющихся через симпатическую нервную систему, явления же раздражения есть результат возбуждения симпатической нервной системы. Можно стать на другую точку зрения и присоединиться к мнению, высказанному Асратяном, что речь идет не о высшем симпатическом центре, а о том, что симпатические рефлекторные дуги, так же как и анимальные, выходят из-под контроля мозжечка. При втором представлении речь шла бы о том, что целый ряд рефлекторных дуг различного характера, различного значения как анимальных, так и вегетативных п а р а л л е л ь н о освобождается от регулирующего влияния мозжечка, и тогда причинной зависимости между симпатическими эфектами и нарушением моторики и сенсорных функций не пришлось бы усматривать. Наконец возможно третье представление, что между всеми этими явлениями существует определенная кольцевая зависимость, которая осложняется тем, что после удаления мозжечка мы имеем дело еще и с эндокринными сдвигами, создающими еще более сложную картину. Этот ряд вопросов стоит совершенно открытым, и если я позволяю себе выступить с этим обзором, то не потому, что считаю вопрос о функциях мозжечка достаточно решенным. Наоборот, я считаю, что перед нами открывается широкое поле для исследований и наблюдений. Наши данные позволяют глубже и серьезнее подойти к вопросу о регуляции функций в организме и о роли мозжечка, чем это делалось до сих пор. Они только указывают те пути, по которым должно итти исследование функций мозжечка.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9—17.VIII.1935

УСЛОВНЫЙ РЕФЛЕКС[1]

Академик И. П. Павлов

Условный рефлекс — это теперь отдельный физиологический термин, обозначающий определенное нервное явление, подробное изучение которого повело к образованию нового отдела в физиологии животных — физиологии высшей нервной деятельности как первой главы физиологии высшего отдела центральной нервной системы. Уже давно накоплялись эмпирические и научные наблюдения, что механическое повреждение или заболевание головного мозга и специально больших полушарий обусловливало нарушение высшего, сложнейшего поведения животных и человека, обыкновенно называемого психической деятельностью. В настоящее время едва ли кто из лиц с медицинским образованием подвергнет сомнению положение, что наши неврозы и психозы связаны с ослаблением или исчезновением нормальных физиологических свойств головного мозга или с большим или меньшим его разрушением. Тогда возникает неотступный фундаментальный вопрос: какая же связь между мозгом и высшей деятельностью животных и нас самих, и с чего и как начинать изучение этой деятельности? Казалось бы, что психическая деятельность есть результат физиологической деятельности определенной массы головного мозга, со стороны физиологии и должно было итти исследование ее подобно тому, как сейчас с успехом изучается деятельность всех остальных частей организма. И однако этого долго не происходило. Психическая деятельность давно уже (не одно тысячелетие) сделалась объектом изучения особой науки — психологии. А физиология поразительно недавно, только с 70-го года прошлого столетия, получила при помощи своего обычного метода искусственного раздражения первые точные факты относительно некоторой (именно двигательной) физиологической функции больших полушарий; с помощью же другого, тоже обычного, метода частичного разрушения были приобретены добавочные данные в отношении установления связи других частей полушарий с главнейшими рецепторами организма: глазом, ухом и другими. Это возбудило было надежды как физиологов, так и психологов в отношении тесной связи физиологии с психологией. С одной стороны, у психологов стало обыкновением начинать руководства по психологии с предварительного изложения учения о центральной нервной системе и специально о больших полушариях (органах чувств). С другой стороны, физиологи, делая опыты с выключением разных частей полушарий, обсуждали результаты на животных психологически, по ана-

[1] Статья из Большой медицинской энциклопедии (печат.).

логии с тем, что происходило бы в нашем внутреннем мире (напр. Мунковское «видит», но не «понимает»). Но скоро наступило разочарование в обоих лагерях. Физиология полушарий заметно остановилась на этих первых опытах и не двигалась существенно дальше. А между психологами после этого опять, как и раньше, оказалось не мало решительных людей, стоящих на совершенной независимости психологического исследования от физиологического. Рядом с этим были и другие пробы связать торжествующее естествознание с психологией через метод численного измерения психических явлений. Одно время думали было образовать в физиологии особый отдел психофизики благодаря счастливой находке Вебером и Фехнером закона (называемого по их имени) определенной численной связи между интенсивностью внешнего раздражения и силой ощущения. Но дальше этого единственного закона новый отдел не пошел. Более удалась попытка Вундта, бывшего физиолога, а затем сделавшегося психологом и философом, применить эксперимент с численным измерением к психическим явлениям в виде так называемой экспериментальной психологии; таким образом был собран и собирается значительный материал. Кое-кто математическую обработку числового материала экспериментальной психологии, по примеру Фехнера, называет психофизикой. Но сейчас не диво встретить и между психологами, и особенно между психиатрами, многих горько разочарованных в деятельной помощи экспериментальной психологии. Итак, что же делать? Однако чувствовался, воображался и намечался еще один путь для решения фундаментального вопроса. Нельзя ли найти такое элементарное психическое явление, которое целиком с полным правом могло бы считаться вместе с тем и чистым физиологическим явлением, и начав с него — изучая строго объективно (как и все в физиологии) условия его возникновения, его разнообразных усложнений и его исчезновения, — сначала получить объективную физиологическую картину всей высшей деятельности животных, т. е. нормальную работу высшего отдела головного мозга вместо раньше производившихся всяческих опытов его искусственного раздражения и разрушения? К счастью, такое явление давно было перед глазами многих; многие останавливали на нем внимание и некоторые даже начинали было изучать (особенно надо упомянуть Thorndike), но останавливались почему-то в самом начале и не разработали знания его в основной, существенный метод систематического физиологического изучения высшей деятельности животного организма. Это явление и было тем, что теперь обозначает термин «у с л о в н ы й р е ф л е к с» и энергичное изучение которого вполне оправдало только что высказанную надежду. Поставим, сделаем два простых опыта, которые удадутся всем. Вольем в рот собаки умеренный раствор какой-нибудь кислоты. Он вызовет на себя обыкновенную оборонительную реакцию животного: энергичными движениями рта раствор будет выброшен вон, наружу и вместе с тем в рот (а потом наружу) обильно польется слюна, разбавляющая введенную кислоту и отмывающая ее от слизистой оболочки рта. Теперь другой опыт. Несколько раз любым внешним агентом, например определенным звуком, подействуем на собаку как раз перед тем, как ввести ей в рот тот же раствор. И что же? Достаточно будет повторить один лишь этот звук — и у собаки воспроизведется та же самая реакция: те же движения рта и то же истечение слюны.

Оба эти факта одинаково точны и постоянны. И оба они должны быть обозначены одним и тем же физиологическим термином «р е ф-

лекс». Оба они исчезнут, если перерезать либо двигательные нервы к ротовой мускулатуре и секреторные нервы к слюнным железам, т. е. эферентные приводы, либо аферентные приводы от слизистой оболочки рта и от уха, или же наконец разрушить центральные станции перехода нервного тока (т. е. движущегося процесса нервного раздражения) с аферентных приводов на эферентные; для первого рефлекса это будет продолговатый мозг, для второго — большие полушария.

Никакая строгая мысль не найдет ввиду этих фактов возражений против этого физиологического заключения, но вместе с тем видна уже и разница между этими рефлексами. Во-первых, их центральные станции различны, как только что указано. Во-вторых, как ясно из постановки наших опытов, первый рефлекс был воспроизведен без всякой подготовки, без всякого условия, второй был получен при специальном приеме. Что же это значило? При первом — переход нервного тока с одних приводов на другие произошел непосредственно без особенной процедуры. Во втором — для этого перехода нечто требовалось предварительно. Всего естественнее представить себе дело так. В первом рефлексе существовало прямо проведение нервного тока, во втором должно быть произведено предварительное образование пути для нервного тока; такое понятие давно уже было в нервной физиологии и выражалось немецким словом «Bahnung». Таким образом в центральной нервной системе оказывается два разных центральных аппарата: прямого непроведения нервного тока и аппарата его замыкания и размыкания. Было бы странно остановиться в каком-то недоумении перед таким заключением. Ведь нервная система на нашей планете есть невыразимо сложнейший и тончайший инструмент сношений, связи многочисленных частей организма между собой и организма как сложнейшей системы с бесконечным числом внешних влияний. Если теперь замыкание и размыкание электрического тока есть наше обыденное техническое приспособление, то неужели можно возражать против представления об осуществлении того же принципа в этом изумительном инструменте? На основании изложенного постоянную связь внешнего агента с ответной на него деятельностью организма законно назвать безусловным рефлексом, а временную — условным рефлексом. Животный организм как система существует среди окружающей природы только благодаря непрерывному уравновешиванию этой системы с внешней средой, т. е. благодаря определенным реакциям живой системы на падающие на нее извне раздражения, что у более высших животных осуществляется преимущественно при помощи нервной системы в виде рефлексов. Первое обеспечение уравновешивания, а следовательно и целостности отдельного организма как и его вида составляют безусловные рефлексы как самые простые (например кашель при попадании посторонних тел в дыхательное горло), так и сложнейшие, обыкновенно называемые инстинктами, — пищевой, оборонительный, половой и др. Эти рефлексы возбуждаются как внутренними агентами, возникающими в самом организме, так и внешними, что и обусловливает совершенство уравновешивания. Но достигаемое этими рефлексами уравновешивание было бы совершенно только при абсолютном постоянстве внешней среды. А так как внешняя среда при своем чрезвычайном разнообразии вместе с тем находится в постоянном колебании, то безусловных связей, как связей постоянных, недостаточно и необходимо дополнение их условными рефлексами, временными связями. Например животному мало забрать

в рот только находящуюся перед ним пищу, тогда бы оно часто голодало и умирало от голодной смерти, а надо ее найти по разным случайным и временным признакам, а это и есть условные (сигнальные) раздражители, возбуждающие движения животного по направлению к пище, которые кончаются введением ее в рот, т. е. в целом они вызывают условный пищевой рефлекс. То же относится и ко всему, что нужно для благосостояния организма и вида как в положительном, так и в отрицательном смысле, т. е. к тому, что надо взять из окружающей среды и от чего надо уберечься. Не нужно большого воображения, чтобы сразу увидеть, какое прямо неисчислимое множество условных рефлексов постоянно практикуется сложнейшей системой человека, поставленной в часто широчайшей не только обще-природной среде, но и в специально социальной среде, в крайнем ее масштабе до степени всего человечества. Возьмем тот же пищевой рефлекс. Сколько надо разносторонних условных временных связей и общеприродных и специально социальных, чтобы обеспечить себе достаточное и здоровое пропитание, — а это все в основном корне условный рефлекс! Нужны ли для этого детальные разъяснения?! Сделаем скачок и сразу остановимся на так называемом жизненном такте как специально социальном явлении. Это — уменье создать себе благоприятное положение в обществе. Что же это как не очень частое свойство держаться со всяким и со всеми и при всяких обстоятельствах так, чтобы отношение к нам со стороны других оставалось постоянно благоприятным; а это значит, изменять свое отношение к другим лицам соответственно их характеру, настроению и обстоятельствам, т. е. реагировать на других на основании положительного или отрицательного результата прежних встреч с ними. Конечно, есть такт достойный и недостойный, с сохранением чувства собственного достоинства и достоинства других и обратный ему, но в физиологической сущности тот и другой — временные связи, условные рефлексы. Итак, временная нервная связь есть универсальнейшее физиологическое явление в животном мире и в нас самих. А вместе с тем оно же и психическое — то, что психологи называют ассоциацией, будет ли это образование соединений из всевозможных действий, впечатлений или из букв, слов и мыслей. Какое было бы основание как-нибудь различать, отделять друг от друга то, что физиолог называет временной связью, а психолог — ассоциацией? Здесь имеется полное слитие, полное поглощение одного другим, отождествление. Как кажется это признается и психологами, так как ими (или по крайней мере некоторыми из них) заявлялось, что опыты с условными рефлексами дали солидную опору ассоциативной психологии, т. е. психологии, считающей ассоциацию фундаментом психической деятельности. И это тем более, что при помощи выработанного условного раздражителя можно образовать новый условный раздражитель, а в последнее время убедительно доказано на животном (собаке), что и два индиферентные раздражения, повторяемые одно за другим, связываются между собой, вызывают друг друга. Для физиологии условный рефлекс сделался центральным явлением, пользуясь которым можно было все полнее и точнее изучать как нормальную, так и патологическую деятельность больших полушарий. В настоящем изложении результаты этого изучения, доставившего к теперешнему моменту огромное количество фактов, конечно могут быть воспроизведены только в самых основных чертах. Основное условие образования условного рефлекса есть вообще совпадение во времени один или несколько раз индиферентного раздражения с безусловным. Всего скорее и при наименьших затруднениях это образование происходит при непосредственном предшествовании пер-

вого раздражения последнему, как это показано выше в примере звукового кислотного рефлекса.

Условный рефлекс образуется на основе всех безусловных рефлексов и из всевозможных агентов внутренней и внешней среды как в элементарном виде, так и в сложнейших комплексах, но с одним ограничением: из всего, для восприятия чего есть рецепторные элементы в больших полушариях. Перед нами широчайший синтез, осуществляемый этой частью головного мозга.

Но этого мало. Условная временная связь вместе с тем специализируется до величайшей сложности и до мельчайшей дробности как условных раздражителей, так и некоторых деятельностей организма, специально скелетно- и словесно-двигательной. Перед нами тончайший анализ как продукт тех же больших полушарий! Отсюда огромная широта и глубина приспособленности, уравновешивания организма с окружающей средой. Синтез есть очевидно явление нервного замыкания. Что есть как нервное явление анализ? Здесь несколько отдельных физиологических явлений. Первое основание анализу дают периферические окончания всех аферентных нервных проводников организма, из которых каждое устроено специально для трансформирования определенного вида энергии (как вне, так и внутри организма) в процессе нервного раздражения, который проводится затем как в специальные, более скудные в числе, клетки низших отделов центральной нервной системы, так и в многочисленнейшие специальные клетки больших полушарий. Здесь однако пришедший процесс нервного раздражения обыкновенно разливается, иррадиируется по разным клеткам на большее или меньшее расстояние. Вот почему, когда мы выработали положим условный рефлекс на один какой-нибудь определенный тон, то не только другие тоны, но и многие другие звуки вызывают ту же условную реакцию. Это в физиологии высшей нервной деятельности называется генерализацией условных рефлексов. Следовательно здесь одновременно встречаются явления замыкания и иррадиации. Но затем иррадиация постепенно все более и более ограничивается; раздражительный процесс сосредоточивается в мельчайшем нервном пункте полушарий, вероятно в группе соответственных специальных клеток. Ограничение наиболее скоро происходит при посредстве другого основного нервного процесса, который называется торможением. Дело происходит так. Мы сначала имеем на определенный тон условный генерализованный рефлекс. Теперь мы будем продолжать с ним опыт, постоянно его сопровождая безусловным рефлексом, подкрепляя его этим; но рядом с ним будем применять и другие, так сказать, самозванно действующие тоны, но без подкрепления. При этом последние тоны постепенно будут лишаться своего действия; и это случится наконец и с самым близким тоном, например тон в 500 колебаний в секунду будет действовать, а тон в 498 колебаний — нет, отдифференцируется. Эти, теперь потерявшие действие тоны заторможены. Доказывается это так.

Если непосредственно после применения заторможенного тона пробовать постоянно подкрепляемый условный тон, он или совсем не действует, или — резко меньше обычного. Значит торможение, упразднившее действие посторонних тонов, дало себя знать и на нем. Но это кратковременное действие,—при большем промежутке после упраздненных тонов, оно более не наблюдается. Из этого надо заключить, что тормозный процесс также иррадиирует, как и раздражительный. Но чем чаще повторяются неподкрепляемые тоны, тем иррадиация торможения становится меньше, тормозной процесс все более и более концентрируется и во времени и в пространстве. Следовательно анализ

начинается со специальной работы периферических аппаратов аферентных проводников и завершается в больших полушариях при посредстве тормозного процесса. Описанный случай торможения называется диференцировочным торможением. Приведем другие случаи торможения. Обычно, чтобы иметь определенную более или менее постоянную величину условного эфекта, действие условного раздражителя продолжают определенное время и затем присоединяют к нему безусловный раздражитель, подкрепляют. Тогда первые секунды или минуты раздражения, смотря по продолжительности изолированного применения условного раздражителя, не имеют действия, потому что, как преждевременные в качестве сигналов безусловного раздражителя, затормаживаются. Это — анализ разных моментов продолжающегося раздражителя. Данное торможение называется торможением запаздывающего рефлекса. Но условный раздражитель, как сигнальный, корригируется торможением и сам по себе, делаясь постепенно нулевым, если в определенный период времени не сопровождается подкреплением. Это — угасательное торможение. Это торможение держится некоторое время и затем само собой исчезает. Восстановление угасшего условного значения раздражителя ускоряется подкреплением. Таким образом мы имеем положительные условные раздражители, т. е. вызывающие в коре полушарий раздражительный процесс, и отрицательные,— вызывающие тормозной процесс. В приведенных случаях мы имеем специальное торможение больших полушарий, корковое торможение. Оно возникает при определенных условиях там, где его раньше не было, оно упражняется, оно колеблется в размере, оно исчезает при других условиях — и этим оно отличается от более и менее постоянного и стойкого торможения низших отделов центральной нервной системы и потому названо в отличие от последнего (внешнего) внутренним. Правильнее было бы название: выработанное, условное торможение. В работе больших полушарий торможение участвует так же беспрестанно, сложно и тонко, как и раздражительный процесс.

Как приходящие в полушария извне раздражения связываются там в одних случаях с определенными пунктами, находящимися в состоянии раздражения, так такие же раздражения могут в других случаях вступать, тоже на основании одновременности, во временную связь с тормозным состоянием коры, если она в таковом находится. Это явствует из того, что такие раздражители имеют тормозное действие, вызывают сами по себе в коре тормозной процесс, являются условными отрицательными раздражителями. В этом случае, как и в приведенных выше, мы имеем превращение при определенных условиях раздражительного процесса в тормозной. И это можно сделать для себя до некоторой степени понятным, вспомнив, что в периферических аппаратах аферентных проводников мы имеем постоянное превращение разных видов энергии в разражительный процесс. Почему бы при определенных условиях не происходить превращению энергии раздражительного процесса в энергию тормозного и наоборот?

Как мы только что видели, и раздражительный и тормозной процессы, возникнув в полушариях, сначала разливаются по ним, иррадиируют, а потом могут концентрироваться, собираясь к исходному пункту. Это один из основных законов всей центральной нервной системы, но здесь, в больших полушариях, он выступает со свойственными только им подвижностью и сложностью. Между условиями, определяющими наступление и ход иррадиирования и концентрирования процессов, надо считать на первом месте силу этих обоих процессов. Собранный доселе материал позволяет заключить, что при слабом раздражительном про-

цессе происходит иррадиация, при среднем — концентрация, при очень сильном — опять иррадиация. Совершенно то же при тормозном процессе. Случаи иррадиации при очень сильных процессах встречались реже и поэтому исследованы меньше, особенно при торможении. Иррадиация раздражительного процесса при слабом его напряжении как временное явление делает явным латентное состояние раздражения от другого наличного раздражителя (но слишком слабого для его обнаружения), или от недавно бывшего, или наконец от часто повторявшегося и оставившего после себя повышенный тонус определенного пункта. С другой стороны, эта иррадиация устраняет тормозное состояние других пунктов коры. Это явление называется растормаживанием, когда иррадиационная волна постороннего слабого раздражителя превращает действие определенного наличного отрицательного условного раздражителя в противоположное, положительное. При среднем напряжении раздражительного процесса он концентрируется, сосредоточиваясь в определенном ограниченном пункте, выражаясь в определенной работе. Иррадиация при очень сильном раздражении обусловливает высший тонус коры, когда на фоне этого раздражения и все другие сменяющиеся раздражения дают максимальный эфект. Иррадиация тормозного процесса при слабом его напряжении есть то, что называется гипнозом, и при пищевых условных рефлексах характерно обнаруживается в обоих компонентах, секреторном и двигательном. Когда при вышеуказанных условиях возникает торможение (диференцировочное и другие), обыкновеннейший факт — наступление особенных состояний больших полушарий. Сначала, против правила более или менее параллельного в норме изменения величины слюнного эфекта условных пищевых рефлексов соответственно физической интенсивности раздражителей, все раздражители уравниваются в эфекте (уравнительная фаза). Далее слабые раздражители дают больше слюны, чем сильные (парадоксальная фаза). И наконец получается извращение эфектов: условный положительный раздражитель остается совсем без эфекта, а отрицательный вызывает слюнотечение (ультрапарадоксальная фаза). То же выступает и на двигательной реакции; так, когда собаке предлагается еда (т. е. действуют натуральные условные раздражители), она отворачивается от нее, а когда еда отводится, уносится прочь, — тянется к ней. Кроме того в гипнозе иногда можно прямо видеть в случае пищевых условных рефлексов постепенное распространение торможения по двигательной области коры. Прежде всего парализуются язык и жевательные мышцы, затем присоединяется торможение шейных мышц, а наконец и всех туловищных. При дальнейшем распространении торможения вниз по мозгу иногда можно заметить каталептическое состояние, и наконец наступает полный сон. Гипнотическое состояние как тормозное очень легко входит на основании одновременности во временную условную связь с многочисленными внешними агентами.

При усилении тормозного процесса он концентрируется. Это служит к разграничению пункта коры с состоянием раздражения от пунктов с тормозным состоянием. А так как в коре масса разнообразнейших пунктов, раздражительных и тормозных, относящихся как к внешнему миру (зрительных, слуховых и др.), так и к внутреннему (двигательных и др.), то кора представляет грандиозную мозаику с перемежающимися пунктами разных качеств и разных степеней напряжения раздражительного и тормозного состояний. Таким образом бодрое рабочее состояние животного и человека есть подвижное и вместе локализованное то более крупное, то мельчайшее дробление раздражитель-

ного и тормозного состояний коры, контрастирующее с сонным состоянием, когда торможение на высоте его интенсивности и экстенсивности равномерно разливается по всей массе полушарий и в глубину, вниз на известное расстояние. Однако и теперь могут иногда оставаться в коре отдельные раздражительные пункты — сторожевые, дежурные. Следовательно оба процесса в бодром состоянии находятся в постоянном подвижном уравновешивании, как бы в борьбе. Если сразу отпадает масса раздражений внешних или внутренних, то в коре берет резкий перевес торможение над раздражением. Некоторые собаки с разрушенными периферически главными внешними рецепторами (зрительным, слуховым и обонятельным) спят в сутки 23 часа. Рядом с законом иррадиации и концентрации нервных процессов также постоянно действует и другой основной закон — закон взаимной индукции, состоящий в том, что эфект положительного условного раздражителя делается больше, когда последний применяется сейчас же или скоро после концентрированного тормозного, так же как и эфект тормозного оказывается более точным и глубоким после концентрированного положительного. Взаимная индукция обнаруживается как в окружности пункта раздражения или торможения одновременно с их действием, так и на самом пункте по прекращении процессов. Ясно, что закон иррадиации и концентрации и закон взаимной индукции тесно связаны друг с другом, взаимно ограничивая, уравновешивая и укрепляя друг друга и таким образом обусловливая точное соотношение деятельности организма с условиями внешней среды. Оба эти закона обнаруживаются во всех отделах центральной нервной системы, но в больших полушариях — на вновь образующихся пунктах раздражения и торможения, а в низших отделах центральной нервной системы — на более или менее постоянных. Отрицательная индукция, т. е. появление или усиление торможения в окружности пункта раздражения, раньше в учении об условных рефлексах называлась внешним торможением, когда данный условный рефлекс уменьшался и исчезал при действии на животное постороннего, случайного раздражителя, вызывавшего на себя чаще всего ориентировочный рефлекс. Это и было поводом случаи торможения, описанные выше (угасательное и др.), соединить под названием внутреннего торможения, как происходящие без вмешательства постороннего раздражения. Кроме этих двух различных случаев торможения в больших полушариях имеется и третий. Когда условно раздражители физически очень сильны, то правило прямой связи величины эфекта этих раздражителей и физической интенсивности их нарушается: эфект их делается не больше, а меньше эфекта раздражителей умеренной силы — так называемое запредельное торможение. Запредельное торможение выступает как при одном очень сильном условном раздражителе, так и в случае суммации не очень сильных в отдельности раздражителей. Запредельное торможение всего естественнее отнести к случаю рефлекторного торможения. Если точнее систематизировать случаи торможения, то это — или постоянное, безусловное торможение (торможение отрицательной индукции и запредельное торможение) или временное, условное торможение (угасательное, диференцировочное и торможение запаздывания). Но есть основания все эти виды торможения в их физико-химической основе считать за один и тот же процесс, только возникающий при различных условиях. Вся установка и распределение по коре полушария раздражительных и тормозных состояний, происшедших в определенный период под влиянием внешних и внутренних раздражений, при однообразной, повторяющейся обстановке все более фиксируются, совершаясь все легче и автоматичнее.

Таким образом получается в коре динамический стереотип (системность), поддержка которого составляет все меньший и меньший нервный труд; стереотип же становится косным, часто трудно изменяемым, трудно преодолеваемым новой обстановкой, новыми раздражениями. Всякая первоначальная установка стереотипа есть, в зависимости от сложности системы раздражений, значительный и часто чрезвычайный груд. Изучение условных рефлексов у массы собак постепенно выдвинуло вопрос о разных нервных системах отдельных животных; и наконец получились основания систематизировать нервные системы по некоторым их основным чертам. Таких черт оказалось три: сила основных нервных процессов (раздражительного и тормозного), уравновешенность их между собой и подвижность этих процессов. Действительные комбинации этих трех черт представились в виде четырех более или менее резко выраженных типов нервной системы. По силе животные разделились на сильных и слабых; сильные по уравновешенности процессов — на уравновешенных и неуравновешенных; и уравновешенные сильные — на подвижных и инертных. И это приблизительно совпадает с классической систематизацией темпераментов. Таким образом оказываются сильные, но неуравновешенные животные с обоими сильными процессами, но с преобладанием раздражительного процесса над тормозным — возбудимый безудержный тип, холерики по Гиппократу. Далее сильные вполне уравновешенные, притом инертные животные — спокойный медлительный тип, по Гиппократу флегматики. Потом сильные вполне уравновешенные, притом лабильные — очень живой подвижной тип, по Гиппократу сангвиники. И наконец слабый тип животных, всего более подходящих к гиппократовским меланхоликам; преобладающая и общая черта их — легкая тормозимость, как в силу внутреннего торможения, постоянно слабого и легко иррадиирующего, так в особенности и внешнего под влиянием всяческих, даже незначительных, посторонних внешних раздражений. В остальном это менее однообразный тип, чем все другие; это — то животные, с обоими одинаково слабыми процессами, то преимущественно с чрезвычайно слабыми тормозными, то суетливые, беспрерывно озирающиеся, то, наоборот, постоянно останавливающиеся, как бы застывающие животные. Основание этой неоднообразности конечно то, что животные слабого типа, так же как и животные сильных типов, различаются между собой по другим чертам кроме силы нервных процессов. Но преобладающая и чрезвычайная слабость то одного тормозного, то обоих процессов уничтожает жизненное значение вариаций по остальным чертам. Постоянная и сильная тормозимость делает всех этих животных одинаково инвалидами. Итак, тип есть прирожденный конституциональный вид нервной деятельности животного — генотип. Но так как животное со дня рождения подвергается разнообразнейшим влияниям окружающей обстановки, на которые оно неизбежно должно отвечать определенными деятельностями, часто закрепляющимися наконец на всю жизнь, то окончательная наличная нервная деятельность животного есть сплав из черт типа и изменений, обусловленных внешней средой,— фенотип, характер. Все изложенное очевидно представляет бесспорный физиологический материал, т. е. объективно воспроизведенную нормальную физиологическую работу высшего отдела центральной нервной системы; с изучением нормальной работы и надо начинать и действительно обычно начинается физиологическое изучение каждой части животного организма. Это однако не мешает некоторым физиологам до сих пор считать сообщенные факты не относящимися к физиологии. Не редкий случай рутины в науке!

Нетрудно описанную физиологическую работу высшего отдела головного мозга животного привести в естественную и непосредственную связь с явлениями нашего субъективного мира на многих его пунктах.

Условная связь, как уже указано выше, есть очевидно то, что мы называем ассоциацией по одновременности. Генерализация условной связи отвечает тому, что зовется ассоциацией по сходству. Синтез и анализ условных рефлексов (ассоциаций) — в сущности те же основные процессы нашей умственной работы. При сосредоточенном думании, при увлечении каким-нибудь делом мы не видим и не слышим, что около нас происходит, — явная отрицательная индукция. Кто отделил бы в безусловных сложнейших рефлексах (инстинктах) физиологическое соматическое от психического, т. е. от переживаний могучих эмоций голода, полового влечения, гнева и т. д. Наши чувства приятного, неприятного, легкости, трудности, радости, мучения, торжества, отчаяния и т. д. связаны то с переходом сильнейших инстинктов и их раздражителей в соответствующие эфекторные акты, то с их задерживанием, со всеми вариациями либо легкого либо затруднительного протекания нервных процессов, происходящих в больших полушариях, как это видно на собаках, решающих или не могущих решить нервные задачи разных степеней трудности. Наши контрастные переживания есть конечно явления взаимной индукции. При иррадиировавшем возбуждении мы говорим и делаем то, чего в спокойном состоянии не допустили бы. Очевидно волна возбуждения превратила торможение некоторых пунктов в положительный процесс. Сильное падение памяти настоящего — обычное явление при нормальной старости — есть возрастное понижение подвижности специально раздражительного процесса, его инертность. И т. д., и т. д.

В развивающемся животном мире на фазе человека произошла чрезвычайная прибавка к механизмам нервной деятельности. Для животного действительность сигнализируется почти исключительно только раздражениями и следами их в больших полушариях, непосредственно приходящими в специальные клетки зрительных, слуховых и других рецепторов организма. Это то, что и мы имеем в себе как впечатления, ощущения и представления от окружающей внешней среды как общеприродной, так и от нашей социальной, исключая слово слышимое и видимое. Это — первая сигнальная система действительности, общая у нас с животными. Но слово составило вторую, специально нашу, сигнальную систему действительности, будучи сигналом первых сигналов. Многочисленные раздражения словом, с одной стороны, удалили нас от действительности, и поэтому мы постоянно должны помнить это, чтобы не исказить наши отношения к действительности. С другой стороны, именно слово сделало нас людьми, о чем конечно здесь подробнее говорить не приходится. Однако не подлежит сомнению, что основные законы, установленные в работе первой сигнальной системы, должны также управлять и второй, потому что эта работа все той же нервной ткани. Самым ярким доказательством того, что изучение условных рефлексов поставило на правильный путь исследование высшего отдела головного мозга и что при этом наконец объединились, отождествились функции этого отдела и явления нашего субъективного мира, служат дальнейшие опыты с условными рефлексами на животных, при которых воспроизводятся патологические состояния нервной системы человека, — неврозы и некоторые отдельные психотические симптомы, причем во многих случаях достигается и рациональный нарочитый возврат к норме, излечение, т. е. истинное научное овладение предметом. Норма нервной деятельности есть равновесие всех описанных процес-

сов, участвующих в этой деятельности. Нарушение этого равновесия есть патологическое состояние, болезнь, причем часто в самой так наз. норме, следовательно точнее говоря, в относительной норме имеется уже известное неравновесие. Отсюда вероятность нервного заболевания отчетливо связывается с типом нервной системы. Под действием трудных экспериментальных условий из наших собак нервно заболевают скоро и легко животные, принадлежащие к крайним типам: возбудимому и слабому. Конечно чрезвычайно сильными, исключительными мерами можно сломать равновесие и у сильных уравновешенных типов. Трудные условия, нарушающие хронически нервное равновесие, — это: перенапряжение раздражительного процесса, перенапряжение тормозного процесса и непосредственное столкновение обоих противоположных процессов, иначе говоря, перенапряжение подвижности этих процессов. Мы имеем собаку с системой условных рефлексов на раздражители разной физической интенсивности, рефлексов положительных и отрицательных, применяемых стереотипов в том же порядке и с теми же промежутками. Применяя то чрезвычайно, исключительно сильные условные раздражители, то очень удлиняя продолжительность тормозных раздражителей, или производя очень тонкую диференцировку или увеличивая в системе рефлексов число тормозных раздражителей, то наконец заставляя следовать непосредственно друг за другом противоположные процессы, или даже действуя одновременно противоположными условными раздражителями, или разом изменяя динамический стереотип, т. е. превращая установленную систему условных раздражителей в противоположный ряд раздражителей, — мы видим, что во всех этих случаях указанные крайние типы особенно быстро приходят в хроническое патологическое состояние, выражающееся у этих двух типов различно. У возбудимого типа невроз выражается в том, что его тормозный процесс, постоянно и в норме отставший по силе раздражительного, теперь очень слабнет, почти исчезает: выработанные, хотя и не абсолютные диференцировки вполне растормаживаются, угасание чрезвычайно затягивается, запаздывающий рефлекс превращается в короткоотставленный и т. д. Животное становится вообще в высшей степени несдержанным и нервным при опытах в станке: то буйствует, то, что гораздо реже, впадает в сонное состояние, чего с ним раньше не случалось. Невроз слабого типа носит почти исключительно депрессивный характер. Условно-рефлекторная деятельность делается в высшей степени беспорядочна, а чаще всего совсем исчезает, животное в станке находится почти сплошь в гипнотическом состоянии, представляя его различные фазы (условных рефлексов никаких нет, животное не берет даже предлагаемую ему еду).

Экспериментальные неврозы большей частью принимают затяжной характер, на месяцы и на годы. При длительных неврозах были испытаны с успехом лечебные приемы. Давно уже при изучении условных рефлексов был применен бром, когда дело шло о животных, которые не могли справиться с задачами торможения. И оказалось, что бром существенно помогал этим животным. Длинные и разнообразные ряды опытов с условными рефлексами на животных несомненно установили, что бром имеет специальное отношение не к раздражительному процессу, его снижая, как обычно принималось, а к тормозному, его усиливая, его тонизируя. Он оказался могущественным регулятором и восстановителем нарушенной нервной деятельности, но при непременном и существеннейшем условии соответственной и точной дозировки его по типам и состояниям нервной системы. При сильном типе и при достаточно еще сильном состоянии надо употреблять на собаках боль-

шие дозы до 2—5 г в сутки, а при слабых обязательно спускаться до сантиграммов и даже миллиграммов. Такое бромирование в течение недели-двух иногда уже бывало достаточно для радикального излечения хронического экспериментального невроза. За последнее время делаются опыты, показывающие еще более действительное лечебное действие, и именно в особенно тяжелых случаях, комбинации брома с кофеином, но опять при тончайшей, теперь взаимной дозировке. Излечение больных животных получалось иногда, хотя и не так быстро и полно, также и при одном продолжительном или коротком, но регулярном отдыхе от лабораторной работы вообще или от устранения лишь трудных задач в системе условных рефлексов.

Описанные неврозы собак всего естественнее сопоставить с неврастенией людей, тем более что некоторые невропатологи настаивают на двух формах неврастении: возбужденной и депрессивной. Затем сюда же подойдут некоторые травматические неврозы, а также и другие реактивные патологические состояния. Признание двух сигнальных систем действительности у человека, надо думать, поведет специально к пониманию механизма двух человеческих неврозов: истерии и психастении. Если люди, на основании преобладания одной системы над другой, могут быть разделены на мыслителей по преимуществу и художников — по преимуществу, тогда будет понятно, что в патологических случаях при общей неуравновешенности нервной системы первые окажутся психастениками, а вторые — истериками. Кроме выяснения механизма неврозов, физиологическое изучение высшей нервной деятельности дает ключ к пониманию некоторых сторон и явлений в картинах психозов. Прежде всего остановимся на некоторых формах бреда, именно на вариации бреда преследования, на том, что Пьер Жанэ называет «чувствами овладения», и на «инверсии» Кречмера. Больного преследует именно то, чего он особенно желает избежать: он хочет иметь свои тайные мысли, а ему неодолимо кажется, что они постоянно открываются, узнаются другими; ему хочется быть одному, а его мучит неотступная мысль, хотя бы он в действительности и находился в комнате один, что в ней все же кто-то есть и т. д., — чувства овладения по Жанэ. У Кречмера две девушки, придя в пору половой зрелости и получив влечение к определенным мужчинам, однако подавляли в себе это влечение по некоторым мотивам. В силу этого у них сначала развилась навязчивость: к их мучительному горю им казалось, что на лице их видно половое возбуждение и все обращают на это внимание, а им была очень дорога их половая чистота, неприкосновенность. А затем сразу одной неотступно стало казаться, и даже ощущалось ей, что в ней находится и двигается, добираясь до рта, половой искуситель — змей, соблазнивший Еву в раю, а другой, что она беременна. Это последнее явление Кречмер и называет инверсией. Оно в отношении механизма очевидно тождественно с чувством овладения. Это патологическое субъективное переживание можно без натяжки понять как физиологическое явление ультрапарадоксальной фазы. Представление о половой неприкосновенности как сильнейшее положительное раздражение, на фоне тормозного, подавленного состояния, в котором находились обе девушки, превратилось в столь же сильное противоположное отрицательное представление, доходившее до степени ощущения, у одной — в представление о нахождении в ее теле полового соблазнителя, а у другой — в представление о беременности как результат полового сношения. То же и у больного с чувством овладения. Сильное положительное представление «я один» превращается при тех же условиях в такое же противоположное — «около меня всегда кто-то!»

В опытах с условными рефлексами при разных трудных и патологических состояниях нервной системы часто приходится наблюдать, что временное торможение ведет к временному улучшению этих состояний, а у одной собаки отмечено два раза яркое кататоническое состояние, повлекшее за собой резкое улучшение хронического упорного нервного заболевания, почти возврат к норме, на несколько последовательных дней. Вообще надо сказать, что при экспериментальных заболеваниях нервной системы почти постоянно выступают отдельные явления гипноза и это дает право принимать, что это — нормальный прием физиологической борьбы против болезнетворного агента. Поэтому кататоническую форму или фазу шизофрении, сплошь состоящую из гипнотических симптомов, можно понимать, как физиологическое охранительное торможение, ограничивающее или совсем исключающее работу заболевшего мозга, которому вследствие действия какого-то, пока неизвестного вредного агента угрожала опасность серьезного нарушения или окончательного разрушения. Медицина в случае почти всех болезней хорошо знает, что первая терапевтическая мера — покой подвергшегося заболеванию органа. Что такое понимание механизма кататонии при шизофрении отвечает действительности, убедительно доказывается тем, что только эта форма шизофрении представляет довольно значительный процент возврата к норме, несмотря иногда на многогодовое (20 лет) продолжение кататонического состояния. С этой точки зрения являются прямо вредоносными всяческие попытки действовать на кататоников возбуждающими приемами и средствами. Наоборот, надо ждать очень значительного увеличения процента выздоровления, если к физиологическому покою посредством торможения присоединить нарочитый внешний покой таких больных, а не содержать их среди беспрерывных и сильных раздражений окружающей обстановки, среди других более или менее беспокойных больных. При изучении условных рефлексов, кроме общего заболевания коры, многократно наблюдались чрезвычайно интересные случаи также экспериментально и функционально произведенного заболевания отдельных очень дробных пунктов коры. Пусть имеется собака с системой разнообразных рефлексов и между ними условными рефлексами на разные звуки: тон, шум, удары метронома, звонок и т. д.—и больным может быть сделан только один из пунктов приложения этих условных раздражителей, а остальные останутся здоровыми. Патологическое состояние изолированного пункта коры производится теми же приемами, которые описаны выше, как болезнетворные. Заболевание проявляется в различных формах, в различных степенях. Самое легкое изменение этого пункта выражается в его хроническом гипнотическом состоянии: на этом пункте вместо нормальной связи величины эфекта раздражения с физической силой раздражителя появляются уравнительная и парадоксальная фазы. И это на основании вышесказанного можно было бы толковать как физиологическую предупредительную меру при трудном состоянии пункта. При дальнейшем развитии болезненного состояния раздражитель совсем не дает положительного эфекта, а всегда вызывает только торможение. Это в одних случаях. В других совершенно наоборот. Положительный рефлекс делается необычно устойчивым: он медленнее угасает, чем нормальные, менее поддается последовательному торможению от других, тормозных условных раздражителей, он часто резко выступает по величине среди всех остальных условных рефлексов, чего раньше, до заболевания, не было. Значит раздражительный процесс данного пункта стал хронически болезненно инертным. Раздражение патологического пункта то остается ин-

диферентным для пунктов остальных раздражителей, то к этому пункту нельзя прикоснуться его раздражителем, без того чтобы не расстроилась так или иначе вся система рефлексов. Есть основание принимать, что при заболевании изолированных пунктов, когда в больном пункте преобладает то тормозный процесс то раздражительный, механизм болезненного состояния состоит именно в нарушении равновесия между противоположными процессами: слабнет значительно и преимущественно то один то другой процесс. В случае патологической инертности раздражительного процесса имеется факт, что бром (усиливающий тормозный процесс) часто с успехом ее устраняет.

Едва ли может считаться фантастическим следующее заключение. Если, как очевидно прямо, стереотипия, итерация и персеверация имеют свое естественное основание в патологической инертности раздражительного процесса разных двигательных клеток, то и механизм навязчивого невроза и паранои должен быть тот же. Дело идет только о других клетках или группах их, связанных с нашими ощущениями и представлениями. Таким образом только один ряд ощущений и представлений, связанных с больными клетками, делается ненормально устойчивым и не поддается задерживающему влиянию других многочисленных ощущений и представлений, более соответствующих действительности, благодаря здоровому состоянию их клеток. Следующий факт, который наблюдался много раз при изучении патологических условных рефлексов и который имеет явное отношение к человеческим неврозам и психозам, — это циркулярность в нервной деятельности. Нарушенная нервная деятельность представлялась более или менее правильно колеблющейся. То шла полоса чрезвычайно ослабленной деятельности (условные рефлексы были хаотичны, часто исчезали совсем или были минимальны), а затем как бы самопроизвольно, без видимых причин после нескольких недель или месяцев наступал больший или меньший или даже совершенный возврат к норме, сменявшийся потом опять полосой патологической деятельности. То в циркулярности чередовались периоды ослабленной деятельности с ненормально повышенной. Нельзя не видеть в этих колебаниях аналогии с циклотимией и маниакально-депрессивным психозом. Всего естественнее было бы свести эту патологическую периодичность на нарушение нормальных отношений между раздражительным и тормозным процессами, что касается их взаимодействия. Так как противоположные процессы не ограничивали друг друга в должное время и в должной мере, а действовали независимо друг от друга и чрезмерно, то результат их работы доходил до крайности — и только тогда наступала смена одного другим. Т. о. получалась другая, именно чрезвычайно утрированная периодичность: недельная и месячная вместо короткой, и потому совершенно легкой, суточной периодичности. Наконец нельзя не упомянуть о факте, обнаружившемся до сих пор в исключительно сильной форме, правда, только у одной собаки. Это — чрезвычайная взрывчатость раздражительного процесса. Некоторые отдельные, или все условные раздражители давали стремительнейший и чрезмерный эфект (как двигательный, так и секреторный), но быстро обрывавшийся еще в течение действия раздражителя: и собака при подкреплении пищевого рефлекса еды уже не брала. Очевидно дело в сильной патологической лабильности раздражительного процесса, что соответствует раздражительной слабости человеческой клиники. Случаи слабой формы этого явления нередки у собак при некоторых условиях.

Все описанные патологические нервные симптомы выступают при соответствующих условиях как у нормальных, т. е. оперативно не тро-

нутых собак, так (в особенности некоторые из них, например циркулярность) и у кастрированных животных, значит, на органической патологической почве. Многочисленные опыты показали, что главнейшая черта нервной деятельности кастратов — это очень сильное и преимущественное ослабление тормозного процесса, у сильного типа с течением времени однако значительно выравнивающееся.

В заключение еще раз надо подчеркнуть, до чего при сопоставлении ультрапарадоксальной фазы с чувствами овладения и инверсией, а патологической инертности раздражительного процесса — с навязчивым неврозом и параноей взаимно-покрываются и сливаются физиологические явления с переживаниями субъективного мира.

Поступила в редакцию.
4 апреля 1935 г.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4–5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9 — 17.VIII.1935

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО БИОХИМИИ МЫШЕЧНОЙ ТРЕНИРОВКИ

Академик А. В. Палладин

Биохимический институт Украинской академии наук, Киев

За последние годы произведено много исследований в направлении изучения химических процессов, происходящих в мышцах и целом животном организме при работе.

Однако и сейчас еще многое в области химической динамики мышц остается не окончательно выясненным. Причина этого заключается отчасти в том, что многие исследователи, изучая биохимию мышечной деятельности, концентрировали все свое внимание на одном какомнибудь явлении и, забывая, что это явление есть лишь часть всей проблемы, пытались свести на него всю проблему в целом.

Между тем, желая изучить биохимическую динамику мышц, необходимо исследовать все химические процессы, происходящие в мышцах во время работы во всей их совокупности и в их взаимной связи, равно как изучить влияние на них всевозможных внешних и внутренних факторов, которые могут сопутствовать или предшествовать работе мышц и так или иначе влиять на их биохимию.

Одним из таких факторов, которые несомненно не остаются без влияния на обмен веществ в мышцах, является тренировка мышц.

Мы знаем, что в результате тренировки повышается работоспособность мышц и вместе с тем, до недавнего времени, совершенно не знали, какие изменения в химизме мышц вызывает тренировка.

Для того чтобы, с одной стороны, изучить биохимию тренировки мышц, т. е. выяснить те изменения в обмене веществ мышц, которые вызывает тренировка и которые обусловливают повышение работоспособности мышц, а с другой стороны, чтобы этим путем изучить один из факторов, который может влиять на изменения в обмене веществ, сопутствующие работе мышц и являющиеся как бы характерными для состояния утомления, мы и предприняли серию исследований по биохимии тренировки мышц.

Первая работа моя в этой области непосредственно вытекала и была связана с моими работами по изучению превращений и роли креатина в мышцах. На основании многочисленных исследований, в которых я и мои сотрудники изучали вопросы образования креатина в мышцах, его превращения в животном организме, зависимость его обмена от различных факторов (например от фармакологических веществ, влияющих на функциональное состояние мышц, или охлаждения, вызывающего изменение температуры тела и т. п.), я пришел к выводу, что креатин должен играть определенную роль в химизме мышечного сокращения [А. Палладин (1)].

Чтобы окончательно проверить это предположение, я решил изучить, как будет влиять на процессы обмена креатина в мышцах, на его содержание в них такой фактор, который вызывает увеличение или уменьшение работоспособности. К числу таких факторов и можно отнести тренировку, изучением которой мы решили заняться глубже в связи с работами Embden, показавшими, что тренировка вызывает обогащение мышц гликогеном.

Исследования [А. Палладин и Д. Фердман (2)], предпринятые нами для изучения влияния тренировки на содержание креатина в мышцах, показали, что тренированные мышцы всегда более богаты креатином, чем контрольные нетренированные мышцы.

Значит тренировка, повышая работоспособность мышц, в то же самое время так влияет на процессы креатинового обмена, что мышцы обогащаются креатином.

Из этого приходилось сделать вывод о наличии какой-то связи между наличием креатина в мышцах и их работоспособностью.

Вскоре после этих исследований Fiske, Subbarrow и Eggleton открыли, что значительная часть креатина находится в мышцах не в свободном виде, а связана с фосфорной кислотой в виде креатинфосфорной кислоты, что креатинфосфорная кислота распадается при сокращении мышц, и наконец, что этот распад представляет собой экзотермическую реакцию.

Это открытие побудило нас расширить свои работы над влиянием тренировки на креатин мышцы в направлении изучения влияния тренировки на креатинфосфорную кислоту.

Но прежде чем предпринять эти исследования, необходимо было проделать предварительную работу как в направлении разработки метода количественного определения креатинфосфорной кислоты [Д. Фердман (3)], так и в направлении изучения влияния на обмен креатинфосфорной кислоты ряда факторов, которые влияют на функциональное состояние мышц, как например фосфор [А. Палладин и А. Кудрявцева (4)], тетра-гидро-бета-нафтил-амин [А. Палладин и Е. Савронь (5)], цынга и полиневрит [А. Палладин и С. Эпельбаум (6)].

Эти работы и подтвердили, что креатинфосфорная кислота действительно является веществом, играющим определенную роль в динамике мышечной деятельности, так как ее содержание в мышцах находится в зависимости от изменений в функциональном их состоянии.

Это было подтверждено далее нашими работами, в которых мы изучали содержание креатинфосфорной кислоты в мышцах, различных по своей функции [А. Палладин и С. Эпельбаум (7), Фердман и Файншмидт].

Оказалось, что белые мышцы, способные к более быстрому сокращению и более возбудимые, богаче креатинфосфорной кислотой, чем мышцы красные, сокращающиеся гораздо медленнее. Таким образом выходит, что большее или меньшее содержание креатинфосфорной кислоты в мышцах стоит в связи с их работоспособностью.

Тогда мы вернулись снова к работам по биохимии тренировки и, повторив с креатинфосфорной кислотой исследования, проделанные нами раньше с креатином, нашли [Фердман и Файншмидт (8)], что тренировка влечет за собой не только увеличение в мышцах общего количества креатина, но одновременно с этим увеличивается процент креатина, связанного с креатинфосфорной кислотой; иначе говоря, увеличивается содержание креатинфосфорной кислоты.

Таким образом тренировка, повышающая работоспособность мышц, влечет за собой накопление в мышцах креатинфосфорной кислоты,

принимающей участие в процессах, связанных с обменом энергии в мышцах.

Итак, влияние тренировки на одно из звеньев сложной цепи процессов, развертывающихся в мышцах при их жизни, было нами изучено.

Но конечно для изучения биохимии тренировки в целом этого было далеко не достаточно. Необходимо было изучить, как же влияет тренировка на другие составные части мышц и на все остальные процессы, разыгрывающиеся в мышцах как в состоянии покоя, так и во время работы.

Ввиду этого нами было предпринято изучение влияния тренировки на еще одно азотистое вещество, содержащееся в мышцах в значительных количествах, роль которого однако была очень мало выяснена, а именно на карнозин.

Оказалось [Нормарк и Савронь (9)], что тренировка также влечет за собой обогащение мышц карнозином.

Дальнейшие исследования [Савронь (10)] подтвердили, что карнозин повидимому играет определенную роль в динамике мышечной деятельности, так как его содержание подобно содержанию креатина и креатинфосфорной кислоты различно в мышцах, неодинаковых по их функции (белых и красных). Снова приходится делать вывод, что тренировка ведет за собой обогащение мышцы таким веществом, содержание которого стоит в связи со способностью мышцы к более энергичной деятельности.

Минеральный обмен также не остается без изменения при тренировке мышцы, так как ориентировочные исследования в этом направлении показали, что при тренировке мышц собак тренированные мышцы оказываются содержащими большее количество калия, чем контрольные [С. Фомин (11)].

Давно уже было установлено, что при работе мышц в них накопляется молочная кислота; в работающей мышце протекают два взаимно противоположных процесса: образование молочной кислоты и ее исчезновение (путем ресинтеза за счет окисления).

Оба эти процесса вначале находятся в состоянии равновесия, однако по мере работы это равновесие нарушается и в мышцах начинает накапливаться молочная кислота. Одновременно с этим наступают явления утомления и в конце концов при определенном содержании молочной кислоты мышцы в результате утомления теряют способность к дальнейшей работе.

Во время отдыха накопившаяся в мышцах молочная кислота исчезает в результате двух взаимносвязанных противоположных процессов (ресинтеза части молочной кислоты за счет окисления другой ее части), и к мышце возвращается ее работоспособность.

Несомненно, на отдельные вышеперечисленные этапы обмена молочной кислоты в мышцах могут влиять различные факторы. Отсутствие учета этих факторов и изменений в обмене молочной кислоты, которые они могли вызывать, и было несомненно причиной различий в результатах, которые получили отдельные исследователи в одинаковых, как им казалось, условиях.

Можно было ожидать, что и тренировка не остается без влияния на обмен молочной кислоты в мышцах. Это влияние нужно было изучить тем более, что это необходимо и с точки зрения изучения биохимии тренировки. Эти соображения побудили нас предпринять изучение влияния тренировки на содержание молочной кислоты в мышцах [А. Палладин, Л. Палладина и Персова (12)].

Опыты были поставлены над кроликами. Прежде всего было установлено, что раздражение электрическим током двуглавой мышцы бедра всегда вызывает повышение содержания молочной кислоты в ней (до 0,36—0,42%). Контрольная двуглавая мышца бедра другой конечности давала нам нормальные цифры, колебавшиеся в пределах от 0,26 до 0,31%.

После этого у ряда кроликов двуглавая мышца бедра одной лапки была подвергнута тренировке. Продолжительность тренировки колебалась от 8 до 26 дней. Когда мы раздражали вышеуказанным образом предварительно тренированную мышцу, то содержание молочной кислоты в ней никогда не оказывалось повышенным; наоборот, в них часто мы находили меньше молочной кислоты, чем в контрольной (не тренированной и не утомленной) мышце другой конечности.

Эти опыты показали, что предварительная тренировка оказывает совершенно определенное влияние на обмен молочной кислоты в мышцах, так как в результате утомительной работы не тренированной и предварительно тренированной мышцы первая обнаруживает сильное повышение содержания молочной кислоты, а вторая дает нормальные цифры или даже более низкие, чем в норме; иначе говоря, работа мышц после предварительной тренировки их не вызывает повышения содержания молочной кислоты.

Какой из этого приходится сделать вывод?

Молочная кислота накопляется в мышцах при утомительной работе потому, что нарушается равновесие между ее образованием и исчезновением, нарушается или процесс ресинтеза, или процесс окисления, а может быть и то, и другое.

Раз после тренировки накопления молочной кислоты не наблюдается, то приходится сделать вывод, что предварительная тренировка создает такие условия в мышцах, в результате которых работа не нарушает процессов, связанных с исчезновением образующейся молочной кислоты, или, что менее вероятно, уменьшает ее образование.

Во всяком случае, предварительная тренировка как бы отодвигает наступление утомления, поскольку утомление обычно связывают с накоплением молочной кислоты.

Результаты этой работы интересны не только для проблемы биохимии тренировки; они интересны и в другом отношении, так как показывают, что повышение содержания в мышцах молочной кислоты не является моментом, всегда непременно сопутствующим работе мышц и связанным с интенсивностью и продолжительностью работы. В наших опытах тренированная мышца совершает работу той же интенсивности, как и не тренированная, однако в ней не обнаруживается повышения содержания молочной кислоты. Из этого приходится сделать вывод, что по количеству молочной кислоты в мышцах отнюдь нельзя судить об интенсивности работы, иначе говоря, о степени утомления, как это пытались делать многие исследователи. Содержание молочной кислоты при работе одинаковой интенсивности может меняться в зависимости от целого ряда условий, одним из которых является предварительная тренировка. Этот вывод имеет большое методологическое и практическое значение, и чтобы его расширить и глубже обосновать, мы предприняли [А. Палладин и Б. Колдаев (13)] работу по изучению влияния тренировки на содержание молочной кислоты в крови, ибо в опытах на людях пользовались обычно определением содержания молочной кислоты как раз в крови.

Опыты прежде всего подтвердили данные прежних авторов, что у кроликов в результате утомительной работы (бег в колесе) наблю-

дается значительное повышение содержания молочной кислоты в крови, причем наблюдается известный параллелизм между продолжительностью работы и степенью повышения содержания молочной кислоты.

Иная картина получалась, если кролики предварительно тренировались (в течение 12—16 дней). Если этих кроликов, предварительно тренированных, мы заставляли проделывать работу той же интенсивности, что и первых — не тренированных, то в их крови содержание молочной кислоты если и оказывалось повышенным, то всегда в гораздо меньшей степени, чем у кроликов не тренированных (табл. 1).

Таблица 1. Влияние предварительной тренировки на увеличение содержания молочной кислоты в крови, вызываемое работой

№ кроликов	Кролик до тренировки			Кролик после тренировки		
	Содержание молочной кислоты в крови		Увеличение молочной кислоты после работы в %	Молочная кислота крови		Увеличение молочной кислоты после работы в %
	до работы	после работы		до работы	после работы	
1	32,8	78,7	106	30,6	42,3	40
11	41,4	167,4	304	48,6	101,7	109
13	38,9	126,0	227	36,0	71,0	97
14	38,7	147,3	281	32,4	69,3	114

Таким образом и эти опыты показали, что предварительная тренировка оказывает влияние на процессы обмена веществ, связанные с обогащением крови молочной кислотой, в том направлении, что работа после предварительной тренировки не вызывает такого обогащения крови молочной кислотой, как одна такая же работа без предварительной тренировки.

Нельзя значит считать, что содержание молочной кислоты в крови зависит только от интенсивности работы; нельзя считать правильными механистические предложения некоторых исследователей пользоваться определением содержания молочной кислоты в крови при работе как показателем интенсивности произведенной работы и степени утомления, так как содержание молочной кислоты в крови может находиться в зависимости и от целого ряда условий, например от предварительной тренировки и т. п.

Результат исследований над влиянием тренировки на содержание молочной кислоты в мышцах привел нас к мысли о необходимости широкого и детального изучения влияния тренировки на окислительные процессы. Такие исследования мы считали необходимыми не только потому, что результат вышеуказанных исследований мог зависеть от изменений условий окисления молочной кислоты после тренировки, но также и потому, что многочисленные старые исследования над углеводным обменом при мышечной работе указывали на то, что при утомительной работе имеют место расстройства в нормальном течении окислительных процессов; об этом говорит хотя бы вышеупомянутое накопление молочной кислоты в мышцах при продолжительной работе.

Поставив себе целью широко изучить влияние тренировки на окислительные процессы, мы решили избрать для этой цели различные

методы, чтобы с разных сторон охватить окислительно-восстановительные процессы в мышцах.

Первым этапом в этом направлении было изучение глютатиона мышц [А. Палладин, С. Боржковский и Л. Палладина (14)].

Избрав для определения метод Kuhnau, мы определяли как общее количество глютатиона, так и глютатион восстановленный и окисленный. Нам пришлось прежде всего окончательно выяснить влияние на глютатион одной работы: это было тем более необходимо, что имеющиеся в литературе данные противоречивы и сомнительны в отношении методики (например работы Blanchetière, Binet et Melon, а также Gabbe).

Опыты показали, что работа, мало изменяя общее количество глютатиона, вместе с тем резко изменяет соотношение между окисленным и восстановленным глютатионом, в направлении уменьшения количеств восстановленного глютатиона и увеличения окисленного (табл. 2).

Таблица 2. Влияние утомительной работы мышцы на содержании глютатиона в ней

	Мышцы	$GSH+G_2S_2$ мг	GSH		G_2S_2	
			мг	в % $GSH+G_2S_2$	мг	в % $GSH+G_2S_2$
I	Контрольная	308,0	284,0	92,2	24,0	7,8
	Работавшая	**355,0**	**280,0**	**78,8**	**75,0**	**21,2**
II	Контрольная	322,0	218,0	67,7	104,0	22,3
	Работавшая	**432,5**	**120,0**	**27,7**	**312,5**	**72,4**
III	Контрольная	288,0	264,0	91,6	24,0	8,4
	Работавшая	**340,0**	**145,0**	**42,6**	**195,0**	**57,4**

Обсуждая полученные результаты, мы пришли к выводу, что найденные нами изменения количества окисленного и восстановленного глютатиона свидетельствуют о том, что в результате утомительной работы в мышцах ухудшаются условия для окислительных процессов: в результате определенных изменений в окислительно-восстановительной системе окисленный глютатион теряет способность выполнять роль водородного акцептора и потому накапливается в мышцах.

Какие изменения в содержании глютатиона вызывает сама по себе тренировка?

Оказывается, что эти изменения количественно того же самого порядка но качественно совершенно иные. В результате тренировки мышца обогащается водородным акцептором (окисленным глютатионом), способным во время работы мышцы обуславливать быстрое окисление других веществ (табл. 3).

Таблица 3. Влияние тренировки мышц на содержание глютатиона в них

Кролик	Мышцы	$GSH+G_2S_2$ мг	GSH		G_2S_2	
			мг	в % $GSH+G_2S_2$	мг	в % $GSH+G_2S_2$
I	Контрольнья . .	275,3	233,1	84,7	42,2	15,3
	Тренированная .	**317,3**	**214,9**	**67,7**	**102,4**	**32,3**
II	Контрольная . . .	231,5	218,5	94,0	13,0	6,0
	Тренированная .	**262,8**	**200,8**	**76,4**	**62,0**	**23,6**

И действительно, если заставить работать мышцу предварительно тренированную, то в этом случае не наблюдается вышеуказанных изменений в соотношениях между окисленным и восстановленным глютатионом, которые характерны для работы не тренированной мышцы (табл. 4).

Таблица 4. Влияние работы предварительно тренированной мышцы на содержание глютатиона в ней

Мышцы	$GSH+G_2S_2$ мг	GSH		G_2S_2	
		мг	в % $GSH+G_2S_2$	мг	в % $GSH+G_2S_2$
Контрольная	306,3	206,7	67,5	99,6	32,5
Тренированная и затем работавшая	**378,7**	**260,3**	**68,7**	**118,4**	**31,3**
Контрольная	267,8	199,2	74,,4	68,6	25,6
Тренированная и затем работавшая	**308,7**	**214,7**	**69,7**	**93,3**	**30,3**

Следующим этапом в наших исследованиях явилось изучение влияния тренировки на содержание каталазы в мышцах. Хотя и до сих пор биологическая роль каталазы окончательно не выяснена, однако несомненно, что каталаза занимает определенное место в системе окислительных процессов. Наши исследования [А. Палладин и Е. Рашба (15)], произведенные на кроликах, в которых каталазу мы определяли по видоизмененному способу Баха и Зубковой, прежде всего показали, что в то время как после утомительной работы содержание каталазы в мышцах в общем не меняется, тренировка вызывает определенные изменения в каталазе мышц, а именно во всех тренированных мышцах мы находили всегда значительно большие количества каталазы, чем в мышцах не тренированных (табл. 5). Это увеличение каталазной активности после тренировки является несомненно одним из признаков улучшения условий для окислительных процессов тренированных мышц.

Таблица 5. Влияние тренировки мышц на содержание каталазы в них

№	Каталазный показатель (количество куб. см. № 110 H_2O_2, разложенных 1 г сухого вещества)		Сухой остаток		Продолжительность тренировки в днях
	Тренированная мышца	Контрольная мышца	Трениров. мышца	Контрольн. мышца	
1	745,1	400,2	22,60	23,10	15, левая лапка
4	712,2	374,7	23,42	23,88	15, левая лапка
6	440,0	223,3	23,18	23,51	18, правая лапка
8	891,8	273,6	23,47	23,57	33, правая лапка

После этого мы подошли еще иным путем к интересующему нас вопросу, а именно предприняли изучение влияния тренировки на окислительно-восстановительные процессы по способу Thunberg [А. Палладин и Кашпур (16)], т. е., иначе говоря, на способность мышечной ткани восстанавливать метиленовую синьку.

И эти опыты дали нам аналогичный результат. Мы нашли, что тренированная мышца гораздо быстрее обесцвечивает метиленовую синьку, чем не тренированная контрольная мышца другой конечности того же животного (табл. 6). Иначе говоря, и эти опыты показали, что в тренированных мышцах условия для окислительных процессов иные, чем в не тренированных, что в первых окислительные процессы протекают быстрее, чем во вторых.

Таблица 6. Влияние тренировки на способность мышечной ткани редуцировать метиленовую синьку (по Тунбергу)

№ животных	Продолжительность тренировки (дни)	Количество взятой для опытов метиленовой синьки	Время обесцвечивания (в минутах) метилен. синьки мышечной тканью	
			контрольной мышцы	тренированной мышцы
1	15	600	24 ; 30	15 ; 11
16	21	»	52 ; 53	24 ; 21
18	23	400	43 ; 37	15 ; 18

Мы избрали наконец еще третий путь для изучения связи между тренировкой мышцы и изменениями в ее окислительно-восстановительной системе, а именно, путь изучения окислительно-восстановительного потенциала [А. Палладин и Р. Чаговец (17)]. Опыты, проделанные нами в этом направлении, показали, что работа мышцы, с одной стороны, а тренировка — с другой, оказывают определенное противоположное влияние на окислительно-восстановительный потенциал. Установленные нами сдвиги окислительно-восстановительного потенциала нельзя было истолковать иначе, как в том направлении, что работа и тренировка вызывают противоположные изменения в окислительно-восстановительной системе (табл. 7 и 8).

Таблица 7. Окисл.-восстанов. потенциал при утомительной работе

Время	Контрольная мышца		Утомленная мышца	
	Eh	Ph	Eh	Ph
14^{35}	188 ; + 183	5,67	+ 202 ; + 234	5,86
16^{15}	166 ; 167		280 ; 307	
16^{45}	160 ; 155		293 ; 313	
17^{15}	212 ; 207	5,35	324 ; 344	5,88

Таблица 8. Окисл.-восстанов. потенциал при тренировке

Время	Контрольная мышца		Тренированная мышца	
	Eh	Ph	Eh	Ph
13	+ 292 ; + 287	6,73	+ 204 ; + 203	6,73
$13^1/_2$	274 ; 280		162 ; 162	
14	296 ; 291		156 ; 153	
$14^1/_2$	325 ; 322		152 ; 153	
15	309 ; 310		153 ; 153	
$15^1/_2$	307 ; 307	6,43	153 ; 152	6,27

В первом случае они таковы, что создают ухудшенные условия для процессов окисления, а во втором таковы, что условия для окислительных процессов оказываются более благоприятными.

Итак, результаты всех этих исследований, произведенных нами для изучения того, как тренировка влияет на окислительно-восстановительные процессы, исследования, произведенные с помощью различных методов, показали, что тренировка мышц вызывает ряд изменений в процессах обмена веществ в мышцах; в частности вызывает определенные изменения в процессах оксидоредукции. Эти изменения, затрагивающие окислительно-восстановительную систему мышц, таковы, что в тренированных мышцах окислительные процессы протекают быстрее и энергичнее, чем в мышцах не тренированных, и поэтому, если работает предварительно тренированная мышца, то в ней не наблюдается тех расстройств в процессах окисления, которые характерны для работающей (утомленной) не тренированной мышцы.

В настоящее время для дальнейшего углубления и более детального изучения этой проблемы мы предприняли исследование дыхания мышечной ткани по методу Warburg после работы и тренировки [Е. Сорени].

Первые данные, полученные в этой работе, подтверждают в основном только что сделанные нами выводы (табл. 9).

Таблица 9. Влияние тренировки на дыхание мышечной ткани (определены по Варбургу)

Продолжительность тренировки (дни)	Qo_2		В тренир мышце дыхание интенсивней на %
	Контрольная мышца	Тренированная мышца	
21	2,29	6,07	165
15	3,10	5,76	86
15	2,32	4,70	103

Конечно не одна только тренировка может оказать влияние на процессы обмена веществ, в частности — на окислительные процессы в мышцах; несомненно, что и другие факторы, напр. иные условия, в которых находится работающая мышца, или работающий животный организм, могут оказать определенное влияние на биохимическую динамику мышц.

Таким фактором может быть например питание. Вполне возможно, что сдвиги в химизме мышц, наблюдаемые при утомительной работе, могут быть различными при различном питании. Это в полной мере вероятно может быть применено и к тренировке.

Действительно изменения в окислительных процессах, наблюдаемые при утомительной работе, могут меняться, если изменить условия питания животного. Это показали наши исследования, в которых мы изучали влияние кислого и основного пищевого рациона на изменения в окислительных процессах, вызываемые утомительной работой [А. Палладин и Л. Палладина (18)].

В этой работе было изучено, как влияет утомительная работа на судьбу попавшего в организм кролика фенола, при условии кормления кролика кислой и основной пищей. Еще раньше было установлено нами [Л. Палладина (19)], что при утомительной работе окисление фенола нарушается; а именно, его окисляется гораздо меньше, чем в том слу-

Таблица 10. Влияние утомительной работы на выделение впрыснутого фенола

Дата	Впрыснуто фенола мг	Фенол мочи г	Из привитого фенола выделилось		
			г	в % впр. ф.	
7.VI		0,300			
9.VI		0,280			
11.VI		0,240			
13.VI		0,280			
15.VI	363	0,520	0,230	63,0	
17.VI		0,240			
19 VI		0,280			
21.VI	360	0,480	0,190	51.0	
23.VI		0'300			
25.VI		0,300			
27.VI	360	0,420			Утом. работа
29.VI		0,520	0,360	100,0	
1.VII		0,260			
3 VII		0.280			
5.VII	340	0,450			Утом. работа
7.VII		0,460	0,330	97,5	
9.VII		0,300			

Таблица 11. Влияние утомительной работы на выделение впрыснутого фенола при различном питании

Дата	Впрыснуто фенола мг	Фенол мочи г	Из впрыснутого феноле выделились		
			г	в % впрысн. фенола	
15.III		0,250			Корм щелоч.
17.III	200	0,444	0,185	92	
19.III		0,235			
21.III		0,302			
23.III		0,200			
25,III		0,252			
27.III	200	0,400			Утом. работа
29. III		0,320	0,200	100	
31.III		0,235			
5.IV		0,111			Корм кислый
7.IV		0,121			
9.IV	200	0,200	0,083	41	
11.IV		0,133			
13.IV		0,111			
15.IV		0,118			
17.IV		0,153			
15.IV	200	0,210	0,085	41,5	
21.IV		0,133			
23.IV		0,100			
25.IV		0,166			
27.IV	200	0,200			Утом. работа
29.IV		0,200	0,134	67,0	
1.V		0,135			
3.V		0,140			

чае, если кролик не подвергается утомлению (табл. 10). Когда мы проделали подобные исследования, меняя пищевой рацион кролика, то оказалось, что при различном питании утомительная работа одинаковой интенсивности оказывает на окисление фенола различное влияние: при питании щелочным пищевым рационом утомительная работа почти полностью приостанавливает окисление впрыснутого фенола; наоборот, при кормлении кролика кислым рационом утомительная работа нарушает окисление фенола в гораздо меньшей степени, и значительная часть его, даже при утомительной работе, окисляется (табл. 11).

Следует думать, что и на изменения в процессах обмена веществ, вызываемые тренировкой мышц, изменения условий питания также не останутся без влияния.

Для проверки этого предложения нами сейчас производятся соответствующие исследования, причем в них мы не только изучаем влияние кислого и основного пищевого рациона, но изучаем также, как отражается на биохимии тренировки питание животного безвитаминной пищей, в первую очередь — пищей, лишенной витамина «С», т. е. вызывающей цынгу.

Вышеуказанные результаты наших исследований над влиянием тренировки на окислительные процессы позволяют высказать предположение, что отсутствие накопления молочной кислоты после работы тренированных мышц обусловливается улучшением условий для окисления молочной кислоты в результате тренировки.

Однако не исключена возможность, что параллельно с этим изменены условия и для процессов обратного синтеза.

Чтобы подойти к выяснению этого вопроса, т. е. чтобы получить ответ на вопрос о том, не влияет ли тренировка также и на синтетические процессы в мышцах, — мы предприняли изучение влияния тренировки на синтез сложных фосфорных соединений мышц [А. Палладин и Б. Колдаев (20)].

Эти исследования, являющиеся только первым этапом изучения этой проблемы, показали, что утомительная работа ухудшает условия для синтеза фосфорных соединений и что в результате тренировки, наоборот, условия для синтеза фосфорных соединений оказываются улучшенными и процессы синтеза протекают скорее.

Такой же результат дали нам и наши опыты, в которых мы изучали влияние утомительной работы на синтез парных соединений фенола [А. Палладин и Л. Палладина (18)]; и эти опыты показали, что утомительная работа нарушает процессы синтеза парных соединений фенола, так как при утомительной работе выделяется меньше связанного фенола, чем в норме.

Мы видим таким образом, что тренировка мышц оказывается связанной с определенными изменениями в процессах обмена веществ.

Эти исследования еще недостаточны, чтобы полностью понять биохимию тренировки, ибо ряд звеньев всей проблемы нами еще не изучен.

Однако и то, что мы получили, уже дает нам возможность до известной степени понять биохимические основы того влияния, которое оказывает тренировка на работоспособность мышц.

На самом деле при тренировке в мышцах увеличивается количество таких веществ, как креатин, креатинофосфорная кислота, карнозин, которые играют важную роль в динамике мышечной деятельности и наличие которых в мышце обуславливает возможность работы мышцы.

С другой стороны, в результате тренировки наблюдаются характерные изменения в окислительно-восстановительной системе мышцы (увеличивается количество каталазы, создаются условия для более быстрого

обесцвечивания метиленовой синьки, изменяется окислительно-восстановительный потенциал), в результате которых работа тренированной мышцы не вызывает тех расстройств в окислительных процессах, которые характерны для утомительной работы не тренированной мышцы и которые связаны в той или иной степени с явлениями утомления.

Поступила в редакцию
27 марта 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

A. Palladin. Bioch. Zeitschr., **133**, 91, 1922; **136**, 353, 1923.—2. A. Palladin und D Ferdmann. Zeitschr. für physiol. Chemie, **174**, 284, 1928. — 3. D. Ferdmann. Zeitschr. für physiol. Chemie, **178**, 5?, 1928.—4. A. Palladin, A. Kudrjawzewa und E. Ssawron. Zeitschr. für physiol. Chemie, **179**, 9, 1928.—5. A. Palladin und E. Ssawron. Ber. d. Ukrain. Bioch. Inst.t., **3**, 70, 1928.—6. A. Palladin und S. Epelbaum. Bioch. Zeitschr., **204**, 140, 1929.—7. A. Palladin und S. Epelbaum. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 178, 179. 1928.—8. D. Ferdmann und O. Feinschmidt, Ibidem, **183**, 281, 1929.—9. P. Normark und E. Ssawron. Ber. d. Ukrain. Biochem. Instit., 5, 1930.—10. E. Ssawron. Ukrain. Bioch. Journal, **7**, 1, 53, 1934.—11. S. Fomin. Bioch. Zeitschr., 1930.—12. A. Palladin, L. Palladina und Persowa, Ber. d. Ukrain. Bioch. Inst., 5, 1930.—13. A. Palladin und B. Koldajew. Ukrain. Biochem. Journ., **7**, 1, 31, 1934.—14. A. Palladin, S. Borjkowski und L. Palladina. Ukrain. Bioch. Journal, **7**, I, 7, 1934; 7, III, 5, 1934.—15. A. Palladin und E. Raschba. Ukrain. Bioch. Journ., **7**, II, 5, 1934.—16. A. Palladin und O. Kaschpur. Ukrain. Bioch. Journ., **7**, III, 15, 1934.—17. R. Tschagowetz. Ukrain. Bioch. Journ., 7, III, 31, 1934.—18. A. Palladin und L. Palladina. Ukrain. Bioch. Journal, 7, II, 19, 1934.—19. L. Palladina. Ukrain. Bioch. Journal, **7**, I, 23, 1934.—20. B. Koldajew. Ukrain. Bioch. Journal, **7**, III, 63, 1934.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9 — 17.VIII.1935

К ВОПРОСУ О ПИЩЕВОМ И ОБОРОНИТЕЛЬНОМ ЦЕНТРАХ

Проф. Н. А. Рожанский (Ростов-Дон)

Со времени Flourence и Longet наши сведения об отправлениях центральной нервной системы пережили ряд более или менее глубоких сдвигов. Достигнутый в этой области за последние 30 лет успех зависит прежде всего от изучения каждого отдела в разрезе единства отправлений всей центральной нервной системы.

То, что сделал Sherrington для спинного мозга, Magnus для мозжечковой системы, Павлов для коры, — представляет еще далеко не полную картину деятельности этих отделов, но ясность, которую они внесли в наши представления о значении каждого, показывает, что направление их исследования действительно соответствует естественным отношениям.

Этот общий характер их исследований, позволивший им выйти из тупика запутанной сложности отношений, сводится к систематическому изучению свойства отдельных рефлексов, идущих через разные отделы центральной нервной системы. Их исследования вместе с тем показали различия и особенности проведения в каждом из анатомических отделов, соответствующих их филогенетическому положению и биологическому значению.

В основе всех указанных исследований лежит представление о нейронной структуре и решающем значении свойства синапсов, определяющих переход возбуждения с нейрона на нейрон. Роль клеточного тела в процессе передачи еще неясна. Неясно также, в какой мере особенности каждого отдела отражаются на проведении в тех нейронах, которые проходят через несколько отделов и у которых синапс — нейрит лежит в одной части, тело клетки — в другой, синапс — дендрит — в третьей.

Наряду с этим успехом изучения проводниковых свойств указанных отделов, в области промежуточной между спинным мозгом и корой продолжает господствовать старое представление локализированных автономных центров, понимая под последним довольно неопределенное содержание. Между тем на примере уже изученных систем, как дыхательная и сосудодвигательная, мы располагаем представлением о том, какое содержание должно быть вложено в понятие подкоркового центра как проводящей системы, автономность которой заключается в сложной внутренней корреляции и общей химической чувствительности. Хотя такое представление о свойстве центров отвергает основное для них представление об их автономности, но понятие подкоркового центра выгодно сохранить. Это поможет лучше расчленить исключительно сложную и тесно расположенную систему подкорковых передаточных механизмов.

Такую систему нельзя себе представить как изолированную от связи с другими частями центральной нервной системы. В большинстве случаев каждая передача имеет многоэтажный характер. Не всегда легко вскрыть в общей системе передачи свойства, связанные с особенностями каждого этапа передач. Ошибки в переносе свойств одного этажа в другой всегда возможны и особенно часто встречаются в переносе свойств подкорковой области в кору.

Основным свойством подкорковой части является врожденный характер направления передачи наряду со сложностью как воспринимающих, так и проявляющих (эфекторных) систем. Наряду с этим отдельные ее части — бульбарная, таламическая, субталамическая, стриарная и др. — имеют каждая свои особые свойства, диференцирующиеся дальше по функциональным системам.

Сложность воспринимающей части подкорковых центров представляет постепенно нарастающую предметную комплексность. Начиная от сравнительно простых раздражителей дыхательного, глотательного, рвотного рефлексов, через более сложные, как слюноотделительные и глазодвигательные, сложность достигает предметного характера в случае таких общебиологических реакций, как пищевые, оборонительные и половые, или таких, как инстинкты и афекты.

В деятельной части подкорковая область всегда комплексна, имея характер или цепочно-реципрокный или центрально-суммарный. Различие отдельных разделов сводится к области распространения влияния и длительности последействия от раздражения. В одних случаях мы имеем степень сложности, длительности последействия и объем влияния характера дыхательного и глотательного рефлексов; в другом случае явление усложняется по всем признакам до степени доминант, например тормозного типа, как при сне, в третьем случае длительность и сложность имеют характер проявлений инстинкта, как например при миграторном инстинкте у птиц.

Деятельность воспринимающего и проявляющегося отдела передачи нельзя себе представить изолированной ни в смысле локализации ни в смысле функции. Кроме крайних звеньев рефлекса мы не знаем таких свойств, которые характеризовали бы нейрон как воспринимающий или проявляющий. Односторонность проведения, которая иногда без достаточных оснований отрицается для промежуточных нейронов, одинаково присуща начальному и конечному звену рефлекса. Особенно обостренный спор о принадлежности коры полушарий к той или другой системе дал очень мало для расширения наших знаний. Несомненно однако существование прямой связи проявляющего характера для пирамидных путей от коры к спинному мозгу. С другой стороны, совершенно не доказано существование подобного типа связи — прямого и постоянного характера — от коры на систему органов вегетативной деятельности. Значение места расположения нейрона не в том, принадлежит ли он к воспринимающей или проявляющей системе, а в том, какие свойства проведения связаны с участком, в пределах которого лежит изучаемое звено.

Такое понимание этого вопроса предложил Павлов, когда за образец свойства подкоркового пищевого центра принял дыхательный центр. В последнем особенно отчетливо его значение как передатчика раздражений, изменяющего свое отношение к раздражению под влиянием изменения окружающей среды: ослабляя и усиливая реакцию, изменяя рефракторный период, превращая возбуждение в торможение и наоборот. Но пользоваться реакцией дыхания для анализа деятельности высших подкорковых центров неудобно, поскольку мы не знаем

особого отношения дыхательного комплекса к сложным реакциям биологического характера. Больше может дать слюноотделительная реакция, которая у собаки дает явное различие в отношении пищевых и оборонительных раздражений.

Изучение слюнных желез по разным причинам стало ключом к разрешению ряда вопросов деятельности центральной нервной системы в разных ее отделах. Некоторое затруднение представляют слишком разнообразные связи в том случае, когда мы хотим воспользоваться слюноотделением не как показателем общего характера, а как показателем отправления отдельной части, в нашем случае — подкоркового участка. Но такое разделение возможно постольку, поскольку известно, что безусловные рефлексы слюноотделения вызываются у собаки воздействиями раздражителей разного биологического значения. Такими безусловными раздражителями могут быть пищевые и отвергаемые раздражители ротовой полости, общие болевые раздражители, возможно раздражители полового характера. Кроме того с ней могут связаться любые раздражители коры в порядке условных связей, в случае подкрепления направляющим влиянием безусловного рефлекса одного из вышеуказанных видов.

За показатель нервного механизма слюноотделения при безусловных рефлексах разного происхождения можно пользоваться качеством слюны из разных желез и соотношением количества их отделения за равные промежутки времени. Последняя величина, выраженная как P/S, т. е. отношение одновременного количества отделения из околоушной к отделению из подчелюстной вместе с подъязычной представляется очень постоянной для каждого вида раздражения. Для отвергаемых раздражителей эта величина как правило выше единицы, для пищевых раздражителей — меньше единицы.

У разных животных величина P/S для каждого раздражителя может несколько меняться, сохраняя основное соотношение количеств отделения. Для одного и того же животного P/S на каждый вид раздражителя очень постоянная величина, сохраняющаяся и в том случае, когда абсолютное количество отделения меняется. Указанное отношение сохраняется при удалении полушарий. Очевидно, что механизм зависимости комплекса работы желез от разных раздражителей лежит в пределах подкорковой области. Условный рефлекс, образованный на основе пищевого или отвергаемого раздражителя, дает, как известно, значительное уменьшение количества отделения, сохраняя P/S, свойственное безусловному раздражению, направляющему условный рефлекс. Это показывает, что в условном раздражении комплекс P/S, пищевой или оборонительный, вступает в связь с условным раздражением как целое [Николаев (1)]. Нужно всегда при этом иметь в виду, что при раздражениях асимметричного порядка, например при одностороннем вливании кислоты, обе наблюдаемые железы должны быть с одной стороны, лучше всего со стороны вливания раздражителя [Бирюков (2)].

При удалении семенников у самцов P/S для пищевой реакции сохраняет свою величину, для отвергаемых раздражителей (оборонительная реакция) увеличивается за счет снижения количества подчелюстного отделения, падающего иногда до 0. Изменение это обратимо к норме при имплантации семенников и возвращается к кастрационному состоянию после повторного удаления [Бирюков (3)]. Колебание величины и длительности изменения после кастрации зависит от групповой индивидуальности (типа) собаки. Такое же различие влияния кастрации на условные рефлексы в зависимости от типа собаки наблюдала М. К. Петрова в лаборатории акад. И. П. Павлова. У старых собак на-

блюдается типичная реакция кастрата на оборонительном отделении и относительное увеличение подчелюстного слюноотделения на пищевые раздражения [Уколова, Бирюков (4)]. При действии гаснущего тормоза как на условном, так и на безусловном наблюдается реакция кастрации для отвергаемых раздражителей за счет преимущественного угнетения подчелюстного отделения. Для пищевого отделения угнетению подвергается околоушное отделение с соответственным падением до 0 величины P/S [Николаева (1), Гарибьян (5)].

Это обстоятельство позволило нам поставить вопрос об изменчивости влияния на слюноотделение одного и того же воздействия в зависимости от того, в какой категории совокупности — пищевой или оборонительной — происходит работа желез. Вместе с тем появилась реальная возможность к более точному определению понятия пищевого и оборонительного центров как комплексной связанности явлений. Эта внутренняя связь имеет нервный характер и может быть изменена вмешательством тормозных процессов. Но это вмешательство происходит в пределах той же части, где происходит комплексное объединение, т. е. в подкорковой области.

Область эта отличается от остальных отделов центральной нервной системы высокой диференцированной чувствительностью, разделенной по системам общего физиологического и биологического значения. Это мы имеем для передачи дыхательного рефлекса в CO_2, для рвотного в апоморфине, для пищевых в голодном или пищевом составе крови, для полового — во влиянии семенников или яичников. В некоторых случаях одно и то же воздействие может распространяться на разные передачи, иногда в зависимости от концентрации, как в случае действия CO_2.

Гормоны семенников кроме влияния на половые рефлексы и половое поведение являются почти специфическими возбудителями для оборонительных реакций. Проявление их выключения не одинаково у разных видов животных. У крупных видов животных оборонительная агрессивность становится даже вторичным половым признаком. У собак мы почти не знаем различия в поведении в зависимости от пола или от кастрации, однако и у них видно различие в оборонительных реакциях слюноотделения. Дальнейшее исследование показывает, в какой степени другие реакции кроме слюноотделения принимают участие в сдвиге после кастрации [Гарибьян (6)].

Таким образом слюнный безусловный рефлекс является для собаки очень хорошим показателем состояния пищевого и оборонительного нервных центров. У человека слюноотделение имеет другой характер и не дает возможности различить по соотношению P/S между пищевой и оборонительной реакцией [Бирюков (7), Склярский (8)]. В этом отношении надежды найти в слюноотделении путь для определения состояния подкорковых центров у человека не оправдались, но это не отрицает наличия у человека пищевых и оборонительных реакций, хотя выражение их иное, чем у собаки.

Однако слюноотделение составляет только незначительную часть механизма общей функции питания и совершенно несущественную в оборонительных реакциях. Например для пищевой реакции сложного порядка необходима координация моментов поиска пищи, принятия, пищеварительной обработки и процессов обмена, определяющих потребность в пище вообще или в отдельных пищевых веществах. Каждый из указанных моментов представляет сложную координацию двигательных, секреторных и сосудистых отделов. Другого рода координация происходит при оборонительных реакциях, хотя элементы де-

ятельности при этом входят те же самые. Каждый комплекс имеет свой безусловный, специфический раздражитель, хотя в отдельных случаях часть пути может быть общей. Так, борьба кошки с крысой может иметь значение пищевое, оборонительное или игры по исходному состоянию с совершенно однородным начальным звеном ловли бегущей добычи.

Вопрос о локализации центров такого порядка, как пищевой и оборонительный, может быть исследован методом местных воздействий, обычно применяемым к исследованию центральной нервной системы: методом выключения, методом раздражения и методом местных электрических реакций. При применении этих методов мы встречаемся с двумя основными препятствиями. Первое заключается в трудности найти способ ограниченного выключения среди так тесно расположенных частей, и такого, который совпадал бы с функциональным понятием пищевого и оборонительного центров. Второе заключается в том, что всякое разрушение даже очень ограниченного участка дает явления широко распространенного торможения. Для преодоления первой трудности мы прибегаем к ограничению размера разрушаемого участка, остановившись на уколе иглой около 2 мм диаметром, проникающем на разную глубину. Как непосредственное последствие такого укола возникают различные торможения, зависящие от места и объема поражения. При этом эфект весьма зависит от рода животного. При опытах с кошкой последствие укола резко выражено; у собаки явления торможения наблюдаются только при более обширных поражениях, как удаление мозговых частей целиком. При уколах в дно IV желудочка торможение захватывает скелетную, дыхательную, сосудодвигательную систему. Значение последних двух столь велико для жизненного равновесия всего организма, что это угнетение равносильно смерти животного. При уколе в область варолиева моста через заднее четверохолмие торможение захватывает в основном двигательную систему, не затрагивая дыхания и кровообращения. Это состояние длится 3—4 дня. Затем в течение следующих 3—4 дней нормальное состояние восстанавливается со стойкими явлениями выпадения. При уколе у кошки в область зрительных бугров явление торможения на общем поведении мало заметно [Коган (9)]. При уколах в субталамическую область у собаки, не дающих особо заметного изменения в поведении, может быть угнетение подчелюстного отделения при оборонительном отделении на кислоту. Пищевое отделение может при этом оставаться совершенно незатронутым [Бирюков (10)]. При более обширных разрушениях у голубей, филина, кролика, кошки и собаки общее торможение может длиться много дней подряд. У голубя это торможение после удаления полушарий продолжается несколько месяцев, давая обычную картину сонного торможения. У лягушек для получения достаточного угнетения, распространяющегося на спинномозговые рефлексы к раздражению от разреза зрительных бугров, необходимо добавить еще специальное раздражение, как в сеченовском торможении.

Явление угнетения после удаления больших полушарий у голубя и состояние после укола в область варолиева моста у кошек поразительно напоминают чрезвычайно глубокий нормальный сон и зависят не от выключения больших полушарий, а от состояния торможения, идущего из подкорковой области. У голубей это состояние сонливости постепенно, в течение 4—6 месяцев, проходит и сменяется совершенно нормальной сонной периодичностью. Применяя непрерывное освещение, которое для нормальных дневных птиц является специфическим возбудителем бодрого состояния, можно было у бесполушарных голу-

бей поддержать непрерывную бессонницу до 30 дней подряд [Лемкуль (11)]. Такое же состояние бессонницы мы наблюдали на филине в течение около 2 месяцев. В обоих случаях вес и питание животных сохранялись нормальными.

Эти наблюдения подтверждают мнение, что явление сна с его нормальной периодичностью зависит от подкорковой области. Торможение, которое школа Павлова получает при иррадиации разного вида внутреннего торможения, приводит к сонному состоянию через действие на подкорковые части [Рожанский (12)]. Такое сонное торможение очень близко к тому, которое мы получаем на кошке при прямом действии уколом в область под четверохолмием. В этом случае, так же как в нормальном сне, торможение распространяется и в сторону коры и в сторону спинного мозга [Уколова (13), Деларю (14)], оставляя нетронутыми или слабо затронутыми некоторые жизненно важные системы. Остается выяснить положение, которое занимают в этом распространении торможения комплексы пищевых и оборонительных центров.

То упрощенное представление о комплексе пищевых, оборонительных и т. п. реакций, которое нам приходится принять при опытном их изучении, является совершенно необходимым. Возможно, что некоторые стороны реципрокных влияний при этом останутся в тени, но зато свойство передачи раздражений разного биологического значения выигрывает в четкости.

Только медленное, постепенное накопление материала корреляций нервных проведений позволит нам построить настоящее представление о характере построения сложных подкорковых реакций — центров. Для слюнной реакции комплекс первого порядка приводит в нервному механизму, определяющему качество слюны каждой железы. Как известно, для собаки мы имеем для каждой из желез свое качество в зависимости от пищевого или отвергаемого характера раздражения. Такое объединение (центр качества пищевого или оборонительного слюноотделения) включает объединение симпатической и парасимпатической систем в отношении секреторных, трофических и сосудодвигательных реакций. Такой комплекс как целое входит в состав объединения разных желез в вышеуказанное соотношение P/S (центр P/S). Дальше это объединение входит в состав нового объединения слюнной реакции с другими пищеварительными комплексами, с двигательными комплексами поведения и с комплексами трофически-обменного характера.

Такие объединения по линии деятельной предполагают объединения и по линии воспринимающей.

Физиологический характер такого объединения сейчас еще недостаточно ясен, но очевидно, что оно идет по линии предметного объединения раздражений, возникающих с разных воспринимающих поверхностей. Необходимо при этом различать, в какой мере это объединение протекает в пределах одного отдела центральной нервной системы или в пределах нескольких. При многих раздражениях экстероцептивного характера мы имеем одновременно рефлекс через один из подкорковых участков и сигнал, достигающий коры. Этот путь у человека отличается разного рода чувствованиями и кладет начало условно-рефлекторным передачам. При общей анестезии полости рта кокаином [Гуревич (15)] или при избирательной — гимнемой [Бирюков (16)] величина рефлексов полностью сохраняется, в то время как вкусовые показания почти целиком выключаются. Как ни странен вывод, который приходится сделать в отношении различия морфологических элементов, передающих вкус и рефлекс, особенно в случае применения кокаина

в виде смачивания слизистой (полоскания и протирания), он кажется единственным. Вместе с тем необходимо принять особую природу натуральных рефлексов, связываемых постоянно двойной системой—условной и безусловной связи — с деятельной системой желез. При образовании условного рефлекса на любой посторонний раздражитель комплекс натурального рефлекса входит как обязательный компонент. Взаимодействие этого комплекса должно лежать в пределах подкорковой части.

Такое представление о характере того передаточного механизма, который мы подразумеваем под понятием сложных подкорковых центров (пищевого, оборонительного и других), не предрешает вопроса о характере его морфологического представления. Однако не исключается возможность его компактного расположения. К анализу этого вопроса могут быть применены и применяются методы электроцефалографии.

Комбинируя радиоусилитель с гальванометром Einthoven [Коган (17], нам удалось получить ряд записей электрических колебаний как в случае острого введения электродов, так и в случае хронического вживления. Анализ этих записей крайне затруднителен как по линии физической, так и по линии физиологической. Во всяком случае надо иметь в виду, что картина, отражаемая гальванометром, зависит не только от того, что лежит в месте электродов, но и от того, что вносится в эту картину местным и отдаленным влиянием разрушения, вызванного введением электродов. При наблюдении за электроявлениями изо дня в день, после операции введения хронических электродов мы наблюдаем картину, резко меняющуюся. Так например на второй день при явлении глубочайшего сонного торможения мы имеем бурную картину сложной периодики колебаний. В дальнейшем с переходом к восстановлению нормального, бодрого состояния и электрические явления успокаиваются. В этом состоянии рефлексы разного происхождения и разного биологического значения (как пищевого и оборонительного с полости рта) дают разные электрические явления, которые при накоплении достаточного материала могут дать основания к локализации тех или иных подкорковых комплексов.

Поступила в редакцию
1 марта 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаева Н. и Рожанский Н., К вопросу о пути передачи условного рефлекса, Юбилейный сборник в честь И. С. Беритова, 1935, Тифлис. — 2. Бирюков Д., Асимметрия безусловных слюнных рефлексов, Сборник в честь А. И. Ющенко, 1928, Ростов-Дон. — 3. Бирюков Д. и Рожанский Н., Влияние кастрации на оборонительное слюноотделение, Русск. физиол. журнал, 1929. — Они же, Об изменчивости подчелюстного оборонительного слюноотделения, Труды 3-го Всесоюзн. съезда физиол., 1928. — 4. Бирюков Д. и Уколова М., Возрастные особенности безусловных слюнных рефлексов, Русск. физиол. журнал, 1929. — Бирюков Д., Старческая реакция слюноотделения, Русск. физиол. журнал, 1928. — 5. Гарибьян Р., Неопубликованные данные. — 6. Гарибьян Р., Об адекватности реакции отдергивания лапы на механическое раздражение, Труды 6-го Кавк. съезда физиол., 1935, Эривань. — 7. Би-

рюков Д., Безусловные слюнные рефлексы у человека, Русск. физиол. журнал, 1929. — Дальнейший материал к слюноотделению у человека, Физиол. журнал, 1934, т. XVII. — Основная деятельность слюнных желез человека, Труды 5-го Кавк. физиол. съезда, 1934, Ростов. — Безусловные слюнные рефлексы человека, Дисс., 1935, Ростов-Дон. — 8. Склярский В., О влиянии температуры вдыхаемого воздуха на вязкость слюны у человека, Труды 5-го Кавк. физиол. съезда, 1934. — 9. Коган А., Текущая работа. — 10. Бирюков Д., Безусловные слюнные рефлексы у собаки с поврежденным мозгом, Труды о-ва росс. физиол. съезда, 1931, вып. 5. — 11. Лемкуль Р., К состоянию она у дневных и ночных птиц, лишенных больших полушарий, Труды 6-го съезда кавк. физиол., 1935. — 12. Рожанский Н., К современной постановке вопроса о сне, Сборник «Физиология сна», 1928. — 13. Уколова М., Неопубликованные данные. — 14. Делярю Н., Текущая работа. — 15. Гуревич Н., Наблюдение над секрецией околоушной железы у человека, Тр. физиол. лаб. Дон. ин-та, 1920, вып. 1. — 16. Бирюков Д., Текущая работа. — 17. Коган А., Применение усилителя для регистрации физиологических явлений, Труды 5-го Кавк. съезда физиологов, 1935.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9—17.VIII.1935

ВОДНЫЙ ОБМЕН В СВЯЗИ С ВЛИЯНИЕМ СНОТВОРНЫХ И ИНТОКСИКАЦИЕЙ ПРИ ПАРАТИРЕОПРИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПОСЛЕ ЭККОВСКОЙ ОПЕРАЦИИ

Проф. В. В. Савич

(Отдел фармакологии ВИЭМ, Ленинград)

В литературе давно имеются указания на угнетение морфием диуреза и секреции кишечного сока. Однако сведения об антидиуретическом действии морфия не вошли еще в руководства по фармакологии и лишь в самое последнее время явилось некоторое количество работ в этом направлении.

Первой задачей нашего отдела было сравнительное выяснение антидиуретического действия морфия и магния. Для этого служили собаки-самки с выведенными отдельно мочеточниками по Орбели; вначале устанавливалась кривая диуреза при водяной нагрузке, затем испытывалось влияние морфия и магния. Оказалось, что морфий сильно задерживает диурез еще прежде чем проявится его общее действие. Магний ($MgSO_4 + 7H_2O$) в дозах 0,08 на 1 кг не угнетает диуреза совсем, при больших же дозах (0,4) получается сильное его угнетение (Сперанская-Степанова). Итак, магний слабее угнетает диурез, чем морфий.

Отдача воды происходит не только через почки, но может происходить и через кишечник. Имеются старые данные об угнетении морфием секреции кишок (Padtberg), но без детального изучения этого вопроса. Ввиду этого мы решили проверить действие морфия на секрецию отрезка кишки, выведенной по Thiry-Vella. Секреция вызывалась введением в отрезок кишки каучуковой трубочки; кроме механического раздражителя обычно через час мы применяли и химический, вводя в кишку 0,3 каломеля в физиологическом растворе на 5 минут; затем жидкость выпускали и еще через 5 минут вновь вводили в кишку трубочку. Так, в течение первого часа собирался сок, выделявшийся от механического раздражения трубочкой, а потом — в течение 3 часов — после химического раздражения каломелем. Обычно на 3-м часу секреция приходила к норме, после сильного увеличения в первом и отчасти во втором часу (Савич). Вообще этот каломельный тест можно рекомендовать как очень удобный.

Морфий уже в дозе 0,5 мг на собаку в 13—20 кг устраняет гиперсекрецию от каломеля, а 4 мг очень резко угнетают секрецию от механических и химических раздражений; на кишку действие оказывается резче, чем на почки. При непосредственном промывании отрезка кишки раствором морфия 1 : 200 000 еще получается угнетение (Горбунова-Николаева). Затем был испытан ряд веществ (спирт, хлорал, магний), о которых имелись уже указания, что они относительно мало угнетают диурез. Спирт, введенный per rectum в дозе 10—15 г в 100,0 воды на

собаку, вызывал ясное опьянение, но не давал резкого угнетения кишечной секреции; хлорал точно так же тормозил резко лишь в первом часу, а во втором часу опять наблюдалось усиление кишечной секреции при выраженной сонливости собаки. Магний, введенный под кожу, начиная с 0,4 г на 1 кг веса тела, давал резкое и длительное угнетение. Даже дозы 0,1 г давали угнетение (Горбунова-Николаева). Здесь имеется некоторое расхождение с действием магния на почки; на кишечник он действует сильнее. Вероятно соли магния при парентеральном введении действуют непосредственно на почку и здесь имеется два антагонистических фактора — антидиуретическое действие центрального происхождения и диуретическое локальное — на почки.

Эти данные, казалось, хорошо гармонируют с теорией E. Pick, поэтому мы стали продолжать изучение и других веществ. Хлорэтон согласно теории Pick сильно угнетает кишечную секрецию, зато паральдегид у нас точно так же сильно угнетал секрецию кишок, хотя по

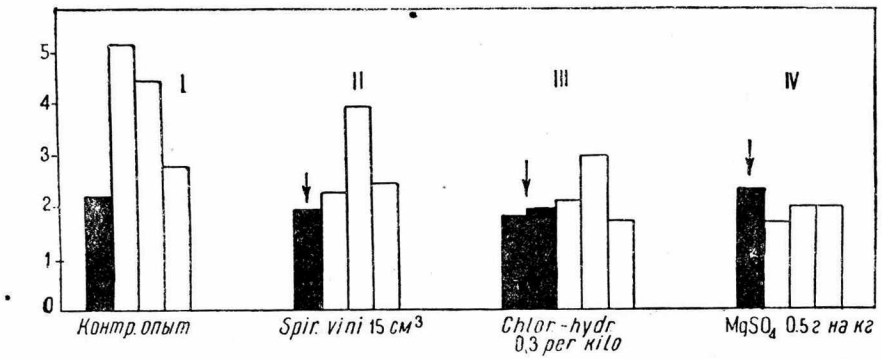


Рис. 1

данным Molitor и Pick он, как Cortex narcoticum, не вызывает центрального угнетения диуреза; даже больше того: он снимает угнетение от хлорэтона. Мы можем объяснить эти данные только тем, что паральдегид, выделяясь преимущественно через почки, местно действует как diureticum. Поэтому мы не можем согласиться с объяснениями Pick.

Люминал особенно сильно угнетает секрецию кишок, причем здесь замечается кумулятивное действие. Так, доза в 25 мг на 1 кг под кожу в первый день мало угнетает секрецию, на третий день та же доза уже очень резко тормозит ее в связи с усилением общего действия (Меркулов). Опять расхождение с данными Bonsmann, который наблюдал от люминала угнетение диуреза лишь в первый день введения; уже на второй день диурез приходил к норме, хотя автор также отмечает усиление общего действия люминала. Вероятно и здесь дело идет о местном действии на почки веществ, получаемых при распадении люминала.

Чтобы вполне убедиться в центральном происхождении угнетения кишечной секреции под влиянием hypnotica, мы должны были найти такое вещество, которое сняло бы торможение. В поисках за этими средствами был испытан вначале стрихнин и кофеин, но без всякого эфекта. Стрихнин сам по себе угнетал секрецию. Только камфора давала ясный результат (Меркулов). Так как камфора при отравлении дает клонические судороги, а стрихнин и кофеин — тетанические, мы решили испытать те средства, которые также дают клонические судороги — cardiazolum, hexetonum. Последний применялся лишь в малых

Таблица 1. Отделение кишечного сока

Вес собаки 12 кг	Дренаж	Каломель и дренаж			Через 4 часа
	Контрольный час	I	II	III	
Контрольный опыт	2,8	5,3	4,6	3,0	—
1. Мединал 0,5 (подкожно)	2,0	2,6	2,5	2,3	2,0
2. Люминал 0,25	2,0	1,8	2,2	1,7	1,9
3. Уретан 4,0 (per rectum)	1,7	1,8	2,5	—	3,2
4. Гедонал 2,0 (per rectum)	1,6	1,9	1,7	—	2,8
5. Хлорэтон 0,1 на 1 кг (per os)	1,9	2,7	2,4	—	—
6. Хлоралоза 0,2 на 1 кг (per os)	2,2	3,2	3,6	—	—
7. Паральдегид 0,25 на 1 кг веса (per os)	2,4	2,9	2,4	—	2,5
8. Питуитрин Р.—D. 1,0 (подкожно)	1,8	2,3	2,6	—	—

дозах и не дал ясного результата, зато кардиазол снял полностью угнетение кишечной секреции от морфия и мединала (Говоров и Савич).

Это снятие угнетения дает нам право считать, что торможение кишечной секреции при даче hypnotica обуславливается центрами, отравленными теми или другими ядами. Отсюда следует, что центральная нервная система регулирует и секрецию кишечного сока: от ее состояния зависит та или другая величина местных реакций кишок.

В пользу такого предположения говорят наблюдения Меркулова, а также Говорова и Савича, что после прекращения дачи препаратов барбитуровой кислоты иногда наблюдается некоторая фаза усиленной секреции.

Естественно было изучить действие кардиазола и на угнетенный мединалом диурез. Нам казалось целесообразным поставить опыты с диурезом и с кишечной секрецией на одном и том же животном. Для этого вначале была наложена фистула Thiry-Vella на duodenum, а затем после заживления выведены мочеточники. Опыты ставились так: собиралась в течение часа (контрольный период) моча и кишечный сок, затем зондом вводилось 500 см³ воды в желудок и тотчас же 0,3 г каломеля в отрезок кишки и затем снова собиралась моча и кишечный сок. В другой серии опытов после контрольного часа вводилось 1,0 г мединала под кожу и затем каломель в кишку и давалась водная нагрузка в 500 см³. В третьей серии кроме мединала мы вводили кардиазол — 0,1 г под кожу (опыты Горбуновой-Николаевой).

Как видно из таблицы 2, кардиазол вполне снял угнетающее действие мединала на секрецию кишечного сока. В отношении же диуреза не получилось такого полного восстановления, однако улучшение диуреза было несомненным. Вообще секреция почек и кишок идет далеко не параллельно. При опытах с одним введением дренажа в отрезок кишки видно очень мало колебаний в секреции кишечного сока. Водяные нагрузки мало сказываются на секреции кишки, нужно только отметить некоторое уменьшение кишечной секреции против нормы в период снижающегося после нагрузки диуреза. Зато нагрузка физиологическим раствором, мало сказываясь на диурезе, заметно повышает секрецию кишечного сока. То же самое заметно и при каломеле, только не так резко (Горбунова-Николаева). Таким образом выведение из организма воды почками и кишкой идет не всегда параллельно, иногда главную роль играют почки (водная нагрузка), иногда кишки (физиологический раствор). Клиницисты отмечают, что при сердечных отеках

Таблица 2. Отделение мочи и кишечного сока

	Контрольный опыт					Опыт с мединалом						Опыт с мединалом и кардиазолом					
	Контрольный час	После орошения калометем и водной нагрузки в 500 см³				Контрольный час	После введения мединала	После орошения калометем и водной нагрузки в 500 см³				Контрольный час	После введения мединала	После орошения калометем и водной нагрузки в 500 см³			
		I	II	III				I	II	III				I	II	III	
Мочеотделение	42,0	291,0	165,0	30,0		53,0	27,0	138,0	77,0	27,0		24,9	21,0	124,0	158,0	63,0	
			486						242						345		
Кишечная секреция	2,8	18,0	6,0	5,6		3,8	0,8	2,0	2,3	2,0		4,0	2,5	20,5	8,0	4,2	
			29,5						6,3						32,7		

слабительными можно вывести много жидкости из организма, а при нефритах это не удается, хотя солевой диурез достигает значительных размеров (Тареев и Ратнер). Здесь дело вероятно в отравлении определенных центров. За это говорят опыты над диурезом при паратиреоидной недостаточности (Баранов, Сперанская-Степанова).

Vassale давно указывал на недостаточность паратиреоидных желез как причину эклампсии с ее анурией. Однако прямыми опытами этого подтвердить не удалось. Имеется много указаний на диуретическое действие гормона Collip. Уже скоро после опубликования открытия гормона Collip появилось указание на усиление диуреза от этого гормона (Mason). Интересно отметить также наблюдение Mc-Cann. Дело шло о беременной больной с отеками и головными болями. Эти симптомы сопровождались падением Ca крови, ввиду этого был назначен гормон Collip; все явления интоксикации прошли, отеки исчезли, но без повышения Ca крови; диурез поднялся.

Вообще этот вопрос об угнетении диуреза при паратиреопривной тетании мало разработан. Розенблат (1895) отметил при удалении щитовидной и околощитовидной желез изменения почек и уменьшение диуреза и наряду с этим увеличение продолжительности жизни при введении калийных солей. Однако против этих опытов делается возражение, что не было учитываемо введение жидкости: вследствие потери аппетита собаки меньше ели и пили.

Опыты Баранова и Сперанской-Степановой ставились на 5 собаках с выведенными мочеточниками, у некоторых кроме того были фистулы желудка. Вначале устанавливалась норма: а) при водной нагрузке (обычно 40 см³ на 1 кг), б) при солевой нагрузке (0,8—1,2 г на 1 кг в 3% растворе), в) при нагрузке мочевиной (0,8—1,2 г на 1 кг в 20% растворе).

После контрольного часа делалась та или иная нагрузка и затем снова собирались пробы в течение 4 часов. После установления нормы удаляли 4 околощитовидные железы (удаление 3 из 4 обычно не вызывало существенных изменений). Щитовидная железа сохранялась. У всех собак получился однородный результат.

Сперва диурез мало изменялся, однако по мере развития тетанических симптомов картина меняется. Все более и более пропадают резкие подъемы диуреза, особенно при водных нагрузках. Концентрирующая способность почки лучше сохраняется. Иногда в тяжелом состоянии нагрузка NaCl долго не действовала, но все-таки вызывала с запозданием сильный диурез, который улучшал общее состояние, хотя и временно. При тяжелом общем состоянии диурез шел на одних и тех же цифрах, не повышаясь при водных нагрузках. Вливание в вену локковского раствора быстро вызывало подъем диуреза с улучшением общего состояния.

Таблица 3. Мочеотделение в куб. сантиметрах при водной и хлоридной нагрузках

	600,0 H_2O		400,0 NaCl			Примечание
	до операции	после операции	до операции	после операции	после операции	
Контрольный час	43,0	9,0	13,5	16,5	9,0	* Вместе с увеличением диуреза наблюдалось общее временное улучшение состояния животного
I час	193,0	11,5	28,0	40,5	6,0	
II »	162,0	9,5	196,0	57,5	21,5	
III »	73,5	8,0	165,0	59,0	147,5*	
IV »	34,5	6,5	100,0	66,5	108,0*	

Таким образом клинические наблюдения отмечают диуретическое действие гормонов паратиреоидных желез, а прямые опыты указывают на подавление диуреза при нарастающих симптомах тетании. Это заставило исследовать гистологически почки при паратиреопривной тетании (Курковский и Сперанская-Степанова). Результаты гистологического обследования почек трех паратиреопривных собак, погибших в припадках, не дали резких изменений почек. Поэтому причиной изменения диуреза надо считать влияние чисто функционального характера, подобно тому как наблюдается при действии от морфия и других hypnotica, зависящее от центров водного обмена. В связи с этим угнетение диуреза при паратиреопривной тетании можно сопоставить с угнетением кишечной секреции в тех же условиях (Меркулов и Сперанская-Степанова).

Опыты ставились на 2 собаках с фистулой по Thiry-Vella, причем был использован каломельный тест. Кишечная секреция резко падала, как было отмечено уже Artoni в 1922 г. Препарат гормона — паратиреокрин (Москва) давал длительное улучшение состояния собаки и увеличивал секрецию сока. Все те воздействия, которые улучшали общее состояние — введение Ca, локковского раствора в вену, — увеличивали секрецию.

Итак, недостаточность паратиреоидных желез так или иначе связана с падением диуреза и в этом отношении, когда опыты дают некоторое оправдание теории Vassale. Ввиду этого было испробовано действие паратиреоидного гормона для поднятия диуреза при экспериментально вызванном поражении почек и задержке жидкости в организме (Меркулов и Сперанская-Степанова).

Собакам накладывалась фистула мочевого пузыря или выводились мочеточники; устанавливались нормы при водных и солевых нагрузках. Затем собакам вводили азотнокислый уран (¼—2 мг на 1 кг), а иногда сулему; когда наступала почечная недостаточность — полное

отсутствие взмахов отделения после водяной нагрузки, — вводили 3—4 см³ паратереокрина; часов через 15 после этого замечалось увеличение диуреза; нагрузка давала резкое увеличение диуреза, иногда

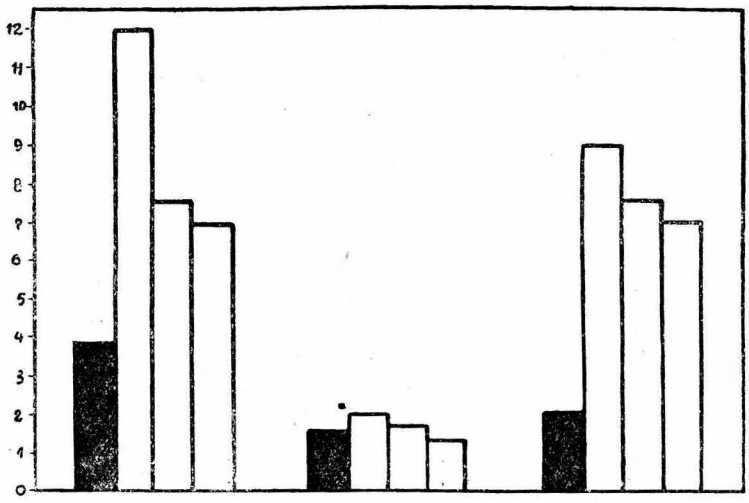


Рис. 2

больше нормы. Повышение диуреза держалось несколько дней (до 5) и затем наблюдался переход к нормальным величинам (Баранов и Сперанская-Степанова).

Таблица 4. Собака, вес 20 кг. Наложена фистула мочевого пузыря. Мочеотделение в куб. сантиметрах после водной нагрузки (600 см³ через желудочный зонд)

Контрольный час	I час	II час	III час	IV час	
34,0	108,0	263,0	131,0	112,0	Опыт до отравления ураном
58,5	94,0	106,0	326,0	331,0	Опыт после отравления ураном (фаза гиперурии)
46,0	54,0	44,0	33,0	37,0	Опыт после отравления ураном (фаза олигурии)
104,0	152,0	314,0	166,0	125,0	Опыт на другой день после введения паратиреокрина
54,5	180,0	249,0	172,0	82,0	Опыт через 8 дней после введения паратиреокрина

При тяжелых отравлениях с повышенным остаточным азотом крови дача паратиреокрина временно улучшала диурез, но не спасала от летального исхода. При употребляемых дозах паратиреокрина Са крови не менялся; эти экспериментальные данные побудили применить этот препарат в одном случае острого нефрозо-нефрита с отеками; диурез резко возрос с 500 до 2 750 см³ с исчезновением отеков.

Все эти данные заставляют нас принять положение, что при известных отравлениях, например морфием или при интоксикациях после удаления паратиреоидных желез, падение диуреза возникает благодаря

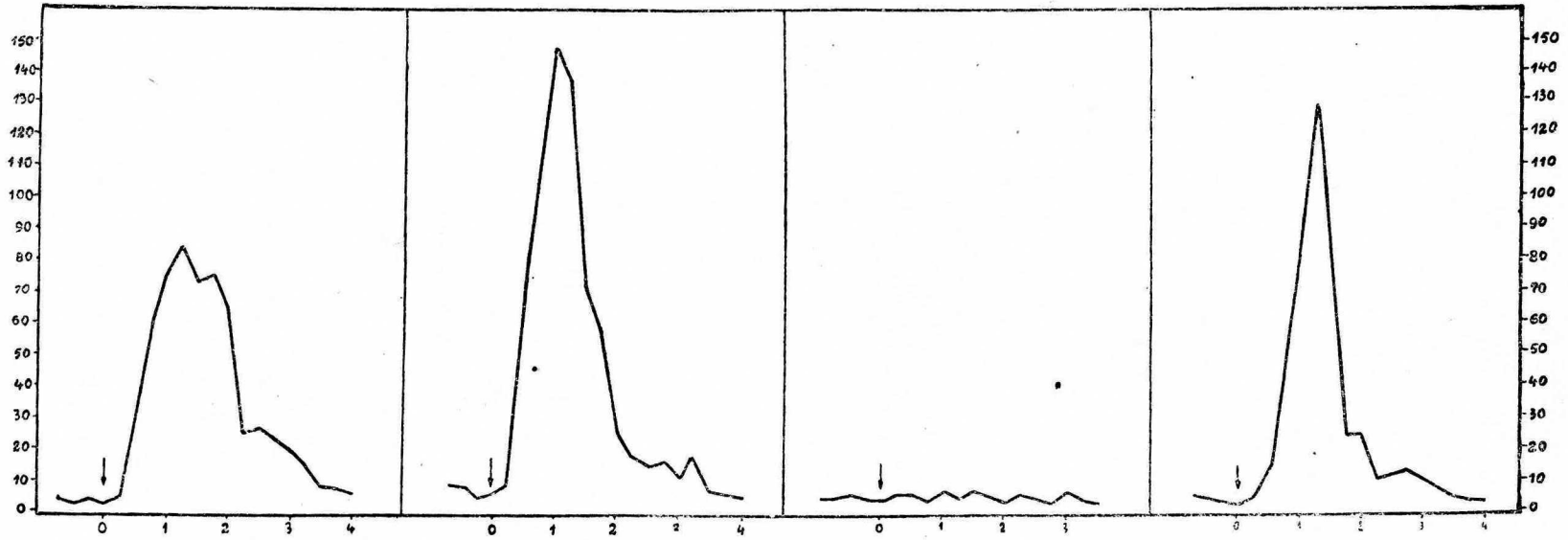


Рис. 3. Кривые диуреза после водной нагрузки (60,0 H_2O). Первая слева — контрольный опыт до экковской операции, вторая — после операции, третья—во время мясной интоксикации, четвертая—через 48 часов после опыта, изображенного на III кривой. Собаку лечили вливанием локковского раствора

воздействию на центры водного обмена. Особенно ясно сказалось значение интоксикации на угнетение диуреза в опытах Чернова.

Чернов имел 4 собак с фистулами мочеточников или фистулой мочевого пузыря. У них определялась норма диуреза при водных и солевых нагрузках, а также при введении воды per rectum. После этого накладывался экковский свищ и вновь исследовался диурез при прежних тестах. Вначале не было заметно изменений, только обычно вода, введенная per rectum, переставала вызывать диурез. Иногда можно указать на более быстрый и высокий подъем, как это указывал Pick. Однако по мере развития отравления водный диурез все падал и падал. Повторные водные нагрузки не давали никакого подъема диуреза, процент гемоглобина падал, что указывало на разжижение крови. Можно также отметить некоторую отечность тканей. Вливание локковского раствора в вену быстро вызывало диурез и улучшение общего состояния. На последнее обстоятельство указала уже Лебединская раньше.

Таким образом механические условия кровообращения при экковском свище мало влияют на диурез; только развитие интоксикации вызывает угнетение диуреза; тогда диурез при водных нагрузках отличается «монотонным» характером, диурез после солевой нагрузки сохраняется гораздо дольше, но и он тормозился; введение в кровь локковского раствора вызывает диурез. Подобные изменения характерны и для диуреза под влиянием hypnotica (морфий, люминал) при симптомах тетании после удаления паратиреоидных желез.

Итак, угнетение диуреза надо отнести на счет влияния центров водного обмена при всех этих отправлениях; здесь чисто функциональные расстройства почки, которые могут легко произойти при вливаниях солевых растворов прямо в кровь, когда быстро происходит разжижение крови. Иногда можно получить диурез и улучшение общего состояния при даче крепких растворов соли per os.

Выводы

1. Морфий и магний сильно угнетают диурез и секрецию кишечного сока, причем на кишки влияют резче, чем на почки.

2. Спирт и хлорал относительно слабо угнетают секрецию кишечника.

3. Хлорэтон, группа веронала, паральдегид сильно угнетают кишечную секрецию, что очень расходится с данными Moliton u. Pick, наблюдавших скорее усиление диуреза от паральдегида.

4. Камфора и особенно сильно кардиазол восстанавливают кишечную секрецию, угнетенную мединалом и морфием. Кардиазол восстанавливает диурез не вполне; кофеин и стрихнин не устраняют угнетения кишечной секреции.

5. При параллельном исследовании диуреза и кишечной секреции наблюдаются и расхождения; водная нагрузка резко повышает диурез и мало — кишечную секрецию, физиологический раствор соли действует наоборот.

6. При развитии симптомов тетании после удаления паратиреоидных желез развивается угнетение диуреза и кишечной секреции, причем особенно страдает водный диурез, солевой лучше сохраняется, но в конце концов падает тоже. Вливание в вену локковского раствора возобновляет диурез. Дача препарата паратиреоидных желез значительно снижает угнетение кишечной секреции.

7. Препараты паратиреокрина вызывали улучшение диуреза после отравления почек ураном с резким угнетением диуреза.

8. При острых припадках тетании незаметно серьезных поражений почек, так что угнетение диуреза надо считать функциональным.

9. После наложения экковского свища незаметно изменения диуреза. Только при развивающейся интоксикации появляется резкое уменьшение диуреза, причем солевой диурез дольше сохраняется, чем водный.

10. Все это указывает, что расстройства диуреза при отравлениях hypnotica, после удаления паратиреоидных желез и после экковской операции зависят от угнетения центральной нервной системы.

11. Интравенозное вливание локковского раствора вызывает быстро диурез и улучшение общего состояния и при тетании после удаления паратиреоидных желез и при интоксикации у экковских собак.

Поступила в редакцию
19 июля 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Artoni, Ar. di fisiol. v. 25 1922.—2. Баранов и Сперанская-Степанова, Физиол. ж. СССР, т. XVIII, № 1, 1935.—3. Bonsmann, Ar. Phar. u. Path., B. 156, S. 145, u. 160; B. 164, S. 460; B. 172, S. 645.—4. Говоров и Савич, Физиолог. ж. СССР, т. XVII, № 6, 1934.—5. Горбунова-Николаева, Арх. биолог. наук, 33, p. 509, 1933.—6. Fee Jour. of Phys., 65, v., 39 p., 1929.—7. Курковский и Сперанская-Степанова, Физиолог. ж. СССР, т. XVIII, № 1, 1935.—8. Лебединская, Арх. биол. н., т. 29, p. 229, 1929.—9. Mason, Can. Med. Ass. Jour., 16 v., 1926.—10. Меркулов, Бюлл. Всес. ин-та эксп. медиц., № 8, 1934.—11. Меркулов и Сперанская-Степанова, Физиолог. ж. СССР, т. XVIII, № 1, 1935.—12. Mc-Cann, Jour. Am. Med. Ass., V. 96, p. 249, 1928.—13. Militor et Pick, Ar. Phar. u. Path., B. 167, S. 180 u. 185; B. 97, S. 317.—14. Padtberg, Pflüger. Arch, B. 139, S. 318, 1911.—15. Розенблат, Арх. биол. н., т. 3, p. 189, 1895.—16. Sawitch, Zeit. Exp. Med, B. 48, S. 683, 1926.—17. Spéranskaya-Stépanova, Zeit. Exp. Méd., B. 38, S. 639 u 642.—18. Тареев и Ватнер, Терап. арх., т. 6, 1933.—19. Vassale, Ar. ital. de Biol., v. 13, 1905.—20. Чернов, Физиол. ж. СССР, т. XVIII, 1935.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9 — 17.VIII.1935

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ЛЕНИНГРАДСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В ИСТОРИИ СВОЕГО ВОЗНИКНОВЕНИЯ

Академик А. А. Ухтомский

В русских университетах существовало издавна специальное преподавание физиологии на физико-математических факультетах. Положение физиологии среди дисциплин физико-математического факультета ставило ее пред существенно иными требованиями и задачами, чем те, которые существуют для физиологии в общепринятой традиции медицинских факультетов. В ряду медицинских дисциплин физиология рядом с нормальной анатомией является пропедевтикой и необходимым введением ко всему тому, чем будет поглощено внимание студента-патолога в течение трех старших лет пребывания в университете и в дальнейшей медицинской работе. Нельзя понять патологического уклонения и аномалий, не зная нормы. Так, по-своему правильно, рассуждает медик и естественно начинает с физиологии, как с учения о норме в медицинском смысле слова.

В ряду физико-математических дисциплин физиология по своему предмету и по составу своих проблем оказывается самой сложной, самой трудной областью естественно-научного знания, которою приходится отнюдь не начинать, но только завершать университетское воспитание натуралиста. Ведь лишь на основании достаточно солидной осведомленности в том, как ставятся современные проблемы в области физики и химии, а также в том, как фактически преобразуются и разнообразятся формы жизни в зависимости от исторических условий, можно войти в современные задачи биофизики, биохимии, так называемой общей физиологии и тем более физиологии развития форм и отправлений, физиологии поведения.

Есть свои преимущества и свои недостатки как у той постановки физиологического образования, которая сложилась на медицинских факультетах, так и у той, что стала развиваться на русских физико-математических факультетах. Первая имеет все преимущества наглядности и конкретности своих заданий, близости к непосредственной практике. Но она уступает в теоретической и методологической глубине, предполагаемой при физико-математической постановке. Опыт показал, что наиболее блестящие результаты получались тогда, когда нашим физиологам открывалась возможность пройти и через физико-математическую и через медицинскую школу. Достаточно указать здесь на пример И. П. Павлова, Б. Ф. Вериго, С. С. Салазкина, Г. В. Хлопина, Н. П. Кравкова, А. Ф. Самойлова. В свое время Karl Gegenbaur писал, что анатомия стала наукой с тех пор, как перестала быть «ancilla medicinae». Замысел перенести преподавание

физиологии на физико-математические факультеты имел в виду такие же перспективы и возможности для физиологии.

Несомненно впрочем, что независимо от чисто академического вопроса о тех или иных последствиях для физиологии от переноса ее на физико-математические факультеты на этих факультетах должен был существовать прямой практический спрос на физиологическое преподавание, чтобы могла возникнуть мысль о насаждении его здесь помимо медицинских факультетов. Таким непосредственным инициатором физиологического преподавания на физико-математическом факультете являлась кафедра зоологии. Как кафедра ботаники должна была поставить рано или поздно очередной вопрос об организации преподавания физиологии растений, так кафедра зоологии нуждалась естественно в преподавании физиологии животных и человека.

Кафедра зоологии философского факультета, предусматривавшаяся русским университетским уставом 1835 г., в Петербургском университете в течение 24 лет (до 1861 г.) была возглавлена профессором С. С. Куторгою. Это был превосходный преподаватель с энциклопедической ученостью, успевавший охватить своими курсами и зоотомию с систематикой животных, и палеонтологию животных, и историю развития по Ratke, Purkinje и Valentin, и естественную историю слизняков, иглокожих, полипов, насекомых и человека и наконец сравнительную анатомию животных и человека (1). В лице С. С. Куторги университетские слушатели имели перед собой выдающегося палеонтолога, геолога, зоолога, сравнительного анатома, который в то же время успевал освещать и физиологические вопросы. К этой последней области относится его работа: «О системе Лафатера и Галля» (Библиотека для чтения, 1845).

По университетскому уставу 1863 г. прежняя кафедра зоологии разделилась на «две кафедры с тремя преподавателями» (2). Это были кафедра сравнительной анатомии и систематики животных, с одной стороны, и кафедра анатомии человека и физиологии животных — с другой. При них намечены три специальных кабинета: 1) зоологический кабинет и лаборатория для препарирования животных, 2) зоотомический кабинет и лаборатория, и 3) физиологический кабинет. Этот последний кабинет должен был получать на свое содержание в Петербургском университете 1 000 руб. в год, тогда как во всех прочих университетах дотация ограничивалась 750 руб. в год. В первый раз возникающий физиологический кабинет получил свою штатную ассигновку в Петербургском университете в 1866 г. (3). Устроителем физиологического кабинета был приглашен профессор Ф. В. Овсянников, известный уже в то время работами по сравнительной гистологии ракообразных, молюсков и рыб (4). Ф. В. Овсянников, как и его ближайший ассистент Я. Т. Ильяшенко, занимались впрочем преимущественно сравнительной гистологией. Но в течение 1866—1868 гг. им были привлечены собственно для физиологического преподавания кандидат нашего университета выпуска 1862 г. Н. П. Бакст, успевший в то время сделать важную работу у Helmholtz (5), и талантливейший И. Ф. Цион, получивший перед тем монтионовскую премию Парижской академии наук за открытие депрессорного нерва сердца (6). Под руководством этих лиц и начались экспериментальные работы по физиологии в нашем университете.

Чтобы иметь представление о том, как шло тогда совместное преподавание «анатомии человека и физиологии животных» (так называлась кафедра, см. выше), интересно перелистать протоколы заседаний совета университета, издававшиеся

тогда по полугодиям. Обыкновенно проф. Овсяников читал для I курса общий курс анатомии человека, для II — общий же курс физиологии животных, затем для III и IV — специальные курсы физиологии (например кровь, кровообращение, эмбриология) и в то же время для II, III и IV годов вел практические занятия по гистологии. Приват-доцент, а затем экстраординарный профессор Цион для студентов I курса читал более подробно один из очередных отделов анатомии, а для студентов III и IV курсов — специальные курсы физиологии с практическими занятиями. Приват-доцент Бакст читал студентам III и IV курсов физиологию органов чувств с практическими занятиями. Вот например поучительная страничка из жизни кафедры за 1873 г.: «Под руководством профессоров Овсянникова и Циона и приват-доцента Бакста студенты II, III и IV курсов занимались практически два раза в неделю в физиологическом кабинете. Занятия эти состояли в практическом ознакомлении с микроскопической анатомией, причем исследовались разнородные ткани животных и человека и обращено было внимание преимущественно на технику исследований, на употребление реактивов, освещений, инъекций и т. п.».

Кроме того студенты занимались специальными исследованиями. Из студентов III и IV курсов занимались под руководством проф. Овсянникова самостоятельными исследованиями следующие: Афанасьев исследовал нервные окончания в коже человека и рыб; Великий исследовал строение центральной нервной системы миноги; Павлов исследовал нервы в легких лягушки. Все эти исследования почти закончены и будут напечатаны. Кроме того еще занимались: Великий — исследованием физиологического значения мозжечка, Франтов — исследованием четверохолмия и Лебедев — исследованием надпочечных желез. Под руководством Бакста занимались специальным исследованием следующие студенты: Симанович — над световыми и преимущественно цветовыми явлениями при раздражении оптического нерва гальваническим током в различных условиях; Афанасьев — над зависимостью скорости проведения раздражения по нервам от температуры; Ительсон по вопросу, удовлетворяют ли субъективные явления в глазе законам Дондерса и Листинга (7).

Из документов следующего, 1874, года мы узнаем, что на соискание премии представлена от физиологической кафедры студенческая работа, проведенная под руководством проф. Циона: «О нервах, заведующих работою в поджелудочной железе». Работа награждена золотою медалью. Авторами ее были студенты Ив. Павлов и Мих. Афанасьев (8). Среди перечисленных здесь студенческих имен мы видим имена будущих профессоров: известного патолога М. И. Афанасьева, физиолога Томского университета В. Н. Великого и наконец знаменитого академика И. П. Павлова.

Надо признать, что первое десятилетие физиологического преподавания в Петербургском университете протекало с большим успехом и даже блеском. И тем не менее профессору и впоследствии ординарному академику Российской академии наук Ф. В. Овсянникову с его блестящими сподвижниками Н. И. Бакстом и И. Ф. Ционом суждено было положить основание физиологической школе Петербургского университета с ее своеобразной физиономией. Как это могло случиться?

Дело в том, что сам Ф. В. Овсянников, один из лучших русских гистологов, призвав себе помощников в физиологическом преподавании в лице Бакста и Циона, со своей стороны, уходил все более и глубже в проблемы гистологии и эмбриологии. Н. И. Бакст продолжал преподавание физиологии органов чувств в университете еще до 1893 г., опубликовав свой «Курс физиологии органов чувств» (СПБ, 1886); но двигаться экспериментально в этой области в тогдашней лаборатории Овсянникова он очевидно не имел возможности и средств; и он постепенно прекратил свою исследовательскую деятельность, сделавшись членом ученого комитета министерства народного просвещения. Что касается И. Ф. Циона, его вскоре постигла чрезвычайно своеобразная судьба, заставившая его совершенно оторваться от Петербургского университета, от русской науки и от России. С блестящими дарованиями педагога, мыслителя и экспериментатора

Ц и о н совмещал большой темперамент политического деятеля, а затем даже и финансового организатора. В октябре 1870 г. И. М. С е ч е н о в подал в отставку из профессоров Военно-медицинской академии и в декабре того же года уволен. Перед уходом своим он рекомендует заместителя себе в лице Ц и о н а. Большинство профессорских голосов на избирательной конференции в академии выставляют однако другого кандидата — Ш к л я р е в с к о г о. Военное министерство, опираясь на собранные им отзывы проф. О в с я н н и к о в а, Б а б у х и н а, L u d w i g, H e l m h o l t z, утверждает в должности все-таки Ц и о н а. Утвержденный в качестве преподавателя физиологии в академии 14 июля 1871 г., Ц и о н делается ординарным профессором академии в 1872 г., а 17 октября 1874 г. уже прекращает чтение лекций вследствие враждебных демонстраций и уезжает в годовой отпуск за границу. В 1875 г. по возвращении из отпуска ввиду продолжающейся враждебности к нему в академии он к чтению лекций не приступил (9), отчислился от академии и уехал в Париж. Перед отъездом за границу Ц и о н о м издается читанный им курс физиологии, где дана между прочим знаменитая теория нервных торможений, как интерференции импульсов возбуждения (10). В то же время им опубликовывается по-французски превосходная по тому времени работа: «Principes d'electrotherapie» (Paris, 1873), увенчанная Институтом Парижской академии. По-немецки издается сводка инструментальных и вивисекционных методов физиологического исследования в двух томах, — сводка, остававшаяся в течение 30 лет в своем роде единственным во всемирной физиологической литературе и непревзойденным руководством для лабораторной практики физиолога (11). Уже эти работы дают видеть, какого первоклассного профессора лишился Петербургский университет в лице Ц и о н а. Напомним здесь еще дальнейшие замечательные произведения Ц и о н а в области физиологии: «Les nerfs du coeur» (немецкий перевод, Berlin, 1907), «Das Ohrlabyrinth als Organ d. mathematischen Sinne» (Berlin, 1908), свидетельствующие о том, в каких разнообразных направлениях двигалась научная мысль этого человека. В то же время его парижская деятельность и острые памфлеты, направленные против деятелей русской политики и финансов, повели к официальному изгнанию его из России, в 1877 г.

В 1875 г. Ф. В. О в с я н н и к о в у приходится озаботиться приглашением новых сотрудников для физиологического преподавания в нашем университете. Мы видим, как он усиленно хлопочет в это время о расширении средств и инвентаря лаборатории, чтобы сделать ее привлекательной для новых деятелей. В особенности он хлопочет о дополнительных средствах для обеспечения работ по химическому отделу физиологии. В этом направлении он ищет поддержки своим ходатайствам перед советом университета со стороны профессора А. В. С о в е т о в а.

«Теоретическое преподавание физиологии, как это было в прежнее время, теперь немыслимо, — пишет Овсянников в своем представлении физико-математическому факультету 22 марта 1876 г., а потому возникла потребность в приобретении разнородных, дорого стоящих снарядов и инструментов. Длинный ряд опытов, совершаемых над животными, приобретение, содержание и кормление которых требуют сравнительно больших расходов; суммы же, получаемые физиологическим кабинетом, настолько ограничены, что профессор лишен возможности приобрести многие из необходимых для опытов инструменты. Ввиду этого обстоятельства преподавание экспериментальной физиологии не может иметь той надлежащей полноты, какой требует современная наука» (12). Затем 27 сентября 1876 г. Овсянников и Советов совместно ходатайствуют об учреждении химического отдела физиологической лаборатории: «Лаборатория крайне нуждается в приспособлениях химического характера, так как в ней нет ни посуды, ни реак-

тивов, ни наиболее употребительных рабочих и измерительных снарядов. Приобретение их составляет неотложную необходимость» (13).

На основании этих ходатайств содержание лаборатории увеличивается приказом попечителя с 1 000 до 2 500 руб. в год, а затем дополнительно дается 1 000 руб. из остатков хозяйственных и специальных средств Университета.

Кого же имеет в виду пригласить Овсянников в расширяющуюся лабораторию? По всему видно, что новый работник заинтересован, в особенности экспериментально, в области химической физиологии. Намеченный к приглашению кандидат был профессор И. М. Сеченов, который уже в 1873 г. развертывает в Одессе усиленную работу над вопросом, в каком состоянии находится угольная кислота в крови. Это — та знаменитая серия работ Сеченова, полная новизны и неослабевающего интереса как для химиков, так и для физиологов, которой суждено было поглотить почти полностью двенадцать лет пребывания И. М. в Петербургском университете и закончиться уже в Москве в середине девяностых годов.

В 1876 г. И. М. Сеченов вступает в личный состав физиологической кафедры Петербургского университета в качестве сверхштатного ординарного профессора (14).

В том же году Сеченов объявляет специальный курс физиологии по 4 лекции в неделю для студентов III и IV годов со специальными практическими занятиями. Лаборантами делаются Я. М. Чистосердов и В. Н. Великий, хранителем кабинета—А. М. Фортунатов. В следующем, 1877 году, физико-математический факультет регламентировал для отделения естественных наук следующие самостоятельные специальности: 1) химия, 2) биология (по преимуществу группа морфологических дисциплин), 3) физиология (специальные курсы физиологии с практикумом по анатомии растений), 4) агрономия (15).

Как видим, И. М. Сеченов сразу дал себя знать теми новыми чертами в постановке физиологии на физико-математическом факультете, которые естественно должны отличать ее здесь, среди физико-математических и натуралистических дисциплин, от традиционной постановки ее у медиков. Замечательным образом специальность физиологии животных и человека намечает объединение, методологическое и организационное, с физиологией растений, противопоставляясь установкам морфологической биологии. При этом вспомним, что в текущих экспериментах Сеченов вел себя как пионер нарождавшейся физической химии в ее приложении к физиологии, а в своем лекционном изложении он нередко прибегал к распространенной математической выкладке для развития своей мысли. Словом, под руками Сеченова физиология впервые начинала находить то специальное место и специальный характер, которые принадлежат ей по существу среди дисциплин физико-математического факультета. Если исторически было так, что лишь через зоологию и через посредство зоологической специальности физиология вкоренилась в состав русских физико-математических факультетов, то по существу и по смыслу вещей лишь зоофизиология и фитофизиология дают конкретную и наглядную увязку зоологии и ботаники с основными дисциплинами и методами физико-математического факультета.

И именно И. М. Сеченову с его учениками суждено было положить начало тому своеобразному складу физиологического искания и экспериментирования, которое развилось в университетскую физиологическую школу Ленинграда с ее дальнейшей судьбой.

И. М. Сеченов принес с собой в Петербургский университет два направления проблематики. Во-первых, то направле-

ние, которое связано с его прежними работами и открытиями в области центральной иннервации, нервного торможения и значения рефлексов головного мозга в поведении животного и человека. Во-вторых, то направление, которое занимало его в особенности в эпоху перехода из Новороссийского университета: это — механизмы газового обмена чрез посредство жидких сред организма.

В первом из этих направлений сам И. М. дал за новый, петербургский период своей деятельности всего четыре работы, посвященные в особенности гальваническим явлениям в мозговом стволе лягушки и их физическому торможению (16). В этой области, касающейся физиологии нервной системы, процессов возбуждения и торможения в ней и электрофизиологии, И. М. Сеченов теперь главным образом отдавался преподаванию, наводил учеников на работу, сам же работал относительно мало.

Во втором направлении он по преимуществу работал сам и искал новых путей, обходясь почти без сотрудников. Здесь за новый петербургский период Сеченовым даны 24 работы на русском и немецком языках, опубликованные преимущественно в журнале Русского физико-химического общества с 1877 по 1888 г., в Pflüger's Archiv и в Мемуарах русской Академии наук (17).

Кроме того за время пребывания во главе Петербургской университетской лаборатории И. М. издал пресловутые «Элементы мысли» (Вестник Европы, 1878, № 3 и 4), «Учение о несвободе воли с практической стороны» (Ibid., 1881, № 1) и «Физиологические очерки» (СПБ, 1884).

Вспомним здесь основные результаты знаменитых адсорбцио-метрических исследований Сеченова над газами крови. Присутствие углекислоты и фосфорнокислых солей в крови ведет к тому, что она оказывается способной, во-первых, поглощать во много раз более CO_2, чем вода, при прочих равных условиях, и, во-вторых, отдавать поглощенную CO_2 при простом откачивании в vacuum. Сеченов предпринял систематическое сопоставление эквивалентных по поглощающему действию количеств различных солей в одинаковых объемах воды. Такое сопоставление различных солевых растворов показало, что CO_2 может завладевать в растворе все относительно большим числом химических средств, по мере того как раствор соли разбавляется водою и по мере того как ослабевает кислота, с которой приходится конкурировать за основание. Возрастание диссоциации соли в растворе увеличивает способность поглощения CO_2. С другой стороны, из оснований в солях наиболее благоприятным для поглощения CO_2 при прочих равных условиях оказывается амоний.

С переходом в Петербургский университет Сеченов стал искать обобщения найденной зависимости, распространяя исследование на водные растворы из нескольких солей одновременно и на растворы солей в других растворителях. Обнаружилось, что добавка новой соли к прежнему поглотительному раствору уменьшает способность поглощения CO_2, так же как и возрастание концентрации прежней соли. И. М. стал склоняться к мысли, что поглотительная деятельность раствора в отношении CO_2 зависит собственно от поглощающей способности растворителя, тогда как соль является не только содействующим, но и ограничивающим фактором для поглощения по мере своей жадности к тому же растворителю. Между солями слабых органических кислот и солями крепких минеральных кислот в отношении их влияния на поглощение CO_2 раствором принципиальной разницы нет. По мере разбавления раствора соли сильной минеральной кислоты соль начинает

освобождать свои основания навстречу CO_2, подобно тому как это было установлено для солей угольной и уксусной кислот. И. М. сознавал, что в своей физиологической области он подошел вплотную к некоторой очень важной и общей химической закономерности, еще неизвестной современной ему химии. Получался еще раз убедительный пример того, что если физиология есть химия и физика в приложении к живому субстрату, то в свою очередь для химии и физики она — наводительница на совершенно новые закономерности, которые вероятно так и оставались бы неподмеченными, если бы наука не столкнулась с ними по поводу сложнейших задач биохимии и биофизики. Однако обобщить и формулировать эту новую для самих химиков закономерность в поведении растворенных солей относительно поглощаемого газа было делом для физиолога чрезвычайно нелегким; и оно не удавалось И. М. за все его пребывание в петербургской лаборатории. Уже потом, в Москве в 1891—1893 гг., И. М. нашел путь к завершению своей многолетней задачи, которая начинала его мучить. Ход экспериментальной мысли вел его к тому, что потом стали называть физико-химическим законом распределения вещества между двумя растворителями (18).

Можно отметить здесь признаки того, что мысль И. М. Сеченова второго, петербургского периода его деятельности заглядывала еще дальше в предстоящие физико-химические перспективы физиологии. Мы видим, что один из ближайших его учеников того времени В. П. Михайлов начинает работать над студенистым состоянием белковых веществ, посвящая этому предмету потом и свою диссертацию (СПБ, 1888); он же изучает катализаторов оплотнения белков; подходит к микробиологическим задачам с точки зрения ферментологии. Биохимический отдел сеченовской лаборатории предвидел проблемы также и колоидной химии.

В 1878 г. в лаборатории Сеченова появляются лаборант Костенич, только что окончивший молодой кандидат Михайлов и студент Введенский (19). Последний был уже 26 лет от роду. Дело в том, что он побывал уже студентом университета в 1872—1874 гг., но с осени 1874 г. был арестован в Калужской губернии за «хождение в народ», затем привлечен по процессу 193 и лишь в 1878 г. мог снова поступить в университет, оставаясь под негласным надзором полиции.

В 1879 г. кандидат Михайлов начинает работать над колориметрией крови и готовиться к магистерскому экзамену, а вновь окончивший кандидат Введенский представляется к исправлению должности хранителя зоотомического кабинета. Устроив таким образом Введенского временно у своего соседа проф. Н. П. Вагнера, Сеченов одновременно представляет его работы по физиологии нервных центров к премии в память 1 Съезда русских естествоиспытателей и врачей. Дело шло о двух замечательных для своего времени работах начинающего Н. Е. Введенского: «О дыхательной периодичности в иннервации движения ranae temporariae» и «О влиянии света на возбудимость животных» (19). В чем был замысел первой из этих работ? Нужно обратить внимание, что в последующие затем годы И. М. Сеченов дает аналогичную в некоторых отношениях тему другому своему ученику — В. П. Михайлову, несколько отрывая последнего от его прямых заданий в области химической физиологии: «Периодическая деятельность n. vagi на сердце» (20). По всей видимости дело шло о проблеме, сильно занимавшей Сеченова в те времена; и проблема эта была связана повидимому с наблюдениями И. М. над периодическими подъемами гальванической деятельности

в продолговатом мозгу лягушки. Что это — спонтанные или рефлекторные подъемы центральной деятельности? И как они сказываются на ходе периферических иннерваций? Как реагируют на текущие раздражения центры в периоды относительно длительного «тонического возбуждения», отвечающего периоду подъема электрического потенциала?

Работы Н. Е. Введенского дали сами по себе замечательные результаты. «Когда оба vagi или laryngei sup. находятся в тоническом возбуждении, приходящееся на это время краткое и умеренное раздражение чувствующего нерва вызывает такой результат, как будто раздражение было приложено к самому тонически возбужденному нерву. Когда такое раздражение, например механическое в коже или электрическое в стволе седалищного нерва, прикладывается на препарате лягушки после односторонней перерезки того и другого vagi, получающаяся реакция соответствует эфекту раздражения laryngei sup., т. е. представляет собой замыкание голосовой заслонки, сужение носовых отверстий, сокращение m. petrohyoideus post. и ant. и т. д. Когда же сенсорное раздражение приходится на время тонических возбуждений дыхательного прибора под влиянием механических или химических раздражений в наличии неповрежденных nn. vagorum, то то же самое раздражение сенсорного нерва ведет прежде всего к остановке или замедлению дыхательных движений, а затем к усилению бывших до раздражения дыхательных движений без изменения их типа. Позже, когда возбуждение n. vagi становится слабее и последовательный ряд дыхательных движений прерывается длинными паузами, то же прежнее раздражение вызывает во время паузы выдыхательный тетанус или преждевременный ряд выдыхательных движений» (22). Как видим, предварительная установка нервных центров в сторону той или иной реакции предопределяет в ее пользу очередные рефлекторные эфекты на разнообразные текущие раздражения. Такая рефлекторная установка является следствием предварительного длительно тонического возбуждения в соответствующих центрах. Именно им определяется повышенная возбудимость центрального прибора в сторону определенного эфекта. Вторая работа молодого Введенского показывает, что такая длительно повышенная возбудимость в центрах может создаваться слабыми подпороговыми влияниями среды, например действием света.

Временная служба в соседнем зоотомическом кабинете почти не отрывала Введенского от продолжения основных физиологических работ. У Н. П. Вагнера приходилось только расклеивать ярлыки на банках с препаратами, все вновь доставлявшимися с Белого моря. В лице В. П. Михайлова и Н. Е. Введенского Сеченов готовил себе очевидно ассистентов по обоим разделам своей работы в Петербургском университете: первого — по физиологии растительных процессов и химической физиологии, второго — по физиологии нервной системы. Костенич, Фортунатов и др. отходили на анатомические и эмбриологические работы у проф. Овсянникова.

В 1882 г. в лаборатории Сеченова появляется новый талантливый работник, студент Б. Ф. Вериго.

Наступали годы очень интенсивной работы учеников Сеченова. Непрерывно работая в зимние месяцы в его лаборатории, Введенский успел приработать на стороне небольшую сумму для поездки на летние сезоны к Heidenhain, затем к Dubois Reymond. В лаборатории этого последнего Введенский делает важное открытие: возможность телефонического выслушивания токов действия

и их ритмов в нервном стволе. Дальнейшее сравнивание телефонограмм от нерва и мышцы наводит на открытие неутомляемости нервного проводника. С другой стороны, сопоставление высоких ритмов, с которыми возбуждения следуют в нервном проводнике, с теми относительно длительными тоническими возбуждениями в центрах, которые интересовали молодого автора перед этим в дыхательном приборе, вели Введенского к проблеме взаимодействия нервных элементов различной рабочей подвижности (физиологической лабильности): с одной стороны, приборов, развивающих и заканчивающих в себе последовательные процессы возбуждения относительно медленно, и, с другой стороны, приборов, способных развивать и заканчивать в себе быстро следующие друг за другом, неизменяющиеся от времени импульсы возбуждения. Прошлая работа с дыхательным центром начинает теперь приобретать тот смысл, что ритм импульсов, бегущих по сенсорным нервам, способен создавать подкрепление (корроборацию) для тех длительных возбуждений, которые успевают сложиться в ганглиозных клетках. В зависимости от того, что встречают импульсы на центральных путях, они ведут к существенно разнообразным конечным реакциям. В таком случае естественен вопрос, не могут ли в других условиях своего влияния на области тонического возбуждения те же импульсы вести не к подкреплению и корроборации, но к угнетению? Не связаны ли подкрепление и торможение непрерывными переходами между собой? Вот — вопросы, перспективно выраставшие пред мыслью Введенского. В те же годы Вериго закладывает основы учения о катодической депрессии, как специальном физиологическом состоянии, эволюционирующем из замыкательного катэлектротона. В другом месте я освещаю более подробно вопрос о том, как эти две струи исследования, самостоятельно и как будто независимо друг от друга зародившиеся в лаборатории Сеченова, в действительности глубоко влияли одна на другую и как уже в те времена у Введенского зарождались начатки учения о парабиозе (23).

В 1884 г. начинает чтение лекций в университете прив.-доц. Н. Е. Введенский (24). На него возлагается также практикум по мышечно-нервной физиологии. Защищена его магистерская диссертация: «Телефонические исследования в мышечных и нервных аппаратах» (СПБ, 1884).

Между тем над университетской жизнью проносится административная ломка по введению устава 1884 года. В то время как преподавание физиологии, как мы видели, давно уже успело сложиться так, что выделилась самостоятельная от зоологии кафедра, которая со времени Сеченова приобрела даже еще более органическую связь с прочими дисциплинами физико-математического факультета, чем кафедры морфологические, новый устав требовал редукции текущей работы к исходному состоянию: он предполагал единую кафедру «Зоологии, сравнительной анатомии и физиологии» (25). Правда, это не повлекло закрытия физиологического кабинета. Ему предоставлено отдельное существование рядом с зоологическим и зоотомическим кабинетами. Но так или иначе наши физиологи очень долго после того, почти до самой империалистической войны 1914 г., чувствовали следствия того, что физиология у нас на факультете не составляет самостоятельной кафедры, а является пристяжением кафедры зоологии. Это внесено уставом 1884 года!

В 1885 г. оказываются отчисленными из штатов университета за выслугой сроков профессора Ф. В. Овсянников и И. М. Сеченов. Они впрочем оставлены при университете сверх штата. Проф.

Ф. В. Овсянников тогда же отказывается читать свои курсы. Приват-доцент Фортунатов и Великий ходатайствуют о передаче первому курсу анатомии, а второму — гистологии (26). Несутся в правление университета жалобы на крайнюю ограниченность годового бюджета лаборатории, бедность инструментария, тесноту помещения в непосредственном соседстве с зоологами. Вобщем чувствуется, что уравновешенная до сих пор жизнь физиологов возбуждена и нарушена в своей рабочей колее. Однако научно-учебная работа идет более или менее своим чередом.

И. М. Сеченов читает на этот раз «мышцы и нервы» 5 часов в неделю, прив.-доц. Введенский — специальный курс «Методы раздражения и регистрации» 2 часа в неделю, прив.-доц. Михайлов — специальный практикум по физиологической химии 2 часа в неделю, прив.-доц. Бакст — специальный курс физиологии органов чувств 2 часа в неделю. Практические занятия ведутся Введенским и Михайловым. Из новых студентов работают Г. Хлопин, Б. Орнштейн и С. Шуеников. Первый из них — это будущий известный профессор-гигиенист Г. В. Хлопин. Второй и третий — важные сотрудники Введенского в текущем обследовании optima и pessima тетанического раздражения в зависимости от частоты и силы последнего.

В 1886 г. И. М. Сеченов настойчиво требует расширения помещений и финансирования для лаборатории. Новый устав делает практикумы по физиологии обязательными. Оттого молодежи приходит вчетверо больше, чем допускает нормальное число рабочих мест в лаборатории. «Практические занятия ведутся в той же комнате, где читаются лекции, и самые занятия обставлены ограниченно за недостаточностью сумм, отчисленных на физиологическую лабораторию» (27). В это время Введенский дописывает и защищает свой докторский трактат «О соотношениях между раздражением и возбуждением при тетанусе» (СПБ, 1886). Михайлов с Хлопиным публикуют замечательную работу «О студенистом состоянии белкового вещества» (28). Среди новых студентов-работников появляется Н. П. Кравков, будущий известный профессор-фармаколог Военно-медицинской академии.

Я остановлюсь еще подробно на следующем, также очень тревожном для лаборатории 1887 годе, поскольку обстановка этих лет, и особенно этого года, поясняет, как назревало у И. М. Сеченова решение уйти из Петербургского университета при всем том, что здешняя лаборатория была по преимуществу его детищем и здесь он «качественно сделал в сущности больше, чем в какой-либо из прежних лабораторий» (29). Помимо провала его кандидатуры в Академию наук (30) в этом же году имел место следующий колоритный инцидент:

« Г. попечитель учебного округа представил г. министру народного просвещения ходатайство об удостоении орд. проф. Сеченова звания заслуженного профессора с зачетом в 25-летний срок выслуги на сие звание прежней свыше 10-летней службы его в Медико-хирургической академии. Вследствие сего г. министр народного просвещения предложением от 29 ноября за № 17164 уведомил, что ввиду положительного закона, изложенного в ст. 106 общего устава императорских российских университетов 24 августа 1884 г., по которому для удостоения звания заслуженного профессора требуется выслуга 25 лет в должности преподавателя университета, его высокопревосходительство не считает себя в праве удовлетворить означенное ходатайство собственною властью. Сего рода ходатайство как выходящее из пределов закона могло бы быть удовлетворено лишь по особому высочайшему соизволению, но не иначе, как с согласия на то министра финансов, а так как по сделанному уже сношению со стороны управляющего министром финансов не последовало согласия на зачет академической службы названного профессора в университетскую службу для удостоения его звания заслуженного профессора университета, то представляется невозможным и повергать вышеизложенное ходатайство на высочайшее воззрение» (31).

Проф. Бекетов побуждал совет просить министра народного просвещения об исключении для Сеченова ввиду его особых заслуг. Но проф. Сеченов на заседании совета 20 января 1888 г. просил внести в журнал, что он просит совет не давать хода заявлению проф. Бекетова (32). Как бы ни было весело то настроение, которое вызывается в наблюдателе этим «делопроизводством» и столь стильным «отношением» чиновного мира, оно подбавило в И. М. начавшее копиться в нем недовольство петербургскими условиями работы. Близкие к нему люди стали замечать в нем как бы недовольство самим собою (33). Это впечатление как будто подтверждается автобиографией И. М., когда он пишет, что пребывание в петербургской лаборатории стало ему казаться бесцельным вследствие сознания, что в сложившихся там условиях у него нет средств завершить многолетнюю работу с CO_2 и показать, что дело идет не о частном случае, касающемся только этого газа, но об общем законе, имеющем силу и для других газов (34). Между тем обыденная жизнь лаборатории продолжалась.

Сеченов читал теперь физиологию растительных процессов — 5 лекций в неделю при ежедневных практических занятиях у Введенского и Михайлова. Прив.-доц. Введенский читал два курса: Методы раздражения и регистрации и физиологию нервных центров; прив.-доц. Михайлов — специальный курс физиологической химии, качественный и количественный анализы белков и их производных, анализы крови, превращение веществ при пищеварении; прив.-доц. Бакст — органы чувств. Великий вел занятия по гистологии и микрофизиологии. Своим порядком шли работы по анатомии.

Последнее решение об отъезде из Петербурга созрело у Сеченова все-таки достаточно неожиданно. Еще в весеннем полугодии получает удовлетворение ходатайство проф. Ф. В. Овсянникова о разделении физиологического кабинета на собственно физиологический (под заведыванием И. М. Сеченова) и на анатомо-гистологический (под заведыванием его, Овсянникова, 35), а осенью этого года Сеченову разрешается отпуск на текущий семестр с возложением чтения курса на Н. Е. Введенского и В. П. Михайлова (36).

В мае 1889 г. во главе физиологического кабинета, разделившегося с анатомо-гистологами, становится Н. Е. Введенский в звании экстраординарного профессора.

С какими проблемами теоретического и экспериментального значения вступил Н. Е. Введенский в управление лабораторией Петербургского университета после своего учителя И. М. Сеченова?

Н. Е. Введенский в это время и во всю последующую жизнь свою в лаборатории разрабатывает главным образом две проблемы, завершенные предыдущей историей лаборатории. Это, во-первых, сеченовская проблема нервного торможения рефлексов как особого отправления нервных центров, регулирующего и направляющего значения для рабочих актов мускулатуры. Во-вторых, это проблема, оставленная петербургской лаборатории еще Ционом: не есть ли торможение, производный эффект взаимодействия возбуждений наподобие того, как например интерференция есть результат встречи и взаимодействия двух серий ритмического волнения?

Первая из этих проблем получила уже в те годы (1889—1890) прочное признание не только среди физиологов, но и в широких кругах, прикосновенных к психологии. Почти в любом учебнике психологии можно было читать о «тормозящих центрах» головного мозга, а психиатры и адвокаты весьма охотно приписывали дефекты поведения ослаблению «центральных задержек». Продолжала сказываться вновь и вновь потребность оградить процесс физиологической задержки от

смешения с утомлением, истощением, различными видами утраты работоспособности; ибо даже у физиологов первого ранга (Schiff, Budge, Moleschott, E. Hering, Verworn) возникали затруднения в этом направлении. Требовалось методологически выявить и укрепить самый состав понятия торможения в его конкретном применении. Какие практические и деловые мотивы побуждают экспериментаторов говорить о торможении как об акте самостоятельного значения независимо от дефекта и утраты работоспособности? И каковы закономерности торможения?

Что касается второй проблемы — генетически увязать акты торможения с изучавшимися до сих пор актами обыкновенного возбуждения, то при всей своей естественности она не обратила на себя должного внимания в начале 70-х годов, когда была высказана Ционом, и вплоть до Введенского не получала движения. Преобладающее большинство физиологов довольствовалось и продолжает еще довольствоваться для каждого отдельного случая торможения констатированием, с какого нерва или центра оно получается, а на вопрос, почему же оно получается, дает убедительный ответ: потому что есть тормозящий нерв и тормозящий центр. Такое состояние переживалось в истории почти каждой научной проблемой, пока она молода; и если большинство все еще довольствуется в проблеме торможения примитивным эмпиризмом и логическими кругами, то это само по себе свидетельствует, как незрело еще в самом деле физиологическое учение об актах срочной задержки функций. Можно конечно оставаться в положении чисто описательной работы в науке и довольствоваться приметами: такой-то нерв или такая-то центральная область при своем раздражении дает всякий раз торможение такого-то движения или сокоотделения. Но мы отдаем отчет себе в том, что научного объяснения тут нет. Приметы очень почтенны и уместны, пока ими пользуются для ближайшей практики, но они теряют законность, как только их принимают за объяснение. «Тормозящая сила», «тормозящая субстанция», «тормозящий центр» в качестве объясняющей причины для эфектов нервной задержки без дальнейшей мотивировки превращаются в qualitas occulta («вскрытое качество») средневековых ученых. И «тормозящие центры» и «экситс-тормозящие действия» рефлекторных дуг или блуждающего нерва осуществляют свои влияния не иначе, как по мере развития в них процессов возбуждения. Значит подлинно научная проблема в каждом отдельном случае в том, чтобы уяснить, каким образом процесс возбуждения приводит к торможению, или превращается в торможение.

Мысль, что торможение следует понимать как своего рода интерференцию возбуждений, была в качестве первого приближения без сомнения замечательна. Но вместе с тем для уха русского ученого она сразу же и сомнительна, поскольку со словом «интерференция» мы привыкли соединять мысль о строго определенном физическом процессе со всеми вытекающими следствиями. Гораздо проще может чувствовать себя здесь англичанин, для которого «to interfere» не звучит непременно как физический термин и имеет более обыденный смысл: вмешиваться, вступаться, сталкиваться, соперничать. Отсюда Sherrington мог сказать, что «всякое замещение одного рефлекторного эффекта другим может быть названо интерференцией» (37).

Н. Е. Введенский оказался в исключительно благоприятных условиях для экспериментальной постановки проблемы Циона с тех пор, как в его руках телефон дал возможность держать под отчетом фактические ритмы возбуждений в нервных проводниках и сопоставлять с этими ритмами, с одной стороны, ритмы токов действия в испол-

нительных органах (эфекторах), а с другой — ритмы возбуждений в центрах. Очень скоро открылось, что говорить о простом распространении правил физической интерференции на процессы взаимодействия эксцитаторных ритмов в тканях не приходится. Процессы столкновения отдельных возбуждений в одном и том же физиологическом субстрате в один и тот же момент времени подчиняются вполне самостоятельным законам и требуют специального изучения.

Мы видели, что, еще выполняя задания И. М. Сеченова, Н. Е. должен был притти к сопоставлению относительно редких периодов возбуждения в дыхательном центре лягушки с высокими ритмами импульсов, которые родятся при раздражении в нервных проводниках. Неизбежно возникал вопрос о том, как отдельные импульсы из этих высоких ритмов должны развивать свое влияние на центры, заставая в последних ту или иную степень начавшегося или еще незакончившегося возбуждения. Последний миографический результат должен быть лишь внешним выражением или следствием тех электрофизиологических преобразований возбуждения в центрах, которое складывается при набегании частых импульсов на инерционно действующий субстрат центра. Если нерв есть в широких пределах точный воспроизводитель прилагаемых к нему высоких ритмов раздражения, то более инерционная возбудимая система на пути возникших частых импульсов должна будет давать место разнообразным комбинациям местного возбуждения с возбуждениями, вновь приходящими. Изучить эти комбинации и их результаты еще для периферического нервно-мышечного прибора, где высоко подвижный нерв принужден передавать свои ритмы инерционной системы мышцы,—вот задачи докторской диссертации Введенского с характерным заглавием: «О соотношениях между раздражением и возбуждением при тетанусе» (1886). Из множества новых вопросов, которые предлагались этой замечательной книгой вниманию будущего экспериментатора, приходится отметить в особенности учение об «интервале невозбудимости», который обнаруживается всякий раз, как последующий импульс приходит в ткань слишком скоро за предыдущим. Тогда он как бы теряется для ткани, не успевая произвести в ней легко уловимого эфекта. Истолковывая этот «интервал невозбудимости» как следствие взаимных электротонических влияний двух, слишком близко сошедшихся во времени моментов раздражения, автор отмечает затем момент «выгодного полярного последствия», или экзальтационную фазу, когда последовательные импульсы расставлены во времени более значительно. Они уже не угнетают, но взаимно подкрепляют свои эфекты в ткани. Таким образом интервал раздражения, с одной стороны, и интервал продолжительности возбуждения в данном субстрате, с другой стороны, могут вполне однозначно предопределять собою текущий конечный эфект раздражения от угнетения до экзальтации. При этом однако интервал возбуждения нельзя понимать как неподвижный, раз навсегда предопределенный для данной ткани индекс. Он изменчив и подвижен на ходу реакции в ткани и в зависимости от истории ее раздражения. Вследствие этого очень часто можно наблюдать, что один отдельный импульс, приобревший угнетающее значение, тормозит не один лишь ближайший в ряде приступ возбуждения, но целую группу очередных приступов возбуждения: три, четыре и более. Оттого трансформация и торможение одного ритма импульсов другим ритмом их отнюдь не обязательно сводится на снижение действующего ритма на актаву, терцию и т. д., но может сплошь и рядом становиться стойким, неколебательным торможением. Таким образом «необходимо ставить во-

прос о значении интервала раздражения в самой общей форме» (38). Интервал притом надо брать не просто как отрезок времени; это сложный по своему физиологическому содержанию и переменный по продолжительности период урегулированных событий в деятельной ткани. «С интервалом раздражения связаны и какие-то другие изменения..., которые могут обнаруживать влияние не на одном ближайшем, но в известной степени также и на последующих затем возбуждениях» (39). При передаче импульсов с нерва на инерционную систему мышцы физиологическое значение интервала и его изменений связывается в наличии optima и pessima частоты и силы раздражения. Явления pessima, возникающие всякий раз, как интервал раздражений становится ощутительно короче интервала, требующегося для завершения приступа возбуждения в наиболее инерционном звене действующего прибора, соответствует по смыслу своему процессу торможения. В соотношениях между частотами и силами импульсов, с одной стороны, и интервалами отдельных возбуждений в субстрате — с другой, даны количественные условия, «модифицирующие эффекты не только количественно, но и качественно» (40). Торможение есть всего лишь качественная модификация процесса возбуждения в зависимости от количественных условий протекания последнего.

Очевидно, что трактат 1886 г. о тетанусе представлял собой обширную программу для дальнейших исследований. И лаборатория Введенского надолго занята разработкою вопросов, возбужденных телефоническими исследованиями и данными об optima и pessima. Сам Введенский занят теперь в особенности тем очень интригующим вопросом, почему и как отдельный тормозящий импульс в тормозящей серии импульсов может сделаться достаточным для снятия нескольких очередных импульсов тормозимого ряда. Как торможение может продолжаться в виде неколебательного процесса? Это ряд работ, которые повлекут нашего ученого в последующие годы к созданию учения о парабиотическом возбуждении. Поэтому работы самого Введенского и его учеников до 1901 г. естественно будут понимать, как постепенные приближения к будущему оформленному учению, т. е. как praeparabiotica. Дальнейший период после 1901 г., т. е. после появления трактата: «Возбуждение, торможение и наркоз», мы будем называть общим именем: «parabiotica». А в общем вся столь редкая по единству своего идеологического развития ученая жизнь Н. Е. Введенского естественно распадается на четыре преемственные цикла исканий: 1) telephonica, 2) optima и pessima, 3) praeparabiotica и 4) paradiotica (41). Из них два первые цикла протекли еще в лаборатории И. М. Сеченова. Третий стоял теперь на очереди.

В 1889 г. Введенский возвращается к изучению дыхательного ритма при раздражении нервов. С обновленным интересом подходит он теперь к тем длительным, неколебательным торможениям, которые здесь иногда получаются при импульсах с блуждающего нерва, тогда как для того же дыхательного центра так характерны длительно развивающиеся периоды возбуждения, а Traube получил здесь длительные возбуждения при раздражении именно vagi. Ученики Введенского заняты в особенности мышцей и нервом: Келлер изучает отягощение мышцы как ее раздражение; Сент-Илер исследует вариации эфектов в мышце под влиянием постепенного подсыхания нерва; Страховский телефонически изучает электротонические изменения в нерве. В. Н. Великий защищает диссертацию о лимфатических сердцах.

С 1890 г. вступает в обязанности лаборанта Ф. Е. Тур. В. П. Михайлов уезжает в заграничную командировку на 2 года (42). В личный состав лаборатории входит в качестве приват-доцента М. Э. Мендельсон. Со следующего года он получает поручение читать курс общей и сравнительной физиологии нервных центров с практическими занятиями. Продолжает читать прив.-доц. Бакст — органы чувств.

Введенский читает теперь целых три курса: 1) мышцы и нервы, 2) растительные процессы и 3) и физиологическую химию.

Экспериментально Введенский выясняет телефонические ритмы в мышце при нормальном возбуждении и при возбуждении вследствие раздражения моторной зоны коры полушарий (43). К этому же времени для Введенского становится ясным, что нервно-мышечный прибор как воспроизводитель ритма импульсов возбуждения с нерва должен рассматриваться не как прибор о двух функционально различных звеньях (нерв → мышца), но как прибор о трех звеньях (нерв → концевая пластинка → мышца); при этом прибор, наименее подвижный, от которого зависит первое возникновение тормозных эфектов при учащении нервных импульсов, является именно промежуточным звеном концевой пластинки (44).

Характерным образом ограничивающий фактор для беспрепятственного воспроизведения прилагаемого ритма стимулов оказывается заданным в промежуточном звене проводящей цепи. Это бросает новый свет на роль нервных центров как посредников проведения и как специальных факторов торможения в рефлекторной дуге.

Мы убеждаемся таким образом, что к 1892 г. в понимании Н. Е. Введенского уже вполне отчеканилось значение относительного интервала возбуждения в последовательных звеньях проводящей цепи: участок на пути проведения теряет возможность воспроизводить приходящие ритмы импульсов, если интервал, требующийся для завершения возбуждения в нем, превышает интервал между приходящими импульсами. Тогда данный участок будет по необходимости трансформировать и тормозить в большей или меньшей степени текущий ритм стимулов. И именно в 1892 г. Введенский формулирует «закон относительной лабильности» (относительной рабочей подвижности), составляющий едва ли не главную и определяющую линию для всей последующей работы Ленинградской университетской школы физиологов. Я имею в виду работу «Des relations entre les processes rythmiques et l'activité fonctionnelle de l'appereil neuro-musculaire» (Archives de physiol. norm. et pathol., 5 sér., t. IV, № 1, 1892). «Под именем лабильности я понимаю большую или меньшую скорость элементарных реакций, сопровождающих рабочую активность. Чтобы упростить дело, я принимаю за меру лабильности наибольшее число электрических остиляций, которое может воспроизводиться данным физиологическим прибором в секунду в полном количественном соответствии с ритмом максимальных раздражений. Именно закон относительной лабильности нервно-мышечного прибора регулирует все явления, вызываемые электрическим прерывистым раздражением, будут ли это эфекты рабочей активности или ее остановка в состоянии торможения. Когда стимуляция нерва учащается до pessimum, сохраняя прежнюю силу, нервные окончания впадают в состояние полной невозбудимости. Это — физиологический эквивалент кураризации. Мышца в этот момент становится недоступной для импульсов с нерва, расслабевает полностью и переходит к восстановлению своих сократительных сил».

В 1892—1893 гг. Ф. Е. Тур дает важную работу над нервом: непрерывно возбуждающийся нерв, судя по гальванической реакции, переживает не меньшее время, чем нерв покоящийся. Значит неутомляемость его вне сомнения. Введенский впервые переносит исследование с нервно-мышечного прибора на нервно-секреторный: optima и pessima устанавливаются также и для слюнной железы (45). Опять и опять Н. Е. возвращается к вопросу о том, как следует принципиально представлять себе «интерференцию» в физиологическом пути проведения, если уже применять вообще этот термин. Поводом служит одновременное параллельное наблюдение эфектов нерва в телефоне, в зеркальном гальванометре и на миограмме. «Три индикатора деятельности нерва, — телефон, гальванометр и мышца, — свидетельствуют каждый своим языком и в основном согласны в своих показаниях, давая нам знать, что встреча волн возбуждения в нерве сопровождается их взаимным влиянием друг на друга, причем возникают возбуждения совершенно нового ритма и силы. Здесь приходится думать о влиянии факторов физиологического порядка: рефракторной фазы и электротонических действий волн возбуждения одних на другие, ибо токи действия должны обладать всеми свойствами токов реальных» (46). В 1893 г. открывает приват-доцентский курс Б. Ф. Вериго (47) с тем впрочем, чтобы уже на следующий год уехать на экстраординарную профессуру в Новороссийский университет.

В 1894—1895 гг. в лаборатории возобновляет преподавание вернувшийся из-за границы прив.-доц. В. П. Михайлов по химическому отделу физиологии. Открывает курс общей физиологии прив.-доц. И. Р. Тарханов, Ф. Е. Тур делается и. д. прозектора, лаборанты — Н. Н. Страховский и И. Э. Шавловский. Введенский с Туром начинают работать над иннервацией сердца. Одновременно с этой многолетней темой за эти годы выдвигается ряд других тем, которые надолго занимают состав лаборатории: намечаются первые попытки уловить особенности сенсорных нервов в смысле способности воспроизводить высокие ритмы раздражения (Полилов, Малевский, Лемтюжников). Поставлена на очередь проблема позитивного колебания нервного тока (Кривошеев), а также проблема соотношений между проводимостью и возбудимостью в физиологическом субстрате (Тиберг и др.). В лаборатории появляются студенты Н. Я. Кузнецов, будущий известный физиолог насекомых, и Б. И. Бируков, впоследствии профессор Саратовского университета (48). С 1 декабря 1894 г. Введенский становится ординарным профессором (49).

В 1896 г. тяжело заболевший В. П. Михайлов прекратил чтение лекций. В должность лаборанта вступает Н. Я. Кузнецов, занятый в этот и в следующие годы изучением особенностей мышц-антагонистов в их ответах на высокие ритмы. Сам Н. Е. Введенский делает замечательное открытие во взаимоотношениях антагонистов при иннервации с коры полушарий теплокровного животного (50). В этом и в следующем году прив.-доц. Мендельсон делает попытки организовать экспериментальные работы по органам чувств, а Введенский выпускает первый том переводного учебника Фредерика и Ню эля. Главный плод этого времени — установление постоянной зависимости между кортикальными иннервациями антагонистических мышц — представляет собой несомненно одно из основоположений дальнейшего учения о реципрокной иннервации антагонистов. В конце этого же года появляется известная работа H. Hering и Sherrington, посвященная тому же вопросу.

В 1898 г. личный состав лаборатории пополняется прив.-доц. А. А. Кулябко и лаборантом В. И. Николаенко. Среди студентов появляется М. Аствацатуров, впоследствии известный профессор-невролог. Тур начинает исследование сосудистой иннервации. Кузнецов приступает к энтомологическим работам.

Чтобы представить себе, как в эти годы шло преподавание, приведу список курсов 1899 г.: ординарный профессор Введенский: 1) растительные процессы: кровь, кровообращение и дыхание (3 часа в неделю для V семестра); 2) мышцы и нервы (2 часа в неделю для VII семестра); 3) пищеварение, обмен веществ, теплота (3 лекции в неделю для VIII семестра); 4) нервные центры и органы чувств (2 лекции в неделю для VIII семестра); 5) основные приемы физиологической химии (практикум для V—VII семестра). Прив.-доц. Мендельсон — общая и сравнительная физиология нервных центров (2 лекции) и сравнительная психофизиология (2 лекции). Прив.-доц. Кулябко — физиология выделительных органов (2 лекции) и практикум по нервно-мышечной физиологии. Прив.-доц. Тарханов — физиология питания и пищеварения (2 лекции) и животная теплота (2 лекции).

В 1900 г. в экспериментальной деятельности Введенского и его учеников заканчивается тот подготовительный период, который я назвал выше «praeparabiotica». Выходит в свет предварительное описание последовательных стадий, переживаемых нервом при местном приложении ядов: «Die fundamentale Eigenschaften des Nerven unter Einwirkung einiger Gifte» (51). Покамест это описательная эмпирия. Но за нею уже чувствуется назревающее обобщение широкого значения. Среди студентов появляются: П. Г. Мезерницкий, впоследствии известный профессор-бальнеолог, Н. Я. Перна, талантливый многолетний сотрудник Введенского, С. Шапот, П. Судаков, Е. Соловьев. Большинство из молодых людей исследует нерв в обстановке Grünhagen, применяя разнообразные химические раздражители.

В следующем, 1901, году Н. Е. Введенский издает по-русски трактат «Возбуждение, торможение и наркоз» и тем начинает многолетнюю серию работ, посвященных учению о парабиозе.

В предыдущем уже явственно назревала та мысль, что в случаях, когда один очередной импульс А, ставший тормозящим, оказывается способным погасить не один, но целый ряд импульсов из тормозимой серии, это свидетельствует о значительном упадке лабильности нерва под действием импульса А, так что интервал, в течение которого еще длится реакция в нерве от А, свободно покрывает собой целую серию очередных импульсов тормозимого ряда, которые и будут тем самым сняты с очереди. Длительно неколебательное торможение очередных импульсов получается, как до сих пор, вследствие относительно большого интервала возбуждения в посреднике проведения, только теперь затяжка интервала сказывается еще более: скрывающееся за ним активное состояние стойко держится теперь на месте своего возникновения и грозит перейти здесь в омертвение необратимое, если не принять специальных мер для возврата ткани к норме. Все это длительное местное возбуждение на рубеже местного обмирания и смерти, пока оно еще обратимо, Введенский и назвал «парабиозом». Он высказал предположение, что наиболее древняя и примитивная форма возбуждения в животной ткани и носила этот очень мало подвижный, стойко местный, затяжной характер, стоящий перед кризисом местного обмирания, тогда как типичный для высших животных лабильный и быстро изглаживающийся на месте, зато быстро убегающий в виде волны процесс возбуждения должен быть продуктом эволюции и специализации проводящей ткани. Обратимый процесс развития местного парабиотического возбуждения характеризуется последовательной сменой ста-

дий проведения, сначала в сторону углубляющегося торможения и падения лабильности, затем в сторону растормаживания и восстановления нормальной лабильности (52).

С 1902 г. Тур приступает к преподаванию физиологической химии. В числе начинающих работников появляются В. П. Поремб-ский, А. Д. Бурдаков, А. А. Ухтомский.

В 1904 г. в довольно однообразную работу лаборатории этого времени над парабиозом двигательного нерва Н. Е. Введенский вносит новую струю: изучение спинальных рефлексов со стороны учения об относительной лабильности. Его постоянным оруженосцем делается юный И. А. Ветюков.

В 1906 г. выходит I том нового издания лаборатории: «Работы физиологической лаборатории СПБ университета». Сюда, в I том, вошли некролог И. М. Сеченова, написанный Н. Е. Введенским, а также большая работа последнего, посвященная центрам: «Возбуждение и торможение в рефлекторном аппарате при стрихнинном отравлении» (53). Мысль творца учения о парабиозе еще и еще раз возвращается к центрам, от которых она отправилась при Сеченове 25 лет назад. При этом новом возврате к центрам к работам на них привлекаются Вл. Ордынский, А. Ухтомский, А. Палладин, М. Хавин, В. Ясевич, Финкельштейн, А. Шлиттер, В. Громов, М. Модель, И. Беритов, М. Белоусов и др. Из названных лиц отмечаю известного впоследствии профессора и академика А. В. Палладина и известного тифлисского физиолога И. С. Беритова. Поскольку в эти годы возникают за границей повторные попытки истолковать феноменологию парабиоза (в особенности так называемой «Wedensky-phaenomen») как однозначные следствия попадания каждого последующего импульса в относительную рефрактерную фазу от предыдущего, Введенский заинтересован показать, что явления развития парабиоза и парадоксального проведения имеют место одинаково для одиночных импульсов. Этому посвящена прекрасная работа Н. Ф. Сакса (54). В 1909 г. Введенский в сотрудничестве с Ухтомским возвращается к прежнему вопросу об относительной лабильности центров для антагонистических мышц в конечностях (ср. выше, 1896 г.). Авторы приходят к выводу, что в задней конечности теплокровного «центр флексии обладает более низкой лабильностью, а центр экстензии — более высокой» (55). Интересно, что к аналогичному выводу привели впоследствии измерения хронаксий на сгибателях и разгибателях ноги (56).

В 1910 г. в числе студентов появляются А. А. Бружес и Н. П. Резвяков. Впоследствии первый — известный исследователь в области физиологии труда, второй — профессор физиологии в Иваново-Вознесенске. А. А. Ухтомский ведет три параллельных исследования: 1) сочетание иннервации в конечностях теплокровного при раздражении с коры; 2) конфликты нормальных иннерваций конечностей с рефлексами в последних и 3) торможения кортикальных иннерваций в конечностях при установке на дефекацию и глотание. Эти экспериментальные материалы сводятся затем в диссертацию Ухтомского 1911 г. (57). С 1911 г. Н. Е. Введенский возобновляет изучение вагусного торможения на сердце и вводит в работу на сердце двух новых студентов — Ю. Хрусцинского и Д. Воронцова. Второй из них — впоследствии профессор физиологии в Смоленске и в Казани.

В 1912 г. Беритов и Ухтомский совместно исследуют ритмы токов действия в мускулатуре при столкновении рефлексов с корти-

кальными иннервациями. При этом устанавливаются явственные картины интерференции центральных импульсов в моменты торможений. Н. Е. Введенский в чрезвычайно интересной работе, доложенной Парижской академии, разъясняет смысл центральных установок, полученных Ухтомским, с точки зрения исходной работы 1881 г. на дыхательном центре. Воспроизводя установочные иннервации на лягушке, он наименовывает эти явления «истериозисом», намекая на их патологический характер (58). Тогда же И. А. Ветюков печатает свою первую работу «Рефлекторные реакции антагонистических мышц при общем стрихнинном отравлении» (59).

С 1 июля 1912 г. Ухтомский получает звание приват-доцента, а осенью начинает чтение курса — методы мышечной и нервной физиологии — с практикумом.

В 1913 г. в числе студентов видим М. Никифорова и М. Строганова, будущих крупных деятелей советской медицины. Н. Е. Введенский публикует работу «О взаимной корроборации обоих блуждающих нервов в их действии на сердце» (60). Из всего предыдущего понятно, как принципиально важно было установить для vagi явления обоюдного подкрепления торможения в сердце. Эти явления показывали, что торможение и здесь развивается в результате складывания возбуждений в некотором общем субстрате. В этом же году Беритов командируется в Утрехт в лабораторию Magnus для работы над тоническими рефлексами.

Примерно с 1911 г. значительно возрастает число оставленных при лаборатории для специализации по окончании университетского курса. Вплоть до 1917 г. мы видим в эти годы при лаборатории по 4—5 оставленных стипендиатов. Сличая имена молодых людей, находим, что дело идет преимущественно о новом и новом продлении сроков оставления для работника, оказавшегося ценным. Так, И. С. Беритов и Н. П. Резвяков оказываются оставленными при лаборатории в течение 5 лет (с 1911 по 1916 г.). Надо признать, что такие продолжения работы при университете для более сильных аспирантов были очень целесообразны.

В 1910 г. из лаборатории выделилась та ее часть, которая ведала студенческими занятиями и специальными работами по химическому отделу физиологии. Примерно с 1901 г. эти работы перешли под ближайшее наблюдение прив.-доц. Ф. Е. Тура, на котором лежало чтение курсов по физиологической химии и по обмену веществ. Теперь весь этот химический отдел переехал в новое помещение на 16-ю линию Васильевского Острова, д. 29, и тем самым наметилось отпочкование от основной физиологической лаборатории новой самостоятельной единицы — лаборатории биохимии.

Чтобы иметь наглядную картину жизни лаборатории перед революцией, возьмем например 1915 год (61).

Заслуженный профессор А. Е. Введенский читает общий курс физиологии (4 лекции в неделю). Прив.-доц. А. Ухтомский по поручению физико-математического факультета читает из общего курса физиологии две главы: мышечно-нервную физиологию и органы чувств (4 лекци в неделю) и кроме того методы мышечно-нервной физиологии с практикумом. Прив.-доц. Ф. Е. Тур на 16-й линии читает физиологическую химию (2 часа в неделю) и практикум. Прозектором физиологической лаборатории состоит прив.-доц. Ухтомский, Оставленные при кафедре — И. С. Беритов, Н. П. Резвяков, А. А. Шлиттер и Л. Л. Васильев. Сдан в печать очередной выпуск работ физиологической лаборатории Петроградского университета (Юрьев, 1917).

Здесь обращают на себя внимание ценная работа Н. Я. Перна об эволюции электротонических изменений и о сдвигах нейтральной точ-

ки, работа Л. Л. Васильева о специфических особенностях физиологического действия различных катионов и работа М. И. Виноградова: «Извращенное влияние электротона на проводимость и раздражительность нерва, впадающего в парабиоз». Для полноты характеристики парабиотического участка в нерве чрезвычайно важно, что классический электрон разыгрывается здесь как раз наоборот: где полагается угнетение, получаем экзальтацию, а где полагается экзальтация, там теперь угнетение. Все это предсказывается теорией парабиоза заранее, а факты подтверждены рядом позднейших авторов (62). Н. Е. Введенский в это время начинает разрабатывать свою последнюю проблему — периэлектротон. Много лет перед тем ему приходилось сталкиваться с этими явлениями дальних влияний вдоль по нерву вследствие чисто местной его альтерации, но он склонен был считать их чисто физическими следствиями экспериментальной обстановки. Защищенная за год перед этим диссертация Н. Я. Перна (63) побудила пересмотреть теперь вопрос о периэлектротоне как о явлении физиологического порядка с вероятными важными физиологическими следствиями.

С 1916 г. начинает все более сказываться влияние войны. Лабораторная жизнь постепенно затихает. Становится все менее возможным оставаться в тиши научного кабинета, когда в народной жизни назревает кризис. Молодежь из работников лаборатории начинает уходить на фронт и большей частью не возвращается. Только преподавание продолжалось, поддерживаемое усвоенным привычным темпом. Н. Е. Введенский довольно тяжело переживал тогдашние условия петроградской жизни и подолгу уезжал в отпуск на родину в Вологодскую губернию. А. А. Ухтомский, с 5 февраля 1918 г. утвержденный в должности штатного доцента, становится заместителем заведующего физиологической лабораторией сначала по уполномочию от Введенского, а затем с 4 августа 1919 г. по назначению от физико-математического факультета. С осени 1918 г. он получает звание профессора. В тесном сотрудничестве с Н. П. Резвяковым, М. И. Виноградовым и И. А. Ветюковым поддерживали жизнь лаборатории в периоды, когда исследовательскую работу и преподавание приходилось переносить в квартиры за отсутствием отопления в главных помещениях университета.

Преподавание сложилось в первые годы революции таким образом: в периоды своего пребывания в Петрограде Н. Е. Введенский читал кровь, кровообращение, дыхание и пищеварение; на А. А. Ухтомском лежало чтение физиологии мышцы, нерва, центров и органов чувств. Н. Я Перна начал читать курс внутренней секреции. Ф. Е. Тур преподавал физиологическую химию и обмен веществ.

Экспериментальная жизнь складывалась так: Н. Е. Введенский усиленно разрабатывал явления периэлектротона в ближайшем сотрудничестве с И. А. Ветюковым. Набирая обширный экспериментальный материал в листах, он уезжал на родину, в Вологодскую губернию, чтобы там в тишине изучить получаемые факты в деталях и в связи с теорией вопроса. Возвратившись в лабораторию, он ставил новые и новые ряды опытов. Назревали важные обобщения для того, как постепенно устанавливались физиологические изменения вдоль по нерву, и как они эволюционировали. А. Ухтомский сел за разработку вопроса о так называемом пороге раздражения для рефлекторных дуг, отправляясь от своего наблюдения на кошке, что уже чрезвычайно слабые электрические раздражители, обычно считаемые для чувствующего нерва далеко подпороговыми, бывают способны вызвать слабейшие рефлекторные эфекты в начале опыта, которые в дальнейшем опыте исчезают, но не оттого, что электрический раздражитель не действует, а именно оттого, что он действует неблагоприятно и угнетающе на центры. Таким образом рефлекторная дуга вовлекается раздражителем в работу как бы послойно: сначала для слабейших раздражений получается деликатный эфект, угнетаемый уже незначительным увели-

чением или неосторожным приложением импульсов; затем, с дальнейшим усилением раздражения возникают новые ряды рефлексов, которые могут быть вновь угнетены еще бо́льшими силами раздражения. Закон optimum и pessimum имеет силу и для более поверхностного и для более глубокого «слоя возбудимости». Теперь автор избрал за раздражитель телефон, получающий градуируемые по частоте и по силе колебания с органной трубы. Для этих деликатнейших раздражений рефлекторные пороги оказывались приблизительно того же порядка, что и пороги двигательного нерва, и эти деликатнейшие раздражения при незначительных учащениях и усилениях импульсов начинали давать типичные pessima, конечно совсем другого порядка, чем те, что получаются для частых и сильных индукционных ударов (64). В связи с предыдущим возникал вопрос о качестве рефлекторного ответа в районе первого optimum для наиболее слабых раздражений и рефлекторного ответа в районе второго optimum для умеренно сильных раздражений. В различных рефлекторных дугах без сомнения содержание рефлексов будет в том и другом районе своеобразно. Что же касается конечностей, раздражаемых адекватно с кожной поверхности на ступне или на ладони, то качество рефлекса в первом и во втором районах вполне определенно: при слабейших раздражениях это — рефлекс вящшего надвигания на раздражитель, сближения с ним, тогда как при усилении раздражения это уже — удаление от раздражителя. Так рефлекс экстензорного толчка с усилением раздражения переходит в рефлекс сгибания. Отсюда ясна радикальная ошибка тех очень распространенных характеристик рефлекторной деятельности, будто она всегда и принципиально направлена на удаление или прекращение раздражения и раздражителя. В сравнительно-физиологической перспективе ясно, что рецептивная система не могла бы и развиваться, если бы рефлекторная система всего лишь ограждала ее от сближения с раздражителем. Автор защищает представление, что рефлекторная система принципиально и в первую очередь дает место реакциям сближения со средой, вящшего распознавания ее, тогда как лишь вторично вступают в дело реакции защитного и отрицательного значения (65). К этому же времени относится пересмотр вопроса о физиологическом значении перестройки параллельной мышцы на перистый тип. На основании начал Weber и Bernulli принято думать, что эта перестройка направлена на размещение по возможности наибольшего числа силовых единиц в заданный объем мышцы, хотя бы и с пожертвованием для того в высотах сокращений. С точки зрения истории развития остается при этом совершенно непонятным, как могли получать упражнение и культивирование миофибрилы, действующие под углом к направлению работы мышцы. Более пристальное изучение вопроса дает возможность видеть, что появление этого угла миофибрил к вектору общей работы ведет совершенно определенно к увеличению скоростей в работе мышцы. Так что с перестройкой на перистый тип мы имеем не только возрастание физиологического поперечника мышцы, но и значительный выигрыш в скорости (порывистости) ее работы, причем миофибрила по крайней мере ничего не теряет в работе. Можно предвидеть, что мышцы, наиболее часто применяемые для порывистой тетанической работы, имеют наибольшие шансы перестроиться на перистый тип (66).

Н. П. Резвяков — один из инициаторов так называемых «Физиологических бесед» в Ленинграде тех лет. С покойным Г. И. Степановым он пропагандировал среди физиологов мысль о желательности периодических встреч представителей разных лабораторий для

обмена опытом и исканиями. Из этих «бесед» суждено было вырасти Сеченовскому обществу физиологов. Резвякову принадлежит у нас первый почин применить современную усилительную технику для воспроизведения телефонических исследований Н. Е. Введенского (67). Следует отметить, что в это время и надолго среди более молодого поколения работников нашей лаборатории установилась идеологическая линия, представлявшая некоторую опасность для унитарного понимания процессов возбуждения и торможения по Введенскому. Начало этому направлению дала диссертация Н. Я. Перна (63), где им было проведено радикальное противопоставление «первично-анодического» угнетения нервного субстрата вторично-катодическому угнетению его. В настоящее время, вспоминая тогдашние искания в их исторической перспективе, можно кажется усмотреть скрытый зародыш такого дуализма еще у самого Н. Е. Введенского в том, что механизм «интервала невозбудимости» (или рефрактерной фазы) он выводил в 1886 г. из анэлектротонических влияний вновь возникающей волны возбуждения, парабиотическое же торможение сближал с вторичной катодической депрессией Вериго. Так или иначе очевидно, что отсюда могли возникнуть упреки унитарной концепции Введенского, что она сама по себе опирается скрытым образом на принципиальный дуализм в происхождении физиологических угнетений. Отсюда и возникла так называемая «бинарная теория» торможения, развитая впоследствии Л. Л. Васильевым. В те годы с этим моментом скрытого дуализма в трактовании торможения соприкасались так или иначе многие наши работники. Работая над эфектами от местного нагревания и охлаждения нерва, Г. П. Резвяков ставил эти влияния в ближайшую параллель с ан- и катэлектротоническими противодействиями по Н. Я. Перна. Подобно тому М. И. Виноградов, исследуя процессы передвижения воды в нерве в связи с развитием местного парабиоза и его растормаживанием, был склонен толковать анодическое угнетение как выражение снижения жизнедеятельности в ткани, в то время как катодические влияния с катодической депрессией в том числе он связывал с возбуждением как подъемом жизнедеятельности (68). Впрочем и Резвяков и Виноградов чувствовали, что принципиальное противопоставление физиологических угнетений от тепла и холода, от катода и анода зиждется в конце концов на абстрактных контраверзах, и они ищут выхода. Резвяков перешел к изучению влияний тепла и холода на заранее вызванный парабиотический участок и пришел к ряду новых фактов, свидетельствующих о значительной сложности проблемы: в зависимости от того, каким агентом пользовались для вызова парабиоза, тот же самый фактор охлаждения ведет то к угнетению то к растормаживанию. Катэлектротон сближается теперь с отклонением от нормальной температуры в сторону ли согревания в сторону ли охлаждения, анэлектротон же сближается с возвратом к средним нормальным температурам (70). Виноградов продвигает вопрос далее, уловив значение нового фактора «времени парабиоза» (71). В зависимости от того, как долго тот или иной агент должен действовать на субстрат, прежде чем наступит парабиотическое угнетение, углубление угнетения или обратное явление растормаживания будет создаваться дополнительным агентом в зависимости от того, будет ли этот последний сам по себе характеризоваться еще меньшим временем парабиоза или его время парабиоза продолжительнее, чем у основного агента. Наши авторы подошли к признанию адаптационных явлений в нерве на тепло и на холод, которыми почти в то же время занимался Thörner. При-

близились они и к восстановлению унитарного понимания угнетения и растормаживания, хотя в те годы и не вполне овладели теоретическим значением своих результатов. Путь, на котором действительно может быть восстановлено унитарное понимание явлений при согревании и охлаждении, кат- и анэлектротоне, был уловлен значительно позднее, исходя из основного параметра Н. Е. Введенского — переменной лабильности (рабочей подвижности) физиологического субстрата (72). Если сдвиги физиологического показателя лабильности идут достаточно параллельно со сдвигами поляризуемости и проницаемости в субстрате, унитарное понимание угнетения и растормаживаний, вполне аналогичное нашему, только выраженное в физико-химических терминах проницаемости, дано у Gellhorn (73).

3 сентября 1922 г. скончался Н. Е. Введенский на своей родине, за Вологдой, в селе Кочкове, Шуйской волости (74). Последние два года он подолгу проживал в деревне, ухаживал за одиноким параличным братом, который впрочем пережил Н. Е. Мы получили известие о кончине учителя во вновь организующемся филиале нашей лаборатории в Новом Петергофе, в одном из домов на берегу Александрии. Это был зародыш будущей физиологической лаборатории Петергофского естественно-научного института, которая с 1924 г. перешла в свое нынешнее помещение в Сергиевке, близ Старого Петергофа, а с 1933 г. вошла в состав Физиологического научно-исследовательского института Ленинградского университета. Заведующим петергофской лабораторией еще при жизни Н. Е. Введенского стал А. А. Ухтомский в сотрудничестве сначала с М. И. Виноградовым, которого в 1925 г. сменил Н. П. Резвяков, а в 1929 г. Н. В. Голиков и затем М. В. Кирзон.

За тринадцатилетие этой филиальной лаборатории, прежде чем она организационно возвратилась в состав университета, в ней работали с большим увлечением сменявшиеся по годам группы университетской молодежи и более постоянная группа зрелых натуралистов. Здесь начали свою экспериментальную деятельность выделившиеся впоследствии работники: Н. В. Голиков, В. С. Русинов, Л. М. Шерешевский, П. А. Киселев, В. И. Либерзон, Р. П. Ольнянская, О. И. Романенко, Н. А. Шошина, С. И. Горшков и Д. Г. Квасов. Проблематика этой лаборатории задавалась университетской физиологической лабораторией, причем в связи с тем, что петергофская лаборатория понемногу обзаводилась собственным научным инвентарем и приборами, каких не было в университетской лаборатории, некоторые наши задания целиком переносились сюда, на новые места. Преимущества петергофского филиала были в том, что здесь не было той педагогической нагрузки, какая давала себя знать в университетской лаборатории, центр жизни был в исследовательской работе, а обстановка для последней в загородной тиши и относительно далеко от городской электрической сети была очень хороша. Основные работы были посвящены изучению: 1) возбуждения и торможения в нервном аппарате как образователей рефлекторных установок (доминант); 2) природы стационарного возбуждения в нервной системе (периэлектротон, парабиоз); 3) роли симпатической иннервации и образования рефлекторных установок; 4) изменений рабочей подвижности в нервных путях на ходу реакции (усваивание ритма); 5) перестановок с тонуса на тонус и обратно в нервно-мускульных приборах.

Надо оценить как одну из полезных новостей лабораторной жизни в Петергофе завязку живых отношений с другими лабораториями Петергофского института. Сравнительно-анатомический вопрос побудил

наших товарищей-зоологов столкнуться с физиологическим вопросом о том, как физические изменения в употреблении органа могли влиять на перестройку его рефлекторного значения. Возникал вопрос о значении веберова аппарата рыб для тонических установок мускулатуры. Работники зоологической и физиологической лабораторий шли здесь об руку. Возникший у нас вопрос о соотношении между оксидоредукциями и окислениями в парабиотическом нерве побудил нас прибегнуть к помощи гистологической лаборатории. Это подготовило вопрос об устройстве гисто-физиологической лаборатории проф. Д. Н. Насонова в будущем Физиологическом институте университета (75).

Что касается основной университетской лаборатории, то затишье педагогической жизни в ней продолжалось примерно до 1924 г., когда начался чрезвычайный наплыв студенчества. Годы затишья педагогической работы были благоприятны для собственно научной работы. Я упоминал уже о работах Н. П. Резвякова и М. И. Виноградова, относящихся к этому времени. Пишущему эти строки удалось в это же время довершить материалы 1904—1911 гг. и уяснить себе, что в торможении кортикальных иннерваций локомоторного прибора во время реакций глотания или дефекации сказывается частный случай некоторого общего принципа центральной работы. Принцип этот в том, что подготовленный в предыдущем и обладающий достаточной инерцией действия нервный аппарат способен занять собой текущую жизнь центров на более или менее продолжительный интервал времени, подкрепляясь разнообразными посторонними («не идущими к делу») импульсами и в то же время перестраивая и тормозя по себе ближайшие местные рефлексы на эти импульсы (76). Основной вывод школы Н. Е. Введенского относительно природы торможения, а именно, что торможение в нервных путях есть результат дополнительного воздействия импульсов возбуждения на возбужденный участок, в котором текущее возбуждение должно быть задержано, приобретает такую формулировку: торможение того или иного нервного прибора и акта есть признак и выражение того, что где-то в центрах возникла новая деятельность с новым направлением работы, более или менее несовместимым с предыдущим направлением деятельности. Очевидно, что, занимая собой более или менее надолго центральную систему, инерционный вектор поведения становится стержнем, около которого и по которому строятся «интегральные образы» сознания. Покойный Введенский учил о том, что волны возбуждения дифузно распространяются по центрам значительно более, чем принято думать в классической физиологии. Это — дифузное «mass action» центров, о котором говорится все более в новейшей литературе. Как из дифузного «mass action» возникают координированная направленность действия и деятельность в одном определенном направлении? Попытка ответить на это плеоназмами вроде того, что дело решается в пользу «наиболее сильного» центра или в пользу биологически «наиболее важной» реакции, говорит лишь о желании отделаться от проблемы наиболее упрощенными схемами. В действительности дело решается относительной лабильностью и интервалами возбуждения в действующих центрах в текущий момент, причем при соответствующей подготовке в предыдущем центр, возбуждающийся умеренно и относительно редко, но с настойчивым удержанием ритма, может приобрести доминирование посреди прочих.

Заведывание основной лабораторией возложено с 1924 г. на А. А. Ухтомского при научном сотрудничестве М. И. Виноградова, Н. П. Резвякова и И. А. Ветюкова. С этого же, 1924, года было

положено начало новой специальности — «физиологии труда», под руководством М. И. Виноградова привлекшей к себе сразу весьма значительную группу студентов. Специально для работы с физиологами труда были привлечены Л. Л. Васильев (психотехника), Т. П. Тимофеевский (организация труда) и проф. А. Ф. Сулима-Самойло (профессиональная гигиена). Было сочтено своевременным и необходимым открыть при Университете курс условных рефлексов в связи с пищеварением (проф. К. Н. Кржишковский, потом проф. Г. В. Фольборт). Заведывание биохимической лабораторией перешло к проф. В. С. Садикову, известному специалисту в области строения белков, а для преподавания обмена веществ и внутренней секреции был приглашен проф. Е. С. Лондон, автор полифистульного и ангиостомического методов. Как видно, университетская физиология сделала значительный шаг в смысле расширения физиологического преподавания в обоих основных направлениях, завещанных И. М. Сеченовым при основании кафедры: в сторону «биофизики» нервной и мышечной системы, с одной стороны, и в сторону «биохимии» протеинов и общего обмена — с другой.

На ближайшие затем годы было проведено следующее симметрическое расчленение физиологических лабораторий.

Биофизика

1. Лаборатория физиологии животных и человека (основная лаборатория прежнего времени).
2. Лаборатория физиологии труда.

Биохимия

3. Биохимическая лаборатория.
4. Лаборатория обмена веществ.

С 1925 г. университет имел таким образом уже 4 самостоятельные физиологические лаборатории, где начали складываться самостоятельная исследовательская проблематика, тематика и бюджетные потребности.

Значительные затруднения в жизни наших лабораторий заключались в том, что новым из них приходилось приобретать заново и организовать на ходу работы материальную часть; в основной же лаборатории помимо необходимости делиться частью инвентаря с новыми лабораториями приходилось считаться с тем, что прежний инвентарь приобретался, организовывался и обновлялся издавна с расчетом не свыше чем на 10 одновременных исследовательских мест в границах определенной экспериментальной проблематики, а сверх того имелся лишь демонстрационный инвентарь к лекциям, обыкновенно с единственным представителем для прибора. На таком инвентаре приходилось теперь вести преподавание с практикумами по всему курсу для 200—250 человек в год и вместе с тем поддерживать исследовательскую работу. Естественно, что получалась то мобилизация всех средств на текущую педагогическую работу с отрывом инвентаря от специальных работ, то временное возвращение инструментов в распоряжение исследователей при крайне недостаточном ремонте. Дело осложнялось еще тем, что практикумы велись повторительно, по студенческим группам. Другой хронический недостаток заключался в неустойчивости учебных планов, которые менялись в зависимости от установок то на подготовку главным образом специалиста-практика промышленной физиологии (работники специальных лабораторий физиологии труда на производствах, специалисты по пищевым заготовкам и консервированию, специалисты по технологии заготовок и дублению кож и т. д.), то возвращение на подготовку научного теоретика и педагога. Третий существенный недостаток нашей лабораторной жизни заключался в значительном отрыве физиологической специальности от других близких и родственных кафедр и специальностей университета. Мы видели выше, что особенности физиологической специальности на физико-математических факультатах по сравнению с традиционной медицинской физиологией зависели от тесной увязки ее у нас с зоологическими

и ботаническими специальностями с их широкими биологическими перспективами для физиологии и, с другой стороны, от ближайшего соседства с так называемым точным естествознанием химиков и физиков. Возникшая установка преимущественно на ускоренную подготовку специалистов по прикладной физиологии ставила на очередь требование снабдить студента помимо знания главных физиологических дисциплин знанием значительного количества диференциальных предметов и сведений по гигиене, по научной организации труда, по организации производств, по профессиональной патологии и т. д. Получалась многопредметность, отнимавшая у студента возможность утилизировать в достаточной мере соседние кафедры и лаборатории факультета, в действительности важные для физиолога. Внесение в планы полумедицинских, полутехнологических дисциплин лишало нашего физиолога возможности воспользоваться преимуществами пребывания на физико-математическом или биологическом факультете и в то же время не успевало сделать из него медицински ориентированного и технологически образованного работника, который мог бы обойтись на производствах в самом деле без медика и инженера. В конце концов наши специалисты оказывались весьма умеренно ориентированными в биологии, зоологии и ботанике, и все это приходилось восполнять за время аспирантуры или самостоятельно на работе.

Несмотря на указанные серьезные затруднения этих первых организационных лет живой энтузиазм и горячее научное рвение нашей молодежи дали возможность выдвинуться ряду молодых работников, оставление которых при университете оказалось очень плодотворным. Помимо названных выше экспериментировавших питомцев петергофской лаборатории у нас выработались за эти годы следующие ценные исследователи и педагоги: М. В. Кирзон, М. П. Березина, Е. А. Гусева, В. Г. Куневич, Я. А. Шейдин, Э. Ш. Айрапетьянц, В. Е. Делов, Н. И. Пинегин, Е. К. Жуков, В. П. Балакшина, М. И. Рафики и др. Из них удалось послать за границу М. П. Березину и Э. Ш. Айрапетьянца, причем первая с большим успехом работала в лондонской лаборатории A. V. Hill, а второй показал себя хорошо ориентированным физиологом в берлинской лаборатории Trendelenburg и в астердамской лаборатории van Rijnberk.

Все указанные сейчас недостатки и колебания в жизни университетской физиологии следует рассматривать как болезни роста. Не подлежит сомнению, что университетская физиология росла, привлекала все новых людей, делалась все более самостоятельным телом в жизни университета. С переводом проф. Г. В. Фольборта на кафедру в Харьков в семью университетских физиологов вошел проф. К. М. Быков. С вступлением в университет он внес к нам оригинальную проблематику в области условных рефлексов. Дело шло об изучении условных рефлексов на проприоцептивные и интероцептивные раздражители. Насколько диференциально и быстро кора головного мозга оповещается о процессах, протекающих в тканях и в отдельных органах самого организма? И в какой мере сказывается обратное влияние коры на тканевые процессы? Можно сказать, что кора ежеминутно стоит перед двумя рядами фактов: с одной стороны, факты текущей внешней среды, с другой стороны, факты текущего внутреннего хозяйства организма. Ни тех ни других кора не может изменить мгновенно, но от удачного сопоставления и взаимного приспосабливания тех и других зависит судьба организма. Теоретически кора должна в известной степени владеть лабильностью и скоростями реакций в тканях. Сотрудниками Быкова было показано весьма наглядное влияние коры на работу селезенки, на почечное выделение, на тканевое дыхание (77). Вслед за Быковым в число университетских физиологов вошла Е. Н. Степанова-Сперанская с поручением ей специального курса по физиологии вегетативных процессов и по эндокринологии.

Наш биохимический отдел сделал в свою очередь крупное приобретение в лице проф. В. А. Энгельгардта, который взял на себя руководство работами по биохимии.

Физиологические кафедры значительно расширили теперь работы с аспирантами, число которых по лаборатории стало доходить до 20 человек единовременно.

Университетская физиология несомненно росла довольно быстрыми темпами, а вместе с тем сказывались и нехватки средств, помещений, организационной слаженности между растущими органами физиологического преподавания.

Директору университета Ю. Н. Никичу принадлежит инициатива организовать в нашем университете физиологический институт. По его предложению проф. А. А. Ухтомский представил планы организации института. Их было два, из которых первому было присвоено условное имя «эллипс», а второму имя «цикл».

Первый проект учитывал конъюнктуру, имевшую место в университете, пока был жив проф. С. П. Костычев. Возможно было мечтать о соединении всех кафедр, имеющих ближайшее отношение к биохимии, в одно организованное целое независимо от того, занимаются ли они в особенности зоо-химическими, или фито-химическими предметами. Такое общее биохимическое ядро должно было по проекту «эллипс» составить сердцевину будущего физиологического института, тогда как фокусами служили, с одной стороны, наша зоо- физиология, с другой — фито-физиология. Этот проект обещал очень оживленное и плодотворное на многие годы сожительство зоо- и фито-физиологических кафедр с учетом того обстоятельства, что в последние годы несмотря на все углубляющуюся диференцировку наук, методик и исканий сказывается все более тенденция к единству и синтезу между физиологией и морфологией, с одной стороны, и между зоо- и фито-химическими проблемами — с другой. Ферментология наших дней подходит к своему предмету независимо от того, берется ли он от животного или растительного мира, а современные учения о животных окислениях построены в значительной степени на данных, добытых фито-физиологами. План «эллипс» и имел в виду идейно-рабочее построение с синтезами исканий в двух направлениях: морфолого-физиологическом и в зоо-фито-физиологическом.

Осуществление этого проекта требовало труда и энтузиазма содружественно действующих, достаточно единомысленных работников. С кончиной проф. С. П. Костычева поднимать работу в этом направлении стало делом опоздавшим или преждевременным.

Поэтому остановились на втором, более простом проекте «цикл», который и лег в основу нынешнего университетского физиологического института. Здесь дело идет не о синтезе фито- и зоо-физиологии, а лишь о синтезе морфолого-физиологическом, который назрел у нас настолько, что почти дается в руки сам собой.

Глубочайшая благодарность всех нас нашему наркому А. С. Бубнову, благодаря которому наш Физиологический институт приобрел титул и официальное бытие.

Наш Институт возник с сентября 1932 г., не имея пока самостоятельного бюджета и питаясь средствами университета. С 15 мая 1934 г. Физиологический институт университета приобрел титул и стал самостоятельной научно-исследовательской единицей.

В его состав вошли сначала 6 лабораторий физиологического исследования, успевших сложиться в 1932 г. Во главе этих лабораторий стоят Е. С. Лондон (обмен веществ). В. А. Энгельгардт (биохимия), В. С. Садиков (химия белков), А. А. Ухтомский (физиология животных), К. М. Быков (высшая нервная деятельность) и М. И. Виноградов (физиология труда). Кроме того в состав института вступили вновь описанная выше физиологическая лаборатория б. Петергофского естественнонаучного института (зав. А. А. Ухтомский), лаборатория физиологии клетки (зав. — проф. Д. Н. Насонов) и лаборатория физиологической гистологии (зав. — проф. А. В. Немилов). Первой из этих лабораторий в составе Физиологического института усвоено имя «лаборатории биофизики». Сюда намечено перенести по возможности всю электрофизиологию, разгрузив тем основную лабораторию, а электрофизиологическое исследование поставив в наивыгоднейшие условия вдали от городской сети; сюда же отойдет

значительная часть биофизических методов исследования, связанная более или менее тесно с электрофизиологией.

Значительное развертывание университетской физиологии из той лаборатории, какая была в 1922 г. (лаборатория проф. Н. Е. Введенского) с двумя ее филиалами (физиологической химии на 16-й линии Васильевского Острова и маленькой новой лаборатории в Новом Петергофе), в институт со сложным личным составом и шестью—девятью лабораториями скрывало за собой большую и настойчивую борьбу за очередную проблематику, за средства, за помещения и т. д. Два отделения нынешнего Физиологического института — биофизическое и биохимическое — включают в себя теперь следующие отдельные лаборатории:

1. Лаборатория физиологии центральной нервной системы и нервно-мышечной физиологии (зав. — проф. А. А. Ухтомский). Эта лаборатория является непосредственным продолжением основной лаборатории, возглавлявшейся до 1922 г. профессором Н. Е. Введенским. В настоящее время она продолжает быть идеологически ведущей в институте. Как мы видели, на рубеже XX в. Введенский показал, что процесс возбуждения в нервной ткани в зависимости от количественных условий своего развития приобретает качественно новое значение уже не возбуждающего, а тормозящего фактора, и это совершенно независимо от вмешательства каких-либо дефективных влияний, вроде утомления, истощения, падения работоспособности и т. д. Таким образом в каждом отдельном случае возникновения торможения в органах предстоит проследить фактические условия перехода его в возбуждение и возникновение его из возбуждения. Во всех случаях требуется тщательно отграничить направляющие и организующие физиологическую деятельность процессы торможения от явлений утомления, истощения патологического нарушения нормы. Количественным показателем, в зависимости от коего происходят качественные переходы возбуждения в торможение и обратно, является в особенности так называемая лабильность действующей ткани, т. е. переменные интервалы действующих импульсов, с одной стороны, и текущих отдельных возбуждений ткани — с другой. Поэтому одной из первых задач является изучение каждого отдельного физиологического прибора со стороны скоростей, с которыми успевают завершаться в нем отдельные приступы рабочего возбуждения, и со стороны скоростей нормальных биохимических процессов в приборе. Эта последняя проблема определения лабильности и скоростей, с которыми развиваются и совершаются отдельные приступы возбуждений в той или иной ткани, связывают нас счастливым образом с новейшими исканиями французской школы касательно параметра времени возникновения отдельных возбуждений. Кроме того продолжает стоять перед нами проблема всестороннего выяснения организующего и направляющего значения торможений в иннервации тела. Основные проблемы лаборатории таковы: а) учение о парабиозе и лабильности в физиологических приборах, б) учение об усвоении ритма как факторе подъема лабильности под действием возбуждающих импульсов, в) учение о доминанте как рабочем принципе нервных центров.

2. Лаборатория биофизики (зав. — проф. А. А. Ухтомский). Отъединенность от города в Старом Петергофе делает эту лабораторию особенно удобной для электрофизиологических работ. В настоящий момент производится переоборудование ее с переходом от малоудовлетворительной электрической станции института на питание из сети Петергофа. Основная проблема, которой занята сейчас лабора-

тория, это систематическое изучение физиологического интервала в смысле Н. Е. Введенского, исследование параметрических изменений в ткани на ходу нормальной деятельности. Дело идет о большем или меньшем параллелизме или расхождении сдвигов в параметрах лабильности (рабочей подвижности ткани) рефрактерной фазы, интервала суммации и хронаксии. Вслед за Введенским мы видим в показателе лабильности определяющий фактор для результатов текущей иннервации, поскольку лабильность и родственные ей показатели характеризуют скорости отдельных реакций и продолжительность интервалов для отдельных законченных процессов в ткани.

3) Лаборатория высшей нервной деятельности и вегетативных процессов (зав. — проф. К. М. Быков разрабатывает вопросы, связанные с изучением сложных координаций у высших животных: нервно-гуморальный механизм секреции, мочеотделения, функциональная связь коры головного мозга с внутренними органами, условные рефлексы с проприо- и интероцепторов, выяснение дуг для отдельных гуморальных рефлексов. V Всесоюзный съезд физиологов в июне 1934 г. отметил выдающееся значение проблемы нервно-гуморальных соотношений и высказал в частности по поводу доклада К. М. Быкова пожелание, чтобы это исследовательское направление получило широкое развитие в Союзе. В настоящее время намечено оборудование новых помещений лаборатории в Петергофе, близ предыдущей лаборатории.

4) Лаборатория физиологии труда (зав. — проф. М. И. Виноградов) успела пропустить через себя за эти годы значительное число работников для физиологических обследований на производствах и воспитать ценных исследователей в области физиологии трудового процесса, из которых достаточно назвать В. Г. Куневича, Я. А. Шейдина, С. А. Косилова. Изучался процесс утомления в его многообразных проявлениях, в газообмене, в изменениях крови, в органах чувств. В последние годы предметом специального изучения были соотношения между так называемыми статической и динамической работами, их влияния друг на друга в тонико-тетаническом ансамбле. Лаборатория ведет значительную консультационную работу, завязав связь в этом смысле с Магнитогорским институтом организации охраны труда, с Ленинской горноспасательной станцией (Кузбасс), с Вятским пединститутом, с фабрикой «Скороход», с лабораторией водного транспорта, с терапевтической клиникой проф. Ланга в больнице имени Ф. Ф. Эрисмана.

5) Лаборатория физиологии клетки (зав. — проф. Д. Н. Насонов) занимается изучением изменений живой протоплазмы и ядра при переходе в мертвое состояние. Работами лаборатории установлено, что при действии самых разнообразных агентов, выводящих клетку из нормальных условий (действие Н- и ОН-ионов, наркотиков, гипо- и гипертонии, окиси углерода, высоких температур, асфиксии, утомления и т. п.), живое вещество постепенно и вначале обратимо изменяет свои свойства. Это проявляется, во-первых, в уменьшении стабильности коллоидов (отмешивание коллоидов, появление видимых структур) и, во-вторых, в увеличении адсорбционных свойств. Эти изменения субстрата сопровождаются отдачей или поглощением энергии. На основании ряда соображений можно думать, что комплекс функциональных нарушений в ткани, изучаемый А. А. Ухтомским с его учениками под именем парабиоза, сопровождается как раз тем изменением протоплазмы, который вскрыт данной лабораторией, хотя прямых доказательств для такого утверждения у нас еще нет. Совокупность изменений живого вещества при переходе его в мертвое состояние Д. Н. Насонов от-

метил как паранекроз, отличая этим вероятную близость этих явлений с парабиозом Н. Е. Введенского. Основная группа тем посвящена изучению паранекротических изменений протоплазмы и агентов, их вызывающих. Другая группа тем ставит себе задачей исследование влияний разных агентов на кариокинез, исходя из результатов основных работ лаборатории.

6) Лаборатория физиологической гистологии (зав. — проф. А. В. Немилов) изучает гистофизиологию эндокринных органов и половых желез в их взаимосвязи. Особый интерес как теоретический, так и практический представляет разработанный лабораторией метод Немилова, позволяющий наблюдать в течение нескольких недель яичники одного и того же животного и учитывать все, происходящие в них изменения, заметные невооруженным глазом. Этот метод позволил также удешевить и уточнить метод раннего распознавания беременности по изменениям, происходящим в яичнике после введения мочи беременных.

7) Лаборатория обмена веществ (зав. — проф. Е. С. Лондон) занята изучением интермедиарного обмена веществ в организме и изучением химизма при мышечной работе. В основу изучения обмена веществ положен метод ангиостомии, который позволяет больше, чем какой-либо иной метод, приблизиться к нормальным физиологическим условиям. В последнее время специально изучались следующие вопросы: межуточный обмен белков и углеводов, в частности обмен амиака, нуклеопротеидов, высших полипептидов, гликогена, молочной кислоты, метилглиоксаля и пировиноградной кислоты; далее — определение закисных и окисных ионов железа, хлоридов и газов крови.

8) Лаборатория белков, жиров и углеводов (зав. — проф. В. С. Садиков) изучает теперь в особенности белковый состав тканей в фило- и онтогенетической перспективе. В последнее время исследовались циклопептиды и гетероциклы в эфирной, хлороформной, уксусно-этиловой фракциях, влияние возраста на химический состав печени, циклопептиды и гетероциклы мышечной ткани в зависимости от возраста животного.

9) Лаборатория биохимии (зав. — проф. В. А. Энгельгардт) занята в особенности динамикой веществ в процессе их нормального обмена и скоростями промежуточных реакций, требующимися для того, чтобы из ряда отдельных реакций получился сопряженный цикл. В частности изучаются анаэробный распад углеводов в клетке, проблема биологических окислений и клеточного дыхания, взаимные отношения между аэробным и анаэробным обменом.

Что представляет собой наш институт? Чем он хочет и должен быть? Помимо педагогической работы отдельных лабораторий в университете является ли он собранием разрозненных исследовательских единиц, друг с другом не увязанных? Или это единый организм, проникнутый общей жизнью?

История заставила университетскую физиологию значительно расдифференцироваться. То что она так развернулась за последние 14 лет, показало жизнеспособность ее исторических корней. Организация института говорит о том, что пришло время интеграции нашей работы. Предыдущее изложение показало и естественные линии увязки между исканиями наших лабораторий. Паранекроз Д. Н. Насонова подвел лабораторию автора вплотную к нашей проблеме парабиоза. Учение о том, как складываются циклы химических реакций в зависимости от скоростей компонентов, подводит В. А. Энгельгардта вплотную к перспективам паранекроза и парабиоза и к проблеме лабильности

в смысле Н. Е. Введенского. К. М. Быков интимнейшим образом связан своей проблематикой с нами, разрабатывая конкретные случаи переходов и взаимодействия возбуждения и торможения. М. И. Виноградов тесно увязан с нами проблемою тонико-тетанического ансамбля и приложением перспектив школы к задачам физиологии труда. А все мы упираемся в текущую проблематику обмена веществ, динамики белка и гистофизиологии. Начавшаяся межлабораторная жизнь углубляется. Представители и руководители отдельных лабораторий поставили в порядок дня вопрос о межлабораторных научных заказах (записка проф. Д. Н. Насонова и В. А. Энгельгардта в стенной газете в октябре 1934 г.).

Вслед за исследовательской работой и наряду с ней идет работа по подготовке новых исследовательских и преподавательских кадров. Здесь институт выполняет общую директиву Народного комиссариата просвещения. За 3 года подготовки аспирант получает достаточную подготовку в диалектическом подходе к физиологическим проблемам и достаточно разнообразное знакомство с физиологическими методами исследования. Молодые люди входят в исследовательскую работу, выполняя экспериментальные задания, и после публичной защиты диссертации получают звание кандидата физиологии. Особенное внимание обращается на изучение иностранных языков. В 1934 г. получили звания кандидатов 14 кончивших аспирантов. Производственная жизнь института выражается также в специальном издательстве. В свое время Н. Е. Введенский в 1906 г. начал издавать «Работы физиологической лаборатории СПБ университета», печатавшиеся в «Трудах СПБ общества естествоиспытателей» и выходившие затем отдельными оттисками. До своей кончины Н. Е. успел отредактировать и опубликовать 10 выпусков. Последний из них вышел в 1916 г. В 1930 г. издание возобновилось «Сборником работ физиологической лаборатории Ленинградского государственного университета» по случаю 25-летия научной деятельности А. Ухтомского; затем двенадцатым по хронологическому порядку сборником работ является выпуск «Трудов петергофского естественно-научного института 1930 г.». В 1934 г. выпущены XIII и XIV сборники под титулом: «Труды физиологического научно-исследовательского института Ленинградского государственного университета имени А. С. Бубнова».

В настоящее время институт располагает персоналом в числе 4 ученых специалистов, 20 научных сотрудников, 24 аспирантов при 8 заведующих лабораториями.

Физиология животных и человека вступила некогда в жизнь Ленинградского университета через кафедру зоологии. Мы видели, как она существовала в эпоху Ф. В. Овсянникова и И. Ф. Циона в тесном единении с гистологической лабораторией, прежде чем выделиться и организоваться в самостоятельную лабораторию в эпоху И. М. Сеченова. В последнее десятилетие прошлого столетия и в два десятилетия нового университетская физиология под руководством Н. Е. Введенского живет все более самостоятельно по отношению к своим морфологическим родственникам, опираясь на существенно иные методы исследования в применении к явлениям жизни. Но еще очень долго, по традиции и de jure, писалось в официальных документах, что преподавание физиологии существует у нас «при кафедре зоологии». Стремлению физиологов ко все более самостоятельному существованию в университете отвечало развертывание все новых физиологических специальностей и лабораторий в университете после революции. Развитие и диференцировка новых лабораторий около старой лаборатории Сеченова и Введенского делали университетскую физиологию довольно грузным и массивным телом среди университетских органов. Эта массивность уже сама по себе заставляла университетское управление говорить о физиологах как самостоятельной группе внутри университета. Современем надо было придать этой группе организованное единство. С организацией физиологического института разнообразный и грузный массив превра-

щается в достаточно лабильный рабочий ансамбль. Рост внутриинститутского объединения и организации придает физиологам тем большую самостоятельность в жизни университета. Но организованная самостоятельность внутри университета ведет в ближайшем будущем к тому, чтобы физиологи смогли вернуться в семью университетских биологов и возобновить теснейшее единение с морфологами, зоологами, ботаниками, экологами и физиологами наследственности (генетиками). Первый шаг на этом очередном для нас пути сделан тем, что в самостоятельном Физиологическом институте очень важное место принадлежит цито- и гистофизиологии. В ближайшем будущем наша очередная задача — в развертывании в институте работ по сравнительной физиологии. Тем самым физиология восстановит — только на существенно новых началах — свои старые и органические связи с зоологией уже не как ее былой сателлит, но как источник новой проблематики.

Поступила в редакцию
2 июля 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Григорьев, С.-Петербургский университет в течение первых 50 лет, стр. 208—213, СПБ, 1870.—2. Университетский устав 1863 г., СПБ, стр. 100, 1863.—3. Годичный акт СПБ университета 8 декабря 1866 г., СПБ, стр. 26, 1867.—4. Григорьев, op. cit., стр. 349—351, 403—404.—5. Бакст работал под руководством Helmholtz над обменом газов в мозгу (отчет в Ж. мин. нар. просв., ч. CXXVI, СПБ, отд. III, стр. 33, 1865) и затем над скоростью проведения возбуждений по двигательному нерву (Helmholtz und Baxt, Monatsberichte d. Berlin, Akademie, Berlin, S. 228, 1854).—6. Cyon, Berichte der math. nat. Klasse d. k. sächs. Ges. d. Wiss., Lpz., S. 256, 1866.—7. Ж. мин. нар. просв., ч. CLXXV, СПБ, отд. II, стр. 45.—46, 1874.—8. Ж. мин. нар. просв., ч. CLXXVIII, СПБ, стр. 110, 1875, протокольн. заседания Совета СПБ университета за вторую половину 1874/75 г., № 12, СПБ, стр. 16 и сл. 1876.—9. История Военно-медицинской Академии за 100 лет, под ред. проф. Ивановского, СПБ, стр. 619, 1898.—10. Цион, Курс физиологии, СПБ, стр. 117—121, 1874.—11. Cyon, Methodik der physiologischen Experimente und Vivisektionen, Lpz., 1876.—12. Протоколы заседаний Совета СПБ университета за вторую половину 1875/76 г., № 14, СПБ, стр. 29—30, 1877.—13. Протоколы заседаний Совета СПБ университета за вторую половину 1876/77 г., № 15, СПБ, стр. 15, 1877.—14. Протоколы заседаний Совета СПБ университета за первую половину 1876/77 г., СПБ, стр. 62, 1877.—15. Протоколы заседаний совета СПБ университета за первую половину 1877/78 г., СПБ, стр. 62, 1878.—16. И. М. Сеченов, Galvanische Erscheinungen an der Cerebrospinalise Axe des Frosches, Pflüger's Archiv, Bd. 25, S. 281, 1881; Hemmung spontaner Stromesschwankungen an der verlängerten Marke des Frosches, Zentralblatt f. med. Wiss., 11, 1882; Galvanische Erscheinungen an dem verlängerten Marke des Frosches, Pflüger's Archiv, Bd. 27, 1882; Врач, № 6, 1883.—17. См. библиографию работ И. М. Сеченова у Н. Е. Введенского, Работы физиологической лаборатории СПБ университета, в. 1, СПБ, стр. XL—XLII, 1906.—18. И. М. Сеченов, Action de l'acide carbonique sur les solutions des sels et des acides forts Annales de chemil de physique, t. 25, 1892.—19. Протоколы заседаний совета СПБ университета за первую половину 1878/79 г., № 19, СПБ, стр. 89, 1879.—20. Протоколы заседаний совета СПБ университета за первую половину 1879/80 г., № 21, СПБ, стр. 50—51, 1881. Протоколы заседания совета СПБ университета за вторую половину того же года, № 22, СПБ, стр. 15, 1881.—21. Годовой отчет по СПБ университету за 1882 г., СПБ, 1883.—22. Н. Е. Введенский, Pflügers Archiv, Bd 25, S. 143, 1881.—23. Ухтомский, Физиол. ж. СССР, т. XVI, стр. 57—59, 61—69, 71, 1933; его же, 15 лет советской физиологии, Ленинград—Москва, стр. 60—62, 64, 72, 74—75, 1933.—24. Годичный акт СПБ университета 8 февраля 1885 г. Отчет о состоянии университета в 1884 г. проф. В. Р. Розена, СПБ, стр. 8, 1885.—25. Общий устав и временный штат императорских российских университетов, СПБ, 1884.—26. Протоколы заседаний совета СПБ университета за вторую половину 1885/86 г., № 34, СПБ, стр. 145 и сл. 1886.—27. Протоколы заседаний совета СПБ университета за первую половину 1886/87 г., № 35.—28. В. Михайлов и Г. Хлопин, Ж. русск. физ.-хим. о-ва, т. 18, 1886.—29. И. М. Сеченов, Автобиографические записки, Москва, стр. 168, 1907.—30. И. М. Сеченов. ibid., стр. 165.—31. Протоколы заседаний совета СПБ университета за первую половину 1887/88 г., № 37, СПБ, стр. 30 и сл. 1888.—32. Протоколы заседаний совета СПБ университета за весеннюю половину 1888 г., № 38, СПБ, стр. 3, 1888. 33. Замечание Н. Е. Введенского.—34. И. М. Сеченов, Автобиографические записки, стр. 180, 35. Протоколы заседаний совета СПБ университета за весеннюю

половину 1888 г., № 38, СПБ, стр. 7, 1888.—36. Протоколы заседаний совета СПБ университета за осеннюю половину 1888 г. № 39, СПБ, стр. 18, 1889.—37. Sherrington, The integrative Action of the Nervous System, New-York, p. 199, 1906.—38. Н. Е. Введенский, Собрание сочинений, т. II, Изд. Ленинград гос. ун-та, § 92, стр. 173, 1934.—39. Н. Е. Введенский, ibid., § 91, стр. 169.—40. Н. Е. Введенский, ibid., стр. 224, заключение.—41. А. Ухтомский, Предисловие к II тому сочинений Н. Е. Введенского. Loc. cit. стр. 1—2.—42. Отчет о состоянии и деятельности СПБ университета, составленный и читанный проф. П. В. Никитиным 8 февраля 1890 г., СПБ, стр. 51, 1890.—43. Du rythme musculaire dans la contraction normale, Archives de physiol., p. 58, 1891.—Du rythme musculaire dans la contraction produit par. l'irritation corticale, Archives de physiol., p. 253, 1891.—44. Dans quelle partie de l'appareil neuro-musculaire se produit l'inhibition, C. rend. de l'Acad., Paris, 7 Déc. 1891.—То же, Вестник естествознания, 1891, № 1.— 45. Врач, № 4, 1893; C. rend. de l., Acad. Paris, 12 Déc. 1892.—46. C. rend. de l'Acad. Paris, 24 juillet 1893.—47. Протоколы заседаний совета университета СПБ, № 49, стр. 15 1894.—48. Годичный акт СПБ университете 8 февраля 1895 г. Отчет проф. В. В. Ефимова, СПБ, 89?; годичный акт 8 февраля 1896 г., Отчет проф Х. Н. Гоби, СПБ, 1896.—9. Протоколы заседаний совета СПБ университета, СПБ. № 51, стр. 15, 1896.—50. Н. Е. Введенский, О взаимных соотношениях между психомоторными центрами, Ж. об-в охт. нар. здравия, № 1, стр. 1, 1897.—51. Pflüger's archiv, Bd. 82, S. 134, 1900.—52. См. второе развитое и дополненное издание тракта в немецком переводе: Pflüger's Archiv, Bd. 100, S. I, 1903.—53. Работы физиологической лаборатории СПБ университета, I, СПБ, 1906.—54. Н. Ф. Сакс, К учению о парадоксальной проводимости нерва, Работы физиологической лаборатории СПБ университета, III, СПБ. стр. 1, 1909.—55. Н. Е. Введенский и А. А. Ухтомский, Рефлексы антагонистических мышц при электрическом раздражении чувств. нерва, Работы физиологической лаборатории СПБ университета, III, СПБ, стр. 180, 1909.—56. G. Bourguignon, La chronaxie chez l'homme, Paris, p. 209, 1923.—57. А. Ухтомский, О зависимости двигательных кортикальных эфектов от побочных центральных влияний, Юрьев, 1911; его же, Работы физиологической лаборатории СПБ университета IV-V, стр. 1—231, 1911.—58. Н. Е. Введенский, C. rend. de l'Acad., Paris, t. 155, p. 231, 16 Jouillet 1912; Русский врач, № 22, 1912. Folia neurobiologica, Bd. 6, S. 591, 1912;—Ср. выше в литературе, № 22.—59. Работы физиологической лаборатории СПБ университета, IV—V, стр. 307,. 1911.—60. Русский врач, № 51, 1913.—61. Отчет о состоянии и деятельности Петроградского университета составленный проф. Д. С. Рождественским, Петроград, 1916.—62. Thörner, Pflüger's Archiv, Bd. 204, S. 747, 1924; ibid., Bd. 206, 411, 1924; Воронцов, ibid., Bd. 210, S. 672, 1925.—63. Н. Я. Перна, О функциональных изменениях нерва и мышцы при пропускании постоянного тока, Юрьев, 1914; его же, Работы физиологической лаборатории СПБ университета, VI—VIII, Юрьев, 1913.—64. А. Ухтомский. Телефон как раздражитель, Русский физиол. ж., т. III, стр. 22. 1921.—65. Его же, К определению рефлекса, ibid, стр. 20.—66. Его же. Простая механическая модель для демонстрации работы миофибриллы в перестой мышце, Русский физиол. ж., т. V, стр. 280, 1923; ср. А. Ухтомский, Физиология двигательного аппарата, Ленинград, стр. 78 и сл., 1927.—67. В. В. Аничков и Н. П. Резвяков, Русский физиол. ж., V, стр. 337. 1923.—68. М. И. Виноградов, Работы физиологической лаборатории СПБ университета, IX—X, стр. 145, 1914/15 г., Материалы к физико-химическому познанию парабиоза, Сборник «Парабиоз», изд. Ком. академии, стр. 141, 1927.—69. Н. П. Резвяков Русский физиол. ж., III, стр. 25—49, 1921; стр. 313, 1923.—70. М. И. Виноградов, Pflüger's Archiv, Bd. 204, S. 430, 1924.—71. О. И. Романенко, Колориметрическое исследование парабиотического участка, Труды Петергофского естественно-научного института, № 7, стр. 53, 1930 г.; А. А. Ухтомский, О некоторых новых чертах парабиоза, ibid., стр. 3.—72. E. Gellhorn, Das Permeabilitätsproblem, Berlin, S. 180, 1929.—73. См. некролог А. Ухтомского, Николай Евгеньевич Введенский и его научное дело, Русский физиол. ж., VI, стр. 5, 1923.—74. Обзор работы Петергофской физиологической лаборатории, Труды Петергофского естественно-научного института, № 7, 1930, стр. 220.—75. А. А. Ухтомский, Доминанта как рабочий принцип нервных центров, Русский физиол. ж., VI, стр. 31, 1923; Принцип доминанты Новое в рефлексологии и физиологии нервной системе, 1, стр. 60, 1925. Дом нанта и интегральный образ, Врачебная газета, 1924, № 1.—76. К. М. Быков, Функциональная связь коры головного мозга с внутренними органами, Физиол. ж, СССР, т. XVI, стр. 93, 1933.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9 — 17.VIII.1935

МОИ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проф. Карло Фоа

Директор Физиологического института Миланского университета

Мои исследования с удалением шишковидной железы у петуха и крыс, опубликованные первые в 1912 г. (1), а следующие—в 1914 г. (2), встретили ряд живых откликов, положительных и отрицательных. В связи с этим пришлось обратить внимание особенно на последние отрицательные отзывы и специально проверить на новых экспериментах, правильны ли были мои первоначальные результаты, указать также механизм опытов, пользуясь на этот раз более полными и более усовершенствованными методами исследования. При изучении статей, появившихся в печати после моих работ, я целиком оставляю в стороне статьи чисто гистологического характера, так как как бы ни был значителен научный материал для окончательного установления, что эпифиз есть функционирующая железа, статьи эти однако не могут нам ничего сказать о ее специальной функции.

Я не касаюсь также исследований о возможном физиологическом действии вытяжек железы, вводимых в организм per os или путем инъекции. Поскольку подобные эксперименты до сих пор давали одни отрицательные результаты, мы не можем извлечь из них какие-либо дополнительные данные по вопросу о физиологии эпифиза. Мы не можем считать проливающими свет на проблему также и те эксперименты, по которым головастикам и молодым морским свинкам, а также детям в пищу прибавлялся порошок или экстракт эпифиза и в результате у них наблюдался быстрый физический рост, поскольку подобные результаты достигались теми же авторами при введении вытяжек в организм и других органов (3). Эти опыты другими физиологами не были подтверждены (4). Большой интерес могли бы иметь эксперименты некоторых ученых, пытавшихся изучить развитие личинок лягушки после удаления шишковидной железы. Но подобные опыты должны рассматриваться как полностью неудавшиеся: во-первых, из-за трудности операции, во-вторых, из-за невозможности строго ограничить объем операции органом, который должен быть поражен. Адлер (Adler, 5) пытался термокаутером разрушить эпифиз у 350 головастиков. Из них после операции 100 экз. прожили 4 дня, 30 — 8 дней и 9 — 15 дней. Первые не отличались от контрольных. Последние развивались ненормально и с отеками. Е. Р. Хоскинс и М. Хоскинс (E. R. Hoskins и M. Hoskins, 6) удалили шишковидную железу у 70 головастиков Rana sylvatica, но затем нашли, что она регенерировала и личинки развивались нормально.

После появления в печати моих статей в 1912—1914 гг., а также статей Сартески (Sarteschi), который одновременно со мной производил опыты, аналогичные моим, и блестяще подтвердил их результаты, другие авторы давали новые и надежные подтверждения. Но одновре-

менно раздавались и голоса, отрицающие наши результаты. В 1916 г. Денди (W. Dandy, 7) экспериментирует на собаке. Он не возражает против техники, уже примененной Экснером (Exner) и Бэзе (Boese), и видимо считает, что они применяли ее на собаке, тогда как эти авторы экспериментировали на кролике, где топография эпифиза несколько отличается от таковой у собак. Без всякой критики Денди ссылается на некоторые отрицательные результаты, полученные Экснером и Бэзе, которые, чтобы разрушить шишковидную железу, вводили вслепую раскаленную иглу термокаутера в сток венозного синуса. Я скажу позже, говоря об исследованиях Колмера (Kolmer), Леви (Loevy) и Гофмана (Hoffmann), насколько этот метод оказывается ложным. Денди, зная анатомию и топографию эпифиза у млекопитающих, не различает по существу плотоядных от грызунов, в то время как различие этих двух видов является существенным для исхода опыта. Если шишковидная железа собаки расположена так же, как и у человека, достаточно глубоко под корой мозолистого тела, которая и укрывает ее между двумя передними бугорками четверохолмия и кончается продолжением на соседних стенках, у грызунов и у птиц она расположена поверхностно между червячком мозжечка и затылочными долями обоих мозговых полушарий, потом проходит между передней парой четверохолмия и кончается перед commissura posterior на склоне третьего желудочка, разветвляясь к двум чепчикам мозговых ножек (pedunculi coronari) (1).

Денди оперировал щенков различного возраста (от 10 дней до 15 месяцев). Свои результаты автор подытоживает в нескольких строках: он не нашел никаких аномалий в развитии половых органов. В нескольких словах автор указывает, что им не было найдено ни микро-, ни макроскопических изменений в какой-либо железе внутренней секреции как со стороны женских яичников, так и со стороны яичек. Автор не останавливается на методах своих исследований и вообще не приводит никаких подробностей. Один пробел, допущенный Денди в этой работе, мне кажется особенно серьезным: большая часть оперированных животных не была сравнена с контрольными неоперированными животными того же помета. Кроме этого не уделено никакого внимания выбору породы. Больше того, автор ясно подчеркивает, что он не проводил такого контроля из-за большой спонтанной изменчивости в развитии пород бастардов. В таком случае, как может утверждать Денди, что оперированные им животные развивались так же, как и нормальные, если у него не было критерия для суждения о такой «нормальности»?

Подобные исследования конечно не могут явиться полезным вкладом в изучаемую нами проблему. В. Колмер и Р. Леви (9) повторили в 1922 г., а Гофман (10) — в 1925 на крысе опыты Бэзе и Экснера, которые производили их на кроликах. Опыты Колмера и Леви проделывались в течение 12—15 лет. Но они повторили ошибки, которые допустили Бэзе и Экснер.

Напрасно я дал критику принятой Экснером и Бэзе техники в моей первой статье, о которой Колмер и Леви утверждают, что они с ней знакомы; они использовали ее, не задумываясь над тем, что может помочь в достижении цели, и потому приняли отрицательный вывод своей работы за окончательный и определенный. То, что опыты не дали никаких изменений, конечно исключительно может быть объяснено применением метода Экснера и Бэзе. По их методу невозможно термокаутером окончательно разрушить шишковидную железу у грызунов и у птиц. У зрелого кролика шишковидная железа достигает 15—16 мм в длину и 5—6 мм в ширину в своей дистальной части (головка). Эта последняя является единственной выделяющейся частью,

так как она расположена под протоком венозного синуса и покрыта межтеменной костью. Длинное тело железы углубляется, как мы уже говорили, между двумя полушариями и переходит потом в две мозговые ножки, которые образуют соединения с tela chorioidea в боковых желудочках. Поэтому, исходя из такого расположения шишковидной железы у кролика, совершенно очевидно, что, пользуясь техникой термокаутера, при которой игла вводится вслепую в проток синуса, можно в лучшем случае разрушить только ту часть железы, которая выступает между червячком мозжечка и двумя полушариями, т. е. только головку и ни в коем случае все тело железы. С другой стороны, исключительно трудно разрушить всю головку железы, не повреждая при этом червячок мозжечка и затылочные доли мозга. Именно на это фактически указывают снимки оперированных таким путем мозговых животных, приведенные в трудах Колмера и Леви.

Нечего удивляться, что вышеназванные авторы не отметили никаких последствий операции — изменений в половом развитии оперированных животных, так как хорошо известно, что вполне достаточно минимальной частицы эндокринной железы, чтобы она заменила функцию всей железы. Может быть более полное поражение эпифиза дало в результате опыта Гофмана более сильное развитие семенных пузырьков у оперированного животного в молодом возрасте, чем у контрольного. Любопытно, что именно Колмер и Леви требуют у меня «гистологического» доказательства, что удаление эпифиза у оперированных мной петуха и крысы было проведено полностью.

Там, где речь идет об удалении изолированного органа, каким является эпифиз грызунов и птиц, разве не может явиться лучшим «гистологическим» доказательством только что удаленный орган, остающийся контролем в руках исследователя.

Я ясно указал в моей первой работе: «Если на пинцете остается только головка железы, то невозможно уже захватить хвостика, который расположен глубоко между полушариями, и животное окончательно потеряно для эксперимента. Удаление железы может считаться полным только в том случае, когда вместе с головкой и хвостиком железы удается удалить и ножки, на которых неизбежно остается приклеенным кусочек tela chorioidea».

В тех случаях, когда мне это не удавалось, я тут же убивал оперированных животных, чтобы не пришлось потом выводить результаты из неопределенного и двусмысленного толкования.

Одинаковые возражения должны встретить новейшие эксперименты Андерсена (Andersen) и Вольфа (Wolf) (11). Эти авторы пошли по направлению моего опубликованного в 1928 г. списка цифр. Но они в свою очередь впали в ошибку, только частично удалив у крысы шишковидную железу, удалить которую полностью невозможно, оперируя щипцами (with forceps). И поэтому неудивительно, что эти авторы также получили отрицательные результаты.

Среди экспериментов, правда очень неполных, по моему мнению должны быть перечислены опыты Урекия (Urecchia) и Григориу (Grigoriu) (12). Эти авторы производили свои опыты над цыплятами. В живых у них осталось только два петуха. Авторы утверждают, что после 8 месяцев у них не было найдено никакого изменения в физическом развитии в сравнении с контрольными животными того же возраста. Изменения в развитии яичка тоже не было обнаружено. Правда, прибавляют авторы, интерстициальная железа была более развита у оперированных животных, чем у контрольных. Гребень тоже производил впечатление более развитого. К сожалению авторы не позаботились о подборе чистой расы испытуемых животных и этого достаточно, чтобы эксперимент потерял свою ценность, так как изменчивость и

случайные совпадения физического развития и изменения гребня у скрещенных петухов таковы, что нет возможности сравнивать оперированных животных с контрольными. Авторы нам не говорят о том, каким образом они судили о более сильном развитии межуточной железы оперированных животных. А между прочим известно по исследованию Стиве (Stive), Ромеис (Romeis) и Бенуа (Benoit), о которых речь будет ниже, как трудно судить об этом развитии без точных сравнительных измерений. Нам представляется существенным, если это будет подтверждено, факт гипертрофии эпифиза, которая будто бы была обнаружена Урекия и Григориу как следствие удаления эпифиза.

Обратимся теперь к экспериментам, результаты которых в существенном совпадают с моими. Горраксу (Horrax, 13) удалось в 1916 г. после неоднократных попыток удалить шишковидную железу у собак, кошек и молодых кроликов, успешно оперировать 35 морских свинок, у которых была полностью удалена шишковидная железа. Из них самцов было 15 и самок 20. У самцов наблюдался более сильный рост яичка и семенных пузырьков. Яички неоперированных животных весили в среднем 0,354 г, оперированных — 0,663 г.

Подобные результаты получил Клементе (Clemente, 15) на этих же животных. Последний сумел полностью подтвердить мои выводы, полученные на петухе. Горракс, а также Клементе нашли, как это было найдено и мной у крысы, что животное, подвергшееся уколу, дает более быстрый физический рост, чем контрольное. В 1923 г. Ицава (Izawa, 15) удалил эпифиз у цыплят обоих полов в возрасте от 24 до 35 дней. Убивая их через 200 дней и позже, он нашел, что яички развивались более быстро, чем у контрольных, и соответственно этому развился также преждевременно половой инстинкт. Вторичные половые признаки достигали больших размеров, чем у контрольных животных.

Автор приводит полученные им результаты также и на крысах в возрасте 20 дней, у которых удалялась шишковидная железа по предложенному мной методу. Смертность у оперированных животных оказалась ниже 10%. В тех случаях, когда удаление железы было проведено полностью, автор нашел ускорение физического роста между 20-м (возраст при операции) и 80-м днями жизни (при умерщвлении). У оперированных животных наблюдалось ускоренное развитие яичка, придатка, яичника и матки. Развитие глаза и мозгового придатка дало заметное замедление. В случаях неполного удаления железы все эти изменения не проявлялись. Опыты Ицава, проведенные по предложенному мной методу, полностью подтверждают результаты, полученные и мной. Они относятся и к физическому росту и к половому развитию самки.

В 1928 г. (23) мной была оперирована новая серия цыплят. Этот опыт был проделан не для того, чтобы добиться новых подтверждений уже установленного факта, а для того, чтобы изучить — и на этот раз уже более точными методами обследования — то, что мной не делалось в прошлом, — структуру яичка оперированных петухов, сравнивая ее с яичком контрольных животных той же породы и того же возраста. В особенности я настаиваю на необходимости сопоставления оперированного животного с одинаковой, чистой породой контрольного, чтобы избежать слишком больших индивидуальных вариаций, которые часто наблюдаются у скрещиваемых животных.

Для сравнения были взяты петухи той же породы и того же выводка. Оперированы же они были в данном случае в возрасте около 3 месяцев, т. е. на более высокой ступени развития, чем это проводилось мной в прошлом. Техника и метод эксперимента оставались теми же, о которых я говорил в моих двух заметках.

Список, приложенный к этой статье, относится к трем петухам чистейшей леггорнской породы (Leghorn); вылупились они из яиц, сне-

сенных одной и той же курицей через два дня одно после другого. Курица оплодотворялась тем же петухом. Яйца высиживались одновременно. Двое из этих петухов оперировались в один и тот же день, т. е. на 93-й день их жизни. К этому времени у них замечалось уже скромное оперение и маленький гребешок, определяющий пол.

Уже приблизительно в возрасте 6 месяцев у оперированных животных начала обнаруживаться разница по сравнению с контрольными в развитии гребня и бородки. Эта разница усилилась и удержалась до конца эксперимента. Два оперированных петуха продержались дольше. Их вторичные половые органы были почти одинаковой величины и безусловно превышали величину тех же органов трех неоперированных контрольных петухов того же выводка, что и испытуемые животные. Один из двух оперированных петухов был убит по истечении 367 дней жизни. Гребень его равнялся приблизительно 15 см в длину и 9 см в вышину (от основания до наиболее высокой точки гребешка). Весил гребень 93 г. Бородка имела 8 см в вышину. Длина яичка равнялась приблизительно 4,5 см и весило оно 13,72 г. На 455-й день жизни и на 326-й после операции был убит второй петух (№ 3), а также и контрольные, неоперированные. Эти последние имели разницу в весе гребней только 2—3 г, яички весили соответственно 8,75, 8,90 и 8,92 г. Половое развитие у трех неоперированных петухов протекало следовательно с однородной регулярностью, и это имеет большое значение.

У петуха № 3 (оперированного) между тем яичко, гребень и бородка развивались дальше. Разница с контрольным становилась все отчетливее и превосходила уже ту большую разницу в развитии, которую обнаружил петух № 1 к моменту его гибели. В нижеприведенной таблице показан относительный вес животных.

Петухи	Возраст в днях	Длительность опыта	Вес тела	Вес яичка	Вес гребня
№ 1 оперированный	367	274	1 875	13,72	93
№ 2 неоперированный	455	—	1 912	10,75	78
№ 3 оперированный	455	362	1 898	15,90	120

Сравнение этих чисел полностью подтверждает мои предшествующие результаты: удаление шишковидной железы у молодого петуха обусловливает более быстрое, более значительное и более пышное развитие яичка и вторичных половых признаков (гребня, бородки). Важно отметить следующий факт: органы оперированного петуха № 1 весили больше, чем органы петуха № 2 неоперированного при разнице в возрасте в 88 дней. Любопытно также, что органы неоперированного петуха № 2 не достигли того развития, которое наблюдалось у оперированного петуха № 1, несмотря на то что петух № 2 прожил на 88 дней больше, чем петух № 1.

В моей второй заметке от 1914 г. я стремился установить, за счет каких тканей происходит повышенное развитие указанных органов у оперированного животного. Гистологическое изучение яичка оперированного и неоперированного животного привело меня к заключению, что больший размер органов у первых не зависит от относительного

развития межуточной ткани или клеточного слоя спермогенной группы, являющейся составной частью стенок канальцев. Зависит же это от объема последних, измеренного на кольцевых срезах вдоль продольных осей и превосходящего на четверть объем канальцев наибольшего диаметра, обнаруженных у контрольных крыс. Добавляю еще, что я нашел большее расстояние между канальцами и бороздками, что мне дало возможность предполагать о большем пропорциональном развитии межуточной ткани.

Этим я хотел сказать, что усиленное развитие межуточной ткани пойдет тем же темпом, как и развитие — также усиленное — канальцевой ткани, органа в целом. Но все же нельзя утверждать ни абсолютно большое развитие межуточной ткани в прямом смысле этого слова ни различие в цитологическом аспекте межуточных клеток в собственном смысле слова. Такие утверждения требуют более уточненного контроля гистологическими методами с лучшей фиксацией тканей, а также измерения относительного развития обеих исследуемых тканей.

О том, какое значение имеют методы фиксации и окраски при исследовании межуточных клеток птиц, видно из явной неуверенности некоторых гистологов, сомневающихся в самом существовании таких клеток. Их отрицают например Боринг (Boring) и Пирл (Pearl, 16), а также и Пезар (Pezard). Наоборот, Десилель (Des Cilleuls, 17), Ривс (Reeves, 18), Массалья (Massaglia, 19) и Бенуа (Benoit, 20) описывают хотя и по-разному межуточные клетки петуха.

Ривс (Reeves) фиксировал срезы частиц органа в растворе Ценкера, Буэна и Чиакио в течение 48 часов, потом оставлял их в 3% двухромовокислом калии в течение одной недели. Он окрашивал срезы гематоксилином, конгорот и по Маллори, а срезы, сделанные охлажденным микротомом, также суданом III. Ривст пришел к заключению, что в яичке молодых петухов в возрасте до трех месяцев межуточные клетки наполнены жиром и поэтому после обычной гистологической обработки выглядят вакуолизированными, тогда как жир был виден только на срезах, сделанных при помощи охлажденного микротома.

Исследование межуточных клеток петухов зрелого возраста было проведено Массалья (Massaglia), который, окрашивая фуксином Альтмана срезы яичка, фиксированного по Флеммингу, нашел, что кроме жировых зернышек межуточные клетки наполнены еще хондриосомами, хорошо поддающимися окраске.

Бенуа дает более полное описание интерстициальных клеток в яичке петуха, а также их развития в различном возрасте. Эти клетки очень многочисленны до периода половой зрелости, с началом же сперматогенеза структура клеток меняется, хондриосомы увеличиваются в числе и длине, особенно фуксинофильные, и клетки принимают типичный железистый вид.

Лабильность хондриосом и липоидов, находящихся в межуточных клетках петуха, обусловливает их быстрое изменение даже от обычных фиксационных средств, так что их природа легко симулируется и они могут казаться клетками соединительной ткани.

Межуточные клетки млекопитающих менее ранимы, и этим можно объяснить неуверенность некоторых гистологов, которые описывают эти клетки у птиц. Чтобы внести бо́льшую ясность в структуру межуточных клеток, Бенуа (20) фиксирует тонкие срезы яичка в следующем растворе:

3% хромовая кислота—6 частей
2% осмиева кисл та—5 частей
5% сулема в 9% солевом растворе—5 частей
6% трихлоруксусная или
5% фосфотунгстеновая—4 части.

В этом фиксаторе срезы оставляются на сутки при температуре около 10°, потом промываются в течение нескольких часов под текучей водой, пропускаются через иодистый раствор и заключаются в парафин; 3—4 среза окрашиваются фуксином Альтмана и диференцируются спиртовым раствором пикриновой кислоты.

Применение такого метода фиксации или же метода Стиве (22) безусловно необходимо для хорошей фиксации и хорошего определения межуточных клеток, а также для сохранения структуры яичка, чтобы они не образовали складок или не сплющивались, что совершенно необходимо для измерений и количественного определения объема, занимаемого межуточной и канальцевой тканью.

Для того чтобы канальцы не отделялись один от другого, а сохраняли свое нормальное и правильное расположение, чтобы избежать образования лакун и петель в межуточной ткани, а также чтобы ясно различать элементы соединительной ткани и межуточные клетки в собственном смысле, Стиве советует фиксировать яичко следующим образом. Свеже удаленное из тела животного яичко делится на мелкие кусочки и опускается в раствор следующего состава:

Насыщенный раствор суммы—76 частей
Ледяная уксусная кислота - 4 части
Концентрированный формалин—20 частей.

Этот раствор должен быть нагрет до 37°. Сама фиксация должна быть проведена в термостате при такой же температуре.

Через 3 часа кусочки яичка опускаются в 70° спирт и остаются в нем в течение суток, после чего переносятся каждые 12 часов в алкогольные растворы с концентрацией, возрастающей каждый раз на 5°. Все время поддерживается температура в 37°. Перенесение кусочков яичка в чистый спирт и в хлороформ для помещения их в парафин должно протекать также при температуре в 37°.

Я констатировал, что при фиксировании по методу Стиве превосходно сохраняются внутренняя структура органа и топография тканей, его образующих, даже в яичке петуха. По методу же Бенуа фиксация более трудно достигает всех частей кусочка, если они даже и очень тонкие, но там, где фиксация удается, мы наблюдаем прекрасное сохранение тканей. Не приходится наблюдать отделенных друг от друга или сморщенных канальцев, а также лакун, лишенных ткани. Орган кажется компактным, а промежутки между канальцами заполнены веществом, составленным из соединительной ткани и сосудов, в просвете которых легко различить как элипсовидные клубочки с ядрами, так и межуточные интерстициальные клетки в собственном смысле. Они более ясно выделяются при фиксации по Бенуа, допускающей избирательную окраску хондриомы, чем по методу Стиве, не допускающему иной окраски хондриомы, кроме гематоксилиновой.

Относительное измерение объема, занимаемого в органе различными составляющими его тканями, может быть произведено различными способами.

Стиве и Бенуа проецируют срезы на картоне одинаковой толщины, очертив на нем, а потом непосредственно вырезая с самого картона части, относящиеся к различным тканям. Срезы могут быть в 18 μ в толщину и могут быть проецированы в 100-кратном увеличении на участке диафрагмы от 25 до 35 см. Необходимо сравнивать срезы, сделанные в трех или четырех различных частях яичка. Саллер (Saller) не взвешивает части картона, а измеряет их площадь планиметром. Это, правда, экономит время, но кажется не дает одинаково точных результатов с получаемыми по методу взвешивания.

Саллер базируется на предположении, что различные ткани, входящие в состав яичка, имеют одинаковый удельный вес, что по Стиве соответствует действительности.

Этот метод позволяет ясно различить канальцевую ткань, межуточную нежелезистую и межуточную железистую ткани.

Насколько важно различать указанные ткани и как необходимо точное количественное определение объема, занимаемого в органе этими тремя тканями, для установления того, имеется ли абсолютная или относительная гиперплазия одной из тканей, доказано тщательными измерениями Стиве на яичке, у которого был перевязан канал. Стиве мог действительно подтвердить, что гиперплазия интерстициальной ткани, являющаяся по Штейнаху (Steinach) следствием операции, только кажущаяся. Интерстициальная ткань кажется более развитой только потому, что она более уплотнена вследствие атрофирования канальцев; на самом же деле ее объем остался тем же, каким он был до перевязывания протока. Следовательно там образовалась относительная диспропорция между двумя тканями, но не абсолютная гиперплазия межуточной ткани.

Количественные исследования Бенуа над яичком петуха также дали интересные результаты.

У молодого петуха в возрасте 15 дней семеноносная ткань (*S*) настолько мало развита, что развитие интерстициальной железистой *(Ig)* ткани кажется большим. Таким образом отношение $\frac{Ig}{S}$ является высоким.

К возрасту в 7 месяцев семеноносная ткань выросла в 153 раза, а масса интерстициальных клеток — в 24 раза. Отношение $\frac{Ig}{S}$ стало равным $^1/_{26}$; поэтому кажется, что интерстициальная масса уменьшилась в 6 раз. В возрасте 10 месяцев интерстициальная железистая ткань увеличилась от 122 до 430 мг, т. е. она увеличилась в 86 раз по сравнению с тем временем, когда петух имел 15 дней от роду.

Сравнивая отношения интерстициальной железистой ткани к весу тела петуха, Бенуа нашел следующие величины:

$\frac{IG}{P}$ у петуха в возрасте 15 дней $\frac{1}{16\,000}$,

$\frac{IG}{P}$ » » » » 10 месяцев $\frac{1}{4\,900}$.

Значит петух, достигший периода половой зрелости, обладает массой интерстициальной железистой ткани, взятой в отношении к его физическому весу, почти в три раза больше, чем петух, не достигший периода половой зрелости.

На препаратах, сделанных по методу Стиве, а также по методу Бенуа, мы выбирали исключительно срезы, не имеющие никаких дефектов; производя измерения каждый раз в трех различных точках яичка, я определял абсолютный и относительный объем трех тканей: канальцевой, интерстициальной нежелезистой и интерстициальной железистой в яичке вышеописанных трех петухов. Нижеследующая таблица объединяет результаты этого обследования. Я сохраняю в ней обозначения Бенуа, которые соответствуют обследуемым тканям.

P — вес тела *T* — вес яичка, *S* — вес семеноносной ткани, ig — вес интерстициальной железистой ткани, I.N.G.—вес интерстициальной нежелезистой ткани.

Петух № 1, оперированный для удаления эпифиза в возрасте 93 дней, убит в возрасте 367 дней. Неоперированный петух № 2 убит

в возрасте 455 дней. Петух № 3, оперированный в возрасте 93 дней, убит в возрасте 455 дней.

Петухи	Возраст в днях	P	T	$\frac{T}{P}$	S	$\frac{S}{T}$	$I.G$	$I.N.G$	$\frac{I.G}{I.N.G.}$	$\frac{I.G.}{S}$
№ 1	367	1 875	13,72	1/137	—	—	—	—	—	—
№ 2	455	1 912	10,75	1/178	8,4	1/1,28	0,080	0,098	1/1,22	1/105
№ 3	455	1 898	15,90	1/119	12,1	1/1,31	0,118	0,145	1/1,23	1/102

Изучение этих цифр разрешает нам сделать несколько четких выводов об изменениях, вызванных в яичке петуха удалением шишковидной железы.

1. Отношение веса яичка к весу тела у оперированных животных выше, чем у контрольных. Разница более ощутима, если яичко вследствие операции уже увеличило свой объем, в то время как вес тела не достиг еще веса контрольного животного (сравнение с петухом № 1).

2. Отношение канальцевой массы к весу яичка одинаково как в яичке контрольного, так и в гиперплазированном яичке оперированного животного.

3. То же можно сказать об отношении межуточной железистой ткани.

4. То же повторяется в отношении массы интерстициальной железистой ткани к интерстициальной нежелезистой ткани.

Следовательно нужно притти к заключению, что большой объем яичка оперированного петуха является следствием однородного и пропорционального увеличения всех тканей, входящих в состав яичка, и ни одна из них не растет в абсолютном смысле больше, чем другие.

Если следовательно вторичные половые признаки (гребень, бородка) тоже увеличились в своем объеме, то это является следствием увеличения эндокринной ткани яичка, поскольку и весь орган увеличился в объеме.

Это противоречит закону «все или ничего» применительно к половым гормонам и несомненно не является единственным аргументом против этой доктрины. Здесь мы находимся перед проблемой «сверх петуха», который согласно доктрине «все или ничего» не должен был бы получиться (Глей, Пезар — Gley, Pezard).

Перевод З. С. Каменкович

ЛИТЕРАТУРА

1) C. Foà, Ipertrofia dei testicoli e della cresta dopo l'asportazione della ghiandola pineale nel gallo.—Pathologica 1912 n. 90; e Arch. Ital de Biol. *57*, 233.
2) C. Foà, Nuove ricerche sulla funzione della ghiandola pineale. Atti R. Accad. Scienze Torino, *49*, 854, 1914 e Arch. Ital. de Biol. *61*, 1914, I.
3) C. Foà—Кроме трудов, уже упомянутых в моих предыдущих работах, см.: Dana Berkeley, Gotard Cornell. — The Functions of the pineal gland. Experiences on pineal opotheapy. Med. Record 1913. Berkeley; Medical Record; 1914, The Metabolist 1920, 4 F. Croebbele u. E. Kuhn—Unzureichenche Ernährung und Hormonwirkung. Der Einfluss der Zirbeldrüsen, und Hodensubsstanz auf Wachstum und Entwicklung von Froschlarven. Zeit. Biol *78*, 1923, 1.
4) W. R. Sisson e J. M. T. Finney—Effects of Feeding the Pineal Body on development of the albino rat. Journal of Exper. Med., 1920, *31*, 335.

5) Adler—Metamorphosestudien an Batrachierlarven. Extirpation der Epiphyse, Arch. f. Entw. Mech. 1914, *40*.
6) E. R. Hoskins e M. Hoskins—Experiments with the thyroid, hypophysis and pineal glands on Rana Sylvatica. Anat Record, 1919, *6*.
7) Walter Dandy—Extripation of the pineal Body, Journal of Exp. Med., 1915, *22*, 237.
8) R. Standerini—Intorno alla ghiandola pineal dei mammiferi. Monitore Zoologico Italiano, 1897, p. 241.
9) W. Kolmer e R. Loewy—Beiträge zur Physiol. d. Zirbeldrüse. Pflügers Arch., 1922, *196*, 1.
10) E. Hofmann—Zur Frage der inneren Sekretion der Zirbeldruese bei der Ratte, Pflüger's Arch. 1925, *209*, 685.
12) C. J. Urechia et C. Grigoriu—L'extirpation de la glande pineale et son influence sur l'ipophyse, C. R. Soc. Biol., 1922, p. 815.
13) Horrax—Studies on the pineal gland. Arch. Intern. Med., 1916, *17*.
14) Clemente—Rendiconti della R. Academia dei Lincei, 1923, *32*, p. 47.
15) G. Izawa—On removal on the pineal body, Amer. Journal of Med., Science, 1923, *166*, U85; Journal of Comp. Neurol. 1925, *39*, 1.
16) Boring e Pearl—Interstitial celle in the reproductive organs of the chicken, Anat Record, 1917, *13*, 253.
17) Les Cilleuls—C. R. Soc. de Biol., 1912, *73*.
18) T. B. Heeves—On the presence of interstitial celle in the Chicken's testis Anat. Record, 1915, *9*, 383.
19) A. C. Massaglia—The internal secretion of the testis, Endocrinology, 1920, 547.
20) J. Nenoit—Sur les cellules interstitielles du testicule du Coq domestique. Evolution et structure. C. R. Soc. Biol., 1922, 1282 p.
21) J. Nenoit—Sur la fixation et la coloration et de chrondione, C. R. Soc. Biol, 1922, 86, 1101.
22) J. Nenoit—О фиксации яичка и способах количеств. определения относительного объема различ. тканей, образующих орган, см: Abderhalden's Handb d. Biol. Arbeitsmethoden. V. Teil, 3 B., стр. 567 p. и сл.
23) Nuovi esperimenti sulla fisiologia della ghiandola pineale. Arch. di Soc. Biologiche XII, 1928.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9 — 17.VIII.1935

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ЭЛЕМЕНТОВ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Г. В. Фольборт (Харьков)

Из отд. условных рефлексов Украинской психо-неврологической академии

Учение И. П. Павлова об условных рефлексах давно уже перестало быть учением о рефлексах. В своем росте оно превратилось в плодотворный метод исследования, дающий нам не только всестороннее понимание связей нервных путей в головном мозгу, но, что с физиологической точки зрения может быть даже важнее, дающий нам возможность точной характеристики функциональных свойств элементов мозговой коры.

Главными чертами этой характеристики являются следующие свойства: способность клеток головного мозга отвечать на сильные длительные или часто повторяющиеся раздражения достаточно сильным или длительным процессом возбуждения; способность к развитию соответственно сильного и распространенного тормозного процесса (торможения), т. е. к поддержанию равновесия между этими двумя противоположными нервными процессами, и наконец функциональная подвижность, лабильность нервных элементов, т. е. способность их к быстрому переходу как от возбуждения к торможению, так и, наоборот, от торможения к возбуждению. Кроме того имеет значение целый ряд деталей, как например сила и амплитуда иррадиации нервных процессов, положительная и отрицательная индукция и т. п. Все эти процессы однако повидимому удается свести к вышеуказанным основным функциональным качествам.

В норме действие условных раздражителей подчиняется в известных границах закону зависимости действия раздражения от силы раздражителя, т. е. более сильные условные раздражения вызывают и более сильные действия, более слабые раздражения — более слабые действия. Самые легкие и начальные проявления расстройства высшей нервной деятельности тотчас же дают о себе знать уклонениями от этого общего закона.

Легко понять, что первое из вышеназванных свойств, т. е. способность к развитию интенсивного, длительного или часто повторяющегося процесса возбуждения в ответ на соответствующие раздражения, имеет наибольшее значение. Эту способность нервных элементов И. П. Павлов называет их силой и работоспособностью. Эта способность имеет чрезвычайное значение; на ее различиях основано в своих главных чертах учение Павлова о различных типах высшей нервной деятельности или учение о темпераментах. Кроме того от силы нервных клеток зависит главным образом и та легкость, с которой нервные элементы живот-

ного могут быть приведены к обнаружению функциональных отклонений от нормы.

Таким образом понятно, что это свойство нервной клетки, а именно ее работоспособность, имеет совершенно исключительный интерес для учения об условных рефлексах. Ведь на разнообразных воздействиях на эту работоспособность при действии различного рода факторов на нервную систему И. П. Павлов строит свои физиологические концепции душевных заболеваний.

И. П. Павловым и его сотрудниками установлены следующие варианты (типы) изменения работоспособности.

1. Пониженная или повышенная работоспособность, определяющая собой тип нервной деятельности. Представляется еще неясным, в какой мере эта (данная нам обычно у наших опытных животных в готовом виде) функциональная способность высших отделов центральной нервной системы способна к изменениям. Опыты Выржиковского и Майорова на биологической станции И. П. Павлова в Колтушах (где выращивалось при весьма различных внешних условиях потомство, полученное от скрещения определенных нервных типов) показали во всяком случае, что мы можем влиять на общий тип реакции животных.

2. Во втором случае, изменение работоспособности нервных элементов является временным, будучи следствием функционально вредных влияний; это — уменьшение работоспособности, получающееся главным образом при чрезмерной силе процесса раздражения (перевозбуждение), или при столкновении возбуждения и торможения.

Такого же рода сдвиги работоспособности могут быть обусловлены и за счет действия эндокринных моментов (кастрация). При соответствующей регуляции падающих на нервную систему раздражений (отдых, покой и соответствующее медикаментозное лечение) функционально-патологические состояния этого рода могут снова притти в норму.

После всего сказанного вполне понятно, какое значение имеет более определенная характеристика интересующей нас работоспособности; вполне понятно, что всякое уточнение характеристики этого свойства имеет огромный интерес для учения об условных рефлексах и его приложений.

Отделение условных рефлексов Украинской психоневрологической академии поставило себе в качестве одной из специальных задач выяснение вопроса о возможности существования и более легких скоропроходящих изменений работоспособности нервных элементов наряду с вышеуказанными ее изменениями, описанными Павловым. Мы исходили при этом из ряда мыслей, набросанных Павловым в докладе XIII Международному физиологическому конгрессу в Бостоне. Павлов указал в этом докладе, что даже простые, повседневные случаи торможения, как например торможение при угасании условных рефлексов, могут быть трактуемы как истощение работоспособности соответственных нервных элементов.

В одной прежней работе, посвященной внешнему торможению, один из наших сотрудников, д-р А. М. Воробьев, показал, что и процесс внешнего торможения может сопровождаться, как и все другие виды торможения, индукцией, дав тем самым еще одно доказательство павловской концепции об единстве всех видов торможения. Построение опыта в этой работе навело нас на мысль, что мы и в данном случае, где имело место повторение раздражений, имели дело с истощением работоспособности самых высших элементов коры. Мы остановились на этой мысли и могли убедиться, что при подобной концепции и при соответственном построении опыта можно добиться возможности вы-

явить специальную установку работоспособности на разную величину. Эти опыты опубликованы нами в предварительном сообщении Русскому физиологическому обществу.

В настоящий момент мне хотелось бы резюмировать эти работы, а также ряд других работ нашей лаборатории по этому вопросу.

Наша работа состояла в следующем. Мы пользовались методом условных рефлексов с применением всех соответствующих специальных лабораторных установок и приборов. У всех наших собак вырабатывались условные пищевые рефлексы. Опыт строился следующим образом: с первого дня работы условные рефлексы применялись у всех собак лишь по одному разу в день и подкреплялись безусловным реф-

Таблица 1 Опыт № 100

Время	Интервал	№ применения раздражит.	Условный раздражитель	Время изолиров. действия	Латент. период	Величина услови. рефлекса
10 ч. 48 мин.	—	97	Звонок	15 сек.	4 сек.	22
10 51 »	2	28	Дудка	15 »	3 »	31
10 55 »	3	72	Свет	15 »	4 »	10
10 59 »	3	100	Метроном	15 »	3 »	17

Таблица 2

Время	Интервал	№ применения раздражителя	Условный раздражитель	Время изолированного действия	Латентный период	Величина условного рефлекса
				Опыт № 101		
11 час. 17 мин.	—	29	Дудка	15 сек.	4 сек.	12
11 » 21 »	3 мин.	101	Метроном	15 »	3 »	**18**
11 » 24 »	2 »	73	Свет	15 »	7 »	5
11 » 28 »	3 »	102	Метроном	15 »	5 »	**13**
11 » 32 »	3 »	98	Звонок	15 »	5 »	20
				Опыт № 102		
9 час. 39 мин.	—	99	Звонок	15 сек.	8 сек.	17
9 » 43 »	3 мин.	103	Метроном	15 »	1 »	**42**
9 » 47 »	3 »	30	Дудка	15 »	2 »	18
9 » 52 »	4 »	104	Метроном	15 »	3 »	**10**
9 » 55 »	2 »	74	Свет	15 »	8 »	**4**
				Опыт № 107		
9 час. 42 мин.	—	79	Свет	15 сек.	—	0
9 » 45 »	2 мин.	113	Метроном	15 »	2 сек.	**22**
9 » 49 »	3 »	104	Звонок	15 »	4 »	20
9 » 52 »	2 »	114	Метроном	15 »	2 »	**20**
9 » 55 »	2 »	35	Дудка	15 »	3 »	17
				Опыт № 228		
10 час. 27 мин.	—	156	Метроном	15 сек.	8 сек.	24
10 » 30 »	2 мин.	104	Свет	15 »	10 »	2
10 » 34 »	3 »	76	Дудка	15 »	4 »	20
10 » 37 »	2 »	125	Звонок	15 »	5 »	**14**
10 » 41 »	3 »	105	Свет	15 »	12 »	**3**
10 » 44 »	2 »	126	Звонок	15 »	—	**0**
10 » 49 »	4 »	77	Дудка	15 »	3 »	25
10 » 53 »	3 »	157	Метроном	15 »	3 »	22

лексом, а именно дачей корма. Последовательность раздражений варировала каждый день, причем и интервалы между отдельными раздражениями применялись различные, так что никакого стереотипа нервной деятельности образоваться не могло. Помещаемый выше протокол (табл. 1), взятый из опытов А. М. Воробьева, показывает, какие применялись раздражения и как складывался обычный режим опытного дня.

Убедившись в том, что условные рефлексы у наших собак вполне установились и, считая на основании сравнения действия сильных и слабых раздражений, что высшая нервная деятельность наших собак протекает в полном порядке, мы перешли к следующим пробам. На определенный день опыта одно из раздражений было повторено дважды, и с этого дня оно применялось всегда два раза.

Протокол опыта 2 иллюстрирует такой типический день опыта.

Вторичное применение одного из раздражений, применявшегося до сих пор всегда лишь однократно, дает всегда гораздо более слабый условный рефлекс, чем первое раздражение, но, если начать изо дня в день применять это раздражение по два раза, то сила действия второго раздражения очень быстро возрастает до величины действия первого раздражения. В приведенном протоколе опыта это ясно видно для различных раздражений.

Когда действие раздражений при их ежедневном двукратном применении хорошо выравнялось и оба раздражения стали давать одинаковые действия, мы стали применять одно из раздражений и по третьему разу. Протокол 3 содержит данные соответствующих опытов.

Таблица 3

Время	Интервал	№ применения раздражителя	Условный рефлекс	Время изолированного действия	Латентный период	Величина условного рефлекса
				Опыт № 137		
9 час. 47 мин.	—	172	Метроном	15 сек.	4 сек.	20
9 » 50 »	2 мин.	92	Дудка	15 »	3 »	21
9 » 54 »	3 »	141	Звонок	15 »	4 »	**23**
9 » 57 »	2 »	93	Дудка	15 »	4 »	20
10 » 01 »	3 »	142	Звонок	15 »	3 »	**22**
10 » 05 »	3 »	143	Звонок	15 »	6 »	**4**
10 » 08 »	2 »	173	Метроном	15 »	4 »	20
				Опыт № 157		
10 час. 15 мин.	—	117	Дудка	15 сек.	5 сек.	4
10 » 19 »	3 мин.	231	Метроном	15 »	3 »	20
10 » 22 »	2 »	199	Звонок	15 »	4 »	24
10 » 26 »	3 »	232	Метроном	15 »	5 »	18
10 » 30 »	3 »	118	Дудка	15 »	5 »	16
10 » 33 »	2 »	200	Звонок	15 »	4 »	20
10 » 36 »	2 »	233	Метроном	15 »	5 »	18
10 » 40 »	3 »	201	Звонок	15 »	4 »	17
10 » 43 »	2 »	119	Дудка	15 »	5 »	18

Как видно из приведенного нами протокола опыта, и тут в точности повторяется тот же ход явлений. Если раздражение, до сих пор применявшееся обычно лишь дважды, применялось в тот же опытный день в третий раз, то при третьем применении его действие оказывалось значительно более слабым, чем установившееся уже для первых двух раз.

Если продолжать и в последующие дни применять это раздражение по три раза, то действие третьего раздражения со дня на день возрастает, и мы очень скоро получаем одинаковую силу действия всех 3 раздражений в течение одного и того же дня. Соответствующие данные приведены нами в протоколе 4.

Таблица 4. Колонки I, II, III дают средние величины для соответствующих условных раздражителей в периоде его применения 1, 2 и 3 раза в день в то время когда величина рефлекса представлялась постоянной. Последняя колонка IV дает среднюю величину при возвращении к однократному применению раздражителя после трехкратных применений. Как видно действие всех раздражителей за период 2- и 3-кратного их применения заметно возросло

Условный раздражитель	Средние величины условных рефлексов за установившийся период			
	I	II	III	IV
	При однократном применении раздражителя	При двукратном применении раздражителя	При трехкратном применении раздражителя	При переходе к однократному применению после трехкратного
Метроном	16,1	22,7	18,7	22,3
Дудка	16,2	22,8	18,4	20,3
Звонок	14,1	27,7	21,1	26,6

Спрашивается, как мы должны понимать эти факты.

Так как никакого стереотипа нервной деятельности мы у наших опытных животных не вырабатывали, то едва ли здесь можно говорить о последствиях нарушения стереотипа в смысле И. П. Павлова. Ибо в этом случае пришлось бы допустить, что наряду со стереотипом последовательности и интервала за опытный день существует также и точная установка, т. е. стереотип, на число применяемых раздражений. Против такого предположения говорят опыты д-ра А. М. Воробьева, из которых видно, что только дважды примененное раздражение дает на другой день измененное действие. Остальные раздражения, т. е. весь опытный день, протекает в общем нормально. Тем не менее мы решили подвергнуть это предположение особой экспериментальной проверке и провели с этой целью следующие опыты.

Мы начали эту серию опытов точно так же, как начинались и вышеописанные первые опыты А. М. Воробьева, т. е. у нас были собаки, у которых с самого начала все раздражения применялись по одному разу в течение опытного дня. После того как у этих собак установилось хорошее равномерное действие раздражений, мы провели ряд проб в совершенно противоположном предыдущим опытам направлении, т. е. вместо прибавления одного добавочного раздражения, как в нашей первой серии опытов, мы уменьшали число наших раздражений на одно раздражение за опытный день. Одно из раздражений, следовательно отпадало. Если мы захотели бы допустить, что число нанесенных за один опытный день раздражений становится стереотипом, то не только добавление лишнего раздражения, но и отнятие одного раздражения в системе опытного дня должно было бы привести к нарушению стеротипа.

Опыты, проведенные в такой форме (работа д-ра Фугол), показали, что как уменьшение числа раздражений на одно раздражение, так и

увеличение этого числа на одно раздражение не оказывает действия на ход всего опыта в целом на другой день. Это влияет только на действие соответствующего единичного (добавленного или убавленного) раздражения. При этом действие добавочного применения раздражения совсем другое, чем действие устранения одного раздражения. Если в опытах с добавочным раздражением всегда отмечалось снижение действия раздражения в первый день добавления этого раздражения и если на другой день действие соответственного раздражения всегда оказывалось усиленным (положительная индукция), то в опытах с уменьшением числа раздражений выпадение одного раздражения в данный день имело различное влияние на действие соответствующего раздражения на другой день. Если в опыте пропускался раздражитель нормальной силы, то это не оказывало влияния на действие этого раздражителя на другой день; если же устранялось раздражение очень сильное, раздражение, которое было явно снижено в своем действии за счет торможения вследствие перераздражения, то действие такого раздражения на другой день оказывалось повышенным. Оба случая легко понятны с точки зрения теории условных рефлексов, и все опыты как с увеличением, так и с уменьшением числа раздражений за день опыта совершенно ясно говорят за то, что мы не можем допустить здесь какого-нибудь общего объяснения, как например за счет нарушения стереотипной деятельности, но должны подвергнуть каждый из этих случаев как таковой специальному рассмотрению.

Возвратимся теперь опять к нашим исходным экспериментам. То обстоятельство, что раздражение, действующее хорошо при применении лишь один раз в день, при повторном применении в тот же день обнаруживает весьма заметно сниженное действие, может быть понято и иначе.

Мы можем допустить, что раздражение, применявшееся в течение долгого времени лишь по одному разу в день, способно в конце концов привести к тому, что работоспособность соответствующих элементов коры устанавливается на известном уровне, который соответствует однократному ответу на раздражение.

Если раздражение наносится вторично, то это будет превышать работоспособность коры, и раздражение уже не будет сопровождаться своим полным действием, действие его окажется сниженным.

Если же мы будем продолжать наносить это раздражение по два раза в день опыта, то и работоспособность элементов коры, передающих этот рефлекс, будет соответственно возрастать, и в конце концов первое и второе раздражения будут давать одинаковые действия. Если мы будем снова повышать наши требования к соответствующим элементам, повторяя раздражения и в третий раз, то опять-таки в течение первого дня эта работоспособность окажется недостаточной, третье раздражение даст более слабое действие, чем первые два, причем после многодневного повторения троекратного раздражения за один день и третье раздражение приобретает нормальную силу действия.

Для понимания этого явления, нам кажется не лишенным значения следующее соображение. Ведь условный рефлекс, т. е. способный к его проведению путь, существует между условным раздражением и эфекторным центром уже с того момента, когда при однократном применении и подкреплении условного раздражения нами был образован условный рефлекс. Как в таком случае следует понимать, что добавочное раздражение, когда мы применяли его в первый раз (при двукратном и позже при троекратном применении), действует значительно слабее, так что нервный путь, так сказать, как бы труднее проходим?

Мы остановились на допущении, что это ослабление действия добавочного раздражения основано на том, что работоспособность элементов коры оказывается недостаточной для того, чтобы вновь привходящее раздражение могло развернуть свое полное действие. И лишь постепенно, лишь при продолжающемся запросе на повышенную функцию, работоспособность устанавливается на более высокую ступень. То же самое явление мы видим и при переходе от двукратного к трехкратному повторению раздражения.

В нашем экспериментальном материале есть кроме того факты, указывающие на то, что при повышенном запросе на функцию, т. е. при двукратном и трехкратном применении того же раздражения, мы действительно наблюдаем повышение работоспособности нервных элементов. Действительно, если у одного и того же опытного животного, у которого раздражения применялись по три раза, после довольно продолжительного времени опять вернуться к однократному применению условного раздражения в течение одного дня, то всегда можно констатировать ясное усиление действия раздражения при однократном применении.

На основании нашего экспериментального материала весь ход явлений представляется нам в следующем виде. Вначале раздражители в течение длительных периодов опыта были приведены к постоянному уровню действия. Известный период нарастания действия раздражения закончился, и каждое раздражение каждый день давало всегда одно и то же действие. При однократном применении раздражения никакой тенденции к дальнейшему усилению действия раздражения отнюдь не отмечалось. После того как в течение довольно долгого времени одно и то же раздражение ежедневно применялось дважды или трижды, имело место возвращение к однократному применению раздражения в течение одного дня, и теперь совершенно ясно обнаружилось, что действие раздражения при однократном применении было заметно более высоким, чем до периода двукратного и трехкратного применения.

Не свидетельствует ли это о том, что в центральной нервной системе произошло некоторое изменение в течение периода, во время которого раздражение наносилось многократно? Нервная связь, нервный проводник существовал ведь и раньше. Получается впечатление, что под влиянием повышенного запроса на функцию нервный путь стал более работоспособным.

Таким образом на основании наших опытов мы приходим к заключению, что работоспособность нервных элементов, по которым происходит передача условного рефлекса, может быть установлена на более высокий или более низкий уровень, в зависимости от требований, предъявляемых данным нервным элементам. Конечно необходимо считаться с тем, чтобы эти требования не превышали максимальной работоспособности клеток, чтобы они не переобременяли клеток, ибо в последнем случае, как нам хорошо известно из патологии условных рефлексов, наступает срыв высшей нервной деятельности.

Нам кажется, что полученные нами факты в свете данного им объяснения дают прежде всего несколько иное освещение нашим повседневным манипуляциям с опытными животными. До сих пор всегда принято говорить, что для получения хорошего и равномерного действия мы должны в течение долгого времени подкреплять условные рефлексы у наших опытных животных. При этом обычно представляют себе дело так, что здесь важно хорошенько натренировать нервный проводник, создавая возможно прочные связи нервных элементов. Однако всякий, кому приходится работать с условными рефлексами,

знает очень хорошо, что функциональное объединение соответствующих элементов, т. е. образование нервного пути, получается уже после двукратного или трехкратного совпадения нового раздражения с безусловным рефлексом. После этого условное раздражение способно проявлять свое действие.

На основании наших опытов дело надо повидимому понимать так, что последующие подкрепления, предпринимаемые после установки условного рефлекса, не дают, как обычно думают, усиления рефлекса, но имеют своей целью предъявлять работе элементов коры известные требования и способствовать таким образом поднятию их работоспособности на известную высоту.

Поступила в редакцию
19 июля 1935 г.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9 — 17.VIII.1935

ФУНКЦИИ ЛОБНЫХ ДОЛЕЙ МОЗГА

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НИЗШИХ ОБЕЗЬЯН, ШИМПАНЗЕ И ЧЕЛОВЕКА

Ж. Ф. Фултон и Ц. Ф. Джекобсен

Из физиологической лаборатории сравнительной психобиологии медицинского факультета Иэльского университета, Нью-Хэвэн, Коннектикут, США

I. ВВЕДЕНИЕ

Экспериментальное исследование лобных долей, начатое Флурансом (Flourens, 13), было продолжено в XIX столетии Гольцем (Goltz, 29), Жаком Лебом (Jacques Loeb, 42), Давидом Феррье (David Ferrier, 11, 12), Эдвардом Шарпей-Шефером (Edward Sharpey-Schafer, 47) и затем выдающимися итальянскими физиологами — Лючиани (Luciani, 43) и Бианки (Bianchi, 1). Отношения лобных долей к условным рефлексам и к образованию навыков изучалось, с одной стороны, в СССР Павловым (44, стр. 353), и с другой — в США Францем (Franz, 17) и Лешли с учениками (Lashley, 40).

Этот важный участок мозга привлекал внимание передовых исследователей различных стран. Тем не менее было бы нецелесообразно углубляться в исторические детали; поэтому настоящая статья ограничивается только рассмотрением последних сравнительных исследований лобных долей низших обезьян, шимпанзе и человека. Предшествующее изучение функций лобных долей у животных, в частности лобных ассоциативных зон, было недостаточно; это было связано с объективными трудностями анализа. Новейшие исследования по этому вопросу опираются на более адекватную технику, основанную на предварительном обучении животного. В этих экспериментах низшие обезьяны и шимпанзе тренировались в сложных задачах, связанных с тонкими движениями, последовательными действиями, расположенными в определенном порядке, и отсроченными реакциями разного вида. Эти упражнения в совокупности служили тестом как в отношении моторики, так и в отношении организации сенсорного поля и сохранения сенсорных навыков. Характер этой тренировки будет пояснен ниже на специальных примерах.

Современные невро-хирургические методы (25) с бескровной экстирпацией вследствие применения переменного тока высокой частоты сделали возможным получить наиболее резкое разграничение функциональных зон, что не было возможно раньше.

II. АНАТОМИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ

Анатомически лобные доли состоят из мозговой коры, лежащей рострально по отношению к роландовой борозде. Физиологически лобная доля на основании цитоархитектоники может быть разделена на

четыре части у низших приматов и на пять — у человека: двигательная зона, премоторная зона, глазные поля, лобные ассоциативные зоны и (у человека) двигательно-речевая зона, нанесенные на карту цитоархитектоники Бродмана (Brodmann, 4) и Фогта (Vogts, 48), как зоны 4, 6а (верхняя часть), 8, 9—12, и у человека зона Брока (Broca), которая включает по Бродману зону 44—45 (рис. 1).

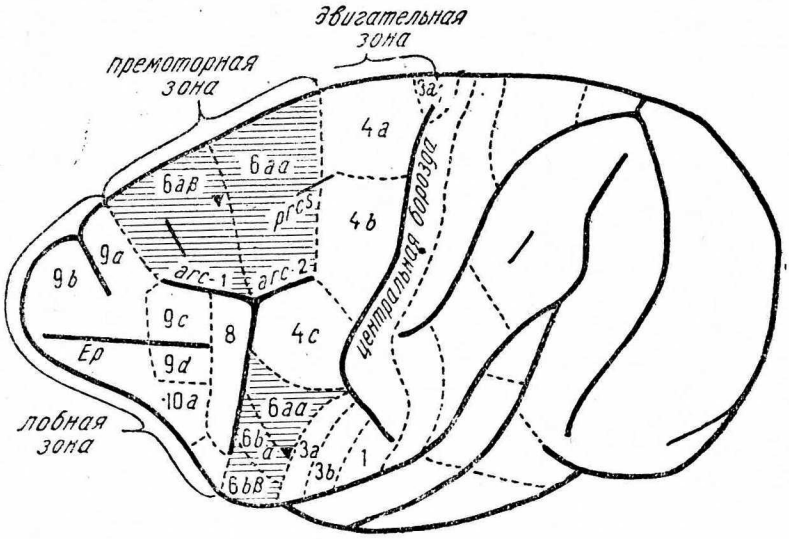


Рис. 1. Цитоархитектоническая схема лобных долей у низшей обезьяны по Фогту (48). Это послужило основанием для Ферстера и Пенфильда в создании карты коры головного мозга человека, в которой соответствующие зоны были отождествлены с зонами церкопитека, и исследованиям Фултона и Кеннарда (Fulton и Kennard) над корой головного мозга шимпанзе. Возбудимые участки коры заключают зоны 4, 6 и 8 с их разнообразными подразделениями. Двигательная зона соответствует зоне 4, премоторная — зоне $6a\beta$ и $6a\alpha$ (верхняя часть); зоны $6a\alpha$ (нижняя часть), $6b\alpha$ и $6b\beta$ не получили специального названия. Глазное поле занимает зону 8 и фронтально-ассоциативная область — зоны 9, 10, 11 и 12. Зоны 11 и 12, расположенные на поверхности глазной впадины, не указанына рис унке

Мы предложили работать с электрической возбудимостью этих зон и обсудить результаты их экстирпации. В дальнейшем мы поставим во главу обсуждения, во-первых, общие рефлекторные изменения, следующие за экстирпацией, и, во-вторых, повреждение приспособительной деятельности, изученной методом тренировки.

III. ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ

1. Двигательная зона (41, 48, 14, 16, 25). Характеристика возбуждения двигательной зоны настолько хорошо известна, что не нуждается в детальном описании. Достаточно указать, что в зоне 4 найдена мозаика из центров, раздражая которые можно получить двигательные импульсы отдельных мышц.

Исследование, опубликованное в прошлом году Дюссе де Барэн и Мак Кэлох (Dusser de Barenne a. McCulloch, 10), указывает, что возбудимость центров может колебаться и что после однократного возбуждения, например при повторном возбуждении, наступает период почти полной невозбудимости их; максимум этой невозбудимости приходится на 14-ю секунду, затем возбудимость быстро восстанавливается. Исследования тепловой коагуляции (8, 9) указывают, что возбудимость за-

висит только от клеток Бетца, но не от нейронов наружного слоя коры.

2. Премоторная зона (48, 5, 23). Область коры, расположенная непосредственно рострально по отношению к двигательной зоне, гистологически подобна ей за исключением клеток Бетца, которые в этой зоне отсутствуют. Премоторная зона возбудима даже после удаления зоны клеток Бетца (48) и дегенерации их волокон (6).

Характер реакций изолированной премоторной зоны глубоко отличен от реакций двигательной зоны; вместо иннервации отдельных мышц мы получаем при ее раздражении тонкие и сложно интегрированные формы движений, например медленное вращение всей конечности, изменения в положении и иногда ритмические движения, захватывающие часто и мускулатуру всей противоположной стороны тела. Часто наблюдается поворот головы в противоположную сторону (14, 16, 48, 5).

Если двигательная зона не повреждена, то мы наблюдаем посылаемые из задней части премоторной зоны двигательные импульсы к отдельным мышцам, но это исчезает при поверхностном удалении коры между двигательной и премоторной зонами (Бюси, Bucy, 5).

Ипсилатеральные движения также обусловлены премоторной зоной и сохраняются после разрушения пирамидного тракта, а также после надреза спинного мозга с противоположной стороны (6, 7). У обезьян ипсилатеральные движения могут быть получены при раздражении ограниченного участка, расположенного над верхней прецентральной бороздой.

3. Глазные поля (48, 16). Эти поля часто вызывают хорошо известные боковые отклонения глаз, реже наблюдаются движения вверх; иногда боковое отклонение противоположного глаза имеет большую амплитуду, чем глаза с той же стороны. Эти движения исчерпывающе описаны Лейтоном и Шеррингтоном (Leyton a. Sherrington, 41) и другими (Ферстер и Пенфильд, Foerster a. Penfield, 15, 16).

4. Ассоциативная лобная зона (24, 4, 23). Вся лобная зона, как мы будем называть ее для краткости, не возбудима электрической стимуляцией вне зависимости от ее характера и силы.

IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСТИРПАЦИИ

А. Нарушения рефлексов и поз

Обсуждение изменений рефлексов и поз тела после экстирпации определенных зон будет обосновано опытами с шимпанзе, у которых патологические рефлексы сходны с человеком; в этом отношении они отличаются от низших обезьян, у которых эти патологические рефлексы, как рефлексы Бабинского, Чэддока и другие пирамидные и экспирамидные рефлексы, не могут быть обнаружены.

1. Двигательная зона (25, 26, 27). Следом за возбуждением коры, строго ограниченным одними клетками Бетца, наступает депрессия всех рефлексов в течение от одного до пяти дней, общий вялый паралич движения; приблизительно в тот же период, в пределах двух-трех дней появляется рефлекс Бабинского и позднее — Чэддока. Первыми тормозятся сухожильные рефлексы, затем они возвращаются к норме и в дальнейшем могут подняться несколько выше ее. Конечность остается парализованной на разные промежутки времени, иногда на 3—4 недели; сначала способность двигаться возвращается к бедру, затем к голени и только через несколько месяцев — к пальцам. В наших опытах на шимпанзе пораженная параличом конечность никогда не

становилась спастической. Никакие другие патологические рефлексы не появлялись на ней.

2. Премоторная зона (26, 45, 46, 37, 38, 18, 20, 23). Если эта зона удалена путем первичной операции или после разрушения двигательной зоны, то конечности с противоположной стороны менее чем через час после операции становятся спастическими, т. е. конечности проявляют большое сопротивление по отношению к пассивным манипуляциям, неотличимое клинически от характера сопротивления конечностей человека при гемиплегии. Если удалена только премоторная зона, то спастическое состояние, заметное вначале, постепенно убывает и сходит на-нет в течение трех-четырех недель. Со спастическим состоянием связана серия удивительных рефлекторных изменений, заключающихся в общем возрастании сухожильных рефлексов, резко положительных рефлексов Россолимо и Мендель-Бехтерева (37), усиленной хватательной реакции (45, 46), рефлексе Гофмана и в пальцах ног — в симптоме Бабинского.

Таким образом эти рефлексы должны рассматриваться как собственно экстрапирамидальные, однако как происходящие от повреждения коры мозга. Все рефлексы испытывают изменения в интенсивности в связи с изменением положения тела в пространстве (2); так, сухожильные рефлексы, усиленная хватательная реакция и симптом Бабинского наиболее заметны в верхней конечности, если животное лежит на поврежденной стороне. Рефлексы также модифицируются факторами, влияющими на рефлексы, определяющие положение тела в пространстве, и другие реакции, связанные с позой.

В дополнение к соматическим изменениям после экстирпации премоторной зоны наблюдается глубокое разрушение функции автономной нервной системы (36, 37, 19). Сторона тела, противоположная пораненной, потеет ненормально и при высоких температурах окружающей среды холоднее, чем нормальная сторона. Нарушение желудочно-кишечной деятельности можно также расматривать как следствие повреждения премоторной зоны (49, 50).

Из изучения ампутаций вытекает доказательство представительства ипсилатеральных движений в двигательной и премоторной зонах (7). Так, если двигательная и премоторная зоны удалены целиком с одной стороны, то животное все же может восстановить произвольное употребление гемиплегических конечностей. Восстанавливается движение бедра и плеча, делается возможной переноска тяжестей, в некоторой степени восстанавливается способность к хватательным движениям.

При разрушении двигательной и премоторной зоны противоположной стороны наступает некоторый ипсилатеральный дефицит, но все же животное оказывается снова в состоянии двигать всеми четырьмя конечностями. Однако при удалении двигательной и премоторной зон с обоих полушарий животное впадает в длительный паралич произвольных движений, рефлексы положения у животного с удаленными двигательной и премоторной зонами совершенно неотличимы от аналогичных движений у таламического животного (26, 18).

3. Лобные глазные поля. При их одностороннем удалении животное испытывает паралич сопряженных отклонений глаза с противоположной стороны. Он продолжается от двух до трех дней, но уже в течение недели восстанавливаются нормальные сопряженные движения (Бианки, 1, неопубликованные работы). Имеются любопытные нарушения способности к различению формы предметов, продолжающиеся три-четыре дня после повреждения лобных зрительных полей, которые вероятно обусловлены нарушением координации между проприоцепторами глазных мышц и сетчатки.

4. Лобные ассоциативные зоны (24, 32). Удаление лобной зоны не вызывает изменения рефлекса и нарушения в позе животного. Кроме возрастающего беспокойства такое животное действительно ничем не отличается от нормального, если не применять техники тренировки, которую мы здесь опишем.

В. Нарушение деятельности синтеза и памяти (Джекобсен)

1. Двигательная зона (40, 32). Разрушение наиболее сложных приспособительных или «интеллектуальных» функций возрастает со степенью поражения коры в передних отделах лобных долей. Так, повреждение моторной зоны у низших обезьян и шимпанзе вызывает потерю тонких движений пальцев верхней конечности, но это поражение носит собственно двигательный характер в противоположность случаям дефекта интегральной деятельности.

2. Премоторная зона (32, 33, 34). При повреждении премоторной зоны наблюдается другой тип нарушений. Это различие может быть легко обнаружено при сравнении животных с повреждениями в обеих областях. Перед операцией обезьяны и шимпанзе обучались различным видам деятельности, как-то: поворачиванию колеса, вытягиванию веревки и открыванию при помощи ручки и крюка проблемных ящиков для доставания кусочков пищи. Повреждение двигательной зоны у этих животных сказывалось в затрудненном и неловком выполнении этих задач, но структура движений не изменялась. После повреждения премоторной зоны парез становился менее серьезным и точность индивидуальных движений лишь незначительно уменьшалась.

Однако, когда шимпанзе оказывался перед проблемным ящиком, он испытывал затруднение при выполнении движений, необходимых для решения этой задачи: шимпанзе схватывал веревку и держал ее некоторое время, не пытаясь тянуть, затем бесцельно раскачивал ее рукой и наконец тянул наудачу. Это резко контрастирует с точным исполнением задачи до операции.

Через несколько минут шимпанзе искусно удалял гайки и болты, державшие проблемный ящик в определенном положении. Очевидно этот дефект не относится за счет простого недостатка моторики. Известно, что различные повреждения в двигательной зоне затрудняют выполнение движений, причем они не изменяют характера выполнения специфических задач с проблемным ящиком. Напротив, различные повреждения премоторной зоны не вызывают остаточной моторной недостаточности, затрудняющей выполнение тонких движений. Однако организация действий, специфичная для решения проблемного ящика, оказывалась сильно нарушенной и шимпанзе должен был быть вновь обучен этой деятельности.

Эти наблюдения согласуются с дедуктивным заключением Кэмбелла, построенном на анатомических основаниях о том, что премоторная зона играет важную роль в двигательной организации более сложной приспособительной деятельности. Это нарушение, испытываемое вследствие повреждения премоторной зоны, родственно апраксии у человека.

3. Лобные зоны (30, 31, 33, 34, 35). Недостаточность, наблюдающаяся в результате повреждения лобных ассоциативных зон, носит другой характер: точнее ее можно определить как недостаточность интеллектуальных процессов. Однако и здесь мы наблюдаем нарушение, связанное с расстройствами в поведении, наблюдаемыми при повреждении премоторной зоны.

Так же, как премоторная зона опосредствует двигательные ответы, регулируя более сложные движения, чем выполняемые двигательной зоной, работа лобной ассоциативной зоны накладывается на работу двигательной и премоторной зон. С ней связано поведение во времени, которое составляет основную характеристику поведения высших животных и в частности человека.

а) Тест на ловкость обращения с орудиями (34). Природа этой недостаточности будет ясна из изложения некоторых опытов с шимпанзе (34). Шимпанзе под влиянием эмоционального напряжения или соответствующих условий проявляет немалую ловкость в обращении с окружающими предметами. В первой серии экспериментов была использована способность шимпанзе к обращению с орудиями. Шимпанзе был посажен в клетку, указанную на схеме. На площадке у конца клетки был помещен кусочек пищи таким образом, что животное без посторонней помощи не могло его достать.

Для разрешения этой задачи животное должно было прибегнуть к помощи палки. Задание было усложнено увеличением числа палок до двух-пяти штук, размещенных таким образом, что ближайшей палкой можно было воспользоваться, чтобы достать вторую, несколько более длинную палку, которая в свою очередь могла пригодиться для захвата третьей палки, и так далее вплоть до последней, достаточно длинной для того, чтобы с ее помощью добраться до привлекающего объекта (рис. 2а).

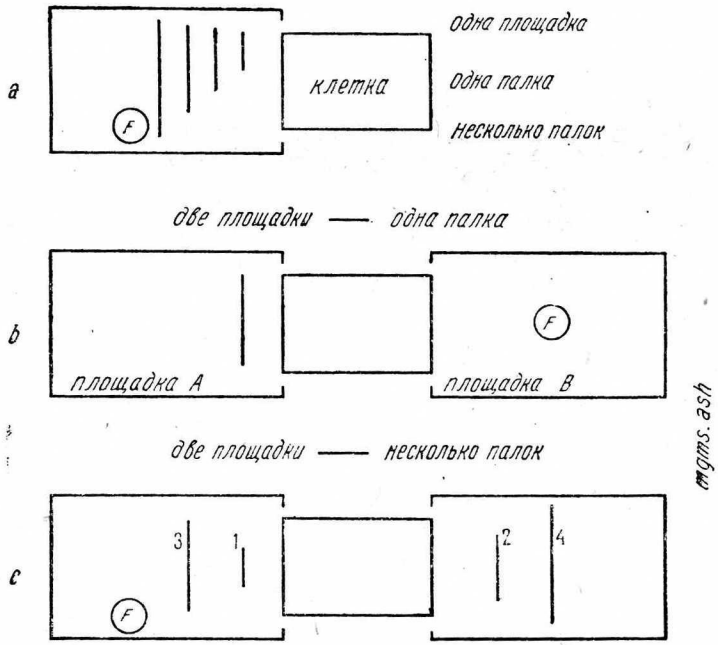


Рис. 2. Схематическое изображение теста на манипуляции с орудиями. Объяснения в тексте (по Джекобсену, Вольфе и Джексону)

Важно отметить, что даже при усложнении задачи все существенные предметы, необходимые для ее разрешения, были сгруппированы на одной площадке таким образом, что находились все время в поле зрения подопытного животного. Односторонняя или двусторонняя экстирпация лобных ассоциативных зон никогда значительно не изменяла разрешения этих задач.

В опытах с двумя площадками животному показывалась палка на площадке А и кусочек пищи на другой площадке В (рис. 2b). Для

удовлетворительного разрешения задачи животному нужно было быстро перенести палку с одной площадки на другую и там использовать ее для того, чтобы достать пищу. В опытах с несколькими палками (рис. 2с) животное должно было перенести палку № 1 с площадки А на площадку В и ею захватить более длинную палку № 2. Это делалось с той целью, чтобы постепенно захватывать все более длинные палки до № 4 и только при помощи последней доставать бананы с противоположной площадки.

Очень важно отметить, что в опытах с двумя площадками был введен новый фактор, отсутствующий в опытах с одной площадкой, а именно организация поведения во времени. В последних опытах не все необходимые элементы находились в непосредственном поле зрения шимпанзе, но непосредственное восприятие должно было быть дополнено воспоминанием о палке или пище на другой площадке.

Односторонняя экстирпация префронтальных зон не вызывает нарушения в приспособлении животного к этим опытам. Однако двустороннее поранение вызывает серьезные расстройства и в этом случае животное ни разу не обнаружило того, что оно связало пищу на одной площадке и палку, при помощи которой возможно было ее достать, — на другой.

При упрощении опыта с помещением палки и пищи на одну площадку животное быстро разрешало задачу. Если палку клали на площадку А, а пищу на площадку В в ряде последовательных опытов, то животное научалось переносить палку с одной площадки на другую. Но, если неожиданно для шимпанзе экспериментатор перемещал пищу на место палки и наоборот, то животное, найдя палку на площадке, на которой оно привыкло видеть пищу, манипулировало с ней на пустой площадке около минуты. Животное, научившись пользоваться палкой на определенном месте, не могло умственно приспособиться к изменению задачи. Это однако легко совершали нормальные животные и животные с односторонней экстирпацией префронтальной зоны. Таким образом повидимому двустороннее повреждение лобных зон серьезно нарушает приспособление к ситуациям, требующее организации поведения во времени. Животное оказывается несостоятельным в опытах, которые требуют применения памяти к организации непосредственных действий.

Обратимся к анализу процесса актуального запоминания.

b) Отсроченные реакции. В опытах с актуальным запечатлением животному была предоставлена возможность наблюдать, как экспериментатор прячет кусочек пищи под одну из двух чашек. Между животным и этими чашками помещался непрозрачный экран и после интервала от нескольких секунд до нескольких минут животному предоставлялось выбрать одну из двух чашек (рис. 3). Так как чашки по внешним признакам ничем не отличались друг от друга, то для нахождения пищи животному необходимо было вспомнить, под которой из них она была спрятана.

В первой серии опытов обе опытных чашки были отделены друг от друга расстоянием в 75 см и помещены на различном фоне. При этих условиях животное помнило в течение трех-пяти минут, куда была спрятана пища. Односторонняя экстирпация не влияла на характер (совершение) опыта, но экстирпация второй префронтальной зоны вызывала в каждом случае полную неспособность реагировать после паузы даже в пять секунд.

Во второй серии чашки сближались до расстояния в 25 см друг от друга и располагались на одинаковом сером фоне.

Высокий процент правильных ответов был получен после задержки до одной минуты, хотя выполнение задачи и не было лучше, чем при опытах с более длительной отсрочкой реакции.

Экстирпация одной лобной зоны не изменяет характера ответа. После экстирпации второй лобной зоны животное делается неспособным отвечать после паузы в две секунды — минимальный интервал, который мог быть получен при такой постановке опыта.

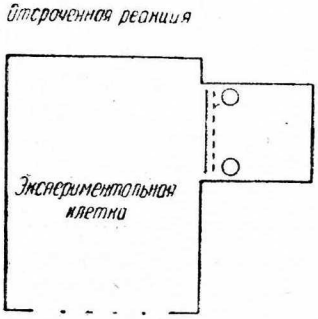


Рис. 3. Схема проблемной клетки и опытных чашек для отсроченной реакции. Изображены клетка, непрозрачный и стеклянный экраны (сплошная и пунктирная линия), которые отделяют подопытное животное от двух чашек (кружки) в период задержки (по Джекобсену, Вольфе и Джексону)

Одно из подопытных животных дало отрицательные результаты в этом тесте как перед, так и после операции. Из этого можно сделать важные выводы. В нормальном состоянии это животное работало с большим напряжением, очевидно имея достаточно сильные мотивы; однако оно проявляло резкий афект при ошибке и бурные вспышки раздражения и гнева при промахах, которые случались с ним нередко. Шимпанзе сосредоточенно наблюдал за наполнением чашки пищей, часто тихонько мыча, когда пищу прятали от него под чашкой. Если экспериментатор опускал или пытался опустить непрозрачную дверь клетки для того, чтобы чашки не были видны животному, то шимпанзе впадал в приступ раздражения, катался по полу, испускал мочу и кал.

После нескольких таких реакций за время тренировки животное отказалось отвечать на задачу с ситуацией теста, хотя охотно реагировало на разные другие задачи.

Тренировка в такой ситуации продолжалась ежедневно в течение трех недель. Сначала животное охотно приходило в экспериментальную комнату и спущенное со своего постоянного места бежало к переносной клетке, открывало дверь и забиралось в нее. В конце третьей недели животное нужно было уже насильно перетаскивать из жилой клетки в переносную, а из последней — в экспериментальную.

Это вполне соответствовало «экспериментальному неврозу», как это наблюдалось в опытах Павлова при выработке условных рефлексов.

Животное постепенно приучалось к экспериментальной обстановке, питаясь и играя в экспериментальной комнате. Вторая серия наблюдений производилась таким образом, что только стеклянная дверь клетки отделяла животное от чашек. В этих условиях при задержке менее тридцати секунд животное выбирало правильно, но при увеличении отсрочки ошибалось в выборе.

То же самое испытание производилось после экстирпации одной лобной зоны. Неоднократно наблюдался глубокий экспериментальный невроз при опускании непрозрачной ширмы во время отсрочки; экспериментальный невроз исчезал с устранением данной задачи и при обильном питании и игре в экспериментальной клетке. Затем наблюдения над животными проводились только при опускании стеклянного экрана, причем, как и в нормальном состоянии, животное оказывалось несостоятельным, если отсрочка была свыше тридцати секунд.

Если же животное подвергалось двусторонней экстирпации лобной зоны, в его поведении происходило глубокое изменение. Это сказывалось в том, что шимпанзе дружески встречал экспериментатора, быстро бежал из жилого помещения в переносную клетку, а из последней также охотно переходил в экспериментальную. За этим следовала обычная процедура накладывания в чашку еды и опускания непрозрачной ширмы. И тем не менее шимпанзе не испытывал возбуждения, но, напротив, спокойно сидел перед дверью или оглядывал клетку. Как только шимпанзе был предоставлен выбор между чашками, он это делал со свойственной ему живостью. Однако, если животное делало ошибку, оно не обнаруживало никакой склонности к эмоциональному раздражению, но спокойно ждало наполнения чашки для следующего опыта.

Непрозрачный экран опускался снова, но это не производило на животное никакого действия; если животное ошибалось в выборе чашки, оно продолжало спокойно играть или облизывать себя. Так например, если даже животное многократно ошибалось и делало большее количество промахов, то все равно было совершенно невозможно вызвать у него нечто похожее на экспериментальный невроз.

Ситуация упрощалась в дальнейшем удалением стеклянного и непрозрачного экрана и использованием естественной отсрочки. При этих задачах животное получало большую порцию бананов и, так как оно истребляло их, то чашки вновь наполнялись и животному предоставлялась возможность свободного выбора. При этом задержка могла колебаться в пределах от двух-трех до тридцати-сорока секунд.

В этих условиях одно животное отвечало правильно даже после такой большой отсрочки, как двадцать секунд, а другое лишь после паузы не свыше пяти секунд.

Тем не менее мы располагаем ясным указанием, что успешные решения даются животными совершенно другим образом, чем перед операцией. У животного создается установка на наполненную чашку и эта установка всего тела должна сохраняться в течение всей паузы. Наличие ее сказывается в большом числе правильных ответов, превышающих число вероятных.

Если животное самопроизвольно меняет свою ориентацию или если экспериментатор отвлекает животное разговором или движением руки в поле зрения животного, то количество правильных ответов падает до уровня случайных совпадений, хотя нарушение и носит кратковременный характер.

4. Прочие поражения. Испытание актуального запечатления было использовано у низших обезьян для дальнейшего анализа нормальных процессов (33), ассоциированных с этой функцией.

Как и в случае с шимпанзе, двусторонняя экстирпация лобных зон вызывает у низших обезьян полную потерю этой способности. Субтотальная экстирпация вызывает сокращение продолжительности времени запоминания без разрушения функции полностью. Другие зоны коры изучались с целью определить, свойственны ли дефекты памяти исключительно лобным ассоциативным зонам.

Двустороннее повреждение у различных животных теменных ассоциативных зон, двигательной и премоторной зоны, височных долей и постцентральных мозговых извилин не сказывается ни в каких нарушениях актуального запечатления.

Специфическое участие лобной зоны в этой функции ясно доказано.

Повреждение актуального запечатления нельзя рассматривать как общее расстройство интеллекта, поскольку обучение и сохранение

навыков, полученных в тесте с проблемным ящиком и зрительным различением предметов, остаются нормальными после двустороннего повреждения лобных зон (31). Эти последние задачи относятся к типу задач, относимых нами в рубрику ассоциативной памяти в противоположность репродуцирующей памяти, примером которой могут служить опыты отсроченной реакции.

Основной дефект, связанный с повреждением лобной зоны, может характеризоваться как потеря или нарушение репродуктивной памяти без повреждения ассоциативной.

V. ДИСКУССИЯ

Человеческий опыт, обогащенный письменной и устной речью, затрудняет и делает рискованным всякое сравнение нарушений поведения человека и человекообразных обезьян.

Однако, если учесть более многогранную природу человеческого поведения и рассматривать первичные функциональные эквиваленты в их приспособлении к среде, то и тогда является спорным сходство нарушений поведения после повреждения лобных зон головного мозга у человека и низших приматов. Случай поверхностной двусторонней экстирпации лобных долей, изученный Брикнером (Brickner, 3), представляет особый интерес благодаря своему сходству с экспериментальными повреждениями и благодаря отсутствию усложнения, обычно связанного с дальнейшим ростом неоплазмы.

Недостаток сдержанности, проявляющийся в враждебности по отношению к семье и друзьям, хвастливости, мании величия и рассеянности, характеризует больного в послеоперационный период. Память на прежние события менее повреждается, чем актуальная память, которая изменяет больному и допускает ошибки. Пространственная ориентация у пациента остается хорошей и несмотря на это он не может ориентироваться в днях недели и в числах месяца и ошибается, вспоминая, произошло ли событие несколько дней или несколько месяцев назад, хотя самое событие и не ускользает из его памяти.

Но наиболее ясно дефект проявляется в сложной деятельности, которую мы называем рассуждением, логическим мышлением и пр. Однако это расстройство напоминает органическое слабоумие, описанное Бауманом и Грюнбаумом, выражающееся в невозможности сохранить в уме некоторое количество отдельных элементов и в то же время оперировать ими в сознании.

Брикнер интерпретировал недостаточность после повреждения лобных долей у человека как отсутствие способности синтеза, в частности синтеза сложного характера. В аспекте опытов с низшими приматами выясняются условия, при которых пропадает способность к синтезу. После повреждения лобных зон сложная синтетическая деятельность организма, требующая интеграции определенного промежутка времени, выпадает. Субъект не в состоянии запомнить единичный опыт даже на несколько секунд при наличии новых чувствительных восприятий; временный характер реакции у него пропадает.

Это наводит на мысль, что дефект, связанный с полным разрушением лобных зон, носит скорее качественный, чем количественный характер. Таким обрзом хотя можно вполне согласиться с тем общим положением, что мышление, суждение и т. д. требуют деятельности и образования энграмм самых различных зон коры, оказывается, что участие лобных ассоциативных зон в организации поведения не может быть заменено никакими другими зонами коры.

VI. ВЫВОДЫ

На низших обезьянах и шимпанзе исследовались электрическая возбудимость и результаты общего и частичного удаления лобных долей мозга. Основой исследования заметных изменений в двигательных функциях и «интеллектуальном статусе» служила предоперационная тренировка животного сроком от года до двух на проблемном ящике, испытания на отсроченную реакцию и другие задачи комплексного поведения.

Период послеоперационного изучения растягивался от одного года до четырех лет. В лобной доле низших приматов различаются четыре отдельных участка с различными функциями: двигательная зона, премоторная зона (промежуточная прецентральная), поле движения глаз и лобная ассоциативная зона (включая префронтальную). Наши наблюдения по электрической возбудимости этих зон согласуются с наблюдениями Фогта над низшими обезьянами и исследованиями Ферстера на человеке.

Сложные поддерживающие движения могут быть получены с премоторной зоны после удаления двигательной зоны и дегенерации ее трактов.

Удаление двигательной зоны (зона 4) вызывает вялый парез, выпадение глубоких рефлексов и симптомы Бабинского и Чэддока, но не вызывает потери памяти. Удаление премоторной зоны (зона 6а) перед или после удаления двигательной зоны вызывает спастический парез с сосудодвигательными нарушениями, усиленную реакцию хватания, большое увеличение элементарных рефлексов, симптомы Мендель-Бехтерева, Гофмана, Россолимо и симптом Бабинского; тонкие движения также нарушаются и животному приходится им снова обучаться. Повреждение полей движения глаз вызывает временный парез сопряженного бокового отклонения с противоположной стороны с временным гемианоптическим нарушением видения предметов. Удаление лобной ассоциативной зоны не вызывает нарушения двигательных рефлексов; их одностороннее повреждение (слева или справа) не вызывает ухудшения памяти, не указывает на преобладание одного из полушарий. Однако двусторонняя экстирпация лобно-ассоциативных зон вызывает серьезное ухудшение актуального запечатления и поведения, зависящего от этой функции.

Напротив, обучение и сохранение чувственно-двигательных навыков (задача с проблемными ящиками и с зрительным различием предметов) не ухудшается при этих повреждениях. Недостаток памяти не может рассматриваться как общее ослабление интеллекта, но повидимому является специфическим ухудшением актуальной или репродуктивной памяти при сохранившемся приспособлении животного к другим условиям.

Субтотальное повреждение лобной зоны вызывает уменьшение срока действия репродуктивной памяти, но без окончательного уничтожения этой функции.

Расстройство поведения, связанное с повреждением лобных зон, не может быть приписано разлитым поражениям коры, так как повреждение такого же размера в других зонах коры (двигательная, премоторная, теменная и височная) не действует на нарушение актуального запечатления. Поэтому здесь было указано на специфичность лобных зон, которые и обусловливают эту функцию.

Эксперименты приводятся в связь с клиническими наблюдениями над человеком.

Перевод В. Певзнер и Успенской

ЛИТЕРАТУРА

1. Bianchi L., The mechanism of the brain and the function of the frontal lobes. New,-William Wood Co., 348, 1922.—2. Bieber I. a. Fulton J. F., Amer. J. Physiol., *105*, 7—8, 1933.—3. Brickner R. M., Assn. Research Nerv. Ment. Dis., *13*, 259—351, 1934.—4. Brodmann K., Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig, J. A. Barth, 1909, 1925, XII, 324.—5. Bucy P. C., Arch. Neurol. Psychiat., *30*, 1205—1225, 1933.—6. Bucy P. C., Science, *78*, 418, 1933.—7. Bucy P. C. a. Fulton J. G., Brain, *56*, 318—342, 1933.—8. Dusser de Barenne J. G., Neurol. Psychiat., *31*, 1129—1137, 1934.—9. Dusser de Barenne J. G., Brain, *57*, 517—526, 1934.—10. Dusser de Barenne J. G., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., *32*, 524—527, 1934.—11. Ferrier D., Phil. Trans., 165, 433—488, 1875.—12. Ferrier D., The functions of the brain, London, Smith, Elder & Co., XV, 323, 1876.—13. Flourens P., Recherches expérimentales sur les propriétés et les fonctions du système nerveux, dans les animaux vertebrés, Paris, Crevot, *XXVI*, 332, 1824.—14. Foerster O., Lancet, *2*, 309—312, 1931.—15. Foerster O. a Penfield W., Brain, *53*, 99—119, 1930.—16. Foerster O. a. Penfield W., Zeitschr. f. d. ges. Neurol. Psychiat., *125*, 475—572. 1930. 17. Frank S. I., Arch. Psychol., *2*, 1—64, 1907.—18. Fulton J. F., Arch. Neurol. Psychat., *31*, 221—235, 1934. 19. Fulton J. F., J. Mich. State Med. Soc., *33*, 175—182, 1934.—20. Fulton J. F., J. Mich. State Med. Soc., *33*, 235—243, 1934.—21. Fulton J. F., Proc. Cal. Acad. Med. 1—20, 1934.—22. Fulton J. F., Brain, 1935 (to appear).—23. Fulton J. F., The Herter Lectures, 1935 (to appear).—24. Fulton J. F., Jacobsen C. F. a. Kennard Margaret A. Brain, *55*, 524—536, 1932.—25. Fulton J., a. Keller A. D., The sign of Babinski, A study of the evolution of cortical dominance in primates. Springfield, Ill., Chas. C. Thomas, *XII*, 168, 1932.—26. Fulton J. F. a. Kennard Margaret A., Assn. Research Nerv. Ment. Dis., 13, 158—210., 1934.—27. Fulton J. F. a. Sheehan D., J. Anat., *69*, 181—187, 1935.—28. Fulton F. a. Viets H. R., J. Amer. Med. Assn., *104*, 357—362, 1935.—29. Goltz F., Ueber die Verrichtungen des Grosshirns. Gesammelte Abhandlungen, Bonn, Emil Strauss, *3*, 11, 178, 1881.—30. Jacobsen C. F., Psychol. Bull., *25*, 1—11, 1928.—31. Jacobsen C. F., J. Comp. Neurol., *52*, 271—340, 1931.—32. Jacobsen C. F., Assn. Research. Nerv. Ment. Dis., *13*, 225—247, 1934.—33. Jacobsen C. F., Arch. Neurol. Psychiat, *33*, 558—569, 1935.—34. Jacobsen C. F., Wolfe J. B. a. Jackson T. A., J. Nerv. Ment. Dis., 1935 (to appear).—35. Jacobsen C. F., The frontal association areas of monkeys. A study of the neural basis of memory (in preparation).—36. Kennard Margaret A., Arch. Neurol. Psychiat., *33*, 537—545, 1935.—37. Kennard Margaret A. a. Fulton J. F., Brain, *56*, 313—225, 1933.—38. Kennard Margaret A., Viets H. R. a. Fulton J. F., Brain, *57*, 69—84, 1934.—39. Kennard Margaret A. a. Watts J. W., J. Nerv. Ment. Dis., *29*, 159—169, 1934.—40. Lashley K. S., Arch. Neurol. Psychiat., *12*, 249—276, 1924.—41. Leyton A, S. F. a. Sherrington C. S., Quart. J. Exper. Physiol., *11*, 135—222, 1917.—42. Loeb J., Pflüger's Arch. ges. Physiol., *39*, 265—346, 1886.—43. Luciani L., Jl cervelletto. Nuovi studie di fisiologia normale e patologica. Florence, Monnier, *IX*, 320, 1891; нем. перев Das Kleinhirn, by M. O. Fraenkel, Leipzig, Bezold, *XV*, 290, 1893.—44. Pavlov I. P., Conditioned reflexes. An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. Trans. by G. v. Anrep. Oxford. University Press, *XVI*, 430, 1927.—45. Richter C. P. a. Hines Marion, Assn. Research Nerv. Ment. Dis., *13*, 211—224, 1934.—46. Richter C. P. a. Hines Marion, Amer. J. Physiol., *101*, 87—88, 1932.—47. Sharpey-Schafer E. a. Brown Sanger., J. Physiol., *8*, IX, 1887.—48. Vogt Cecile a. Vogt O., J. f. Psychol., Neurol., *25*, 277—462, 1919.—49. Watts J. W., Amer. Med. Assn., *104*, 355—357, 1934.—50. Watts J. W. and. Fulton J. F., New Eng. J. Med., *210*, 883—896, 1934.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9— 17.VIII.1935

ПРОБЛЕМА АЛИТОКСИКОЗОВ И ПРОТЕИНОГЕННЫХ ИНТОКСИКАЦИЙ

Проф. Л. А. Черкес

Украинский научно-исследовательский институт питания, Одесса

Разрабатывая в течение последних 2 лет ряд вопросов, связанных с динамикой развития некоторых авитаминозных состояний, нам неоднократно приходилось наблюдать развитие патологических процессов у экспериментальных животных, находившихся в условиях питания, полностью казалось бы обеспечивающих потребности в белке, солях и всех известных витаминах. Особенно резко выступали эти явления, когда в качестве экспериментальных животных служили белые мыши, в рацион которых входили в большом количестве злаки. В целом ряде опытов, проведенных в 1932 и 1933 гг. совместно с ассистентом института Леутским, было показано, что белые мыши, получая в пищу сваренную на молоке кукурузную кашу, к которой были добавлены также дрожжи (источник витаминов комплекса B) и рыбий жир (источник витаминов A и D), через определенный период времени, колеблющийся от 3 недель до 12 месяцев, заболевали, причем проявления этого заболевания имели определенный характер. Сначала наблюдалось облысение мордочки, иногда также спины, либо шеи; затем симметрически на кончиках ушей появлялись покраснение, кровоподтеки, за которыми следовали изъязвление, некроз и отторжение частей ушной раковины. Покраснение, кровоподтеки и корочки появлялись также у углов рта, вокруг глаза и на хвосте. Очень часто кончик хвоста изъязвлялся, некротизировался и отторгался; в дальнейшем такой процесс распространялся дальше по хвосту, и многие животные теряли большую часть его. Нередко весь этот процесс осложнялся кровавым поносом. Шерсть мышей теряла свой обычный блеск, она становилась взъерошенной и часто сбивалась в комки.

Процесс этот развивался одинаково на свету и в темноте и потому не представляет собой проявления фотосенсибилизации. Несмотря на всю близость описываемого состояния к картине авитаминоза B_2, особенно в той форме, которая достигалась например у крыс Sherman или Clemmesen и рассматривалась ими как несомненная экспериментальная пеллагра, наблюдавшийся нами у мышей процесс не являлся последствием авитаминоза B_2, так как дрожжи в достаточной мере обеспечивали животных витамином B_2. Состав диеты наших животных, обеспечивавший всеми известными пищевыми компонентами и тем не менее приводивший к развитию определенной патологической картины, давал основания считать, что кукуруза может явиться источником определенного токсического действия. Вместе с тем эта находка не предрешала еще роли обнаруженного эфекта в генезе пеллагры. Представлялось вероятным, что этот токсический эфект является результатом действия

агента той же категории, к которой относится и описанный Mellanby (1926) токсамин.

Другая группа опытов, проведенная ассистенткой Ивановой, обнаружила наличие в фасоли особого вещества, обладающего резко выраженными токсическими свойствами: крысы, мыши и кролики, получавшие в пищу в сыром виде фасоль, погибали в течение нескольких дней при явлениях острого отравления, сопровождавшегося судорогами и параличами. Эти наблюдения стояли в полном соответствии с прежними данными Landsteiner и Raubitschek (1908), а также Faschingbauer и Kofler. Все эти наблюдения, а также исследования ряда других авторов устанавливали, что в состав целого ряда обычных пищевых продуктов (а также в корма животных) может входить группа веществ, обладающих токсическими свойствами и могущих вызвать определенного характера патологические процессы.

Наличие токсического вещества обнаружили Boas (1927) и Friedberger в яичном белке; обладающее токсическими свойствами рахитогенное вещество в злаках обнаружил Mellanby (1925), а затем этот факт подтвердили György и Popoviciu. В ряде злаков и в бобовых Mellanby (1931) и Stockman обнаружили вещество, действующее токсически на нервную систему; такое же вещество в пшенице еще в 1916 г. обнаружили Hart, Miller и Mc Collum. Наконец Chesney, Clawson и Webster, а затем и Mc Carrison показали, что выросшая в определенных почвенных условиях и в определенное время года капуста может обладать способностью вызывать развитие зоба.

Весьма вероятно, что к этой же категории явлений относится описанное Scheunert и Linder состояние, развивавшееся от включения в пищу молодых крыс различных видов муки при недостатке витамина B — «neue pellagraartige Mangelerscheinungen», как они его называли; вероятно сюда же относятся явления, описанные Плюйко у свиней.

Опыты, проведенные нами совместно с ассистентом Леутским, а также дальнейшие исследования, проведенные Г. Черкес и Натанзоном (1934), показали, что токсически действующее вещество, идентичное обнаруженному нами в кукурузе, имеется также в пшенице, в просе и в гречихе. Полученная нами картина заболевания у мышей, получавших просо, повидимому совершенно идентична той, какую в 1924 г. описал Зорин под названием «пшенной болезни белых мышей».

Все приведенные литературные данные, а также опыты мои и моих сотрудников приводят к выводу, что в состав наших обычных пищевых продуктов может входить группа веществ, обладающих в определенных условиях токсическими свойствами и наличие которых пока может быть характеризовано лишь теми патологическими проявлениями, которые они вызывают у экспериментальных животных. В докладе на V Всесоюзном съезде физиологов (1934) эту группу веществ я объединил общим термином алитоксины (алиментарные токсины), а патологические проявления, возникающие от их действия, предложил называть алитоксикозами. Природа алитоксинов остается еще неизвестной, но несомненно, что она разнообразна; они входят в состав пищевых веществ в преформированном виде и не являются результатом процессов гниения или других форм разложения пищевых веществ. Stockman считает, что полученное им из злаков в кристаллическом виде токсическое вещество является кислотой; токсичность распространенных в Азии бобов Phaseolus lunatus обязана глюкозиду-фазеолунатину, который при ферментативном расщеплении освобождает синильную кислоту; алитоксин фасоли (фазин) обладает гемоаглютинирующими свойствами. Все эти сведения имеют отрывочный, часто неопределенный характер. Природа алитоксина кукурузы, пшеницы, проса, вызывающего описанные выше изменения, остается также неизвестной. В опытах Г. Черкес и Натанзона эти злаки не теряли

своих токсических свойств и после того, как они подвергались экстрагированию алкоголем или водой; этот алитоксин проявил значительную термостабильность и щелочеустойчивость, ибо после нагревания в автоклаве при 130° в щелочной среде в течение 3 часов он также сохранял свою токсичность (Крайнович, Натанзон, Г. Черкес). Действие алитоксина злаков не ограничивалось тем, что он вызывал кожные явления: наши дальнейшие наблюдения установили, что в некоторых случаях картина может осложниться параличами, захватывающими обычно обе задние конечности.

Играют ли поступающие с нашей обычной пищей алитоксины какую-либо роль в динамике физиологических процессов, к этому вопросу еще никто не подходил, но он заслуживает большого внимания, тем более что многие из них могут оказаться давно известными веществами (например глюкозидами). Не меньшего внимания заслуживает также вопрос о тех путях, какими алитоксины теряют свою токсичность для организма. Некоторые из них, например токсин фасоли, инактивируются при варке, и поэтому обычные формы кулинарной обработки могут сделать его инактивным (Иванова). Но гораздо более серьезного внимания заслуживают пути детоксикации в процессах обмена. Опыты Mellanby, Boas (1927), Geiger, Steenbock u. Parson, а также ряд наблюдений, проведенных нами, показывают, что некоторые из витаминов обладают способностью детоксицировать действие определенных алитоксинов в процессах интермедиарного обмена. Так например витамин D детоксицирует действие декальцифицирующего рахитогенного вещества овса, а витамин A детоксицирует действие токсамина Mellanby (1926, 1931), находящегося в злаках и вызывающего дегенеративные изменения в центральной нервной системе.

Возможно, что витамин B_2 обладает детоксицирующим действием в отношении алитоксина, который был нами описан выше.

Наконец, быть может, наиболее актуальным является вопрос о тех видах заболеваний, которые могут быть отнесены к алитоксикозам.

Но и эта проблема находится еще в стадии исканий, хотя уже сделаны попытки причислить сюда пеллагру, латеризм, пернициозную анемию, ряд расстройств питания детей, особенно болезнь Swift, или «pink disease», под этим углом зрения. Mellanby подходит к проблеме рахита как к заболеванию, которое может проявиться от воздействия токсического вещества, когда снижается или исчезает превентирующее влияние витамина D.

Вся эта группа вопросов составляет предмет текущих исследований института, которые проводятся теперь совместно с Всесоюзным институтом экспериментальной медицины. Наибольшая осторожность должна быть в этой новой проблеме проявлена в том отношении, чтобы не повторить ошибок исследователей довитаминового периода и не принять какую-либо форму авитаминоза — deficiency disease — за последствия положительно действующего токсического агента — за алитоксикоз. Весьма возможно, что в процессе развития этих проблем будут открыты и новые витамины.

В одном направлении уже и теперь оказалось возможным выделить картину алитоксикоза из другого, более сложного патологического процесса. Еще в 1924 г., а затем в 1927 г. Boas описала характерную патологическую картину, возникающую у крыс, когда единственным источником протеинов в их диете является яичный белок. Подобные же явления описал Friedberger, и подтверждены они были Parson. Boas отнесла эти явления сначала за счет недостаточной биологической полноценности яичного белка, а затем установила наличие в нем особого

алитоксина, действие которого может быть предотвращено витаминоподобным фактором X, наличие которого обнаружено в целом ряде пищевых продуктов. Когда в 1927 г. нами были описаны явления интоксикации, возникающие у животных, получающих одностороннюю белковую диету, и когда близкие этому состоянию патологические процессы были объединены в группу «протеиногенных токсикозов», мы к этой группе сначала отнесли также описанные Boas последствия питания яичным белком. Дальнейшие исследования однако показали, что в то время как явления протеиногенной интоксикации могут быть вызваны любым белком, симптомокомплекс, описываемый Boas и Friedberger, может быть получен лишь от яичного белка. Опыты, проведенные нами и Дуклер (1934), установили, что токсическое действие яичного белка слагается из действия описанного Boas алитоксина и из эфекта, оказываемого самим белком и относящегося поэтому к группе протеиногенных токсикозов, в своей наиболее отчетливой форме проявляющихся при одностороннем питании белых мышей белками. Эти выводы оказались в полном согласии с данными Boas-Fixsen (1931), которая показала, что токсическое вещество связано с небелковой частью яичного белка. Наиболее отчетливо выступило отличие протеиногенного токсикоза от алитоксикоза в их разном отношении к детоксицирующим веществам. Исходя из наших прежних исследований, относящихся к 1922, 1924 и 1926 гг., устанавливавших роль витаминового комплекса B в динамике белкового обмена, Дуклер испытала возможность предотвращения явлений протеиногенной интоксикации введением per os этого витамина. И действительно: если мыши, получающие в пищу один только белок, имеют продолжительность жизни от 1 до 8—10 суток, то при добавлении к белку таких источников витамина комплекса B, как дрожжи, мармит или печень, продолжительность их жизни после начала опыта может быть доведена до 90—116 дней. Дрожжи, подвергнутые обработке в автоклаве в щелочной среде в течение 3 часов при 130°, сохраняют свои детоксицирующие свойства, и таким образом витамин, вводящий обмен больших количеств белка в нормальное русло, является тепло- и щелочеустойчивым. Поскольку опыты с чистым витамином B_2 еще не закончены, мы воздерживаемся от окончательных выводов относительно природы детоксицирующего агента. Но в этих опытах находят дальнейшее подтверждение указанные выше прежние наши наблюдения, касающиеся роли витаминов комплекса B в экономии белкового обмена, роли, которая прежде отрицалась например Funk, а еще недавно Prunty a. Roscae.

Но если дрожжи одинаково хорошо детоксицируют действие самого яичного белка и его алитоксина, то мармит, не предотвращая развития яичного алитоксикоза (Boas), обладал в наших опытах ясными детоксицирующими свойствами при протеиногенном токсикозе и обратно: картофельный крахмал и лошадиная сыворотка, содержащие превентивный в отношении яичного алитоксина фактор X (Boas), оказались в наших опытах лишенными способности предотвращать развитие протеиногенного токсикоза.

Патогистологическое исследование органов животных, погибших от протеиногенного токсикоза, обнаружило в почках и в печени дегенеративные изменения вплоть до некроза (Тизенгаузен, Дуклер, Ханутин) и намечает дальнейший путь к расшифровке генеза некоторых из заболеваний почек и печени.

Наконец опыты установили нарастание возрастной устойчивости к протеиногенным токсикозам у животных различного вида и колебание этой устойчивости в зависимости от самого вида животных. Про-

блемы, затронутые в этом сообщении, находятся еще в рудиментарном состоянии, но их дальнейшее развитие должно поставить и разрешить в совершенно новой плоскости ряд вопросов, давно волнующих физиолога и патолога. Обе проблемы с большой настойчивостью говорят о том, что патологические процессы могут возникнуть не только из-за отсутствия определенных компонентов диеты, особенно витаминов, не только вследствие того, что может проявиться действие присутствующего в пище алитоксина, либо например избыточно больших количеств белка, но и вследствие нарушения тонких, еще не установленных нюансов тех взаимоотношений, которые должны существовать между отдельными компонентами пищи. В частности это касается рассмотренных нами взаимоотношений между белком и теплоустойчивой фракцией витамина комплекса В, а также между алитоксинами и витаминами. Структура будущих экспериментально обоснованных форм питания несомненно должна будет учесть эти моменты.

Поступила в редакцию
13 марта 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boas, Bioch. J. 18, 422, 1924; 18. 1322, 1924; 21, 712, 1927.—2. Boas—Fixsen, Bioch. J. 25. 596, 1931.—3. Cheswey, Clawson a. Webster, Bull. J. Hopkins Hospital, 43, 261, 278, 1928.—4. Clemmesen, Acta Pathologica et Microb. Scandinav., 10, 304, 1933.—5. Faschingbauer u. Kofler, Wien. Klin. Woch., 33, 1069, 1929.—6. Friedberger, D. Med. Woch., 1760; 1926; Klin. Woch., 1966, 1926.—7. Friedberger u. Abraham, Z. ges. exp. Med., 72, 490, 1930.—8. Funk, Collazo u. Kaczmarck, Chemie d. Zelle u. Gewebe, 12, 195, 1925.—9. Geiger, Steenbock a. Parson, J. of Nutrition, 6. 427, 1933.—10. György, Popoviciu u. Sano, Ztschr. f. Kinderheilk., 55. 442, 1933.—11. Hart, Miller a. McCollum, J. biol. Chem., 25, 239, 1916.—12. Зорин, Отчет Гос. научн. ин-та здравоохр. им. Пастера, 1919—1924, стр. 154.—13. Landsteiner u. Raubitschek, Zbl. f. Bacteriol., I Abt., 45 Orig., 664, 1908.—14. McCarrison, Indian J. of Med. Research, 18, 1, 1931.—15. E. Mellanby: a) Experimental Rickets, Medic. Res. Council, Spec. Rep. Ser. No. 93, London, 1925; b) J. of Physiol., 61, Proc. of Physiol. Soc. XXIV; 1926; c) Brain, 54, 247, 1931; d) J. Amer. Med. Ass. 96, 5, 1931. Nutrition a. Disease, London, 1934.—16. Parson, J. biol. Chem., 90, 351; 1931; Amer. J. Physiol., 104, 150., 1933.—17. Pruntya. Roscae, Bioch. J., 27, 699, 1933.—18. Плюйко, Причини захорування на пеллагру свиней та інших сільско-господарських тварин, изд. Сельско-хоз. акад. им Ленина, Ин-т кукурузного хоз-ва, вып. 35, 1932.—19. Scheunert u. Linder, Krankheitsforschung, 5, 4, 268.—20. Sherman, J. Am. Med. Ass., 97, 1425, 1931; J. of Nutrition, 395, 1931.—21. Stockman, J. of Hygiene, 31, 550, 1931. 22. Stockman a. Johnston, J. of Hygiene, 33, 204, 1933.—23. Tscherkes, Bioch. Z., 133, 75, 1922; 149, 51. 1924; 167, 203, 1926; 182, 35, 1927.—24. Черкес, Ж. эксп. биол. и мед. № 1, 1925; № 15, 1927.; Вопросы питания, № 1, 1935.

ТОМ XIX ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР ВЫП. 1
ТОМ IV УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ ВЫП. 4—5

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9 — 17.VIII.1935

НОВЕЙШИЕ РАБОТЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ СЕНСОРНОГО МЕХАНИЗМА НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Е. Д. Эдриан (Кэмбридж, Англия)

Эта статья дает обзор достижений, полученных со времени Конгресса 1932 г. в той ветви электрофизиологии, которая занимается исследованием органов чувств и чувствительных нервных волокон. Так как прохождение импульса по нерву проявляется в изменении электрического потенциала, регистрация «потенциалов действия» в чувствительном волокне может показать, каков характер тех сигналов, которые приносятся в центральную нервную систему от органов чувств. Анализ чувствительных разрядов этим методом уже вскрыл в основном природу аферентного механизма нервной системы, а в последние годы более точное изучение специальных органов чувств дополнило некоторые детали. Было сделано также одно совершенно новое открытие, описанное в ряде новых работ Мэтьюса (Mattheus) и Баррона (Barron); это — обнаруженная ими интеграция чувствительных импульсов на уровне спинного мозга. За последнее время было выполнено много работ по электрическим изменениям в мозгу, но этого настоящая статья не касается, так как здесь еще не достигнуто такое состояние, которое могло бы служить предметом обзора.

ТЕХНИКА

Развитие этой ветви физиологии есть результат новых методов регистрации слабых и быстрых электрических изменений. Эти методы связаны с применением усилителей с триодными катодными лампами или вакуумных усилителей; с помощью тех и других малейшие изменения потенциала могут быть записаны даже самым нечувствительным инструментом. Новые типы катодных ламп и новые схемы соединений для работы по радио развиваются с каждым месяцем. Наиболее значительный успех в электрической регистрации был достигнут 10—15 лет назад в связи с появлением высококачественных катодных ламп и батарей. Трехламповый катодный усилитель и капилярный электрометр, примененный пишущим эти строки в 1925 г., был точно так же чувствителен и обладал почти такой же скоростью, как и наиболее новые регистрирующие приборы; катодный осцилограф, примененный Гассером и Эрлангером в 1922 г. (Gasser a. Erlanger), до сих пор остается лучшим типом инструмента для регистрации точной формы очень быстрых колебаний тока действия. Разрешающая сила катодных ламп (измеренная малейшим изменением, которое может быть полезно увеличено) вряд ли повысится в близком будущем, а регистрирующие инструменты уже теперь регистрируют как угодно быстро. Но хотя новейшие усовершенствования и не расширили ассортимента электриче-

ских регистрирующих приборов, они безусловно сделали их более удобными для пользования и поддержания в порядке.

Для обычных целей большинство исследователей продолжает пользоваться усилителями на сопротивлениях и емкостях (или с емкостными связями) с триодными лампами соответственного типа. Мы в Кэмбридже предпочитаем применять катодную лампу с непрямым нагревом в раннюю фазу прежнего образца, так как они имеют более твердый катод и менее чувствительны к механическим колебаниям. Но новые катодные лампы всех сортов гораздо менее микрофонны, чем прежние образцы, и тщательная звуковая защита усилителя не так необходима, как 10 или 5 лет назад. Для подачи высокого напряжения, если требуется большая чувствительность, необходимо пользоваться сухими батареями или малыми аккумуляторами. Дальнейшие фазы могут питаться выпрямленным или смягченным переменным током, но попытки питать всю усилительную систему от полюсов переменного тока обычно не приносят успеха.

Для специальных целей были разработаны различные новые схемы усилителей, например система с непосредственной связью, применявшаяся Гарсо и Форбсом (Garceau and Forbes, 1934) или система сбалансированного ввода Мэтьюса (1934). В последней ни один из вводных проводов не заземлен, и таким образом возможно производить одновременно запись от 3 или больше пар электродов, каждая из которых связана с независимой усилительной системой.

В качестве регистрирующего аппарата обычно применялся или катодный осцилограф, или осцилограф с подвижной арматурой, или петля, несущая зеркальце, как в усилителях типа Мэтьюса или Дюбуа. Катодная трубка, как известно, больше всего подходит для точной регистрации очень быстрых изменений. Она требует довольно сложной схемы контуров, но ее применение для других целей (например телевидения) так быстро распространилось, что уже стало возможным приобрести стандартную установку, которую нужно только присоединить к усилителю. Однако для обычных целей зеркальный осцилограф обладает преимуществом по своей простоте и дает изображение, которое легко может быть сфотографировано.

Стало обычным приемом наряду с применением оптической регистрации выслушивать электрические колебания. Они трансформируются в звуки при помощи усилителя и громкоговорителя (любого типа) и во многих исследованиях постоянная фотографическая регистрация требуется только для подтверждения впечатления, полученного выслушиванием. Интересно вспомнить, что этот метод превращения электрических колебаний в звуки вместо световой регистрации их очень широко применялся Введенским в его классических работах 50 лет назад.

РАЗРЯДЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ИМПУЛЬСОВ

Механические и химические рецепторы

Со времени Римского конгресса было проведено более детальное изучение чувствительных импульсов, идущих от концевых органов различного типа. В результате этих исследований мы имеем теперь возможность различать две отличных разновидности рецепторов: те, которые отвечают на механическую деформацию, и те, которые отвечают на химические изменения. Примером первых являются тактильные и прессорные рецепторы в коже, рецепторы «растяжения» в мышцах, в легких, в больших кровеносных сосудах или вблизи от них. Все они отвечают на механическое раздражение обычными ритмическими раз-

рядами импульсов, частота которых изменяется в зависимости от стимула. Они имеют незначительный латентный период и в высшей степени индиферентны к каким-либо другим изменениям в окружающей среде. Прекрасным примером является рецептор растяжения каротидного синуса. Бронк и Стелла (Bronk, 5) показали, что частота импульсов для данного давления в синусе постоянна в пределах 2—3% вне зависимости от того, пропускается ли через синус нормальная артериальная кровь или же кровь от животного, которое дышало азотом. Такая индиферентность к химическому составу среды имеет конечно существенное значение для того, чтобы «механические» окончания давали правильные сигналы о механических напряжениях в тканях, но наряду с этим должен существовать другой вид окончаний, которые бы сигнализировали об изменениях химических условий. За последний год Бог и Стелла (Bogue a. Stella, 4) и Зоттерман (Zotterman, 1935) независимо друг от друга наблюдали такого рода «химические» окончания в каротидной ткани. Эти окончания происходят из мелких нервных волокон и реагируют не на механические изменения, а на изменения в содержании кислорода в крови. Еще не ясно, реагируют ли они на все те химические изменения, которые по Геймансу (Heymans) влияют на каротидный синус; но во всяком случае они представляют важную группу химических рецепторов.

Тот факт, что эти окончания происходят от мелких нервных волокон, проводящих относительно медленно, ставит некоторые интересные вопросы, относящиеся к болевым ощущениям. Хорошо известно, что импульсы, которые вызывают ощущение боли, в большинстве случаев проводятся мелкими мякотными волокнами. До последнего времени казалось вероятным, что некоторые из них могут проводиться также и безмякотными волокнами, но в настоящее время является очень сомнительным, чтобы безмякотные волокна могли вызывать какие-либо ощущения. Это следует из новейших работ Бишопа, Гейнбекера и О'Лери (Bishop, Heinbecker a. O'Leary, 3), которые нашли, что электрическое раздражение нервного ствола перестает давать рефлекторный эффект как только нарушена проводимость мякотных волокон сдавливанием нерва, хотя безмякотные волокна еще находятся в активном состоянии. Однако нервные волокна, обусловливающие болевые ощущения, хотя и принадлежат к мякотным, несомненно и мельче по диаметру и медленнее проводят, чем те, которые дают тактильные и прессорные ощущения. Поэтому сильное давление на кожу лягушки наряду с раздражением тактильных окончаний больших волокон вызывает разряд этих мелких и медленных импульсов. Развитие этих разрядов было недавно исследовано Хоггом (Hogg, 1935, 7), который нашел, что они являются ритмическими подобно разрядам в больших волокнах, но нарастают медленно до максимума и продолжают существовать некоторое время после прекращения стимула. Эта инерция и момент разряда указывают на то, что непосредственным стимулом здесь является не механическое растяжение, но нечто, освобождающееся в поврежденных клетках: в действительности похоже на то, что некоторые из болевых окончаний могут относиться к классу химических рецепторов или могут быть чувствительными как к химическим, так и к механическим изменениям. Очевидно дальнейшие исследования химических рецепторов могут дать важные результаты.

Различные типы механических рецепторов

Более детальное изучение различных органов чувств подчеркивает их общее происхождение. Различие, установленное несколько лет назад между медленно адаптирующимися и быстро адаптирующимися

органами, пока еще сохраняет свое значение, но часто невозможно сказать, может ли данный тип окончания быть отнесен к тому или иному разряду.

Например в новейшем исследовании чувствительных импульсов в одиночных волокнах вестибулярного нерва лягушки Росс (Ross) нашел, что органы, которые реагируют на опрокидывание животного, необычайно различны по скорости их адаптации; некоторые из них разряжаются только во время самого движения, другие продолжают разряжаться во все время, пока поддерживается новая поза, а большинство занимает промежуточное место между этими двумя крайностями. Вероятно эти различия в поведении обусловлены очень малыми различиями в строении окончаний; так, Талаат (Talaat, 9) нашел, что тактильные окончания лягушки после обработки растворами оксалатов утрачивают свою быструю адаптируемость. В конечном итоге эта обработка вызывает спонтанные разряды с постоянным ритмом, который существует в течение нескольких часов, но до того, как эта стадия достигнута, они реагируют подобно медленно адаптирующим прессорным рецепторам.

Что касается отдельных гистологических типов концевых органов, весьма интересное предположение было сделано Бронком относительно функции телец Паччини в мезентерии. Бронк и Гаммон (Bronk a. Gammon) нашли, что эти тельца раздражаются ритмическими изменениями давления в брюшной полости, обусловленными пульсацией больших кровеносных сосудов. Разряды импульсов в них происходят сериями, совпадающими во времени с каждым биением сердца. Частота разрядов вариирует в зависимости от степени растяжения чревных сосудов; похоже на то, что тельце Паччини действует вроде манометра, регистрируя количество крови в чревной области. Бронк предполагает, что они могут вызывать сосудосуживающие рефлексы и что подобные механизмы могут быть и в других частях сосудистой системы.

Периферическое распределение чувствительных нервных волокон

Хорошо известно, что чувствительные волокна могут разветвляться до того, как они достигают концевых органов, так что одно волокно может давать окончания, рассеянные по довольно большой зоне, и может передавать импульсы от различных точек этой зоны. Например кожное нервное волокно лягушки часто снабжает два участка — один на спине и другой на животе — вследствие разветвления его около дорзального ганглия (Adrian E. D., Cattell M. K. and Hoagland H., 1).

Отсюда следует, что центральная нервная система должна информироваться о месте локализации стимула импульсами, идущими не по отдельному чувствительному волокну, но по всем тем волокнам, у которых раздражаемая точка включена в рецептивное поле. Так, поступление импульсов по волокнам A, B, C и D должно показать, что раздражена точка X, а поступление их по волокнам B, C, D и E говорит о раздражении точки Y. Но хотя и раньше было известно, что должно существовать значительное перекрытие полей, снабжаемых различными волокнами, новейшие работы Мэтьюса и Баррона показали, что эти перекрытия гораздо больше по размерам, чем кто-либо предполагал. Они нашли, что многие из чувствительных нервных клеток посылают волокна к периферии по двум различным маршрутам. Один идет обычным путем от дорзального ганглия к смешанному нервному стволу, а другой может ответвляться от восходящих столбов в спинном мозгу, направляясь к периферии через дорзальные корешки гораздо более

высокого уровня. Таким образом один чувствительный нейрон может снабжать концевые органы таких далеко отстоящих друг от друга областей, как нога и спина. Обнаружение этого обходного пути от чувствительных нервных клеток к периферии на первый взгляд противоречит современному гистологическому учению. Но опыты с дегенерацией показали, что в дорзальных корешках есть много волокон, клетки которых находятся в далеко отстоящих спинальных ганглиях. Эти волокна идут прямо из спинного мозга к периферии, не образуя связи с клетками дорзального ганглия, через который они проходят. Пока еще достоверно неизвестно, снабжают ли волокна этого рода концевые органы того же типа, что и те, которые снабжаются другими ветвями той же нервной клетки, и решить это чрезвычайно трудно. В работе Мэтьюса и Баррона однако имеется другой момент, представляющий более фундаментальное значение, так как он предполагает наличие совершенно неожиданного типа взаимодействия между нейронами.

Перемежающиеся разряды (Matthews and Barron)

Коротко говоря, они нашли, что если в спинной мозг поступает по одному из чувствительных нервных волокон регулярная серия импульсов, то обнаруживаются перемежающиеся серии разрядов, восходящие по дорзальным столбам или нисходящие в виде антидромных разрядов по тому или иному из дорзальных корешков. Некоторое перемежающееся тормозящее влияние повидимому действует на чувствительные волокна при входе их в спинной мозг, препятствуя прохождению некоторых импульсов вверх к головному мозгу. Эфект зависит от степени активности серого вещества спинного мозга на уровне вхождения чувствительных волокон. Понижение активности посредством местного охлаждения спинного мозга или общего наркоза уничтожает интермитирующие влияния и позволяет каждому импульсу из серии пройти вверх к головному мозгу. Напротив, степень интермитирования восходящих разрядов усиливается при сенсорном раздражении, так как, чем больше степень актививности в спинном мозгу, тем труднее становится импульсам пройти вверх. Тормозящий фактор действует прерывисто, выключая одни группы импульсов и позволяя другим пройти с неизменной частотой. Повидимому он действует путем создания блока проведению в некоторой точке по пути восходящих импульсов. В настоящее время способ, которым вызывается этот блок, еще не выяснен, но Мэтьюс и Баррон предполагают, что он может быть результатом электротонического эфекта, проводимого по ветвям чувствительных волокон к серому веществу и обусловленного большими градиентами потенциала, сопровождающими активное состояние нервных клеток.

Каков бы ни был его механизм, очевидно, что это явление представляет необычный тип взаимодействия между нейронами, так как здесь эфект следует отнести не за счет какой-либо синаптической блокады, а за счет чего-то, что может действовать на самый аксон, блокируя проведение в данной точке. На основе изучения разрядов импульсов в различных путях спинного мозга Мэтьюс и Баррон полагают, что этот тип взаимодействия не ограничивается отдельными путями, но имеет место в любой части центральной нервной системы, аксоны которой посылают колатерали в серое вещество. Если это так, то мы должны пересмотреть наши теории торможения и тех путей, по которым одни нейроны могут влиять на другие; но уже установленных фактов достаточно для того, чтобы показать, что сенсорные импульсы, которые достигают головного мозга, неидентичны с сенсорными импульсами, поступающими в спинной мозг. Многие из последних подавля-

ются, так что повидимому существует своего рода фильтрующий механизм или автоматический контроль объема, смягчающий сильные колебания чувствительных импульсов, входящих в спинной мозг, и направляющий в результате отбора более адекватный поток их в головной мозг. Это одно само по себе является важнейшим результатом для физиологии ощущений.

Перевод А. Рябиновской

ЛИТЕРАТУРА

1. Adrian E. D., Cattell McK. and Hoagland H., 1931, J. Physiol. *72*, 377.—2. Barron D. H. and Matthews B. H. C. 1934, J. Physiol *83*, 5, 1935, Proceedings of Physiol.Soc. Febr. 164.—3. Bishop G. H., Heinbecker R. and O, Leary J. L. 1933, Amer. J. Physiol. *10*, 647.—4. Bogue J. V. and Stella G. 1935, J. Physiol. *83*, 459.—5. Bronk D. L. 1934, The Harvey Lectures 1933—1934, Williams and Wlkins Co Baltimore.—6. Garceau E. L. and Forbes A. 1934, Review of Scientific Instruments, *5*, 10.—7 Hogg B. M. 1935, J. Physiol. in press.—8. Matthews B., H. C. 1934, J. Physiol. *81* 28—9. Talaat M. 1933, J. Physiol. *79*, 560.

Специальный выпуск к XV Международному физиологическому конгрессу 9—17.VIII.1935

О КОЗИМАЗЕ И ФЛАВИН-ФЕРМЕНТЕ

Г. Эйлер и Э. Адлер (Стокгольм)

ВВЕДЕНИЕ

После того как Гарден и Ионг (Harden u. Joung, 1904—1906) открыли, что сбраживающее действие дрожжевого сока, полученного методом прессования по Бухнеру, может быть сильно повышено после прибавления кипяченого дрожжевого сока и далее, что сок, выпрессованный из дрожжей, инактивируется при диализе или ультрафильтрации, но вновь приобретает способность к брожению после прибавления диализата или ультрафильтрата, «кофермент алкогольного брожения» признан существенной частью системы брожения. Эйлеру и Мирбеку удалось затем сконцентрировать «козимазу» (как они назвали этот активатор брожения, полученный из дрожжей верхнего и нижнего брожения) и в основных чертах охарактеризовать положение козимазы в комплексе ферментов и активаторов дрожжевого брожения.

Особенно пригодным методом для отделения низкомолекулярного и ограниченно термостабильного кофермента от комплекса ферментов оказалось отмывание водой высушенных дрожжей нижнего брожения. Полученные таким образом клеточные остатки (апозимаза) неспособны сбраживать глюкозу, но вновь приобретают способность к брожению, если их дополнить фосфатом, магнием и козимазой; для уничтожения индукции[1] необходимо также прибавить гексозодифосфат.

ФУНКЦИЯ КОЗИМАЗЫ

Для исследования функции ферментов и активаторов, участвующих в процессе брожения, имеется два основных пути. 1. Подавление отдельных фаз реакции в полной системе, например посредством моноидуксусной кислоты или флуорида натрия, путь, который в последние годы привел к важным достижениям в познании материального хода алкогольного брожения и образования молочной кислоты в мышце. 2. Изолирование систем: фермент — кофермент, которые катализируют отдельные промежуточные реакции. Это направление работ, особенно в отношении изолирования ферментативных компонентов, находится еще в начале своего развития. Но от него можно ждать ценных данных по кинетике расщепления углеводов.

Если таким образом энзиматическая сторона проблемы еще сравнительно мало известна, то наши знания химической стороны распада углеводов позволяют сделать некоторые заключения о природе входящих в систему ферментов и об участвующих там активаторов. В

[1] Индукция—индукционный период—период разбраживания—начальный период брожения ферментных препаратов, характеризующийся отсутствием или сравнительно медленным образованием продуктов брожения (прим. пер.).

рамках настоящего изложения нас прежде всего интересуют окислительно-восстановительные процессы, играющие по схеме Эмбден-Мейергофа центральную роль в алкогольном брожении и мышечном гликолизе. Схемой алкогольного брожения формулируется дисмутация между диоксиацетонфосфорной кислотой и ацетальдегидом, которая приводит к образованию фосфоглицериновой кислоты и спирта. Согласно взглядам, разработанным Эмбденом и Мейергофом, а также Парнасом (Parnas), при мышечном гликолизе имеется два звена реакций, протекающих по типу реакции Канниццаро, именно — дисмутация между двумя частицами триозофосфата (получившегося из гексозодифосфата), при которой получаются глицеринофосфорная и фосфоглицериновая кислота, и дисмутация между пировиноградной кислотой (образовавшейся из фосфоглицериновой кислоты) и глицеринофосфорной кислотой, которая ведет к образованию триозофосфорной кислоты и молочной кислоты [1].

Таким образом в аппарате распада углеводов должны действовать ферменты, переносящие водород (редоксазы или мутазы). Имеется ряд веских указаний на то, что коферменты распада углеводов участвуют как раз при этих окислительно-восстановительных реакциях. По крайней мере для случая алкогольного брожения достоверно известно, что козимаза участвует в дисмутации между ацетальдегидом и триозофосфорной кислотой в качестве коредоксазы. О функции кофермента образования молочной кислоты — аденилпирофосфорной кислоты Ломана (Lohmann) — и возможном участии козимазы также в системе гликолиза, приводящего к молочной кислоте, речь будет ниже. Необходимость козимазы для энзиматического превращения ацетальдегида в дрожжах вытекает уже из исследований Эйлера и Мирбека (1). Эйлер и Бруниус (Brunius, 2) могли показать, что дисмутирующая функция альдегидразы печени, изучавшаяся уже Парнасом (3), также требует участия козимазы. Если в этих и других опытах однозначно показаны свойства козимазы, как коредоксазы, то все же следует указать на то, что еще не удалось наблюдать изолированного процесса смешанной дисмутации, формулированного в схеме брожения Мейергофа.

Представление о функции козимазы получает дальнейшее подтверждение в результатах опытов, проведенных по методу Тунберга (T. Thunberg) с метиленовой синью. Первые данные в этом направлении имеются еще в работах Эйлера и Нильсона (Nilsson, 4), из которых вытекает, что активатор, необходимый для обесцвечивания метиленовой сини отмытым препаратом сухих дрожжей в присутствии гексозодифосфата как донатора водорода, идентичен с козимазой.

В дальнейшем оказалось, что козимаза активирует не только те окислительно-восстановительные реакции, которые происходят в процессе брожения: она является также необходимым активатором при многочисленных реакциях ферментативного дегидрирования. Тем самым первоначальное значение козимазы как кофермента алкогольного брожения расширяется до более общего значения кофермента многих дегидраз. Эйлер и Нильсон (4) нашли, что дегидрирование гексозодифосфата экстрактом из растительных семян (Corhorus capsicularis), подробно изученное Тунбергом, активируется козимазой. К. Хольмберг (C. Holmberg, 5) в Институте Тунберга показал, что козимаза участвует в энзиматическом дегидрировании яблочной и молочной кислот посредством мышечного экстракта. В моем институте

[1] О схеме Эмбден Мейергофа на русском языке см. напр. Успехи современной биологии, т. III, в. 3 (1934) (прим. пер.).

Б. Андерсон (B. Andersson, 6) мог показать, что с присутствием козимазы также связано дегидрирование ряда других донаторов, как лимонной кислоты, глютаминовой кислоты, муравьиной кислоты и этилового спирта. Это относится как к ферменту из растительных семян, так и к ферменту из дрожжей. По исследованиям Сцент-Джорджи (Szent Györgyi) и Банга (Banga) для дегидразы молочной кислоты из сердечной мышцы также требуется кофермент, идентичность которого с козимазой уже этими авторами признавалась вероятной. Б. Андерсон (6) доказал правильность этого допущения. Открытая Гаррисоном (Harrison, 7) глюкозодегидраза печени, кофермент которой был найден Манном (P. Mann, 8), по Андерсону также активируется козимазой. Наконец козимаза по Юдкину (Judkin, 9) участвует в дегидрировании глюкозы посредством глюкозодегидразы из Bacterium coli.

Итак, эти многочисленные данные устанавливают тот факт, что козимаза функционирует не только как коредоксаза определенного промежуточного процесса алкогольного брожения, но и в более общем смысле — как кодегидраза. Таким образом козимаза оказалась тесно связанной с явлениями ферментативного активирования водорода биологических субстратов и с клеточным дыханием. Косвенным образом козимаза может участвовать также в других частях окислительно-восстановительного обмена. Интересно было бы установить, каким образом окислительные ферменты, описанные А. Бахом, участвуют в общем процессе распада углеводов.

МЕСТОНАХОЖДЕНИЕ, ИЗОЛИРОВАНИЕ И СВОЙСТВА КОЗИМАЗЫ

Прежде чем излагать современное развитие вопроса о козимазе, надо кратко упомянуть о работах Стокгольмского института, касающихся местонахождения, изолирования и свойств козимазы.

Активность козимазы измеряется ее способностью активировать брожение. Образование углекислоты определяется лучше всего в микроаппарате для брожения, описанном Мирбеком и Эйлером (10). Измеряют образование углекислоты определенным количеством свободных от козимазы (акозимаза Нейберга) дрожжей после прибавления известного количества препарата козимазы в растворе глюкозы, содержащем фосфат. Так как при соблюдении указанных условий скорость брожения до известного предела пропорциональна количеству козимазы, последнюю можно этим способом непосредственно измерить.

В качестве единицы козимазы (Со) Мирбек и Эйлер устанавливают такое ее количество, которое при этих условиях дает скорость брожения в 1 см³ в час. Степень чистоты препарата козимазы определяется следующим выражением:

$$\text{АСо} = \frac{\text{количество единиц козимазы}}{\text{сухой вес в граммах}}$$

Местонахождение. Как впервые показал Мейергоф (11), наряду с дрожжами органы животных тоже содержат козимазу. По измерениям Эйлера и Рунегельма (Runehjelm, 12), а также Сима (Sym) и Нильсона (13) на первом месте стоят поперечнополосатые мышцы, корковое вещество почки, сердечная мышца и печень. В крови, которая содержит 5—6 Со на 1 см³ центрифугата эритроцитов, козимаза заключена в кровяных тельцах. Не лишено интереса, что печень, сердце и почка, которые на грамм свежего веса содержат 3.2, 4.8 и 5.2 единиц козимазы, являются органами не только наиболее богатыми козимазой, но и наиболее богатыми флавином. Этот параллелизм однако

является неполным, так как богатая козимазой мускулатура содержит лишь немного флавина. К числу органов, богатых козимазой, относится и сетчатка, которая, как известно, имеет особенно сильный гликолитический и дыхательный обмен.

В растительном материале, с одной стороны, находят части, бедные козимазой, как например зеленые листья, с другой стороны, некоторые семена, например горох, отличаются значительным содержанием козимазы.

О ч и с т к а. Очистки козимазы можно здесь коснуться только вкратце. В экстракте из прессованных дрожжей, приготовленном при 80°, примеси осаждаются посредством уксуснокислого свинца. Козимаза фильтрата осаждается азотнокислой ртутью при нейтральной реакции. После разложения ртутного осадка посредством H_2S козимаза осаждается фосфорно-вольфрамовой кислотой и осадок разлагается по ван Слайку (van Slyke). Путем фракционного осаждения уксуснокислым свинцом и азотнокислым серебром при различных pH получаются наконец растворы козимазы, примерно в 500 раз более активные, чем исходный материал. Степень чистоты таких растворов ACo составляет примерно 100 000, тогда как взятые дрожжи имеют ACo = 200.

Х и м и ч е с к и е с в о й с т в а. О химических свойствах козимазы, которые изучались Эйлером и Мирбеком (14), а также Мирбеком, резюмируя, можно сказать следующее.

Молекулярный вес козимазы на основании измерения дифузии [метод Эйлера (15) и Эхольма (Oholm, 16)] составляет около 500; получить более точные данные пока еще невозможно по разным методическим причинам.

После энергичного гидролиза из препаратов можно выделить аденин, причем в таком количестве, которое позволяет заключить, что аденин — это единственное основание, содержащееся в козимазе. Так как далее обработкой нитритом можно изолировать инозиновую кислоту, то козимазу следует рассматривать как дериват аденинуклеотида (аденозинфосфорной кислоты), в основе которого лежит мускульноаденилова кислота. Новые работы Мирбека (14) показали, что в козимазе аденозинфосфорная кислота связана с остатком «R», который составляет характерную группу молекулы козимазы. Новейшие опыты Мирбека (17) указывают на то, что остаток «R» содержит сильно редуцирующую группу. Если например рассчитать восстановительное действие козимазы по гипоиодиту (согласно Вильштеттеру и Шуделю, Willstätter u. Schudel), то получается кажущееся содержание глюкозы в 80—100%; напротив, при определении по Хагедорн-Иенсену (Hagedorn-Jensen) получается только 20% «глюкозы». Так как при нагревании растворов козимазы редуцирующее действие уменьшается вполне параллельно со способностью активировать брожение, то Мирбек считает твердо установленным, что функция козимазы связана именно с сильно редуцирующей лабильной группой.

Козимаза является одноосновной кислотой; это значит, что из трех OH-групп фосфорной кислоты две связаны: одна эстерифицирована рибозой нуклеотида, другая осуществляет связь с группой «R». Путем построения кривых электротитрования Мирбек нашел, что после осторожного гидролиза (при котором все же происходит повреждение функции козимазы) козимаза потребляет два эквивалента щелочи. Но пока еще нельзя с уверенностью сказать, освобождается ли при этом вторая OH-группа фосфорной кислоты или карбоксильная группа.

Выяснение природы активной группы козимазы без сомнения очень важно. В этом направлении в нашем институте ведется работа Альберсом и Шленком (Albers u. Schlenk), которые занимаются вопросом,

имеет ли сера, найденная в препаратах козимазы, какое-нибудь отношение к активности препаратов.

Стабильность. Стабильность козимазы к нагреванию при различной кислотности настолько характерна, что ею можно пользоваться для идентифицирования препаратов, действующих на брожение и полученных из любого материала. Так, Эйлер и Гюнтер (G. Günter, 18) недавно нашли, что препарат козимазы, полученный из мышц быка при нагревании в течение 1 часа до 85°, при различных pH дает кривую стабильности, хорошо совпадающую с таковой козимазы из дрожжей. Кривая стабильности препарата козимазы из гороха дала известные отклонения. Хотя здесь возможно влияние загрязнений, не исключается и возможность того, что к козимазе различного происхождения присоединены различные вещества.

Относительно изменения количества козимазы в растущих тканях растений имеются опыты ван Герка (van Herk, 19) из Стокгольмского института. Эти опыты показали, что в течение первых четырех дней прорастания гороха количество козимазы остается постоянным, затем быстро падает и через 7 дней составляет только $\frac{1}{5}$—$\frac{1}{6}$ часть первоначальной величины. При дальнейшем развитии количество козимазы остается приблизительно постоянным.

Замечательно, что концентрация флавина, которая измерялась одновременно с этим, изменяется в обратном направлении. Количество флавина возрастает в течение 20 дней прорастания до 5-кратного размера по сравнению с первоначальным.

Эйлер и Гюнтер (18) занимались также вопросом, можно ли прижизненно изменить концентрацию козимазы в мышце животного (крысы). Ввиду существования связи между активаторами типа козимазы и креатинфосфорной кислотой (фосфагеном) было исследовано, влияет ли дача креатина на содержание козимазы в мышцах подопытного животного. Эти опыты до сих пор не дали положительных результатов. Под влиянием А-авитаминоза и А-гипервитаминоза также не получается аномальных значений Со в мышце.

Принадлежность козимазы к группе аденинниклеотидов заставляет вспомнить о физиологическом действии ряда соединений аденина. В веществе, содержащемся в сердечной мышце и сильно влияющем на деятельность сердца, Друри (Drury) и Сцент-Джорджи (20) удалось распознать адениловую кислоту, а Ципфу (K. Zipf, 21) — идентифицировать «Frühgift» Фрейнда (Freund, 22) также с адениловой кислотой. Аденозин — лишенное фосфора, основное вещество адениловой кислоты — тоже влияет на сердце и на кровяное давление. В нашем институте Свен Гард (Sven Gard, 23) нашел, что козимаза (как активная, так и инактивированная) понижает кровяное давление и учащает сокращения переживающего сердца. По исследованиям школы Эмбдена (24) действие адениловой кислоты и аденозина на сердце связано с дезаминированием этих веществ, возбуждающее же действие на матку морской свинки зависит от группы фосфорной кислоты.

Аденилполифосфорная кислота, предполагавшаяся Ломаном и Эмбденом в сердечной мышце, недавно получена Остерном (25) в чистом виде и определена как диаденозинпентафосфорная кислота; эта последняя тоже действует на сердце лягушки.

ФЛАВИН И КОЗИМАЗА В ДЕГИДРИРУЮЩИХ СИСТЕМАХ

В вводной части, говоря о функциях козимазы, мы упомянули о тех экспериментальных основаниях, из которых выводится функция козимазы как кодегидразы. На этой стадии исследования козимазы изуче-

ние ферментативных окислительных процессов получило могучий импульс благодаря открытию Варбурга и Христиан (O. Warburg u. W. Christian, 26): в дрожжах и бактериях молочнокислого брожения (B. Delbrückii) встречается свободный от тяжелых металлов «желтый фермент», который в силу своих свойств обратимой краски способен переносить водород. «Желтый фермент» (флавин-фермент) в очищенном виде был получен из Лебедевского сока и его действие изучено на окислении гексозомонофосфорной кислоты.

Для осуществления окисления при этом требуется, во-первых, присутствие второй системы, которую Варбург и Христиан получили из дрожжей и эритроцитов крысы и назвали промежуточным ферментом («Zwischenferment»), во-вторых, участие особого кофермента из эритроцитов лошади. Механизм действия флавин-фермента в этой системе совершенно ясен в силу химической природы его окрашенной группы: водород субстрата, активированный действием промежуточного фермента и кофермента, воспринимается флавин-ферментом; последний при этом переходит в лейкофлавин-фермент. Лейкофлавин-фермент аутоксидабилен и вновь окисляется кислородом воздуха, причем образуется главным образом H_2O_2. В системе Варбурга и Христиана кислород может быть заменен метиленовой синью.

Мы не будем здесь разбирать интересных работ Теорелля (H. Theorell) из Института Варбурга о приготовлении чистого флавин-фермента и его активной группы, которая оказалась соединением флавина с фосфорной кислотой. Не будем также рассматривать работ Эллингера и Кошара (Ellinger u. Koschara), Куна (R. Kuhn), Джорджи (P. Gyorgy), Вагнер-Яурегга (Wagner-Jauregg) и наконец Каррера (P. Karrer) о химическом строении флавина и его идентичности с витамином B_2. Учитывая физиологическую функцию флавина, следует однако упомянуть, что по опытам Эйлера и Адлера (Adler, 27) флавин встречается почти во всех животных и растительных клетках и что в тканях он преимущественно находится не в свободном, дифузибельном состоянии, а в связи с высокомолекулярными веществами. Хотя высокомолекулярные комплексы флавина в разных материалах еще не выделялись и непосредственно не сравнивались, все же можно с большой вероятностью принять, что комплекс флавина вообще функционирует в клеточном обмене как переносчик кислорода или водорода.

Упомянем здесь мимоходом, что в сетчатке некоторых рыб флавин был найден в чрезвычайно большом количестве (28). Здесь в отличие от других органов он находится в свободном состоянии.

Общий рабочий принцип — выводить заключения о характере действия ферментативных систем в процессах обмена веществ на основании изучения по возможности хорошо определенных частных реакций — заставил нас вновь исследовать отдельные процессы ферментативного дегидрирования с точки зрения совместного действия ферментов и активаторов.

СИСТЕМЫ АЛКОГОЛЬДЕГИДРАЗЫ И ГЕКСОЗОМОНОФОСФАТДЕГИДРАЗЫ ИЗ ДРОЖЖЕЙ (29)

Бателли (Batelli) и Л. Штерн уже подробно изучали алкогольоксидазу и ее функции в животных тканях, в особенности в печени (30).

Недавно Мюллером (D. Müller, 32) было описано выделение алкогольдегидразы из дрожжевых клеток, а из опытов Андерсона стало известно об участии козимазы в дегидрировании алкоголя. Для того чтобы иметь возможность изучать влияние флавин-фермента на реакции дегидрирования, прежде всего следовало получить препарат по

возможности бедный флавин-ферментом, который обильно содержится в дрожжах. Такой препарат получается, если мацерационный сок из сухих дрожжей нижнего брожения при 0° осадить половинным объемом ацетона или алкоголя; преобладающая часть флавин-фермента при этом остается в растворе. Если диализировать растворенную после осаждения дегидразу, то можно отделить осажденную вместе с дегидразой козимазу. Таким образом получается возможность раздельно наблюдать действие флавин-фермента и козимазы на реакцию дегидрирования.

Из следующего опыта, приведенного в качестве примера, с несомненностью следует, что для осуществления дегидрирования алкоголя необходимо совместное действие трех компонентов: раствора дрожжевого экстракта, флавин-фермента и козимазы. Мерилом скорости реакции служит обесцвечивание метиленовой сини, функционирующей в качестве акцептора водорода (метод Тунберга).

Таблица 1. Раствор дегидразы: 0,2 г ацетонового осадка мацерационного сока растворено в 10 см³ воды, диализировано. Флавин-фермент по Варбургу и Христиан: 1 см³ раствора содержит 4 γ связанного флавина. Козимаза: АСо — 80 000. 110 Со на 1 см³ 10% алкоголь. m/15-фосфатный буфер pH—7,6. Метиленовая синь: 1 : 5000

№	Алкоголь в см³	Дегидраза в см³	Флавин-фермент в см³	Козимаза в см³	Буфер в см³	Метил. синь в см³	Время обесцвечивания
1	—	0,25	0,25	0,15	0,60	0,5	3 часа
2	0,25	—	0,25	0,15	0,60	0,5	3 часа
3	0,25	0,25	—	0,15	0,60	0,5	3 часа
4	0,25	0,25	0,25	—	0,50	0,5	3 часа
5	0,25	0,25	0,25	0,15	0,35	0,5	9 минут

Действующий компонент «раствора дегидразы» термолабилен и не диализирует. Мы принимаем, что этот компонент является собственно дегидразой, активирующей водород, тогда как флавин-фермент в качестве обратимого окислительно-восстановительного энзима осуществляет транспорт водорода субстрата к акцептору. Относительно козимазы на основании описанного опыта можно только сказать, что она необходима для этой системы; о способе ее воздействия будет сообщено ниже.

Кислород как акцептор. Часто дискутировался вопрос, способна ли алкогольдегидраза непосредственно реагировать с кислородом. На этот вопрос для алкогольдегидразы дрожжей надо ответить отрицательно, потому что, как мы убедились, в этом случае подобно реакции с метиленовой синью требуется включение флавин-фермента в качестве переносчика. Таким образом получается дыхание, нечувствительное к KCN, которое можно рассматривать как модель нечувствительного к KCN поглощения кислорода в Лебедевском соке.

Система дегидразы гексозомонофосфата обладает таким же аппаратом ферментов-коферментов, как алкогольдегидраза. По нашим данным собственно дегидраза (неокрашенная) безусловно отличается от алкогольдегидразы, но, как и эта последняя, она должна быть дополнена флавин-ферментом и козимазой. В системе, изученной Варбургом и Христиан, употреблялся кофермент из кровяных телец лошади, который авторы назвали коферментом дыхания («Atmungscoferment»). Тот интересный факт, что в системе дегидразы гексозомонофосфата кофермент Варбурга действует так же, как ко-

зимаза, заставил нас в специальном исследовании непосредственно сравнить оба кофермента (см. ниже).

СИСТЕМА ГЛЮКОЗОДЕГИДРАЗЫ (33)

Исследование дегидрирования свободной глюкозы наряду с дегидрированием фосфорилированного углевода представляет интерес, так как по работам Мюллера (D. Müller, 34) у Aspergillus niger найдено непосредственное окисление глюкозы в глюконовую кислоту, а Гаррисон обнаружил в печени фермент, осуществляющий ту же реакцию. Как уже упомянуто, для действия глюкозодегидразы Гаррисона необходимо присутствие кофермента, который также находится в печени. Этот кофермент по крайней мере отчасти состоит из козимазы (Андерсон).

Мы могли показать, что система глюкозодегидразы также содержит флавин-фермент в качестве своей необходимой составной части. Это относится как к анаэробной, так и к аэробной реакции.

Стали известны и другие процессы дегидрирования, которые протекают по тому же принципу, как три только что описанные. Так, Вагнер-Яурегг, Рауер и Меллер (Wagner-Jauregg, Rauer u. Möller, 35) нашли, что анаэробное дегидрирование яблочной, а также гексозодифосфорной кислот осуществляется флавин-ферментом, если одновременно присутствуют промежуточный фермент (Zwischenferment) из мышцы лягушки и кофермент Варбурга.

Таким образом совместное действие дегидразы, кофермента и флавин-фермента несомненно является общим принципом энзиматического дегидрирования; однако безусловно существуют и такие явления дегидрирования, в которых флавин-фермент не участвует.

Так, Грин и Диксон (Green u. Dixon, 40) нашли, что их препарат ксантиноксидазы из молока свободен от флавина. Гану (A. Hahn, 41) не удалось активировать флавин-ферментом анаэробного действия дегидразы молочной кислоты из дрожжей. Участвует ли в таких случаях какой-нибудь неизвестный окислительно-восстановительный катализатор или здесь происходит непосредственная реакция активированного водорода с акцептором (в виландовском смысле), остается пока нерешенным.

Еще не исследовано, участвует ли флавин-фермент в действии препаратов растительной оксидоредуказы и альдегидмутазы. По отношению к подобным системам этот вопрос особенно интересен, так как не исключено, что в зависимости от водородного акцептора дегидраза может работать то с флавин-ферментом то без него, другими словами, чистая дисмутация между двумя молекулами альдегида может быть протекает без флавин-фермента, но аэробное дегидрирование или дегидрирование метиленовой сини или нитратом (А. Бах, 38) может быть связано с присутствием переносчика. В пользу такой возможности говорят также новые исследования Рейхеля (Reichel, 39) о дисмутирующих и дегидрирующих свойствах фермента молока.

ТОЧКА ВОЗДЕЙСТВИЯ КОЗИМАЗЫ В СИСТЕМАХ ДЕГИДРАЗЫ

Когда мы поставили вопрос, воздействует ли козимаза на собственно дегидразу или на флавин-фермент, были некоторые указания на вторую возможность: козимаза оказывалась необходимой составной частью тех систем дегидраз, которые содержат флавин-фермент; с другой стороны, те системы, о которых было известно, что они не содержат флавин-фермента, не нуждаются также в козимазе. Так, Андерсон (42)

мог доказать независимость Шардингеровского фермента (ксантиноксидазы) от козимазы. Адлер и Михаелис (Michaelis, 43) нашли, что козимаза и флавин-фермент одинаково мало действуют на дегидразу молочной кислоты из дрожжей. Так же вероятно обстоит дело и с сукциндегидразой мышц.

Однако экспериментальное исследование (44) вопроса о способе воздействия козимазы вскрыло, что *козимаза функционально связана с дегидразой*; нельзя больше принимать, что местом приложения ее воздействия является флавин-фермент.

Исходной точкой для этого экспериментального решения послужило наблюдение (45), что система: алькоголь — дегидраза — флавин-фермент — козимаза — метиленовая синь (в вакууме) при облучении видимым светом испытывает сильное активирование. Подробное исследование этого эфекта выяснило, что, во-первых, активирование зависит только от красного света, и что, во-вторых, в отсутствии флавин-фермента на свету реакция происходит с той же скоростью, как нормальная (в темноте) в присутствии флавин-фермента. В основе действия света должно лежать активирование метиленовой сини, единственного компонента системы, абсорбирующего в красной части спектра. Активированная метиленовая синь должна быть способна непосредственно (без участия флавин-фермента) воспринимать водород субстрата. Но из того факта, что и в этой системе, свободной от флавин-фермента, козимаза является необходимым активатором дегидразы, можно сделать заключение, что козимаза действует на самую дегидразу. Те же соотношения обнаружились и для системы, дегидрирующей эфир Робисона.

СРАВНЕНИЕ ДЕЙСТВИЙ КОЗИМАЗЫ И КОФЕРМЕНТА ВАРБУРГА (46)

В пользу участия козимазы в процессах дегидрирования имеется большое количество доказательств, но в целом ряде систем кофермент Варбурга и Христиан очевидно может выполнять ту же самую функцию, что и козимаза. Об идентичности обоих коферментов нельзя думать, так как по Варбургу и Христиан (47) кофермент крови неспособен пустить в ход алкогольное брожение диализированного Лебедевского сока.

Сравнивая активацию брожения, с одной стороны, и дегидрирования — с другой, препаратами козимазы разной степени чистоты и разного происхождения, мы убедились в том, что оба действия препаратов изменяются параллельно и что следовательно активация дегидрирования обусловлена самой козимазой, а не специальной кодегидразой, содержащейся в качестве примеси.

Когда же мы непосредственно сравнили действие кофермента Варбурга с действием козимазы дрожжей, то столкнулись с замечательным фактом: для дегидразы гексозомонофосфата действительны оба кофермента, тогда как алкогольдегидраза дрожжей активируется только козимазой и не активируется коферментом Варбурга.

В системе глюкозодегидразы козимаза и кофермент Варбурга также способны замещать друг друга. То же самое вероятно относится и к алкогольдегидразе, содержащейся в печени.

ОБ ОТНОШЕНИИ МЕЖДУ ДЕГИДРАЗОЙ И КОДЕГИДРАЗОЙ

В последнее время Эйлер (48) развил общие представления о значении связи биологически активных веществ (витаминов, гормонов, коферментов) с высокомолекулярными «носителями» (Träger). Сходные

представления вскоре были выдвинуты Вильштеттером (49), а затем — Краутом (H. Kraut, 50) (для специального случая эстераз).

Нам кажется, что представление о связи между дегидразой как высокомолекулярной лигаторной группой и кодегидразой как катептической (активной) группой является рабочей гипотезой с богатыми перспективами.

Опыты, установившие в одних случаях возможность замещения, в других — специфичность коферментов, с этой точки зрения могут быть объяснены следующим образом.

1. Один и тот же кофермент в качестве активной группы может соединяться с двумя различными лигаторными группами (носителями, которые до сих пор обозначались как «дегидразы»), причем образуются два деятельных фермента: $D^I - Co^I$, $D^{II} - C^I$, где—D^I обозначает например «дегидразу гексозомонофосфата», D^{II} —«алкогольдегидразу» из дрожжей, Co^I — козимазу.

2. Одна и та же лигаторная группа может связать различные коферменты в качестве катептических групп с образованием одинаково действующих молекул фермента, например $D^I - Co^I$, $D^I - Co^{II}$, причем D^I означает например «дегидразу гексозомонофосфата» из дрожжей, Co^I — козимазу и Co^{II} — кофермент Варбурга.

3. Дегидраза — носитель D^{II} («алкоголь дегидраза») имеет избирательную способность: только соединение с козимазой $D^{II} - Co^I$ является активной ферментной молекулой, тогда как соединение с коферментом Варбурга $D^{II} - Co^{II}$ или не образуется или дает неактивную молекулу.

Образование соединений между дегидразой-носителем и коферментом окончательно еще не доказано. Опыты Теореля (Theorell, 51) не дают возможности заключить о существовании подобных соединений, хотя, как подчеркивает и сам автор, они не могут быть использованы в качестве доказательства против образования таких соединений в малых концентрациях. Всегда следует считаться с равновесием:

$$[D - Co] \rightleftharpoons [D] + [Co].$$

Если удалять свободный кофермент (путем катафореза или диализа), то равновесие нарушается и комплекс постепенно расщепляется. В нескольких ориентировочных опытах (52) над скоростью дифузии козимазы из очищенных аутолизатов дрожжей мы как будто получили указание на существование козимазы, связанной с высокомолекулярным веществом, но в этом направлении еще требуются дальнейшие опыты.

Относительно механизма действия козимазы как активной группы молекулы дегидразы мы выдвигаем дальнейшую рабочую гипотезу о том, что козимаза или вообще кодегидразы должны рассматриваться как обратимые окислительно-восстановительные вещества.

Если это представление правильно, то недеятельность аденилпирофосфорной кислоты в исследованных системах дегидраз должна объясняться тем, что аденилпирофосфорная кислота не обладает окислительно-восстановительным характером.

По новым исследованиям Ломана (53) и Парнаса (54) аденилпирофосфорная кислота функционирует при мышечном гликолизе в качестве катализатора, переносящего фосфат. Вопрос об участии козимазы или другого «окислительно-восстановительного кофермента» при мышечном гликолизе нуждается в дальнейшем исследовании.

ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ И ДЕГИДРИРОВАНИЕ ГЕКСОЗ

Среди промежуточных реакций гликолитического распада углеводов наименее выяснены реакции первого воздействия (des ersten An-

griffs) на гексозу (еще не фосфорилированную). Благодаря прежним работам нашего института стало вероятным, что козимаза участвует и в этих первых ступенях брожения, а именно при образовании гексозодифосфата из монофосфорного эфира. В последнее время Шеффнер и Бауэр (55) пытались разложить ферментный комплекс, необходимый для фосфорилирования глюкозы, и воссоздать этот процесс из отдельных его компонентов. Здесь мы кратко сообщим о результатах одного, проводящегося сейчас исследования.

Если в системе дегидразы гексозомонофосфата (из дрожжей) заменить гексозомонофосфорную кислоту (эфир Робисона) глюкозой или фруктозой, то окисления не происходит. Однако система получает способность окислять гексозы, если ее дополнить аденилпирофосфорной кислотой. Для осуществления реакции необходимо присутствие всех компонентов системы дегидразы (следовательно и козимазы). Если проследить изменения концентрации непосредственно определяемого и «легко отщепляющегося» фосфора (фракции пирофосфата), то оказывается, что значительная часть легко отщепляющегося фосфата исчезает, причем только небольшая часть последнего появляется в виде неорганического фосфата, преобладающая же часть переходит в прочное органическое соединение. Очевидно аденилпирофосфат перенес свой легко отщепляющийся фосфат на гексозу.

Ресинтеза образовавшейся таким образом аденциловой кислоты (в аденилпирофосфат) в этой ферментной системе не происходит, не происходит его также и в присутствии креатинфосфорной кислоты. Продолжая эти опыты на сравнительно точно определенных системах, мы надеемся получить представление о связи между фосфорилированием и окислительно-восстановительными реакциями при аэробном и анаэробном распаде углеводов.

Перевод В. Белицера

ЛИТЕРАТУРА

1. Euler u. Myrbäck, Z. physiol. Chem., *165*, 28, 1927. — 2. Euler u. Brunius, Z. physiol. Chem., *175*, 250, 1928. — 3. Parnas, Biochem. Z., *28*, 274, 1910. — 4. Euler u. Nilsson, Z. physiol. Chem., *162*, 62, 264, 1926; *194*, 260, 1931.—5. Holmberg C., K. Physiol. Sällsk. i Lund förh., *2*, 7, 1932; Scand. Arch. Physiol., *68*, 1. 1934. — 6. Andersson B., Z. physiol. Chem., *217*, 186, 1933; *225*, 57, 1934.—7. Harrison, Biochem. Jl., *26*, 785, 1932. — 8. Mann P., Biochem. Jl., *25*, 1016, 1931. — 9. Yudkin, Biochem. Jl., *28*, 1463, 1931. — 10. Myrbäck u. Euler, Oppenheimer—Pincussen Methodik d. Fermente. *3*, 1927. — 11. Meyerhof O., Z. physiol. Chem., *102*, 1, 1918. — 12. Euler u. Runehjelm, Z. physiol. Chem., *165*, 306, 1927. — 13. Sym u. Nilsson, Z. physiol. Chem. *190*, 228, 1930. — 14. Myrbäck K., Ergebn. d. Enzymforsch., *2*, 139, 1933. — 15. Euler, Wied. Ann., *63*, 273, 1897. — 16. Öholm, Z. physikal. Chem., *50*, 309, 1904. — 17. Myrbäck K., Z. physiol. Chem., *225*, 199, 1934; Sv. Kem. Tidskr., *46*, 211, 1934; Z. physiol. Chem. (в печати). — 18. Euler H. v. u. Günther G., Svensk. Vet. Akad. Arkiv för Kemi, *11*, B. 50, 1935. — 19. Herk van, Svensk. Vet. Akad. Arkiv f. Kemi, *11*, A 22, 1935. — 20. Drury u. Szent Györgyi, J. of Physiol., *68*, 213, 1929. — 21. Zipf u. Wagenfeld, Schmiedeberg's Arch., *150*, 70, 1930. — 22. Freund, Arch. exp. Path., *86*, 266, 1920; *91*, 272, 1930.—23. Sven Gard, Z. physiol. Chem., *196*, 65, 1931. — 24. Embden, Schmiedeberg's Arch., *167*, 50, 1932. — 25. Ostern P., Biochem. Z., *270*, 1, 1934. — 26. Warburg O. u. Christian W., Biochem. Z., *254*, 438, 1932; *266*, 377, 1933.—27. Euler u. Adler, Z. physiol. Chem., *226*, 87, 1934.—28. Euler H. v. u. Adler E., Z. physiol. Chem., *228*, 1, 1934. — 29. Euler H. v. Hellström H. u. Adler E., Z. vgl. Physiol., *21*, 739, 1935. — 30. Batelli u. Stern, Biochem Z., *34*, 263, 1911. — 31. Euler H. v. u. Adler E., Z. physiol. Chem., *226*, 195, 1934. — 32. Möller D., Biochem. Z., *262*, 239, 1933; *268*, 152, 1934.— 33. Adler E. u. Euler H. v., Z

physiol. Chem., *232*, 6, 1935. — 34. Müller D., Biochem. Z., *199*, 136, 1928; *205*, 111, 1927.—35. Wagner—Jauregg, Rauen u. Möller, Z. physiol. Chem., *228*, 273, 1934; *231*, 60, 1935.—36. Bernheim, Biochem. Jl., *22*, 344. 1928.—37. Michlin D. u. Severin S., Biochem. Z., *237*, 340, 1931.—38. Bach A., Biochem. Z., *52*, 412, 1923. — 39. Reichel, Naturwiss., *23*, 260, 1935.—40. Green u. Dixon, Biochem. Jl., *28*, 237, 1934. — 41. Hahn A., Z. Biol., *96*, 253, 1935. — 42. Anderson B., Svensk. Vet. Akad. Arkiv f. Kemi, *11*, A, 17, 1934. — 43. Adler u. Michaelis (не опубликовано). — 44. Euler H. v. u. Adler E., Z. physiol. Chem., *232*, 10, 1935. — 45. Euler H. v. u. Klussmann E., Naturwiss., *22*, 777, 1934. — 46. Euler H. v., Adler E., Schenk F. u. Günther G, Z. physiol. Chem. (в печати). — 47. Warburg u. Christian, Biochem. Z., *274*, 112, 1934. — 48. Euler H. v., Svensk. Vet. Akad. Arkiv f. Kemi, *11*, A, 12, 1934; Nordisk. Med. Tidskr., *8*, 1696, 1934. — 49. Willstätter R. Z. physiol Chem., *225*, 103, 1934.—50. Kraut H., Biochem. Z., *275*, 114, 1935. — 51. Theorell H., Biochem. Z., *275*, 30, 1935. — 52. Euler u. Adler, Svensk. Vet. Akad. Arkiv f. Kemi (в печати). — 53. Lohmann K., Biochem Z., *271*, 64, 1934. — 54. Parnas Ostern u. Mann, Biochem. Z., *275*, 74, 1935. — 55. Schäffner u. Bauer, Naturwiss., *22*, 464, 1934; Z. physiol. Chem., *232*.

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Д. Аккерман (Вюрцбург, Германия). Азотсодержащие конечные продукты обмена низших животных 5

Д. Е. Альперн (Харьков). О невро-гуморальных соотношениях в трофических процессах 11

П. Анохин (Москва). Единство центра и периферии в нервной деятельности . 21

Д. Баркрофт (Кэмбридж, Англия). Некоторые изменения, происходящие при рождении 29

И. С. Беритов (Тифлис). Исследование индивидуального поведения собаки . 43

Е. Т. Брюкке (Инсбрук, Австрия). К вопросу об изменяемости возбудимости и возбуждения нервных волокон 53

К. М. Быков (Ленинград). Некоторые результаты исследования физиологии пищеварения у человека 61

В. М. Василевский и Э. М. Каган (Харьков). Влияние гипно-суггестивных воздействий на функции организма в работе и в реституции 79

Н. В. Веселкин (Ленинград). О роли неорганического фосфора в углеводном обмене в мышцах 93

М. И. Виноградов (Ленинград). Режим труда как физиологическая проблема 99

Ю. М. Гефтер (Ленинград). Школа В. С. Гулевича 109

А. В. Гилл (Лондон, Англия). Два фактора времени в электрическом раздражении нерва. (С приложением статьи Д. И. Соландта) 115

А. Г. Иванов-Смоленский (Москва). Экспериментальное исследование высшей нервной деятельности ребенка 133

Г. Иордан (Утрехт, Голландия). Сравнительная физиология мышц, нервов и центров. Принцип координации 141

И. Л. Кан (Москва). Научное наследство А. Ф. Самойлова и его разработка . 159

К. Х. Кекчеев (Москва). О роли проприорецепции в трудовом процессе . . . 167

И. Б. Коллип (Монреаль, Канада). Исследования по физиологии передней доли гипофиза гормонально-антигормонального механизма эстрогенных веществ, плацентарных гормонов и эндокринных взаимоотношений 173

Х. С. Коштоянц (Москва). Пути исследования эволюции функций 185

Е. М. Крепс (Москва). Новые данные по сравнительной физиологии мышечного сокращения 211

Л. Лапик (Париж, Франция). Эволюция современных учений о нервной системе 227

Д. Нидхэм (Кэмбридж, Англия). Гроблемы химической эмбриологии 241

Л. А. Орбели (Москва). О функциях мозжечка 255

И. П. Павлов (Ленинград). Условный рефлекс 261

А. В. Палладин (Киев). Исследования по биохимии мышечной тренировки . 277

Стр.

Н. А. Рожанский (Ростов). К вопросу о пищевом и оборонительном центрах 289

В. В. Савич (Ленинград). Водный обмен в связи с влиянием снотворных и интоксикацией при паратиреопривной недостаточности и после экковской операции 297

А. А. Ухтомский (Ленинград). Физиологический институт Ленинградского университета в истории своего возникновения 307

К. Фоа (Милан, Италия). Мои исследования в области шишковидной железы . . 341

Г. В. Фольборт (Харьков). Физиологические изменения работоспособности элементов полушарий головного мозга 351

Ж. Ф. Фултон и Ц. Ф. Джекобсен (Нью-Хэвэн, Коннектикут, США). Функции лобных долей мозга. Сравнительное исследование низших обезьян, шимпанзе и человека 359

Л. А. Черкес (Одесса). Проблема алитоксикозов и протеиногенных интоксикаций 371

[redacted]

Е. Д. Эдриан (Кэмбридж, Англия). Новейшие работы по изучению сенсорного механизма нервной системы 405

Г. Эйлер и Э. Адлер (Стокгольм, Швеция). О козимазе и флавин-ферменте. 411

Физиологич. ж СССР:
Отв. редактор **Л. Н. Федоров.**
Зам. отв. редактора **С. М. Дионесов**

Успехи соврем. биологии:
Отв. редакторы **Р. И. Белкин, И. Л. Кан.**
Отв. секретарь **З. И. Берман**

Номер принят от редакции 23.VI.1935
Сдан в производство 26.VI.1935
Подписано к печати 7.VIII.1935

Техн. ред. **И. Н. Хоменко**
Выпускающий **В. Н. Курячев**

Биомедгиз № 294 $26^1/_2$ печ. л. Формат $72\times105^1/_{16}$ Емк. л. 60000 зн.
Уполн. Главл. Б—10649 Зак. 873 Тираж 6197 экз.

15-я тип. ОГИЗ треста «Полиграфкнига», Москва, М. Дмитровка, 18

Цена 9 р. 50 коп.

361р