

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР

И М Е Н И И. М. С Е Ч Е Н О В А



Почетный редактор — академик И. П. ПАВЛОВ

Редколлегия:

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

Редакционный совет

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

ТОМ XX, ВЫПУСК 1

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Н. Н. Савицкий (Ленинград). Кровяное давление и состояние сосудистой стенки в условиях нормального и патологического кровообращения. (Сообщение 1. Теория звукового метода)	3
Н. Н. Савицкий (Ленинград). Кровяное давление и состояние сосудистой стенки в условиях нормального и патологического кровообращения. (Сообщение 2. Теория осциллометрического метода)	16
Б. И. Кадыков (Ленинград). Новые данные к анализу действия камфоры на сердечно-сосудистую систему	37
Н. Г. Поляков-Станевич (Ленинград). О механизме прессорного действия эфедрина	44
В. С. Фарфель и Н. В. Хранилова (Ленинград). Исследование газообмена, пульса и кровяного давления при статической работе	59
С. В. Аничков и Т. М. Михайлов (Ленинград). Исследование электропроводности легких при отеке	68
С. В. Аничков (Ленинград). Рефлексы на дыхание при внутривенном введении хлористого аммония	73
И. А. Барышников (Алма-Ата). Влияние сульфат-анабазина на животный организм. (Сообщение 1)	79
Е. К. Жуков (Ленинград). Изменение лабильности гладкой мышцы как фактор перехода клонических сокращений в тонус	87
Е. К. Жуков (Ленинград). Изменение вязко-эластических свойств запирательных мышц Anadonta и Unio под воздействием нервной системы	98
А. Г. Гинецинский (Ленинград). Электрические явления в гладких мышцах моллюска	108
Л. Г. Меркулов (Ленинград). Наркотики и секреторная функция кишечника. (Центральная регуляция кишечной секреции.) (Сообщение 2. Анализ механизма действия наркотиков на кишечную секрецию)	116
Л. Г. Меркулов (Ленинград). Наркотики и секреторная функция кишечника. (Сообщение 3. Наркотики и влияние питуитрина на кишечную секрецию)	127
Л. Г. Меркулов (Ленинград). О влиянии вегетативной иннервации и вегетативных ядов на кишечную секрецию	132
А. И. Брусиловская и Н. В. Лазарев (Ленинград). Исследования о сравнительной силе действия различных наркотиков. (Сообщение 4. Сопоставление силы наркотического действия циклогексана и бензола)	142
А. И. Брусиловская и Н. В. Лазарев (Ленинград). Исследования о сравнительной силе действия различных наркотиков. (Сообщение 5. Влияние удлинения или разветвления цепи углеродных атомов)	146
А. И. Брусиловская и Н. В. Лазарев (Ленинград). Исследования о сравнительной силе действия различных наркотиков. (Сообщение 6. Изменение силы действия углеводов при введении галоида)	156
А. И. Брусиловская и Н. В. Лазарев (Ленинград). Исследования о сравнительной силе действия различных наркотиков. (Сообщение 7. Сравнительная сила действия углеводов и соответствующих спиртов)	161
П. Х. Толмачев (Новосибирск). Усвояемость казеина	164
С. С. Серебrenиков (Ленинград). Материалы к вопросу об идентичности внешнего и внутреннего торможений	170
Н. С. Савченко (Ленинград). Рационализация кефалографа	174
Н. С. Савченко (Ленинград). Приспособление к сухим газовым часам Zuntz для забора аликвотных проб газа	177
Н. С. Савченко (Ленинград). Циркуляционный нож	179
Н. С. Савченко и О. П. Щербакова (Ленинград). К методике функционального исследования слуха у человека	181
Библиография. Н. А. Сошественский. Фармакология	191
Письмо в редакцию	193
III Международный конгресс сравнительной патологии	194

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР

И М Е Н И И. М. С Е Ч Е Н О В А



Почетный редактор—академик И. П. ПАВЛОВ

Редколлегия:

Проф. Ю. М. ГЕФТЕР, С. М. ДИОНЕСОВ (зам. ответ. редакт.), проф. Б. И. ЗБАРСКИЙ, заслуж. деятель науки проф. А. А. ЛИХАЧЕВ, заслуж. деятель науки акад. Л. А. ОРБЕЛИ, акад. А. В. ПАЛЛАДИН, проф. И. П. РА-ЗЕНКОВ, заслуж. деятель науки проф. А. Д. СПЕРАНСКИЙ, акад. А. А. УХТОМСКИЙ, Л. Н. ФЕДОРОВ (ответ. редактор)

Редакционный совет

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

ТОМ XX, ВЫПУСК 1

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

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО БИОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
ЛЕНИНГРАДСКОЕ 1936 ОТДЕЛЕНИЕ

КРОВЯНОЕ ДАВЛЕНИЕ И СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В УСЛОВИЯХ НОРМАЛЬНОГО И ПАТОЛОГИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Сообщение 1. Теория звукового метода

Н. Н. Савицкий

Из терапевтической клиники Военно-медицинской академии РККА им. С. М. Кирова
(нач. клин. — проф. М. И. А р и н к и н)

Вопросу о кровяном давлении посвящено огромное количество работ, но несмотря на это он до настоящего времени не нашел удовлетворительного разрешения. Со времени *Basch*, нашедшего путь к непрямому — некровавому определению его у человека, было предложено огромное количество всевозможных методов, основанных на той или иной модификации принципа *Basch*. Из них в практике прочно удержалась широкая манжетка *Recklinghausen* в соединении с тем или иным показателем, позволяющим учесть изменения в сжимаемом ею кровеносном сосуде. В настоящее время мы пользуемся следующими показателями: 1) ощупыванием периферической части сжимаемого сосуда чаще лучевой артерии, 2) выслушиванием тонов по *Короткову*, 3) изменением характера пульсаторных колебаний сжимаемого манжеткой участка сосудов. Надо отметить, что получаемые по одному из этих методов величины как минимального, так и максимального давления всегда отличаются от величин, получаемых по другому. Расхождение показаний несомненно зависит только от особенностей применяемой методики. Факт этот, установленный уже давно, естественно ставит под сомнение самую методику непрямого определения кровяного давления. В результате появляется большое количество работ, посвященных как взаимному сопоставлению различных методов между собой, так и проверке получаемых результатов кровавым способом как в условиях эксперимента на животных, так и у человека. Результаты этих работ изобилуют противоречивыми данными. Во многом это зависит от методических погрешностей и от методических трудностей таких экспериментов, особенно у человека. Из более старых работ, посвященных этому вопросу, можно указать на работы *Dehon*, *Dubois*, *Heitz*, которые дают следующие величины кровяного давления полученные у человека:

	Max.	Min.
Кровавый способ	87	65
1-й случай — по <i>Riva-Rocci</i>	115	—
Осциллометрически (по <i>Rachon</i>)	150	70
Кровавый способ	100	95
2-й случай — по <i>Riva-Rocci</i>	110	—
Осциллометрически (по <i>Rachon</i>)	130	190
Кровавый способ	130	115
3-й случай — по <i>Riva-Rocci</i>	140	—
Осциллометрически (по <i>Rachon</i>)	175	120

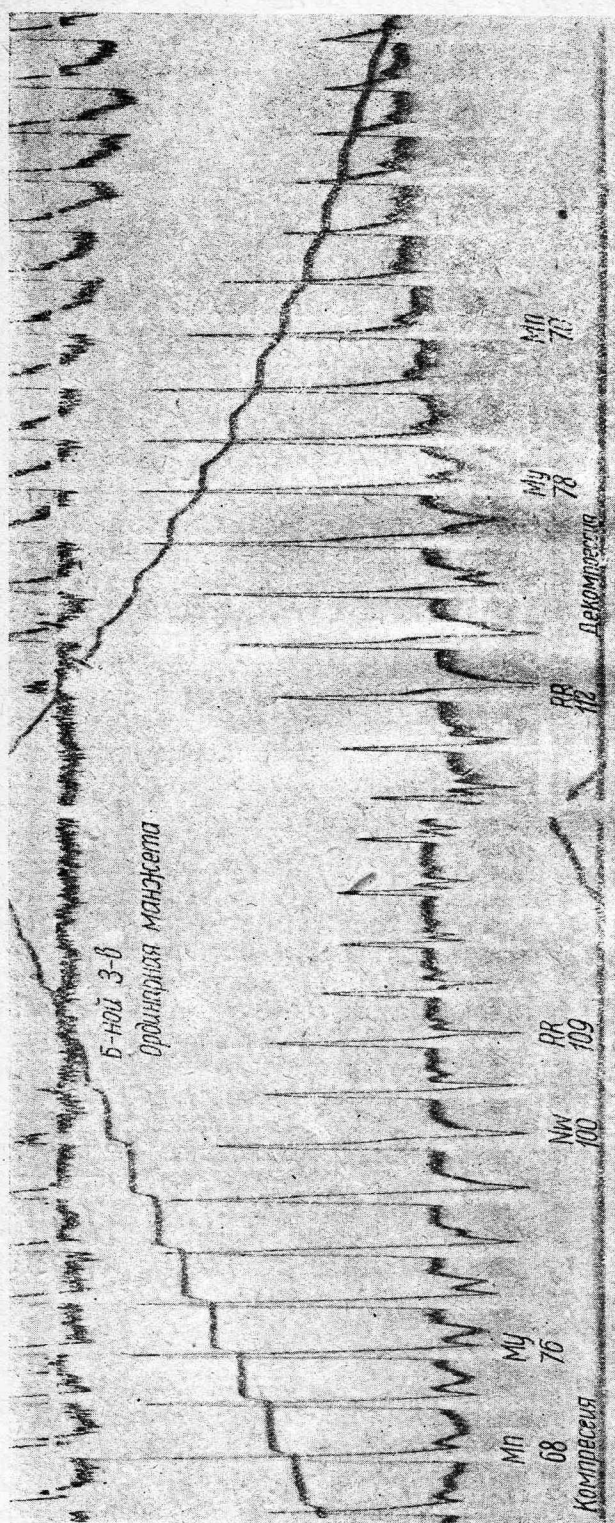


Рис. 1.

Авторы пользовались ртутным манометром, который соединялся с артерией ампутируемой конечности. Большее постоянство и большая согласованность получены О. Müller, Blauel. Это объясняется тем, что они пользовались более совершенной методикой и измеряли давление при тех же условиях, но пружинным манометром.

Рассматривая условия движения пульсирующей струи жидкости в системе ветвящихся эластических трубок мы должны прийти к заключению, что понятие „давление“ является результатом ряда факторов. Из них главнейшими являются: 1) величина притока и оттока в каждый данный момент, 2) эластические свойства сосудистой стенки, 3) живая сила движущейся струи жидкости, 4) физико-химические свойства самой жидкости.

Давление, которое испытывает внутренняя поверхность сосудистой стенки, так наз. боковое давление заметно (на 10—30 мм ртутного столба) ниже того давления, которое определяется манометром, соединенным непосредственно с концом кровеносного сосуда. В по-

следнем случае давление увеличивается на величину живой силы струи жидкости, — за счет удара кровяной струи. Таким образом конечное давление, определяемое кровавым способом, не может явиться критерием контроля некровавых способов его определения.

Stachelin, Aloes, Müller полагают, что истинную величину давления можно получить только пользуясь Т-образной канюлей, вводимой в артерию. Однако при этом способе возникает ряд затруднений, почти исключающих возможность сопоставления цифр, получаемых кровавым и некровавым способами. У человека введение Т-образной канюли в артерию почти ни при каких обстоятельствах оправдано быть не может. Пока опубликовано только два таких эксперимента, принадлежащих самому Al. Müller. У животных мы не можем пользоваться манжетками обычного устройства. Приходится прибегать к манжеткам, которые накладываются на отпрепарированные обнаженные сосуды. Условия постановки такого опыта в значительной мере должны отзываться на получаемых результатах.

Большое количество опубликованных наблюдений и самых разнообразных экспериментов позволяют все же прийти к выводу, что наиболее верное отражение действительных цифр давления можно получить, пользуясь осцилляторным

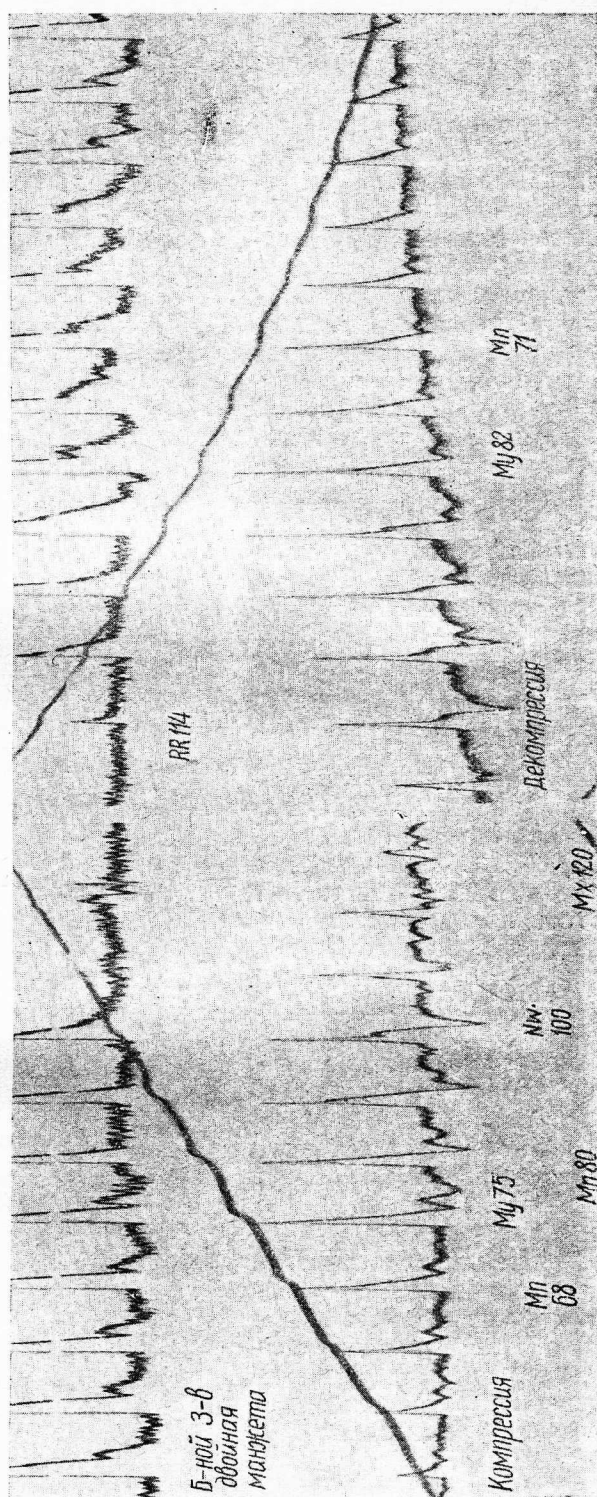


Рис. 2.

методом. Но и этот способ не лишен некоторых методических недостатков. Часто форма осциллограммы не дает достаточно отчетливых переходов, определяющих положение максимального, минимального и иногда и среднего давления. Особенно затруднительно следить за осцилляциями на-глаз. Существует целый ряд регистрирующих осциллограмму разнообразных приборов, которые дают возможность получать гораздо более точные результаты. Основным, общим для всех приборов этого рода недостатком является относительная инертность и малая величина частоты собственных колебаний. Исходя из этих соображений, мною был сконструирован зеркальный фоторегистрирующий осциллограф, удовлетворяющий современным требованиям, предъявляемым к подобного рода аппаратам.

Описание этого прибора дано в следующем сообщении. Применение этого нового метода осциллографии позволяет разрешить ряд спорных вопросов гемодинамики. В дальнейшем изложении я поставил себе задачу осветить вопрос, в какой мере осциллограмма является индикатором, определяющим величину кровяного давления. Но прежде чем перейти к разрешению поставленной задачи, является необходимым коснуться ряда общих вопросов, связанных с проблемой определения кровяного давления у человека.

Чаще всего кровяное давление у человека определяется в период декомпрессии, т. е. давление в манжетке поднимают выше возможного в данном случае максимального давления в артериях и, постепенно

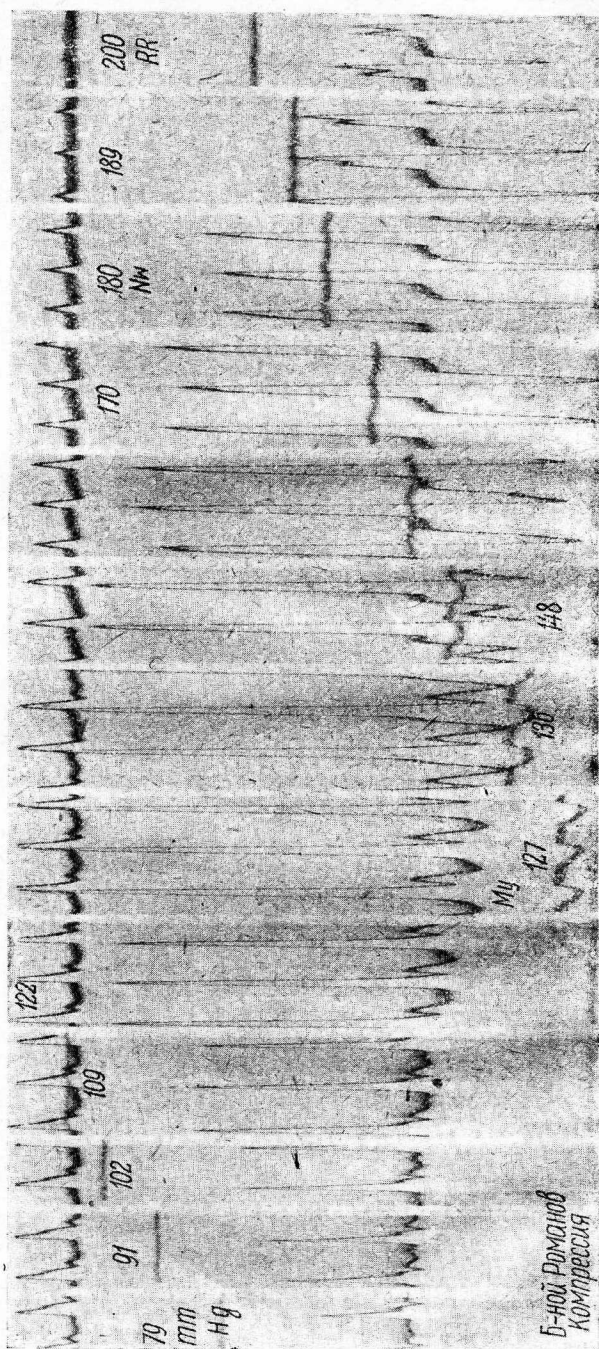


Рис. 3 (а).

понижая давление в манжетке, следят за теми или иными показателями. Особенности нашей методики очень облегчают сопоставление цифр,

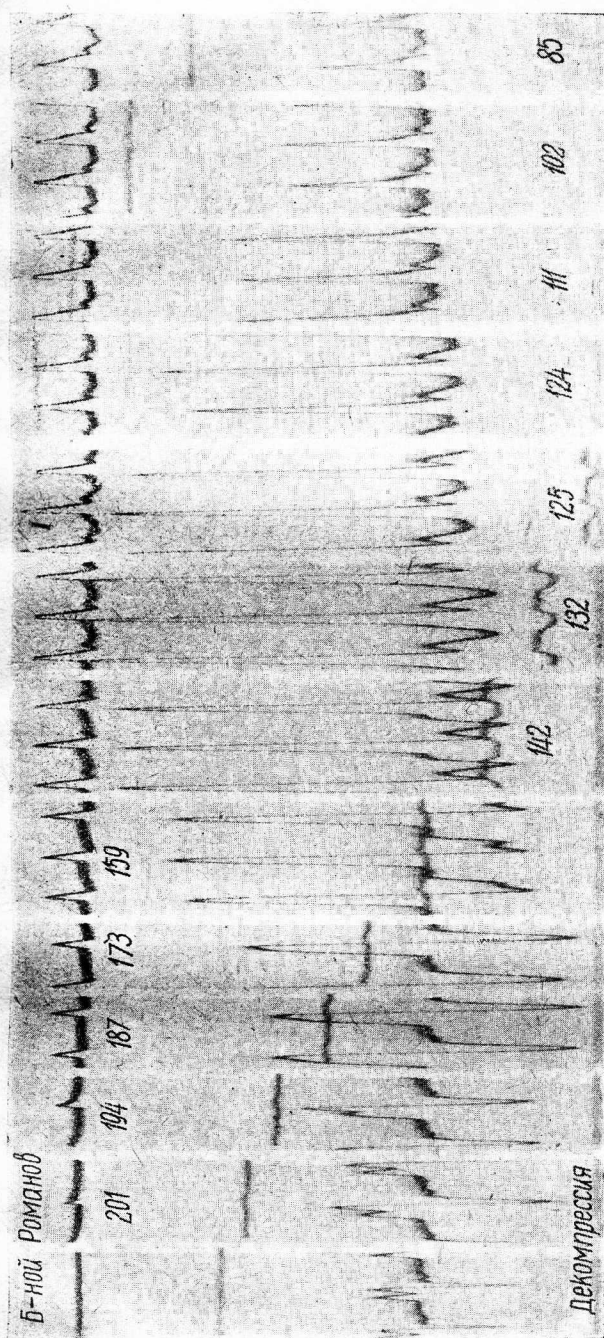


Рис. 3 (б).

получаемых различными способами как в период декомпрессии, так и в период повышения давления в манжетке. При автоматической и одновременной регистрации всех явлений — осцилляторных, аускультативных и изменений пульсации лучевой артерии, мы получаем данные у одного и того же субъекта при одних и тех же условиях в течение очень короткого промежутка времени. Запись при повышении следует непосредственно за записью при понижении, и все измерение требует 30—40 сек. Несмотря на это, цифры периода компрессии значительно отличаются от цифр периода декомпрессии. Особенно резкое расхождение замечается в данных, получаемых аускультативным способом. Иногда разница как для максимального, так и для минимального давления достигает величины 20—30 мм ртут. Аускультативные явления при повышении давления в манжетке, особенно если его производить быстро, иногда слабы, а иногда и вовсе неуло-

вимы. При понижении давления у того же субъекта звуковые явления выступают вполне отчетливо во всех своих фазах. Факт расхождения цифр периода компрессии и декомпрессии отмечен и описан

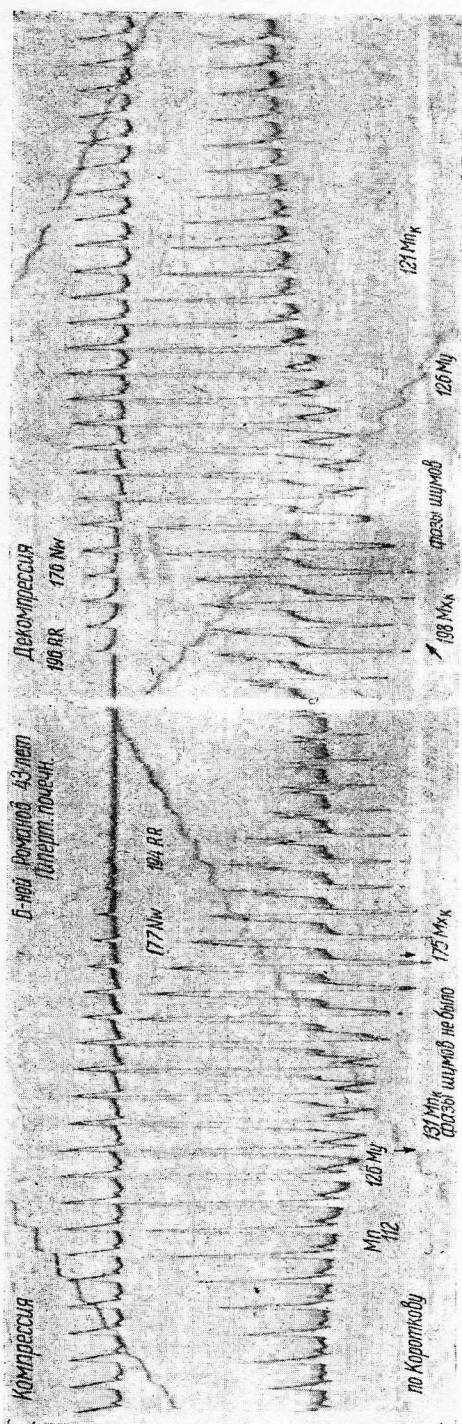


Рис. 4.

уже давно, но причина явления остается невыясненной. По данным Нерадоцкого, обнимающим 500 сравнительных измерений, максимальное давление в период компрессии и декомпрессии в 25% случаев оставалось одинаковым, в 36% было выше, в 39% ниже. Минимальное давление в 15% не изменяется, в 15% выше, в 70% ниже. Какой-либо закономерности в этих изменениях отметить не удастся.

Мои наблюдения показывают, что данные осцилляторного метода в отношении цифр максимального, минимального и среднего давления варьируют тоже без определенной закономерности. Однако предел вариаций здесь гораздо уже. Наиболее стойкие цифры получают для среднего давления (Мм), в большинстве случаев колебания лежат в пределе $\pm 0-4$ мм ртут. Цифры максимального давления по Riva-Rossi колеблются в пределах $\pm 0-10$ мм ртут, в среднем ± 5 мм. Необходимо отметить, что сравнимые результаты получаются только при световой регистрации лучевого пульса. По моим данным, при простом ощупывании момент исчезновения или появления пульсаций в лучевой артерии определяется очень неточно. Многие зависит от тактильной чувствительности исследующего. На это указывает Al. Müller, не придавая этому однако особого значения.

В переходах осциллограммы, которые характеризуют положение максимального и минимального давления, нередко имеют место некоторая неясность и неопределенность. Gomez в одной из последних ра-

бот объясняет это индивидуальными особенностями исследуемого, не говоря однако в чем заключаются эти особенности. Al. Müller также отмечает иногда неопределенности в переходах осциллограммы. Чтобы выявить положение того или иного перехода, он рекомен-

ческого минимального и максимального давления, зависит от 1) скорости, с которой производится изменение давления в манжетке и 2) частоты пульса. Причина этого явления вполне очевидна. Разница амплитуд осцилляций тем больше, чем больше разница в давлении в манжетке в период предшествующей и последующей пульсовых волн. При непрерывном изменении давления в манжетке в период времени между двумя систолами оно меняется на некоторую величину. Чем меньше эта последняя, тем переход осцилляций будет более плавным и постепенным. С другой стороны, эта разница будет тем меньше, чем медленнее мы изменяем давление в манжетке или чем чаще ритм сердца. Это иллюстрируется кривыми на рис. 1 и 4, где при почти равной скорости изменения давления в манжетке переход осцилляций от одной амплитуды к другой при редком пульсе (рис. 1) замечен гораздо более отчетливо.

Заметное влияние на величину кровяного давления оказывают и дыхательные движения. У различных вполне нормальных субъектов дыхание весьма различно сказывается на колебаниях кровяного давления. Прекрасные примеры сказанного приводит Eldahl на кривых, снятых по методу Tusos.

Если вести изменение давления в манжетке очень медленно, то нередко осцилляторная кривая показывает волнообразное изменение амплитуд, имеющее типичный вид волн *Chaveaux—Hering*. Кривая рис. 5 снята у совершенно нормального 22-летнего субъекта. В период спуска третья по счету слева направо осцилляция больших размеров, и ей на лучевом пульсе соответствует подъем кривой; затем, несмотря на продолжающееся уменьшение давления в манжетке, осцилляции становятся меньше, и радиальный пульс снова исчезает. Далее мы видим, что более крупные осцилляции 4, 5, 6, чередуясь с более мелкими 7, 8, 9, сопровождаются и более высокими подъемами лучевого пульса. На кривой рис. 3, полученной при ступенеобразном изменении давления в манжетке, каждому данному давлению соответствуют осцилляции неравной амплитуды. Это наблюдается как в период компрессии, так и в период декомпрессии.

Таким образом дыхательные движения в большей или меньшей степени изменяют абсолютную величину осцилляции. Совпадая с тем или иным моментом осцилляторной кривой, например моментом, определяющим положение минимального, максимального или среднего давления, они могут заметно влиять и на отчетливость переходов осцилляторной кривой и на величину получаемых цифр давления. Прием ступенеобразного повышения давления, исходя из этого, казалось бы, имеет преимущества. Но при этом методе очень легко пропустить как-раз наиболее нужные моменты. Предел ошибки здесь обуславливается величиной переходов давления в манжетке. Практически оказывается очень трудно пользоваться переходами меньше чем 5 мм Hg, но уже и при этом время очень затягивается, что ведет к появлению значительного периферического стаза. Наиболее точные результаты удастся получить при непрерывной методике записи. Запись необходимо повторить два-три раза с небольшими промежутками при одних и тех же внешних условиях и взять среднее из полученных показаний.

Особого рассмотрения заслуживает факт расхождения цифр кровяного давления, получаемых в период компрессии и период декомпрессии. Практически при измерении кровяного давления чаще пользуются периодом декомпрессии. Насколько мне известно, это обусловлено исключительно некоторыми техническими преимуществами такого

приема, но не подвергалось ни клинической, ни экспериментальной проверке. Некоторые (Р а з у м о в) склонны считать кровяное давление величиной крайне лабильной, легко меняющейся под влиянием даже незначительных влияний рефлекторного порядка. Несомненно рефлекторный фактор, особенно у эмотивных и незнакомых еще с процедурой этого исследования больных, может заметно отзываться на получаемых результатах. Но этим нельзя объяснить разницу компрессионного и декомпрессионного периодов. Если мы сопоставим цифры, получаемые у одного и того же субъекта при повторном измерении давления, но только периода компрессии или периода декомпрессии (табл. 1), то увидим, что величины одного и того же периода повторно оказываются равными или очень близкими. Разница во всяком случае не превышает обычных физиологических пределов. Мною умышленно приведены цифры, полученные по аускультативному методу, дающему наибольшие расхождения.

Несомненно приведенный факт указывает, что причину его нужно искать скорее всего в местном нарушении циркуляции и связанном с этим местном изменении состояния сосудистой стенки. Иными словами, условия измерения кровяного давления в период компрессии и в период декомпрессии вследствие местных нарушений циркуляции не идентичны. А priori такое предположение более чем вероятно, и оно находит достаточное подтверждение в изменениях формы кривых лучевого пульса и осциллограммы.

Рассматривая кривую лучевого пульса мы видим, что по мере поднятия давления в манжетке величина колебаний *art. radialis* постепенно уменьшается. Иногда в период между положением минимального и среднего давления объем пульсаций становится несколько больше, пульс приобретает характер *p. celer*, что было отмечено в свое время Recklinghausen. Затем, по мере повышения давления в манжетке, дикротический подъем постепенно сглаживается, кривая приобретает пилообразный вид. Но самое характерное, что можно отметить в подавляющем большинстве случаев в период компрессии,—это постепенное, равномерное уменьшение амплитуды пульсовых колебаний до полного их исчезновения. При декомпрессии появление пульса на лучевой артерии происходит часто внезапно. Сразу появляются колебания довольно большой амплитуды. Затем величина и форма пульсовых волн меняются почти так же, как и при компрессии, но в обратном порядке.

Перейдем к рассмотрению изменений формы осцилляторной кривой. На рис. 6 сопоставлены отдельные осцилляции примерно при равных давлениях в манжетке в период компрессии (арабские цифры) и в период декомпрессии (римские цифры). Мы видим, что по форме отдельные осцилляции существенно отличаются друг от друга. Особенно резкая разница наблюдается в стадии низкого давления в манжетке. В то время как при компрессии отдельные осцилляции имеют форму свойственную нормальной пульсовой кривой, осцилляции в период декомпрессии заметно искажены. Вершина первого подъема

ТАБЛИЦА I

№ субъекта	Измерение	Компрессия		Декомпрессия	
		Max.	Min.	Max.	Min.
1	I	111	70	98	58
	II	110	68	96	58
2	I	130	70	98	48
	II	131	69	190	49
3	I	230	118	195	103
	II	225	112	205	107

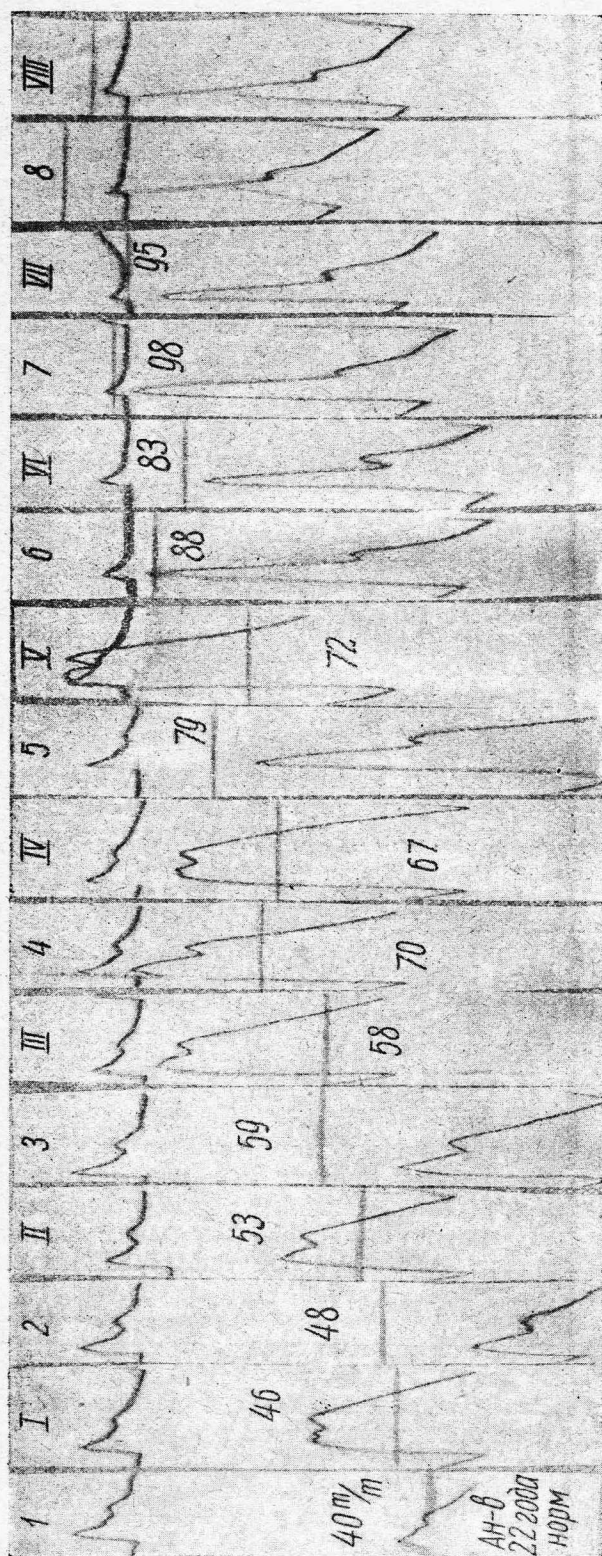


Рис. 6.

уплощена, часто расщеплена, дикротическая волна массивна, продвинута к верхушке и часто выше первого подъема. При близких величинах давления в манжетке величина осцилляций декомпрессионного периода относительно больше.

Выше уже было упомянуто, что отчетливость и интенсивность звуковых явлений в период декомпрессии больше. Все вместе взятое достаточно убедительно подтверждает разницу в условиях циркуляции в том и другом периодах. Остается решить практически крайне важный вопрос: в который из этих периодов мы получаем цифры, наиболее верно отражающие величину интересующего нас кровяного давления?

Все говорит за то, что разница цифр компрессионного и декомпрессионного периодов не зависит от влияний общего порядка, но есть результат местных нарушений и, следовательно, не отражает изменений собственно кровяного давления. Постепенно сжимая манжеткой сосуды плеча, мы в конце концов совершенно прекращаем кровообращение в периферической части конечности. Таким образом от нормального, свойственного данному исследуемому состоянию мы переходим к измененному — патологическому. Основными, характеризующими это со-

стояние моментами является запустение артериальной системы и кислородное голодание тканей, от которого в первую очередь должна страдать сама сосудистая стенка. Действительно, описанные выше изменения формы получаемых кривых являются главным образом отражением изменения тонуса сосудистой стенки. Естественно, что наиболее близкие к действительности цифры кровяного давления должны получаться тогда, когда мы имеем дело с ненарушенным еще состоянием тонуса сосуда, — с еще неизменными эластическими свойствами сосудистой стенки. Кроме того, условия кровотока в сосуде должны быть различны в зависимости от того, наполнена ли периферическая часть сосуда кровью, или кровь начинает проникать в запустевший сосуд, т. е. кроме изменений в состоянии сосудистой стенки некоторое значение должны играть моменты чисто механического порядка. При значительном увеличении времени исследования может иметь значение и возникновение венозного стаза, затрудняющего отток крови из артерий (Sahli). Но при сравнительно непродолжительности самого процесса определения, особенно при непрерывном методе, вместимость венозной сети оказывается достаточной, чтобы не вызвать заметных затруднений оттока.

Гидравлическое давление, под которым находится жидкость в эластическом сосуде, действует на сосудистую стенку, растягивая ее, обуславливая некоторое ее напряжение. Эластические свойства сосудистой стенки зависят не только от морфологических особенностей ее структуры, но и от состояния активного напряжения мышечных элементов — тонуса. С другой стороны, величина гидродинамического давления при прочих равных условиях будет зависеть от растяжимости (эластичности) сосудистой стенки. Следовательно, получаемая нами величина кровяного давления может быть определена как сложная функция гидравлического давления и эластических свойств сосудистой стенки:

$$P = f [p] \dots [E]$$

Если мы примем, что величина (p) гидростатического давления на данном кратком отрезке времени есть величина постоянная, или близкая к постоянной, то величина (P) будет испытывать тем большие изменения, чем сильнее будет изменяться величина (E), т. е. тонус сосудистой стенки. При измерении кровяного давления некровавыми способами, сжимая сосуд, мы изменяем условия кровотока и определяем ту величину противодавления, которую необходимо создать в манжетке, чтобы вызвать определенные нарушения в движении крови в сосудах. При этом в той или иной мере будет изменяться и тонус сосудов — величина (E). В период компрессии мы исходим из некоторого собственного данному субъекту состояния, в период декомпрессии — из состояния, нарушенного нашим вмешательством.

Звуковые явления, которые являются индикатором при методе Короткова, теснейшим образом должны быть связаны с состоянием эластических свойств сосуда. Они должны быть тем отчетливее, чем внезапнее переход от относительно расслабленного к напряженному состоянию. Это есть причина самостоятельного звучания сосудов при аортальной недостаточности. Описанные выше различия в форме осциллограммы, в форме лучевого пульса периодов компрессии и декомпрессии указывают, что последний период в основном характеризуется относительным понижением сосудистого тонуса. На возможных причинах такого состояния мы уже останавливались. Теоретически условия для возникновения звуковых явлений в период

декомпрессии должны быть гораздо благоприятнее, подтверждение чему мы и видим на практике. Это должно привести нас к выводу, что звуковые явления в гораздо большей степени должны зависеть от тонуса сосудистых стенок, лишь косвенно отражая явления гидродинамического (гемодинамического) порядка. Поскольку период декомпрессии характеризуется наиболее выраженными нарушениями не только в процессах циркуляции, но особенно в местных нарушениях состояния тонуса сосудов, данные аускультативного метода, получаемые в период декомпрессии, должны отличаться наибольшим непостоянством и ошибочностью получаемых результатов.

Как упоминалось выше, расхождение в величинах кровяного давления периода компрессии и декомпрессии, получаемых по аускультативному методу, не представляет правильной закономерности. Казалось бы, что раз период декомпрессии характеризуется сравнительно с исходным — пониженным тонусом сосудов, то и разница в показаниях должна всегда иметь один и тот же знак, т. е. величины давления декомпрессионного периода всегда должны быть или меньше или больше величин компрессионного периода. При более углубленном анализе явления мы должны однако прийти к выводу, что хотя основным для возникновения звуковых колебаний сосудистой стенки является внезапность перехода ее состояния от расслабленного к напряженному, но звуковые колебания будут возникать только при некоторых, наиболее благоприятных соотношениях между степенью расслабления и быстротой и степенью последующего напряжения. Как звучание музыкальных инструментов крайне разнообразно и индивидуально и, кроме основных простых физических законов, зависит хотя и от факторов физического порядка, но чрезвычайно сложно переплетающихся между собой, так и способность звучания сосудистых стенок при тех или иных обстоятельствах индивидуально должна быть различна. Огромное количество работ, посвященных исследованию звукового метода, не привели нас не только к достаточно ясному пониманию причины возникновения Коротковских явлений, но и не установили какой-либо закономерной связи между характером этих явлений и теми или иными патологическими состояниями сосудистой стенки. Метод Короткова, благодаря своей простоте и удобоприменимости у постели больного, является практически весьма ценным, но он дает лишь грубое представление о величине собственно кровяного давления. Получаемые этим способом величины не могут иметь абсолютно никакого значения для целей более тонкого анализа гемодинамических факторов или для установления тех или иных соотношений, долженствующих характеризовать состояние и работу сердечно-сосудистого аппарата.

Данные осцилляторного метода, получаемые в период компрессии, в наиболее чистом виде отражают явления гемодинамического порядка. В настоящее время этот метод является единственным, который у человека дает в большинстве случаев точное представление о величине гемодинамических величин почти в чистом виде. Осциллограмма периода компрессии при детальном ее анализе дает возможность расшифровать все основные моменты, характеризующие движение крови в сосудах и вывести целый ряд очень важных для гемодинамики закономерностей. Этому вопросу, ввиду его сложности и специфичности, я считаю необходимым посвятить отдельную статью.

ЛИТЕРАТУРА

Dehon, Daby, Heitz. C. r. de Soc. biol., 1912, S. 789. Eldahl A. Investigations into the oscillatory method. Kopenhagen, 1933. Frank O. Zeitschr. f. Biologie, 1907, 32. Gallavardin. La pression arterielle en clinique. Paris, 1921. Gomez D. Presse medic., 1931, 96, 1768. Müller Al. Stähelin u. Merke. Zeitschr. exper. Med., 1925—1930 39, 41, 46, 67, 71. Müller O u. Blauel. Deutsch. Arch klin. Med., 1907, 91. Нерадоцкий. Клини. Медици. 1930, 7. Sahli. Ergebnisse der inneren Medizin., 1933, 24.

BLUTDRUCK UND ZUSTAND DER GEFÄSSWÄNDE BEI NORMALER UND PATHOLOGISCHER BLUTZIRKULATION

1. Mitteilung. Theorie der auscultatorischen Methode
Von N. N. Ssawizky

(Aus der therapeutischen Klinik (Leiter — Prof. M. I. Arinkin) der Militär-medizinischen Akademie der Roten Armee, namens S. M. Kirow)

Zur Bestimmung des Blutdruckes kann man zwei Methoden anwenden, nämlich entweder das Blutgefäß unmittelbar mit einem Manometer irgendwelcher Konstruktion verbinden, oder die Grösse des Gegendruckes messen, welcher zur Störung oder Aufhebung der Blutzirkulation in dem Gefäß nötig ist. Bei Verwendung der zweiten, d. h. indirekten Methode sind Indikatoren nötig, welche zur Beurteilungen des Störungen Blutstromes infolge der Wirkung des Gegendruckes dienen können. Ein solcher Indikator ist die von Korotkoff angegebene auscultatorische Methode und die oscillatorische Methode von Marey-Pachon-Vaquez. Bei der auscultatorischen Methode werden die elastischen Eigenschaften des Gefäßes benutzt, die Fähigkeit der Gefäßwand, unter bestimmten Bedingungen Tonschwingungen zu liefern. Die Spannung der Gefäßwand und ihre Vibrationsfähigkeit hängen nämlich einerseits vom Druck innerhalb des Gefäßes, andererseits vom Bau der Wand selbst ab. Die so bestimmten Grössen geben also nicht den Blutdruck selbst an, sondern sie hängen noch in hohem Masse von dem Zustand der Gefäßwand ab.

Wie unsere speziellen Untersuchungen beweisen, ändert sich der Zustand der Gefäßwand unter dem Einfluss der Blutdruckbestimmung, welche mit einem Zusammendrücken der Gefäßwand und einer Änderung des Kreislaufes in dem untersuchten Abschnitt verbunden ist. Die Werte, welche man an ein und demselben Individuum während der Kompression und während der Dekompression erhält, sind verschieden, was durch örtliche Kreislaufstörungen bedingt wird. Eine Analyse des Phtooscillogramms beweist, dass man richtige Resultate bei der Bestimmung der Blutdruckes während der Kompression erwarten kann. Zwischen den Werten, welche man auscultatorisch oder oscillatorisch erhält, besteht kein gesetzmässiger Zusammenhang. Die von uns erörterte Methode der Tachooscillographie erlaubt, die wirklichen hämodynamischen Werte beim Menschen zu bestimmen.

КРОВЯНОЕ ДАВЛЕНИЕ И СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В УСЛОВИЯХ НОРМАЛЬНОГО И ПАТОЛОГИЧЕСКОГО КРОВО- ОБРАЩЕНИЯ

Н. Н. Савицкий

Сообщение 2. Теория осциллометрического метода

Из терапевтической клиники Военно-медицинской академии РККА им. С. М. Кирова
(нач. клин. — проф. М. И. Аринкин)

Анализируя полученные по моему способу (см. сообщ. 1) осциллографические кривые мы можем заметить некоторые особенности, отличающие их от кривых, получаемых обычно. Эти особенности наиболее рельефно выступают в период компрессии. По мере повышения давления в манжетке мы видим, что амплитуда колебаний осциллографа нарастает более или менее выраженными скачками, достигает некоторого максимума и затем начинает снова уменьшаться. Но одновременно с этим уменьшением положительных направленных вверх осцилляций начинают появляться отрицательные направленные вниз колебания. Амплитуда последних также постепенно нарастает, достигает своего максимума, затем начинает убывать. Если соединить верхушки всех осцилляций, направленных вниз непрерывной линией, то мы получим характерную фигуру, представленную на рис. 1. Это явление закономерно повторяется при записи осциллограммы как у лиц с нормальной сосудистой системой, так и у больных. Появление отрицательных колебаний не есть артефакт, зависящий от инерции регистрирующего прибора. Если бы это зависело от инерции — забрасывания пищевого рычага (зеркальца), то появление максимальных отрицательных колебаний обязательно должно было бы совпадать с максимальной же положительной амплитудой осцилляции. В действительности мы видим, что отрицательные колебания нарастают по мере убывания положительных. Следовательно они должны отражать какое-то действительно существующее или возникающее в сжимаемом кровеносном сосуде явление.

Обычная кривая артериального пульса так же, как и кривая, получаемая при записи осциллограммы обычными способами, представляют собой кривые давления (Drückkurve). Эти кривые отражают деформацию сосудистой стенки, которая возникает под влиянием периодического изменения давления внутри сосуда. В сущности кривая эта была бы вполне идентична кривой колебания мембраны манометра, соединенного с этим сосудом. От настоящей манометрической кривой она отличается лишь тем, что построена в неизвестной нам системе координат. При известных условиях в эксперименте на животных (Tiegerstedt) можно определить координаты этого естественного манометра и использовать кривую артериального пульса, как манометрическую.

метрическую кривую — кривую давления, дающую представление об абсолютной величине колебаний давления.

Другой вид артериальных кривых, получаемых, например, при плетизмографических исследованиях по методу Kreis, Frank и др., представляют собой так наз. скоростные кривые (*Geschwindigkeitskurven*). Теория этого явления достаточно полно разработана Frank. Представим себе предплечье человека, помещенное в плетизмограф так, чтобы венозный отток не был нарушен. Плетизмограф соединен с регистрирующей, достаточно чувствительной капсулой типа зеркальной капсулы Frank. Если бы ток крови в этом участке конечности был постоянным и равномерным, количество притекающей в еди-

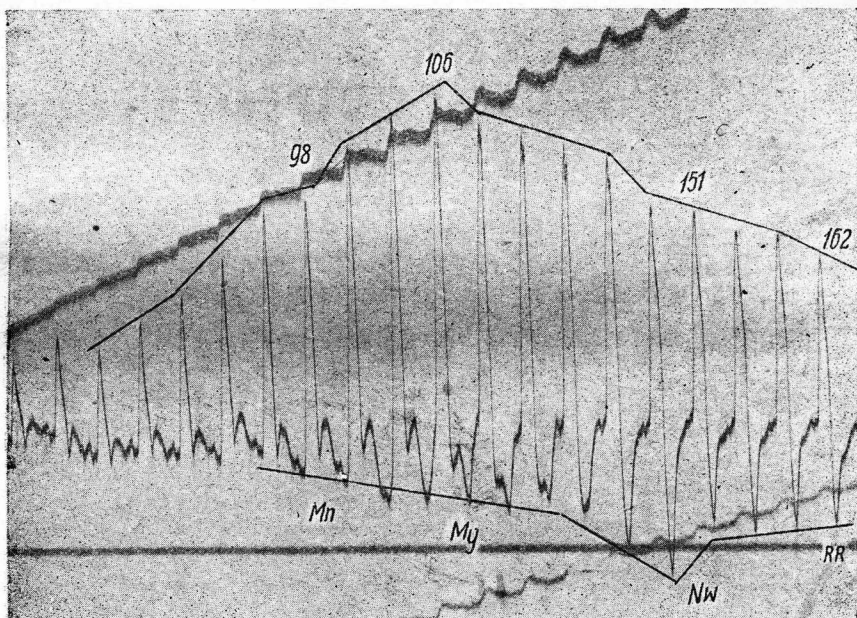


Рис. 1.

ницу времени крови все время было бы равно количеству оттекающей за тот же промежуток времени крови, то объем конечности все время оставался бы неизменным, и соединенный с плетизмографом регистрирующий прибор никаких колебаний не показал бы. Но как только количество притекающей крови в некоторый момент будет превышать оттек или, иными словами, скорость притока в некоторые моменты (периодически) будет больше скорости оттока, объем заключенной в плетизмограф конечности будет изменяться, а аппарат запишет некоторую кривую. Амплитуда колебаний полученной кривой при прочих равных условиях будет прямо пропорциональна скорости притока. Мы будем иметь скоростную кривую, форма которой значительно отличается от кривой давления. Практически при плетизмографии дело обстоит несколько сложнее. Для получения чистых скоростных кривых полость плетизмографа никогда не соединяется герметически с регистрирующей капсулой. В соединяющей их трубке всегда оставляется боковое отверстие в окружающую атмосферу. Величина отверстия может произвольно изменяться тем или иным способом.

Конструктивные особенности разработанного мною осциллографа представляют много общего с подобного рода плетизмографами. Полость манжетки (M) соединена с одной стороны с полостью зеркальной капсулы (K) (рис. 2), с другой — через боковое отверстие, ширина которого регулируется краем (h) с герметическим пространством (B), окружающим ту же капсулу (K). Благодаря этому общая высота давления, существующая в данный момент в системе, не играет роли. Мембрана капсулы находится под одинаковым давлением как с внутренней стороны, так и со стороны полости (B). Только быстрые

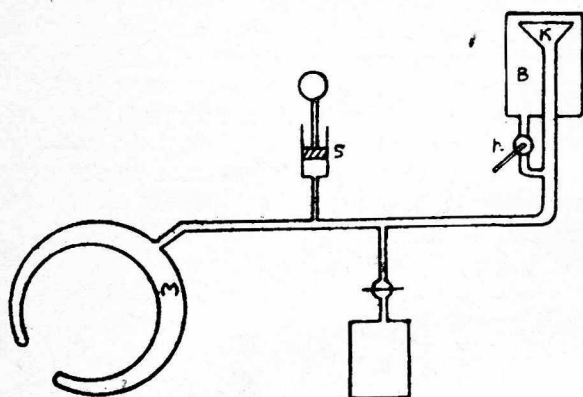


Рис. 2.

изменения объема манжетки (M) будут вызывать смещение мембраны капсулы (K). В наших условиях эти быстрые изменения объема будут возникать под влиянием пульсаторных колебаний артериальных сосу-

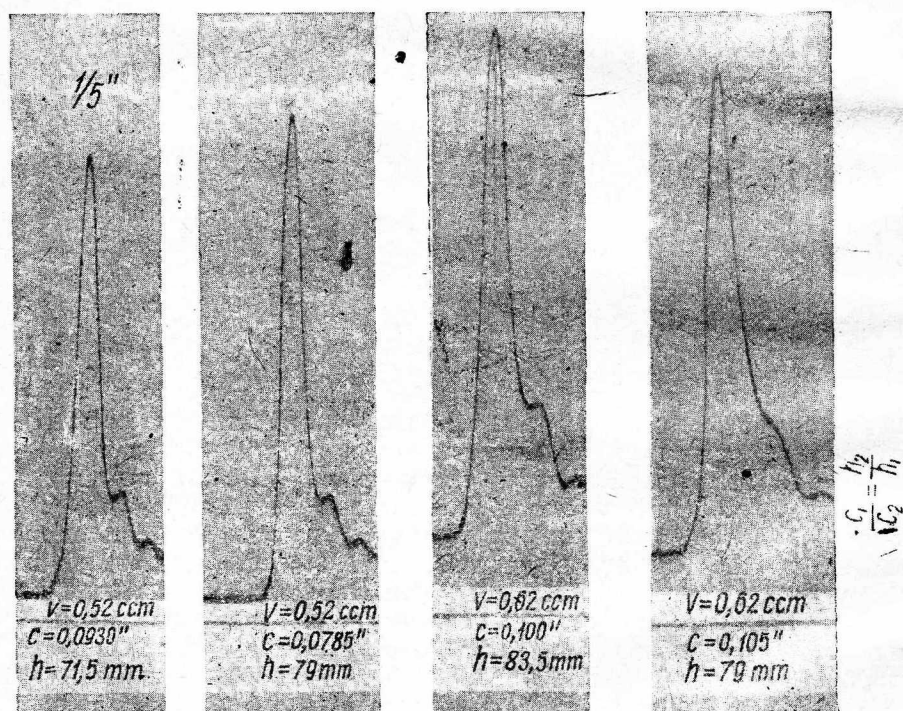


Рис. 3.

дов, находящихся под манжеткой. При прочих равных условиях амплитуда осцилляции — амплитуда смещений мембраны (K) — будет прямо пропорциональна скорости наполнения кровью этих сосудов. При

вполне закрытом кране (h) мы получим типичную кривую давления, т. е. кривую, выражающую степень деформации сосудистой стенки под влиянием переменного давления в сосуде. Если соотношения величин главного и бокового отверстий подобраны правильно, мы будем иметь типичную кривую скорости — кривую, выражающую скорость деформации сосудистой стенки под влиянием того же переменного давления в сосуде.

Таким образом общий механизм действия системы аналогичен плетизмографу, но в то же время имеются и существенные различия. Обычная плетизмографическая кривая регистрирует скоростные изменения кровотока при неизменных внешних условиях давления. Манжетка, давление в которой непрерывно меняется, непосредственно воздействует на кровеносные сосуды, меняя условия движения крови в них. В плетизмографе мы учитываем разницу в скорости артериального притока и венозного оттока. В наших условиях мы регистрируем скорость наполнения находящихся под манжеткой артериальных сосудов и скорость их спадения — опорожнения — под влиянием противодействия в манжетке.

Для экспериментальной проверки сказанного был поставлен следующий опыт. Так же, как и при градуировке осциллометров по Christen или Sahli, включим в боковое ответвление системы шприц (S); вдвигая поршень шприца, мы можем с различной скоростью изменять объем системы на известную нам величину. На рис. 3 представлены кривые, полученные при этого рода опытах. Соотношения получаются очень простые: при изменении объема на постоянную величину высота осцилляции (h) меняется прямо пропорционально скорости изменения объема или обратно пропорционально времени, выраженному в секундах

$$V = \frac{h_1}{h_2} = \frac{C_2}{C_1}$$

Первые две осцилляции получены при изменении объема V на $0,52 \text{ см}^3$, второе на $0,62 \text{ см}^3$.

ТАБЛИЦА 1

Изменение объема V	Скорость C	Высота колебания в мм h	$h_1 : h_2$	$C_2 : C_1$
$0,52 \text{ см}^3$	$C_2 \ 0,0930''$	$h_2 \ 71,5$	1,10	1,16
$0,52 \text{ "}$	$C_1 \ 0,0785''$	$h_1 \ 79,0$		
$0,62 \text{ "}$	$C_1 \ 0,1000''$	$h_1 \ 83,5$	1,06	1,05
$0,62 \text{ "}$	$C_2 \ 0,1050''$	$h_2 \ 79,0$		

Подобные опыты были повторены мною несколько раз в различных вариациях. Результаты всегда получались аналогичные приводимым. Добавочные колебания, которые мы видим на нисходящем колене кривой, зависят от вторичных колебаний, возникающих в результате удара поршня о дно шприца. Для нас они не имеют существенного значения.

Разберем те скоростные и объемные изменения, которые должны возникать в сосуде при постепенном сжатии его манжеткой. Возьмем тот момент, когда давление в манжетке становится заметно выше среднего давления в сосуде. Для проникновения систолической волны в сдавливаемый сосуд возникают все нарастающие препятствия: умень-

нения сосуда; синусоида BN_1C — тоже в период его опорожнения. Изучения о гармонических колебаниях мы можем использовать следующие два простые выражения, связывающие скорость и амплитуду колебательного движения:

$$2\pi a = KT \quad (1); \quad V = K \cos \beta = \frac{2\pi}{T} p,$$

где: a — амплитуда равная половине размаха движения, K — скорость равномерного движения, T — время полного колебания, V — скорость в данный момент, $2\pi a$ — длина пути. Как при наполнении сосуда, так и при его опорожнении длина пути — расстояние, на которое смещается любая точка сосудистой стенки, остается одной и той же, изменяется время (T) полного движения и скорость (K). Следовательно:

$$2\pi a = KT \text{ и } 2\pi a = K_1 T_1 \text{ или } KT = K_1 T_1.$$

Переменная скорость V в точках n_2 и n_1 будет соответственно равна K и K_1 . Из уравнения (2) имеем:

$$V = \frac{2\pi p}{T} \text{ и } V_1 = \frac{2\pi p_1}{T_1};$$

отсюда, так как $V = K$ и $V_1 = K_1$; $Kp = K_1 p_1$.

Из (рис. 5)

$$K = O_2, \quad h_2 = a$$

$$K = n_1, \quad N_2 = b$$

$$p = \frac{BD}{2} = \frac{h_1}{2}$$

$$p_1 = \frac{BE}{2} = \frac{h_2}{2}$$

отсюда:

$$\frac{a}{b} = \frac{h_2}{h_1},$$

т. е. высота полного размаха осцилляции пропорциональна скорости, с которой кровь заполняет или — безразлично — покидает сосуд, находящийся под манжеткой. Отсюда следует, что раз скорость в период опорожнения сосуда больше, чем при его наполнении, то высота колебания во второй период должна быть больше. Это увеличение размаха колебания может произойти только за счет удлинения его книзу, т. е. за счет появления описанных выше отрицательных колебаний.

Был измерен ряд кривых, снятых на большой скорости, определены величины h_1 , h_2 , a , b и выражены в миллиметрах. Приведу некоторые цифровые данные.

ТАБЛИЦА 2

Б-ной П. Диагноз: arteriosclerosis; hypertonia compensata

№ осцилл. по пор.	Давление ртутн в мм	h_1	h_2	a	b	$h_2 : h_1$	$a : b$	K
1	127	25,0	24,0	3,0	3,0	0,962	1,000	1,0
2	137	24,5	29,0	3,5	3,0	1,183	1,165	1,174
3	148	24,0	28,0	3,8	3,2	1,170	1,185	1,177
4	158	20,3	27,0	4,5	3,4	1,314	1,320	1,317
5	168	20,0	27,8	4,7	3,4	1,386	1,384	1,385
6	177	13,0	29,8	5,5	3,5	1,565	1,571	1,567
7	187	14,5	27,0	7,1	3,8	1,861	1,869	1,868
8	202	10,25	22,0	7,0	3,3	2,144	2,120	2,132

ТАБЛИЦА 3

Б-ной Д. Диагноз: hypertonia; nephrosclerosis compens.

№ осцилл. по пор.	Давлен. ртути в мм	h_1	h_2	a	b	$h_2:h_1$	$a:b$	K
1	122	33,0	27,0	2,3	2,8	0,820	0,821	0,820
2	135	33,0	40,0	3,9	3,1	1,210	1,258	1,234
3	159	25,0	40,0	5,8	3,6	1,600	1,609	1,604
4	179	37,5	37,0	7,5	3,6	2,110	2,081	2,098
5	199	8,25	22,25	8,9	3,2	2,700	2,780	2,740

Приводимый цифровой материал дает очень хорошее совпадение, удовлетворяющее выведенному выше теоретическому равенству:

$$\frac{h_2}{h_1} = \frac{a}{b} = K.$$

Отношение амплитуды периода спадения к амплитуде периода подъема равно отношению времени подъема к времени спуска и есть для данного периода величина постоянная K . По мере увеличения давления в манжетке — K нарастает. Рис. 4 относится к третьему случаю, числовые величины приведены на самом рисунке. Высота h восстанавливается из вершины кривой давления, записываемой манометром (указано стрелкой), так как этот момент соответствует моменту прекращения наполнения сосуда под манжеткой.

Нужно сказать, что обнаружить описанные взаимоотношения удастся далеко не на каждой осциллограмме. Во многих случаях кривые деформируются наложением на основную синусоиду ряда добавочных колебаний. Кривая приобретает сложную конфигурацию, которая до крайности затрудняет измерение ее. Деформация стоит видимо в зависимости от эластических свойств сосудистой стенки и от тех или иных условий отражения сосудистых волн: или от манжетки или от периферии. В наиболее чистом виде кривые получаются у гипертоников. Большое количество добавочных волн, искажающих форму отдельных осцилляций, мы имели у лиц с пониженным тонусом сосудистой стенки (гипотоники, лихорадящие). Но эти искажения касаются только формы каждой осцилляции в отдельности и на первых порах очень затрудняли выяснение причины появления отрицательных колебаний. Общая же форма осциллограммы с характерным для описываемого метода периодом положительных и отрицательных колебаний сохраняется во всех случаях, как при гипо-, так и при гипертонических состояниях.

Уяснив механизм возникновения отрицательных волн, постараемся разобраться, с каким моментом гемодинамического порядка они связаны и в какой мере они могут служить индикатором в определении кровяного давления. Скоростная кривая наших осциллограмм, как мы установили, отражает скорость изменения объема находящихся под манжеткой сосудов. Размах осцилляции будет тем больше, чем больший объем крови в течение одного и того же промежутка времени поступит или покинет сосуд; можно сказать, что размах осцилляции при прочих равных условиях будет прямо пропорционален изменению объема. Мы показали, что при одном и том же объеме абсолютная величина размаха осцилляций прямо пропорциональна времени. Между амплитудой осцилляции и объемными изменениями сосуда не удается установить такой простой линейной зависимостью.

По мере повышения давления в манжетке, препятствия для проникновения крови в сосуд все нарастают. Пока давление в манжетке не до-

стигло некоторого характерного для каждого данного случая предела, скоростные изменения превалируют над объемными. Иными словами, количество крови, проникающей в сдавливаемый сосуд, уменьшается медленнее, чем скорость, с которой сосуд наполняется или опорожняется. При этом по мере увеличения давления в манжетке падает скорость наполнения, скорость же опорожнения сосудов нарастает. Если бы при продолжающемся увеличении противодавления объем проникающей в сосуд крови оставался неизменным, то размах отрицательных колебаний продолжал бы нарастать все время, пока давление в манжетке повышается. Так как при прогрессирующем увеличении противодавления нарастают препятствия для проникания крови в сосуд, то абсолютная величина объемных изменений при каждой последующей систоле уменьшается, поэтому осцилляции — интеграл скорости и объема — начинают также с некоторого момента уменьшаться в своей абсолютной величине. Обратимся к рис. 6. Здесь явление представлено схематически в системе некоторых координат. На оси абсцисс нанесено давление. Кривая $CVNp$ выражает изменение объема проникающей в сосуд крови. Линии C_1Mq и $PMNC_2$ условно представляют соответственно изменение скорости наполнения и опорожнения сосуда; h_1 и h_2 — высоту положительных и отрицательных осцилляций. Мы видим, что в точках M и N высоты h_1 и соответственно h_2 достигают своей максимальной величины. В этих пунктах создаются наиболее благоприятные соотношения между объемом проникающей в сосуд крови и скоростью ее проникновения (точка M), или объемом и скоростью опорожнения сосуда (точка N). Величина соответствующего пунктам M и N противодавления в манжетке определяется проекцией этих пунктов на ось абсцисс.

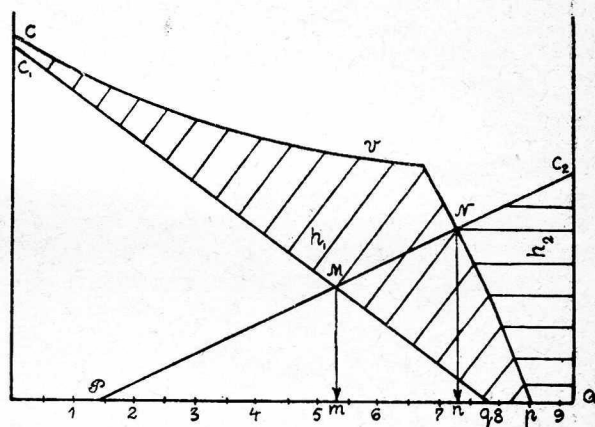


Рис. 6.

Исчезновение артериального пульса на лучевой артерии имеет место всегда спустя некоторое время после появления максимального отрицательного колебания. Давление, определяемое по моменту исчезновения артериального пульса, соответствует величине конечного давления, определяемого кровавым способом. Это совершенно очевидно теоретически и подтверждено рядом экспериментальных работ, особенно исследованиями A1. Müller. Величина конечного давления P складывается из величины гидродинамического давления p (боковое или истинное давление) и давления за счет живой силы движущейся струи крови, за счет гидравлического удара — s .

$$P = p + s.$$

Практически нас особенно должна интересовать величина p — величина истинного максимального давления. Необходимо разрешить вопрос, в какой мере скоростная осциллограмма определяет местоположение этой величины и не является ли отрицательная фаза,

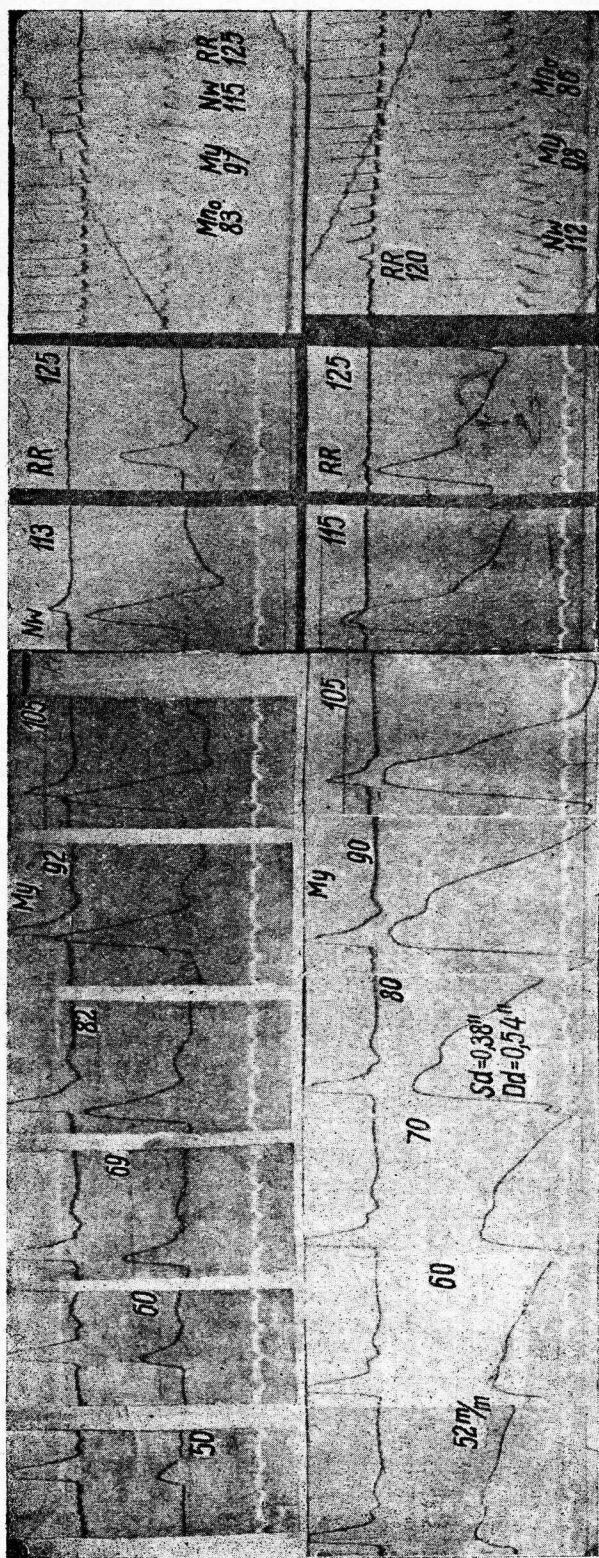


Рис. 7

которую в дальнейшем мы будем обозначать Nw , индексом истинного максимального давления.

Современные индикаторы давления — осциллографы Рашоп, Müller, Eldahl, криптотенографы Recklinghausen, Tycos, благодаря своей относительно малой чувствительности способны регистрировать только или кривые давления или кривые смешанного типа, но стоящие ближе к кривым давления. Пользуясь предлагаемым мною осциллографом, мы можем получить все формы кривых — от чистых скоростных кривых до чистых кривых давления. Детальный анализ и сопоставление этих кривых дают возможность разобраться в ряде спорных вопросов гемодинамики. Этот путь дает гораздо больше, чем путь кровяного эксперимента.

На кривых (рис. 7 и 8) сопоставлены осциллограммы, снятые соответственно у двух нормальных в сердечно-сосудистом отношении субъектов. Кривые сняты на большой и малой скоростях. Верхняя кривая представляет последовательные этапы скоростной осциллограммы, нижняя — осциллограммы давления. Каждая из этих кривых имеет свои характерные особенности и, дополняя друг друга, они позволяют уяснить весь

ход сжатия сосуда манжеткой и весь процесс изменения движения в нем крови.

Обратимся к рис. 8 и разберем деформацию кривой давления. Мы видим, что амплитуда колебаний по мере повышения давления в манжетке постепенно нарастает, но форма отдельных осцилляций не испытывает до некоторого момента никаких существенных изменений. При давлении в манжетке между 90 и 105 мм (рис. 7) и между 69 и 82 (рис. 8) высота осцилляций достигает своего максимума. После этого момента начинается некоторое убывание амплитуды колебаний, но особенно важно то, что с этого момента форма кривой начинает испытывать характерную деформацию в своей диастолической части. До этого момента, кривая, начиная от верха, имеет плавное падение, прерываемое дикротическим подъемом, после которого снова начинается плавный спуск вплоть до момента появления новой систолической волны. После того как перейден максимум амплитуды, спуск, особенно после дикротического подъема, становится все круче и круче, и кривая достигает своего наиболее низкого расположения еще задолго до появления нового систолического подъема. Для большей наглядности рассмотрим рис. 9. Здесь схематически представлены в левой половине изменения просвета сосуда при повышающемся давлении в манжетке в период систолы (*s*) и в период диастолы (*D*); правая половина изображает соответствующие формы кривой давления (*D*) и скоростной кривой (*q*). Рассмотрение кривых (рис. 7 и 8) мы начали с момента, на схеме отмеченного № 4 (*Mu*). Спуск кривой (*D*) *bcd* непрерывно продолжается до момента *d*, когда начинается новая систола. Начиная с № 5 скат кривой достигает самого низкого расположения уже несколько раньше, и между концом спуска и началом следующей.

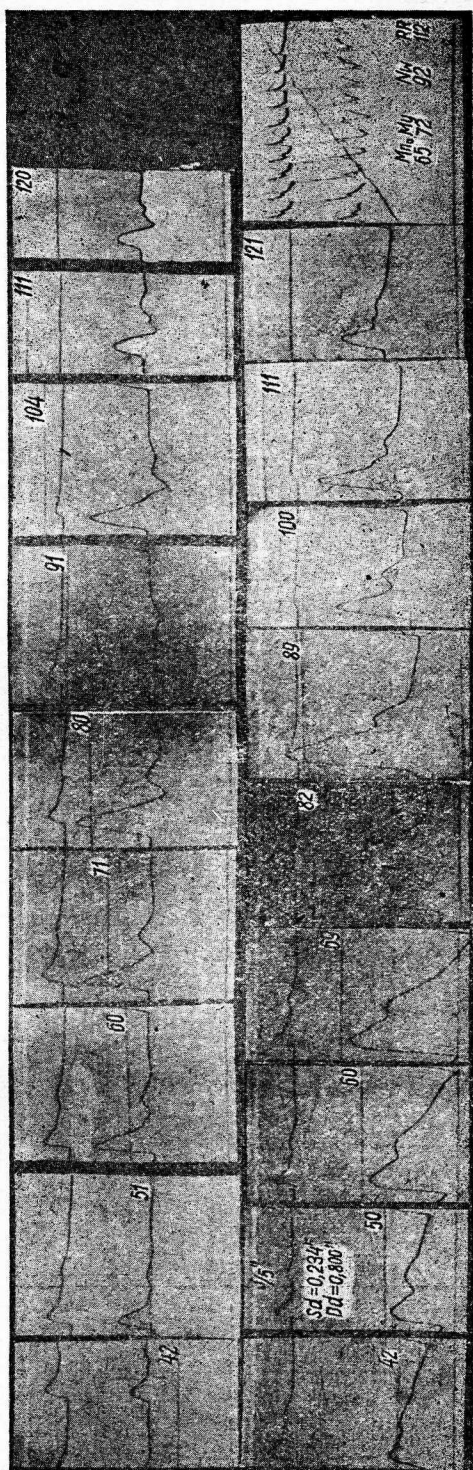


Рис. 8.

систола появляется некоторый промежуток de , протяженность которого по мере увеличения давления в манжетке все нарастает, и кривая достигает точки d почти тотчас после диастолического подъема (№ 7). Одновременно с этим можно отметить, что систолический подъем становится более пологим. Мы ранее уже упоминали, что кривая давления есть кривая деформации сосудистой стенки.

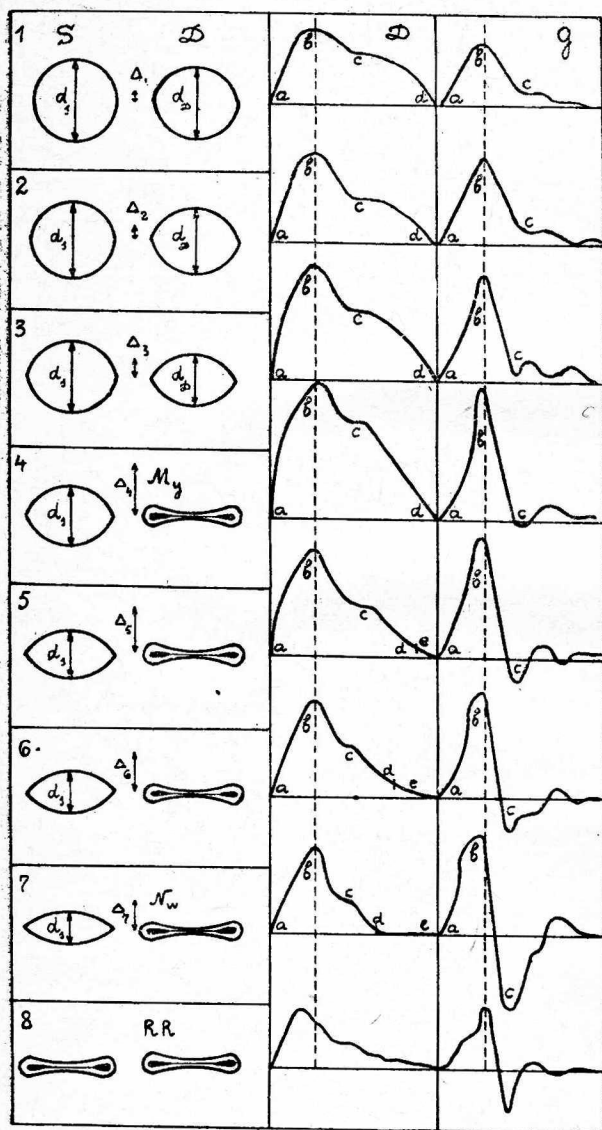


Рис. 9.

просвет сосуда при значительной величине противодавления. Ответ можно найти в анализе скоростной кривой, отражающей в большей степени количественную сторону явления. Здесь нам придется использовать полученные нами ранее данные о причинах и механизме возникновения отрицательного колебания. На кривых (рис. 7 и 8) мы видим, что с момента появления и постепенного нарастания нулевого положения (de) в диастолической части кривой давления появляется и нарастает величина отрицательного колебания (на схеме рис. 9 западение c)

систолический подъем становится более пологим. Мы ранее уже упоминали, что кривая давления есть кривая деформации сосудистой стенки. Положение точки d определяет собой момент, когда деформация — движение сосудистой стенки — прекращается. Это возможно при разбираемых обстоятельствах только в момент полного спадения стенок сжимаемого сосуда. Следовательно, начиная с момента № 4 закрытие сосудистого просвета наступает все раньше и раньше, и в период № 7 сосуд открывается на короткий момент систолического периода. Аналогичные изменения отмечены Reschlinghausen и названы им лестничной кривой (Treppenkurve), но со всей отчетливостью эти изменения выступают только при анализе записанных фотографическим путем кривых давления. Кривая давления, отражающая только качественную сторону, не дает достаточного количества опорных пунктов для решения вопроса, на какой период, под влиянием каких сил раскрывается

на скоростной кривой. Ранее мы установили, что максимальная величина отрицательного колебания будет иметь место в том случае, когда в сжимаемый сосуд будет проникать максимально возможный объем крови, который в дальнейшем будет изгоняться из сосуда с максимально возможной скоростью. Последнее возможно тогда, когда противодействие в манжетке значительно превосходит давление в сосуде. С другой стороны, величина этого противодействия не должна препятствовать проникновению максимально возможного объема крови в сжимаемый сосуд. Иными словами, давление в сосуде в систолический период должно еще заметно превышать давление в манжетке. Должны установиться те наиболее благоприятные соотношения между величиной противодействия и объемом проникающей в сосуд крови, о которых мы говорили выше. Так как общая величина систолического давления P складывается из гидродинамического давления p и давления за счет удара s (см. выше), то ясно, что эти наиболее благоприятные соотношения установятся в тот момент, когда величина противодействия в манжетке будет равна p . В этот момент в манжетке будет господствовать максимально возможное противодействие, которому в момент систолы будет противодействовать максимально возможное давление, равное s . При дальнейшем повышении давления в манжетке, когда величина противодействия в ней будет хотя бы и немногим больше p , в момент систолы кровь в сжатый сосуд будет уже проникать не под влиянием силы s , а силы на соответствующую величину меньшей. Следовательно, объем крови, который проникнет в сосуд, будет меньше, и абсолютная скорость, с которой сосуд будет опорожняться, будет уже относительно меньше. С этого момента величина отрицательных колебаний должна начать уменьшаться. Таким образом положение отрицательного колебания соответствует и определяет величину истинного систолического давления. В период № 8 нашей схемы давление в манжетке достигло такой величины, что и силы удара s кровяной сгустки оказывается уже недостаточно, чтобы протолкнуть кровь под манжеткой к периферии, — лучевой пульс исчезает. Следовательно, в этот момент давление в манжетке равно $P = p + s$, т. е. P равно конечному давлению в сосуде. Разница между величиной (Nw) и (RR) определяет величину s — величину давления за счет гидродинамического удара. При повышении давления в наложенной на конечность исследуемого манжетке мы сжимаем не только расположенный под ней участок сосудов, но и ткани, окружающие сосуды, и должны кроме того преодолевать сопротивление самой сосудистой стенки. Как показывает значительное число работ, посвященных этому вопросу, при достаточной ширине манжетки роль окружающих сосудов мягких тканей не оказывает существенного влияния. Давление в манжетке равномерно распространяется во все стороны, — на полужидкие ткани, окружающие сосуды, и без потерь передается стенкам сосудов. Поэтому при соблюдении принятых в настоящее время размеров манжетки и условий ее наложения сопротивлением окружающих тканей можно вполне пренебречь.

Эластические свойства сосудов являются составляющей кровяного давления, что сказывается на величине получаемых цифр; поэтому роль этого фактора должна быть рассмотрена особо.

В клинической практике принято при ощупывании пульса определять, хотя бы в общих чертах, и состояние сосудистой стенки. Для целей объективного учета состояния сосудистого тонуса Vries-Reilingh была разработана специальная методика. Сущность метода заклю-

чается в следующем: поместим конечность в плетизмограф того или иного устройства; центральнее наложим манжетку и поднимем в ней давление выше предполагаемого максимального артериального давления. Полость плетизмографа соединена с мареевской капсулой. Начнем медленно понижать давление в манжетке. При достижении некоторой величины последнего мы заметим, что капсула начнет писать поднимающуюся кривую, указывающую на увеличение объема плетизмографируемой конечности. Это указывает, что в периферическую часть конечности начала поступать кровь. Объем конечности будет увеличиваться до некоторого предела, затем увеличение прекратится, и кривая снова начнет чертить горизонтальную линию. Начнем дальше снижать давление в манжетке. Когда оно достигнет нового, более низкого уровня, объем конечности начнет уменьшаться, начнется спадание плетизмограммы. С точки зрения автора, предложившего этот способ, явления могут быть истолкованы следующим образом. Когда мы снизим давление до первого появления движения плетизмографической кривой, то давление в манжетке будет равно или немного меньше давления в сосуде плюс эластическое противодействие сосудистой стенки. Кровь в это время начнет проникать в периферический отдел конечности и будет наполнять как артериальные, так и венозные сосуды ее до тех пор, пока давление в последних не уравнивает давления в центральном отрезке артериальной системы. Давление в венах поднимется до величины систолического давления в артериях, но давление в манжетке будет больше на величину сопротивления сосудистой стенки. Понижая давление в манжетке, мы достигнем того момента, когда давление в венах преодолет противодействие в манжетке. Этим мы определим величину собственно систолического давления. Разница между первой и второй величинами покажет давление, которое необходимо применить для преодоления сопротивления самой сосудистой стенки. Ряд проверочных исследований, в том числе работа Миллер из клиники проф. Ланга, где в 5 случаях давление возникающее при этих условиях в венах было проверено кровавым способом, дают в общем цифры очень близкие к цифрам Vries-Reilingh. Разница в давлении за счет сопротивления сосудистой стенки, по данным Миллер, у здоровых субъектов в среднем около 12 мм ртутн, при гипертониях она чаще более значительна, достигая иногда 40—55 мм ртутн. Vries-Reilingh объясняет более высокие цифры при гипертонии большей ригидностью измененных сосудистых стенок. Миллер, ссылаясь на работы Saneau и Park, склонна толковать этот факт как результат повышенного тонуса сосудистой стенки, так как величины, значительно превышающие среднюю норму, получаются и у гипертоников с относительно неизменными сосудами. Alois Müller считает, что даже при значительных патологических изменениях стенки сосудов сопротивление ее боковому сжатию не может превосходить максимум 5 мм ртутн.

Если мы подойдем к толкованию феномена Vries-Reilingh только с точки зрения особенностей движения пульсирующей струи, то ему можно найти совершенно другое объяснение. Мы видим, что первое изменение плетизмографической кривой наступает в тот момент, когда появляется пульс на лучевой артерии, т. е. первая цифра давления соответствует давлению по Riva-Rocci или величине конечного систолического давления. Кровь в периферическую часть конечности будет проникать за счет силы s , но так как давление в манжетке почти равно величине конечного давления P , большая часть состава

вляющей s будет гаситься манжеткой. Следовательно в тот момент, когда давление в периферических сосудах достигнет величины p , дальнейший переход крови к периферии должен прекратиться, так как сопротивление периферии теперь будет равно p плюс сопротивление манжетки, которое немногим только меньше $p + s$. Концевое давление P будет полностью уравновешено. Отсюда следует, что методом Vries-Reilingh мы определяем не величину сопротивления боковому сжатию сосудистой стенки, а разницу между величиной концевого и бокового давления. Она должна давать цифры по величине равные или близкие $RR - Nw$. Приведу свой цифровой материал.

ТАБЛИЦА 4

Разница между конечным и боковым систолическим давлением ($RR - Nw$)

мм	Нормальные лица (мм Hg)	Аортальная недостаточность (мм Hg)	Гипертония различная (мм Hg)
1	8	6	38
2	12	8	33
3	11	13	32
4	12	16	27
5	16	27	23
6	14	18	32
7	17	18	11
8	12	18	15
9	12	8	21
10	9	9	37
11	15	—	34
12	10	—	39
13	9	—	20
14	13	—	31
15	8	—	38
Среднее	11,4	—	28,7

Группа аортальных недостаточностей дает пестрые цифры, так как среди них мы имели и склеротиков, и гипертоников, и больных, не имевших заметных уклонений со стороны периферических сосудов. Для нормальных людей Vries-Reilingh считает в среднем 19 мм, Müller—12 мм Hg. Из табл. 4 видно, что как средние величины, так и размеры колебаний у здоровых и гипертоников совершенно аналогичны цифрам цитированных авторов.

Alois Müller также держится мнения, что получаемые по Vries-Reilingh цифры определяют не величину сопротивления сосудистой стенки, а величину давления за счет гидродинамического удара. Он исходит из соображений несколько иного порядка. Tigerstedt, Recklinghausen впервые пытались вычислить величину s , исходя из основной формулы, связывающей

силу, массу и скорость: $s = \frac{mv^2}{2}$. Полученные ими цифры оказались

значительно меньше величин, получаемых опытным путем. Дальнейшие исследования показали, что эта формула неприменима для условий движения жидкости в сосудах с эластическими стенками. Для s при движении жидкости по растяжимым трубкам теория дает следующую зависимость: $s = \frac{v \cdot c}{g}$, где v — линейная скорость, c — скорость

распространения эластических колебаний в стенке трубки (скорость распространения пульсовой волны), g — ускорение силы тяжести. Alois Müller, исходя из средней скорости движения крови в аорте и круп-

ных сосудах, равной 50 см в секунду, средней скорости распространения пульсовой волны, равной 800 см в секунду, получает для $s = 41,0$ см водяного или 29,9 мм ртутного столба, — величина близкая к полученным Vries-Reilingh при гипертониях. Но взятая Alois Müller средняя величина s в 800 см в сек. для нормальных субъектов велика, у нормальных — скорость распространения пульсовой волны обычно лежит в пределах 400—500 см, и скорость кровотока в периферических сосудах меньше 50 см. Если мы внесем эти поправки, то для нормальных людей будем иметь s равным 14—11 мм Hg.

Все вместе взятое с совершенной очевидностью устанавливает значение отрицательного колебания (Nw) скоростной осциллограммы для определения местоположения истинного максимального давления.

Alois Müller считает, что величина истинного максимального давления определяется положением максимальной осцилляции. В этом отношении он расходится с установившимися со времен Магеу взглядами на механизм возникновения максимальной осцилляции. Он исходит главным образом из сопоставления цифр, полученных кровавым и осцилляторным способами. Для кровавого измерения давления он пользовался Т-образной канюлей. Несмотря на всю тщательность и продуманность поставленных опытов им допущена одна методическая ошибка. Просвет эластической трубки меняется в зависимости от давления, под которым находится наполняющая ее жидкость, поэтому во время систолы диаметр сосуда будет больше, чем в период диастолы. Как бы тщательно ни был подобран диаметр Т-образной канюли к диаметру сосуда, во время систолы он будет меньше диаметра растянувшегося сосуда и, следовательно, скорость движения кровяной струи в канюле будет больше скорости движения крови в сосуде. Поэтому величина бокового давления, измеряемого пиезометрически, при пуссирующем движении жидкости в эластической трубке всегда должна быть меньше истинного бокового давления. Теоретически это доказано самим же Alois Müller с достаточной ясностью, но при анализе полученных в опытах результатов этот момент им упущен. В последнем отделе своей работы, где он приводит и разбирает клинический материал, его внимание тоже останавливают непривычно низкие цифры максимального давления, получаемые при пользовании его методом чтения осциллограммы. Сколько-нибудь определенного объяснения он этому не дает.

Максимальную величину осцилляции как на кривой давления, так и на скоростной кривой мы будем иметь в тот момент, когда стенка сжимаемого сосуда сама будет совершать максимально возможные колебания. В момент систолы сосуд должен расправляться до максимума, в конце диастолы должен спадаться до максимально возможного предела, т. е. полного закрытия просвета. Эти соотношения проверил на моделях Магеу. Некоторые французские авторы считали, что этот момент соответствует минимальному давлению, но несомненно давление в манжетке в это время должно несколько превосходить минимальное давление в сосуде. В последнее время Vaquiez и его школой обращено большое внимание на клиническое значение этой величины, и давление, соответствующее максимальной амплитуде осцилляций, названо ими средним давлением. Под средним давлением они понимают то давление, величина которого является результирующей переменного давления в сосуде и обусловливает определенный дебит кровотока. Условно его принято обозначать Mu (pression moyenne). Его клиническая значимость начинает завоевывать всеобщее признание.

Rasch и Fabre первые сделали попытку дать объяснение,

почему максимальная осцилляция должна определять положение среднего давления. Представим кривую артериального давления (рис. 10). На ней мы можем мысленно представить прямую противодействия AB , идущую параллельно оси абсцисс. Допустим, что она делит кривую на две поверхности S и S_1 , пропорциональные энергии, развиваемой стенкой артерии в моменты ее растяжения и спадения. Если AB будет делить кривую так, что поверхности S и S_1 будут равны и следовательно амплитуда движения сосудистой стенки вверх (расправление) будет равна амплитуде ее движения вниз (до полного спадения), то и соответствующая величина осцилляций должна достигнуть своего максимума. При положении линии AB выше или ниже изображенного на чертеже, сумма поверхностей S и S_1 и объем осцилляций, которые отражают только движение сосудистой стенки, будут меньше.

Скоростная кривая (рис. 7 и 8, а также схема на рис. 9, период № 4) совершенно отчетливо отражает это теоретическое положение. Мы

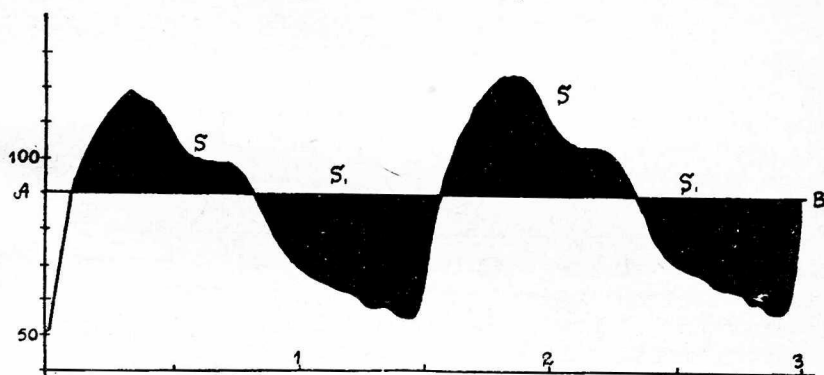


Рис. 10.

видим, что периоду максимальной осцилляции соответствует величина K , немногим большая единицы, т. е. энергия, освобождающаяся в период спадения сосуда, только немногим больше энергии, которая затрачивается на расправление сосуда. Эти величины могли бы быть равны только в том случае, если бы стенки сосуда не обладали упругостью. При расправлении сосуда упругость артериальной стенки действует против сил, расправляющих сосуд, при спадении, во всяком случае в начале периода спадения, совместно с силой противодействия. Отношение K равно или немного меньше единицы еще до момента достижения осцилляциями своей максимальной амплитуды.

Работа, в разбираемом случае — дебит крови, при переменном давлении может быть выражена площадью кривой давления. На этом принципе устроены индикаторы паровых машин и двигателей внутреннего сгорания. Предположим, что за некоторый период времени сердцем при систоле выброшен некоторый объем крови в артериальную систему. Далее, если в течение хотя бы одного периода полной инволюции сердца эластическое сопротивление сосудистых стенок и величина оттока из артериальной системы остаются одинаковыми, то систолический подъем давления будет тем выше, чем быстрее будет происходить наполнение артерий (аорты), т. е. чем короче систолический период. Уровень, до которого дойдет давление к концу диастолы, будет лежать тем ниже, чем продолжительнее диастолический период.

Предположим, что разница между средним давлением (M) и мини-

мальным (Mn) будет равна некоторой величине b , разница между максимальным (Mw) и средним будет равна a .

$$Mw = My + a; \quad Mn = My - b$$

Мы приняли, что при некоторых условиях a будет во столько раз больше b , во сколько диастолический период D (в секундах) будет больше систолического периода S :

$$\frac{a}{b} = \frac{D}{S}$$

Решим эти уравнения относительно My :

$$My = \frac{Mn \cdot D + MwS}{S + D}.$$

Исходя из других предпосылок О. Frank приходит к аналогичному, но гораздо более сложному выражению для среднего давления:

$$Pm = My = \frac{\int_{t_1}^{t_1'} P dt + \int_{t_1'}^{t_1' + t_2'} P dt}{t_1 + t_2}$$

(t_1 — время систолического периода, t_2 — время диастолического периода).

Невозможность практического использования этого выражения заключается в неопределенности коэффициента интегралов, так как Pdt является средним давлением для каждого периода. В нашем упрощенном выражении мы делаем допущение, что величина ошибки для систолического периода равна величине таковой для диастолического, но они имеют разные знаки и в сумме компенсируются.

Эту же задачу мы попытались разрешить графически. Мы взяли 6 манометрических кривых с известной величиной минимального и максимального давления и известным систолическим и диастолическим периодом и нанесли их в увеличенном масштабе на миллиметровую бумагу. Площадь этих кривых была определена взвешиванием и планиметрией. Так как площадь кривых представляла работу, или дебит крови, то этот же дебит должен бы иметь место в том случае, если бы давление оставалось все время неизменным и величина его равнялась среднему давлению. Поэтому величина среднего давления должна была бы быть равной высоте прямоугольника, основание которого равно длине абсциссы наших кривых, а площадь — площади этих же кривых. На рис. 11 представлены сделанные нами построения. Теперь сопоставим цифры среднего давления, полученные графически и вычисленные по вышеприведенной формуле соответственно для этих кривых:

№ кривой	1	2	3	4	5	6
My графич. . . .	86	88	83	79	84	90
My вычисл. . . .	80	88	82	80	84	88

Аналогичный анализ мы применили к так называемой абсолютной сфигмограмме по методу Bonsdorff и Wolf. Увеличив фотографически приводимые этими авторами кривые, мы нанесли их на миллиметровую бумагу и определили величину среднего давления графически и путем вычисления по приводимой формуле. Совпадение также практически получилось полное (рис. 12). Умышленно взяты случаи с крайними и нормальными цифрами давления. Нужно упомянуть,

что Bunsdorff в 3 случаях также определял среднее давление из площади своих кривых и сопоставлял их со средним давлением, определенным осциллометрически по Frank, и тоже получал хорошее совпадение в пределах 4 мм ртутн.

Мы выяснили те изменения в движении крови, которые наступают в сжимаемой артерии и вызывают определенную деформацию осцилляций, являясь индикатором среднего, истинного максимального и конечного максимального давления. При регистрации осциллограммы как по типу скоростной, так и по типу кривой давления, по мере повышения давления в манжетке, величина осцилляций нередко нарастает скачкообразно, пока не достигнет максимума, соответствующего положению среднего давления. Положение минимального давления должно определяться одним из этих ступенеобразных переходов. Обосновать теоретически тот или иной переход, как переход соответствующий положению минимального давления, пока не представилось

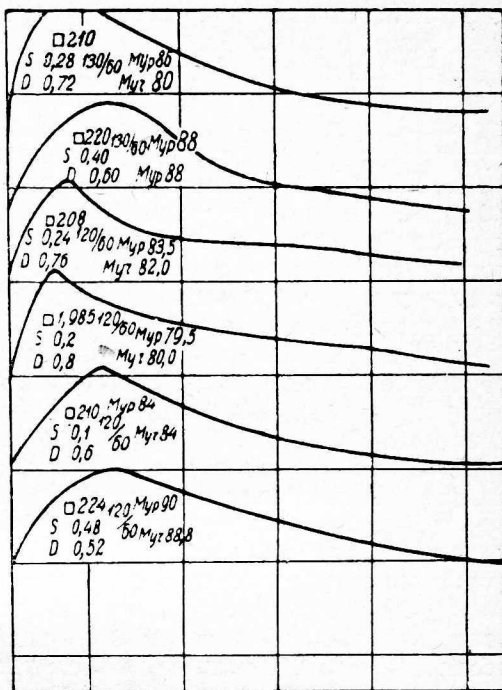
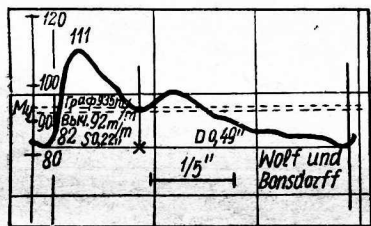


Рис. 11.



Назв. случ.	Max	Min	Sd	Dd	Myr	Mybr.
Normal	111	80	0,22"	0,49"	93	92
Insuf. val. mtr.	208	60	0,20"	0,31"	119	121
Normal	126	80	0,25"	0,398"	96	98
Normal	137	80	0,25"	0,42	100	105
Collaps	50	16,5	0,268"	0,515	29	28

Рис. 12.

чае подъем осцилляционной кривой будет происходить плавно. На практике мы действительно встречаем и тот и другой типы осциллограммы. Gomez различает три типа осцилляционных кривых, но

возможным. Обратимся к схеме на рис. 9. Мы видим, что высота осцилляции в периоды 1, 2, 3 должна определяться разницей диаметров сосудов в период систолы и в период диастолы: Δ_1 , Δ_2 , Δ_3 . Так как давление в манжетке все время продолжает нарастать, то диаметр, которого достигает сосуд в период систолы, будет прогрессивно уменьшаться так же, как и диастолический диаметр. Уменьшение диастолического диаметра происходит скорее. Для выяснения того, почему в некоторый момент наступит более резкое уменьшение диастолического диаметра, мы не имеем достаточно данных. Теоретически вполне возможно, что величины $\Delta_2 - \Delta_1$, $\Delta_3 - \Delta_2$ и т. д. могут быть не равны или равны друг другу. В первом случае мы будем иметь один или несколько ступенеобразных переходов, во втором случае

два последних, по этому автору, относятся особенно к типам с плавным переходом осцилляций и могут быть объединены в один. Из 300 кривых, проанализированных этим автором, 82 имели ступенеобразные переходы (1 тип) и 218 давали плавное изменение амплитуды осцилляций. Таким образом только 27,3% были такими, где можно было прочесть цифру минимального давления.

Кровавым способом установлено, что минимальное давление в большинстве случаев совпадает с переходом осцилляций, ближайшим к месту положения среднего давления, поэтому при чтении осциллограммы положение минимального давления мы определяем по месту последнего резкого изменения амплитуды осцилляций перед моментом достижения ими максимума. Однако в подавляющем большинстве случаев мы имеем плавный переход или несколько мелких ступенеобразных переходов амплитуды осцилляций, что крайне затрудняет, а иногда делает совершенно невозможным определение минимального давления.

Если приведенное теоретическое соотношение между величиной минимального среднего и истинного максимального давления правильно, то это значительно упрощает определение величины минимального давления, так как положение M_y и Nw на осциллограмме в большинстве случаев совершенно очевидно. Для решения этого вопроса мною был отобран ряд осциллографических кривых с достаточно ясно сформированными переходами в минимальном отрезке и сопоставлены величины минимального давления, определяемые этими переходами осциллограммы с давлением, вычисленным по формуле:

$$Mn = \frac{t \cdot My - SNw}{D},$$

где $t = S + D$.

(Это соотношение выводится из ранее приведенного: $My = \frac{MnD + NwS}{t}$)

Полученные данные приведены на табл. 5.

ТАБЛИЦА 5

Исследуемые субъекты	Mn I	Mn II	M_y	Nw	S	D	Минимальное вычисление
1. Норма	65	69	81	92	0,324	0,459	72
2. Норма	57	64	82	102	0,277	0,362	62
3. Норма	—	83	97	115	0,380	0,540	81
4. Норма	—	65	72	92	0,234	0,800	66
5. Норма	62	67	75	92	0,300	0,510	67,5
6. Норма	68	77	83	97	0,290	0,340	80
7. Блок	—	85	102	152	0,350	2,020	85
8. Гипертония	127	137	148	187	0,252	1,140	138
9. Эритремия	—	102	117	154	0,270	0,440	95
10. Тахикардия	44	52	64	76	0,250	0,259	52

Опыт с кислородным голоданием в мешке Александрова — Егорова; здоровый субъект; запись каждые две минуты.

До опыта	—	57	65	82	0,300	0,700	57,5
2 мин.	54	64	73	82	0,300	0,700	67,4
4 "	52	67	72	83	0,280	0,640	67
6 "	—	60	69	83	0,280	0,520	61,0
8 "	59	64	71	83	0,280	0,400	63,5
10 "	51	62	73	80	0,240	0,420	65

Приведенные в таблице цифры под *Мп I* и *Мп II* соответствуют давлению при первом наиболее резком, и втором ближайшем к *Му* переходах осциллограммы. Кроме цифр, относящихся к нормальным субъектам, мною приведены случаи, где можно было бы ожидать особенно резкого расхождения между определенными в опыте и вычисленными величинами, как например полный блок, где при явлениях гипертонии диастолический период достигал двух слишком секунд, тахикардии (пульс в покое — 120 уд. в 1 мин.), где $S=D=0,25$ сек. В этом случае среднее давление (*Му*) равно как раз полусумме систолического и диастолического, что, ввиду простоты соотношений, особенно отчетливо определяет зависимость величины давления от времени притока и оттока. Только в случае эритремии с 9 000 000 эритроцитов вычисленные величины дают более заметное расхождение с полученными в опыте, в остальных случаях имеется полное совпадение. Вычисленные величины минимального давления совпадают с цифрами последнего перелома осцилляторной кривой, т. е. с тем моментом, который соответствует величине минимального давления, определяемого кровавым способом. Минимальное давление есть величина, определение которой кровавым способом не встречает никаких возражений.

Эта простая математическая зависимость между величиной минимального, максимального и среднего давления имеет глубокий теоретический и практический интерес. Она убеждает нас в том, что получаемые осциллометрически величины среднего и максимального давления есть величины реальные, почти в чистом виде отражающие явления гемодинамического порядка. Мы имеем полное право надеяться, что, пользуясь этими величинами, как величинами физического порядка, мы сможем установить некоторые закономерности, определяющие функциональное состояние сердечно-сосудистого аппарата, как это уже имеет место например в вопросах энергетики, кислородного транспорта и т. д.

Путь кровавого эксперимента даже в форме новых методов определения кровяного давления у человека пункцией артерии (Wolf, Bongsdorf) не может являться контролем для осциллометрии. Дальнейшее изучение физиологии и патологии кровяного давления у человека должно идти путем исследования закономерностей, определяющих изменения формы тахоосциллограммы.

Поступило в редакцию

20 мая 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Bingel A. Münch. med. Wochenschr. 1906, No. 26. — Fabr. Biol. medical uni, S. 283, 1927. — Frank O. Zeitschr. f. Biol. 1899, 37, 483. — Hörner A. Der Blutdruck des Menschen. Wien, 1913. — Hürthle. Deutsche med. Wochenschr. 1906, No. 57. — Kreis. Arch. f. Physiol. 1887, S. 254. — Müller A. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1925, 146, H. 1/2. — Pachon V. C. r. Soc. Biol., LXXXIV, 1921, 868. — Pachon V. C. r. Soc. Biol., 1910, S. 869. — Potain, „La pression artérielle de l'homme à l'état normal et pathologique“, Paris, 1902. — Rasumow P. „Klinische und praktische Bewertung der Zirkulationsfunktion des Blutes“ Biomedis, 1934. — Recklinghausen. Arch. exp. Path. Pharm. Tigerstedt. Skand. Arch. f. Physiol., 1916, 36. — Vaquez, Plez, Gomez. Presse médicale, 1931, 71. — Wolf u. Bongsdorf. Zeitschr. f. exper. Med., 1931, 79, und 1933, 86.

BLUTDRUCK UND ZUSTAND DER GEFÄSSWANDE BEI NORMALER UND PATHOLOGISCHER BLUTZIRKULATION

2. Mitteilung. Theorie der oscillometrischen Methode

Aus der Therapeut. klinik (Leiter — Prof. M. I. Arinkin) d. Militär-mediz. Akademie d. Roten Armee, namens S. M. Kirow

Für die Oscillometrie wurde ein Apparat konstruiert, ein Spiegeloscillometer, das auf dem Prinzip des Differentialmanometers von O. Frank beruht. Die hiermit erhaltenen Photooscillogramme unterscheiden sich von allen bisher bekannten oscillographischen Kurven. Bei Betrachtung der nach der neuen Methode erhaltenen Kurven kann man nämlich feststellen, dass bei der gewöhnlichen Veränderung der positiven Oscillationen gleichzeitig im basalen Teil der Kurve konsequente und charakteristische Änderungen auftreten. Sobald die Oscillationen die maximale Amplitude erreichen, bilden sich allmählich negative Wellen; diese vergrössern sich bis zu einem gewissen Zeitpunkt und werden dann allmählich wieder kleiner. Gleichzeitig nehmen die positiven Wellen beständig ab. Eine genauere Analyse dieser Kurven, welche reine Geschwindigkeitskurven darstellen, zeigt, dass die Höhe der positiven Oscillationen von der Geschwindigkeit, mit der sich das komprimierte Gefäss füllt, die Höhe der negativen Oscillationen dagegen von der Entleerungsgeschwindigkeit abhängt. Da man es hier mit einer relativen Geschwindigkeit zu tun hat, welche von dem Blutvolumen und der Zeit abhängt, die zur Füllung oder Entleerung des komprimierten Gefässes mit der erforderlichen Blutmenge nötig ist, so bildet sich die maximale, negative Welle unter folgenden Bedingungen: der Widerdruck in der Manschette muss möglichst hoch sein, muss aber eine maximale Blutmenge in die Arterie eindringen lassen; der Enddruck P setzt sich aus dem Seitendruck p , sowie dem Druck des Wasserschlages s zusammen.

$$P = p + s.$$

Wenn der Widerdruck in der Manschette den Wert p erreicht, so sind die Bedingungen zum Auftreten einer negativen Welle (Nw) günstig. Wird der Widerdruck grösser als p , so wird das Blut in die Arterie mit einer kleinen Kraft als s eindringen und die relative Geschwindigkeit herabgesetzt. Also bestimmt die maximale, negative Welle den maximalen Seitendruck.

Da man auf diese Weise die Möglichkeit erhält, den maximalen Seitendruck zu bestimmen, gelang es auch, ein einfaches Verhältnis zwischen den Werten des minimalen, mittleren und maximalen Seitendruckes und der Systolen- und Diastolendauer festzustellen.

Eine Prüfung dieses Verhältnisses zeigt eine gute Übereinstimmung der berechneten und der beobachteten Werte. Der Unterschied beträgt nur etwa 3—4 mm Quecksilber. Die Grössen des wirklichen Blutdruckes ändern sich unter physiologischen Bedingungen vergleichsweise nur wenig. Unsere Vorstellungen von der Labilität des Blutdruckes beim Menschen hängen hauptsächlich von Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes ab, d. h. von einer Veränderung der Kraft des Wasserschlages.

НОВЫЕ ДАННЫЕ К АНАЛИЗУ ДЕЙСТВИЯ КАМФОРЫ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Б. И. Кадыков

Из экспериментально-патологической лаборатории Ленинградского ин-та гигиены труда и профзаболеваний (научный руководитель лаборатории — проф. Н. В. Веселкин)

В предыдущих работах [Кадыков и Левин (1)] нам удалось выяснить, что камфора оказывает существенное действие на сосудистое ложе мышц и кожи. Рядом опытов было показано, что действие камфоры на общее кровяное давление сохраняется и при экстирпации печени и селезенки и что роль этих органов в повышении кровяного давления под влиянием камфоры весьма невелика.

Несколько раньше Баранов и Сперанская-Степанова (2, 3) при введении камфоры в артерию конечности в виде камфорной взвеси (камфоры, растворенной в эфире и смешанной с физиологическим раствором) нашли, что поднятие давления идет часто параллельно с изменением объема печени и селезенки. Разница в полученных нами и только-что указанными авторами данных повидимому зависит от различия в способе введения камфоры животным. Так, если камфорную взвесь (камфору, растворенную в эфире и смешанную с физиологическим раствором) ввести в денервированную конечность, то уже быстрого подъема кровяного давления от введения камфорной взвеси наблюдать не удастся [Кадыков и Левин (1)]. Это говорит за то, что такой способ введения камфоры животному большей частью вызывает поднятие давления благодаря сильному местному раздражению, которое исключается при введении камфоры животному в виде камфорной крови.

Оставался открытым вопрос, насколько все же участвует в отрицательной (понижение давления) и положительной (повышение давления) фазах сосудистое ложе кишечника и желудка при введении камфорной крови. В самом деле, этот отдел сосудистого ложа является весьма подвижным и часто решающим в повышении или понижении артериального давления, так как он может вмещать в себе значительную часть всей крови. Поэтому мы и поставили опыты, которые должны были выяснить значение сосудистого ложа кишечника и желудка в изменениях кровяного давления под влиянием введения камфоры.

Методика. У животных (кошки) перевязывали артерии, снабжающие кровью печень, селезенку, желудок и кишечник. После того как все питающие артерии были перевязаны, оставшуюся кровь из венозной системы легкими движениями руки перемещали в общее сосудистое ложе через *ven. portae*. Затем перевязывали *ven. portae*, пищевод и конец прямой кишки, после чего удаляли кишечник, желудок, селезенку и печень.

Стало быть, из внутренних органов невыключенными оставались только почки. Экцидированному таким путем животному вводили камфорную кровь. Кровь насыщалась камфорой обычным способом. Обездвижение животного получали чаще путем

эмболизирования сосудов коры головного мозга ликоподием и реже — путем эфирного наркоза. Животные всегда согревались для поддержания их нормальной температуры тела. Это было необходимо уже по одному тому, что этим создавались наиболее благоприятные условия для действия камфоры на сосудистое ложе (4).

Привожу один из относящихся сюда опытов. Кошка, весом в 2,8 кг, обездвижена эмболией мозга ликоподием. Из а. carotis взято 20 см³ крови. Животное согревается. Кровь дефибрирована. 12 см³ крови насыщали камфорой 11 мин.,¹ а 8 см³ оставлено для контроля. Нормальное кровяное давление в а. carotis 130—125 мм; после девисцерации 78—80 мм. Введено 6 см³ камфорной крови в v. femoralis. Как видно (рис. 1), с началом введения камфорной крови кровяное давление начало падать, а по окончании введения постепенно подниматься. Через 18 мин. оно достигло 122 мм, т. е. стало выше исходной нормы на 44—42 мм. Камфорный эффект был продолжителен.

Итак введение камфорной крови вызывало у эвисцерированного животного обычную, ранее описанную нами реакцию со стороны сердечно-сосудистой системы: вначале кровяное давление падало (отрицательная фаза), а затем медленно поднималось (положительная фаза). Разницы в реакции на введение камфорной крови у нормального и эвисцерированного животного подметить не удастся.² Следовательно в основном действие камфоры сосредоточивается на сосудах кожи и мышц. Изменения же под влиянием камфоры, сосудистого ложа кишечника, желудка, печени и селезенки или невелики или совсем отсутствуют. Если при этом вспомнить, что в период отрицательной (если она нерезко выражена) фазы работа сердца увеличивается, а в период положительной приходит к исходной норме, то становится ясным, что в поднятии кровяного давления главную роль играют сосуды мышц и кожи.

Однако нужно было выяснить, не действует ли на кровяное давление эвисцерированного животного дефибрированная кровь, не содержащая камфоры сама по себе. Поэтому тому же животному, когда кровяное давление вернулось к исходной высоте, мы ввели вторично простую, не камфорную кровь. Введение простой крови (6 см³) дало лишь совсем незначительное изменение кровяного давления. Тогда через несколько минут мы снова ввели 2 1/2 см³ камфорной крови (этому же животному). Введение 2 1/2 см³ камфорной крови вызвало обычную реакцию: вначале падение, а затем повышение кровяного давления (правда, введение 2 1/2 см³ вызвало меньшее поднятие кровяного давления, нежели введение 6 см³ камфорной крови). Этот опыт нас окончательно убеждает в том, что падение и повышение кровяного давления у эвисцерированного животного в большей своей части происходит за счет камфоры, растворенной в крови, а не за счет самой дефибрированной крови.

Нами было изучено действие камфоры на кровяное давление у пяти эвисцерированных животных. Во всех опытах мы получали одинаковые по своему характеру изменения

¹ Кровь насыщать камфорой следует при комнатной температуре и только перед самым введением подогревать (после фильтрования) до температуры тела животного.

² Правда, в двух случаях было замечено, что как отрицательная, так и положительная фазы были несколько затянуты во времени.

Кровь давление в а. carotis

Рис. 1.

Каждые 20"

130
—
80

кровенного давления, которые были описаны в только-что приведенном опыте.

Теперь, когда нам удалось выяснить, что обычная реакция на камфорную кровь сохраняется и у эвисцерированного животного, было интересно выяснить роль сосудов легких в повышении и понижении кровяного давления под влиянием введения камфоры. Может быть, роль сосудов легких в отрицательной и положительной фазах немаловажна, и от изменения их просвета в значительной мере зависят падение и поднятие артериального давления.

Из литературы нам известно, что количество питающей жидкости, протекающей через сосуды изолированных легких в случае прибавления к ней камфорной взвеси [Локк (5)] — камфоры, растворенной в эфире и затем смешанной с физиологическим раствором, а также в случае прибавления камфорного масла [Sato (6)] — уменьшается. Однако это явление, как допускают и сами авторы, может зависеть и от закупорки капилляров кристаллами камфоры или масла.

Более убедительными представляются опыты Локка с пропусканием через сосуды легких камфоры, растворенной в локковской жидкости в концентрации 1:1000, или в еще меньшей концентрации. При таких опытах автор находил расширение сосудов в стадии вхождения камфоры и сильное сужение их в стадии выхода (отмывания) камфоры.

Последние данные представляют большую ценность, но убедительность их возросла бы в том случае, если бы питающей жидкостью была кровь, а не искусственный солевой раствор, как это было в опытах Локка, и как это обычно делается в подобных опытах. Кроме того, к сожалению, авторы не питали легкое через бронхиальные сосуды.

В виду этих соображений было желательно поставить опыты в более естественных условиях, а поэтому было решено проследить реакцию легочных сосудов на введение камфоры в периферическую вену животного путем записи кровяного давления в *art. pulmonalis*. Исходили мы из того, что при расширении или сужении сосудов легких давление в *art. pulmonalis* должно неизбежно меняться, хотя бы в первый момент. Недостатком такой постановки опытов является то обстоятельство, что на давление в *art. pulmonalis*, кроме изменений просвета сосудов легких, должен оказывать влияние и другой фактор, — работа самого сердца, которая, как известно, может увеличиваться под влиянием камфоры.

ТАБЛИЦА 1

Каждые 20 секунд		Примечание
Изменение давления в <i>art. carotis</i>	Изменение давления в <i>art. pulmonalis</i>	
78	12	(Исходная норма)
68	16	
64	31	
62	36	
62	31	
64	28	
64	24	
64	20	
62	12	
64	10	
64	9	
67	9	
70	8	
74	9	
78	9	
81	9	
87	10	

Для записи давления в *art. pulmonalis* в сосуд вводили сконструированную мною канюлю с режущим диском (7), которая, будучи укреплена у стенки сосуда, не стесняет движения по нему крови. Прихожу опыт.

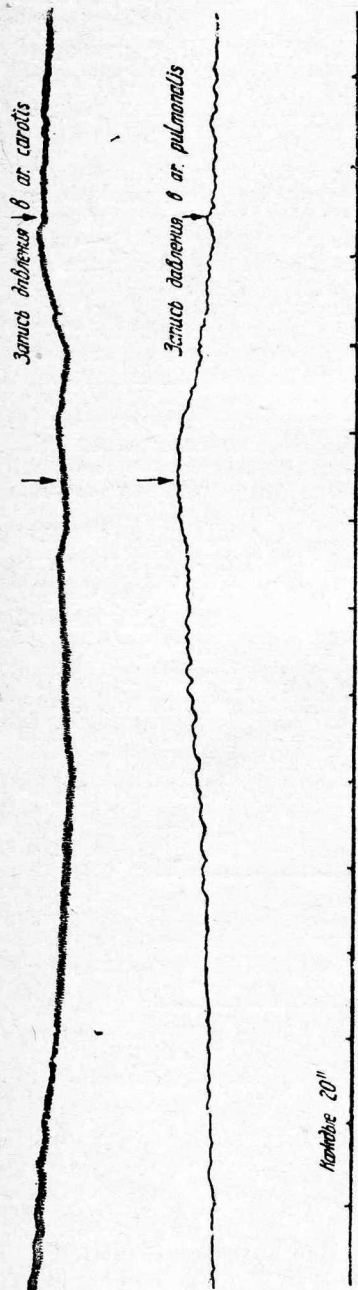


Рис. 2.

Кот, весом 3,2 кг, обездвижен эмболией мозга ликопидом через *art. carotis*. Слева вскрыта грудная клетка, в *art. pulmonalis* вставлена канюля, которая соединена с ртутным манометром. Искусственное дыхание. В *art. carotis* вставлена обыкновенная канюля. У животного взяли 12 см³ крови. Кровь насыщали камфорой в течение 12 мин. Животному было введено 6 см³ камфорной крови в *ven. femoralis* (рис. 2 и табл. 1).

Как видно, в период падения давления в *art. carotis*, давление в *art. pulmonalis* сильно возрастает. Затем, когда давление в *art. carotis* начинает снова подниматься, давление в *art. pulmonalis* быстро падает до исходной нормальной величины и во время последующего быстрого подъема давления в *art. carotis* даже слегка понижается за предел исходного.

Итак изменения давления в *art. carotis* и *art. pulmonalis* развиваются взаимно-противоположно (до определенного момента). Как толковать такой факт? Можно думать, что повышение давления в *art. pulmonalis* происходит благодаря сужению сосудов легких, но оно может зависеть также и от некоторого увеличения работы сердца. В самом деле, в предыдущих опытах (1) было установлено, что часто уже в период отрицательной фазы (падение давления в *art. carotis*) работа сердца не только не уменьшается, но даже несколько увеличивается, если отрицательная фаза выражена не резко.

Что касается последующего понижения давления в легочной артерии и возвращения его до уровня исходной величины и даже немного ниже, что наблюдается в фазе нарастания давления в *art. carotis*, то объяснить его можно расслаблением сосудов легкого, так как работа сердца в этих случаях обычно не ухудшается. Расширяются ли при этом сосуды легкого далеко за пределы исходного их просвета или только приблизительно до

исходного — сказать на основании этих опытов окончательно нельзя, так как остается невыясненной степень участия сердца и сосудов в первоначальном поднятии давления.

Изменение давления в *art. pulmonalis* под влиянием введения камфоры было прослежено нами также и у эвисцерированных животных.

Оказалось, что камфора и у эвисцерированных животных вызывала вначале поднятие давления в *art. pulmonalis*, затем давление падало, и останавливалось или на близких к исходной норме цифрах или приходило к прежней исходной норме. Отклонения от нормы получались не больше как на 4—7 мм ртутного столба в ту или другую сторону. Стало-быть разницы в изменении давления в *art. pulmonalis* под влиянием введения камфорной крови как у нормальных, так и у эвисцерированных животных в наших условиях опытов заметить не удалось.

Для того чтобы еще ближе подойти к решению вопроса, — почему поднимается давление в легочной артерии под влиянием камфоры, мы решили наблюдать одновременно изменение давления и в легочной вене.

В связи с этим было поставлено 5 опытов, в которых следили одновременно за изменением давления в *art. carotis*, в *art. pulmonalis* и в *v. pulmonalis* под влиянием введения камфоры. В таких опытах в *art.* и *v. pulmonalis* вводили вышеуказанные специально сконструированные нами канюли. Камфорную кровь, как и во всех опытах, вводили в *v. femoralis*.

Оказалось, что в двух случаях с падением давления в *art. carotis* (отрицательная фаза) и поднятием давления в *art. pulmonalis* давление в *v. pulmonalis* в первый момент поднималось на 10—15 мм водяного столба, после чего при продолжающемся поднятии давления в *art. pulmonalis*, падало ниже исходной нормы, но не так быстро, как в *art. carotis*. В положительной фазе, когда давление в *art. carotis* поднималось, а давление в *art. pulmonalis* падало, давление в *v. pulmonalis* начинало снова подниматься и оставалось повышенным.

В других трех случаях вместе с поднятием давления в *art. pulmonalis* давление в *v. pulmonalis* тоже поднималось, и, в противоположность предыдущим случаям, оставалось повышенным (в отрицательной фазе). В положительной фазе, когда давление в *art. carotis* поднималось и становилось выше исходной нормы, давление в *art. pulmonalis* падало, а давление в *v. pulmonalis* поднималось.

Как на основании этих данных представить себе реакцию сосудов легких на введение камфоры?

При введении камфоры, когда давление в *art. carotis* падает (отрицательная фаза) давление в *art. pulmonalis* поднимается с 12—14 мм ртутного столба до 36—40 мм, и вместе с ним поднимается, хотя и в гораздо меньшей степени, давление в *v. pulmonalis*. Это повышение давления в легочной вене, с одной стороны, говорит в пользу участия работы сердца в повышении давления в легочной артерии, так как в случае одного лишь сужения сосудов легких нужно было бы ожидать прежде всего падения давления в легочной вене. С другой стороны, резкое несоответствие в повышении давления между *art.* и *v. pulmonalis* указывает на то, что здесь имеет место также и сужение сосудов легких. Кроме того в двух случаях из пяти повышение давления в легочной вене было очень кратковременным и уступало место обратному снижению его до или даже ниже исходной величины, несмотря на то, что давление в *art. pulmonalis* оставалось повышенным. В этих опытах сужение сосудов легких проявилось еще более ясно. Что касается положительной фазы, то, когда давление в *art. carotis* поднималось, давление в *art. pulmonalis* падало, тогда как давление в *v. pulmonalis* обычно поднималось. Это указывает на то, что сосуды легкого в этой фазе расширяются.

Все изложенные наблюдения говорят в пользу того, что первоначальное понижение давления в *art. carotis* под влиянием камфоры

зависит не только от расширения сосудов периферии тела, но до некоторой степени также и от сужения легочных сосудов. В дальнейшей фазе действия камфоры характерным является, наоборот, расширение сосудов легких. Это последнее явление можно оценить как очень выгодное для организма, так как оно должно облегчать работу сердца по передвижению крови по малому кругу кровообращения.

Наши наблюдения можно резюмировать следующим образом:

1. Введение камфорной крови в *v. femoralis* вызывает в отрицательной фазе поднятие давления в *art. pulmonalis*, после чего в положительной фазе давление в *art. pulmonalis* начинает падать, доходит до исходной нормы или останавливается на цифрах, близких к исходной норме.

2. Давление в *v. pulmonalis* под влиянием введения камфорной крови в отрицательной фазе несколько поднимается, иногда только в начале, иногда же на все время этой фазы, и реже несколько падает. В положительной же фазе (поднятие давления в *art. carotis*) давление в *v. pulmonalis* обычно бывает повышенным.

3. Разницы в изменениях давления в *art. pulmonalis* и *v. pulmonalis* под влиянием камфоры как у нормальных, так и у эвисцерированных животных наблюдать не удается.

4. Введение камфорной крови в *v. femoralis* вначале вызывает сужение сосудов легких, после чего сосуды легких расширяются. Степень расширения остается невыясненной.

5. Первоначальное падение давления в *art. carotis* зависит от расширения „периферических“ сосудов (сосуды кожи и мышечной ткани) и от первоначального сужения сосудов легких.

6. Разницы в изменении общего кровяного давления под влиянием введения камфоры между нормальными и эвисцерированными животными установить не удается, что указывает на незначительную роль сосудистого ложа кишечника, желудка, печени и селезенки в изменениях кровяного давления под влиянием камфоры.

Поступило в редакцию
17 мая 1935 г.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Кадыков и Левин. Физиол. журнал СССР 1935. — 2. Баранов и Сперанская-Степанова. Ztschr. f. d., 1931, 78, 482. — 3. Баранов и Сперанская-Степанова. Ztschr. 1931, 78, 492. — 4. Кадыков и Левин. Archives intern. Pharmacod et Therap. 1935. — 5. Локк. Архив физ. наук, 1933, 33, 3—4, 453. — 6. Sato — Tonkai. Journ. exp. med., 1931, 18. — 7. Кадыков. Физиол. журн. СССР, 1935, XIX, № 3.

NEUE ERGEBNISSE ZUR ANALYSE DER KAMPFERWIRKUNG AUF DAS HERZGEFÄSS SYSTEM

Von B. I. Kadykof

Aus dem pathologisch-experimentellen Laboratorium des Leningrader Instituts für Arbeits-hygiene und Berufskrankheiten. (Wissenschaftlicher Leiter des Laboratoriums Prof. N. W. Wesselkin)

Zusammenfassung

Unsere Beobachtungen lassen sich folgendermassen zusammenfassen:

1. Die Einführung von Kampferblut in die *ven. femoralis* ruft in der negativen Phase ein Ansteigen des Druckes in der *art. pulmonalis* hervor;

später beginnt in der positiven Phase der Druck in der art. pulmonalis zu fallen, geht bis zum Ausgangswert und bleibt auf einem Niveau, nahe dem Anfangswert.

2. Der Druck in der ven. pulmonalis steigt unter der Wirkung der Einführung von Kampferblut in der negativen Phase ein wenig an, manchmal nur zu Beginn, manchmal während der ganzen Dauer dieser Phase; ganz selten fällt er auch manchmal ein wenig ab. In der positiven Phase — Erhöhung des Druckes in der art. carotis — ist dagegen der Druck in der ven. pulmonalis gewöhnlich erhöht.

3. Ein Unterschied in der Druckänderungen in der art. pulmonalis und der ven. pulmonalis unter dem Einfluss von Kampfer lässt sich weder bei normalen, noch bei deviscerierten Tieren beobachten.

4. Die Einführung von Kampferblut in die ven. femoralis ruft zunächst eine Verengerung der Lungengefäße hervor; später erweitern sich die Lungengefäße wieder. Der Grad der Erweiterung ist nicht aufgeklärt.

5. Der anfängliche Druckabfall in der art. carotis hängt von der Erweiterung der „peripheren“ Gefäße ab (Haut- und Muskelgewebsgefäße) und von der anfänglichen Verengerung der Lungengefäße.

6. Ein Unterschied in der Änderung des allgemeinen Blutdruckes unter dem Einfluss einer Zuführung von Kampferblut zwischen normalen und deviscerierten Tieren liess sich nicht feststellen. Dies zeigt, eine wie unbedeutende Rolle das Gefäßsystem des Darms, Magens, der Leber und der Milz bei den Veränderungen des Blutdrucks unter dem Einfluss von Kampfer spielt.

О МЕХАНИЗМЕ ПРЕССОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭФЕДРИНА

Н. Г. Поляков-Станевич

Из кафедры фармакологии (нач. — проф. С. В. Аничков) Военно-медицинской академии РККА им. С. М. Кирова

Многочисленные авторы стремились уточнить механизм прессорного действия эфедрина, однако до сих пор этот вопрос остается не вполне выясненным.

Еще *Chen* (1), которому принадлежат первые работы с химически-чистым эфедрином, установил адреналиноподобное действие эфедрина на кровяное давление. Прессорный эффект от эфедрина он получал на „спинальных“ животных, т. е. без участия центров продолговатого мозга. *Chen* считал, что этот эффект зависит не только от сосудосуживающего действия эфедрина, но также в значительной степени от стимулирующего его действия на сердце.

Kreitmair (2), установив независимость прессорного действия эфедрина от ц. н. с., объясняет его как непосредственным сужением сосудов, так и стимуляцией сердца.

Hildenbrandt u. Mügge (3) в опытах на животных с постоянным кровяным давлением (включение в а. апопута резервуара для крови) нашли, что при действии эфедрина стимуляция сердца наблюдается далеко не во всех случаях.

В работе *Marcs u. Georghiu* (4) также на первый план выдвигается периферическое вазоконстрикторное действие эфедрина. Опыты ими были произведены на собаках под хлоралозовым или люминал-натриевым наркозом. Общее кровяное давление записывалось с а. *carotis communis* ргутным манометром, два других манометра были соединены с периферическими концами а. *cruralis*.

С одной стороны перерезались нервы — *p. ischiadicus* et *p. cruralis*.

При такой препаровке действующий центрально стрихнин дает повышение давления только на нормальной (неденервированной) конечности собаки, а адреналин — на обеих конечностях.

Так же, как и адреналин, действует и эфедрин: при его внутривенном введении давление во всех трех манометрах повышается одновременно.

Tainter (5) на основании своих работ делит группу веществ, названных *Barger u. Dale* симпатикомиметическими, на две подгруппы: 1) симпатикомиметические и 2) псевдосимпатикомиметические, или, как он их иначе назвал, — мускулотропные.

Действие первых усиливается кокаином и извращается эрготамином и иохимбином; действие вторых не усиливается кокаином и не извращается эрготамином и иохимбином. Установив, что кокаин не усиливает действия эфедрина *Tainter* относит последний к псевдосимпатикомиметической мускулотропной подгруппе. Только истинные симпатикотропные вещества действуют, согласно взгляду *Tainter*, на мионевральную субстанцию симпатических окончаний; действие псевдосимпатикотропных он относит к мышечным элементам сосудов.

R. Namet (6) считает, что деление *Tainter* не является абсолютным, так как имеется целый ряд веществ данной группы, действие которых не извращается эрготамином, но усиливается кокаином и наоборот. *Schaumann* (7) объясняет действие эфедрина на кровяное давление периферическим действием его на сосуды. Однако он отмечает следующую интересную особенность действия эфедрина на сосуды. Казалось бы, что периферически действующий эфедрин должен полностью проявлять свое действие на сосудах изолированных органов, как это имеет место при сосудистом действии адреналина. Однако, как впервые показал *Gradinenco* (8), а затем и *Schaumann*, эфедрин на изолированных препаратах лягушки по *Läwen-Trendelenburg* действует чрезвычайно слабо. Сравнительно слабое действие эфедрина на сосуды изолированного уха кролика отмечают *Hildenbrandt u. Mügge*. Таким образом получается несоответствие в силе прессорного действия эфедрина в целом организме и суживающего действия его на сосуды изолированных органов. *Schaumann*

объясняет это противоречие способностью эфедрина сенсibilизировать сосуды к собственному адреналину организма.

Еще Laipou et Nicolle (9) нашли, что смесь адреналина и эфедрина вызывает на кроликах, за немногим исключением, большее прессорное действие, чем инъекция каждого вещества в отдельности, и зачастую сильнее, чем сумма их действий. При впрыскивании адреналина после эфедрина и обратно, согласно Laipou et Nicolle, действие их выражено сильнее, чем повторное действие каждого из алкалоидов.

Серапи и. Doleschall (10) на основании произведенных ими клинических опытов также утверждают, что действие адреналина, после предшествующего введения эфедрина, значительно усиливается. Сам Schaumann нашел сенсibilизирующее действие эфедрина по отношению к адреналину как в опытах на изолированных лапках лягушки по Læwen—Trendelenburg, так и на кровяном давлении кроликов. Основываясь на указанных фактах, Schaumann считает, что прессорный эффект, вызываемый эфедрином, принадлежит комбинированному действию эфедрина и адреналина, имеющегося в организме. Несоответствие между прессорным действием эфедрина в целом организме и сосудосуживающим его действием на изолированных органах обнаружил также Вигн (11) в опытах с изолированными конечностями. Он нашел, что при перфузии изолированной задней конечности кошки как рингер-локковской жидкостью, так и дефибринированной кровью, эфедрин оказывает чрезвычайно слабое суживающее действие. Предварительное прибавление малых доз адреналина значительно усиливало действие эфедрина, доводя сужение сосудов до степени, наблюдающейся в целом организме. С другой стороны, Вигн на основании своих опытов утверждает, что сосудосуживающий эффект эфедрина на передней лапке кошки (опыты *in vivo*) значительно уменьшается после удаления ganglion stellatum и полной дегенерации симпатических волокон передней лапки. Вигн высказывает гипотезу, что, в противоположность адреналину, эфедрин действует не на остающуюся после дегенерации нервно-мышечную субстанцию *p. sympathici*, а на способные к дегенерации его окончания. Он полагает, что при возбуждении эфедрином окончаний *p. sympathici* освобождается имеющийся там запас адреналиноподобного вещества, которому и принадлежит сосудосуживающий эффект. На изолированных органах, согласно его гипотезе, запас адреналиноподобного вещества вымывается, и вследствие этого действие эфедрина значительно ослабляется. Возвратить его действие можно путем прибавления к перфузату адреналина, который, по его мнению, способен пополнить запас адреналиноподобного вещества в окончаниях симпатического нерва.

Из приведенного краткого литературного обзора вытекает, что механизм и локализация прессорного действия эфедрина до сих пор остаются неясными, причем наибольшие затруднения для анализа этого механизма представляет факт слабого действия его на сосуды изолированных органов.

1. Различие в силе действия эфедрина на сосуды изолированных органов и *in vivo*

В нашей работе „Исследование действия советского эфедрина на сосудистую систему“ мы исследовали силу действия эфедрина на сосудах изолированного уха кролика и на кровяном давлении кошки. При этом мы натолкнулись, так же как Schaumann, Вигн и другие, на несоответствие в силе действия эфедрина на сосуды изолированных органов и на сосуды в целом организме, а именно: сила суживающего действия эфедрина на сосуды изолированного уха оказалась гораздо слабее, чем его общее прессорное действие. Так в наших опытах на сосудах изолированного уха кролика мы имели соотношение в силе сосудосуживающего действия больше чем 1 к 50 тысячам, тогда как соотношение силы общего прессорного действия эфедрина и адреналина (на кровяном давлении кошки) было равно 1:145—1:150. В настоящее время нами поставлены опыты по сравнению действия адреналина и эфедрина на сосудах изолированной почки кролика. Приводим результаты одного из таких опытов. Эфедрин в концентрации 1:20 тысяч при перфузии через изолированную почку кролика вызвал уменьшение числа оттекающих в 1 мин. капель на 19%, а адреналин 1:1 миллиард вызвал уменьшение числа капель

в 1 минуту на 11%. Адреналин в большей концентрации — 1 : 500 миллионов дал уменьшение числа капель на 41%. Таким образом суживающий эффект от эфедрина 1 : 20 тысяч, на почке превосходит несколько сосудосуживающий эффект на ней от адреналина 1 : 1 миллион и значительно слабее эффекта, вызванного адреналином 1 : 500 миллионов. Стало быть соотношение в силе сосудосуживающего действия между эфедрином и адреналином для сосудов почки лежит между 1 : 50 тысяч и 1 : 25 тысяч, т. е. эфедрин и на сосудах внутренних органов в условиях изолированного органа проявляет очень слабый эффект, в десятки тысяч раз уступающий действию адреналина.

Действие эфедрина на сосуды уха кролика в целом организме

Чтобы сравнить сосудистое действие эфедрина *in vivo* и в условиях изолированного органа на одном и том же объекте мы поставили ряд опытов (14) на кроликах с внутривенным введением растворов эфедрина и адреналина (в вену уха) и с измерением просвета артерии уха. Опыты проводились следующим образом: кролик привязывался к станку (брюшком на столик), шерсть по ходу артерии на выпуклой стороне выстригалась. Уши равномерно освещались проходящим светом электрической лампочки, — так, чтобы была видна артериальная сеть. Просвет артерии уха измерялся специальным раздвижным измерителем с точностью до 0,01 миллиметра до и после введения в вену другого уха растворов эфедрина и адреналина. Результаты этих опытов представлены на табл. 1.

ТАБЛИЦА 1

Опыты с измерением просвета артерии уха кролика до и после введения растворов адреналина и эфедрина (внутривенно)

№ опытов	Adrenalin. 1 : 200 000 (1 см ³)			Adrenalin 1 : 100 000 (1 см ³)			Ephedrin 1 : 1000 (1 см ³)		
	Просвет артерии (в мм)			Просвет артерии (в мм)			Просвет артерии (в мм)		
	до	после	процент сужения	до	после	процент сужения	до	после	процент сужения
1	0,9	0,75	16	—	—	—	1,1	0,45	59
2	0,4	0,2	50	0,3	0,1	63	0,5	0	100
3	1,3	0,4	69	—	—	—	1,0	0,1	90
4	0,5	0,3	40	—	—	—	0,3	0	100
5	0,8	0,5	37	—	—	—	0,85	0,65	29
6	—	—	—	0,95	0,55	42	0,85	0,4	53
7	—	—	—	—	—	—	0,85	0,55	35
8	—	—	—	0,35	0,1	71	0,8	0,2	75
9	—	—	—	0,5	0,25	50	0,45	0,2	55
10	—	—	—	0,5	0,25	50	0,4	0,1	75
11	—	—	—	0,75	0,2	73	0,3	0,1	66
12	—	—	—	—	—	—	1,1	0,6	45
13	0,8	0,5	38	—	—	—	—	—	—
14	—	—	—	—	—	—	0,85	0,35	59
Средний процент сужения			41	—	—	58	—	—	64

Опыты с измерением просвета артерии уха кролика до и после введения эфедрина и адреналина подтверждают указанное выше несоответствие в действии эфедрина в условиях изолированного органа и в целом организме. Сосуды уха кролика в условиях целого

организма значительно более чувствительны к эфедрину, чем в условиях изолированных органов. Так соотношение силы действия эфедрина и адреналина на ухе кролика в целом организме равно приблизительно 1:100, тогда как это же соотношение на изолированном ухе кролика равно 1:50 тысяч и более.

II. О непосредственном действии эфедрина на сосуды *in vivo*

Слабый суживающий эффект эфедрина на сосуды изолированных органов ставит под сомнение непосредственное действие его на стенки сосудов. Можно предполагать, что прессорный эффект эфедрина в целом организме объясняется тем, что эфедрин, циркулируя в крови животного, активируется, видоизменяется где-либо в организме и прессорное действие принадлежит не ему самому, а продуктам его превращения. Для исследования непосредственного действия эфедрина на сосуды в условиях целого организма, мы поставили ряд опытов на ушах кроликов, наблюдая время сужения артерий ушей после введения эфедрина и адреналина. Испытуемые растворы вводились не внутривенно, а в *a. carotis*, несущую кровь к уху. В трех опытах растворы эфедрина и адреналина по 1 см³ вводились через стеклянную канюлю, вставленную в центральный конец *a. subclavia dextra*, как-раз после отхождения от нее *a. carotis communis*. Такой способ дает возможность многократно вводить яды в ток крови *a. carotis*, не травмируя иглой стенки последней [С. В. Аничков (12)].

Время сужения артерии уха кролика после внутриартериального введения растворов эфедрина и адреналина представлено в табл. 2.

ТАБЛИЦА 2

Опыты с введением адреналина и эфедрина в центральный конец *art. axillaris dextra*

№№ кроликов	Артерия какого уха	Вводились растворы (по 1 см ³)						
		Adrenalin 1 : 3000.000	Adrenalin 1 : 1000.000	Adrenalin 1 : 500.000	Ephedrin 1 : 5000	Ephedrin 1 : 10.00	Adrenalin 1 : 10.000	
		Сужение ушных артерий наступало через						
1	{	dextr.	нет	10"	5"	—	5"	3"
		sin.	нет	25"	20"	—	15"	15"
2	{	dextr.	нет	10"	6"	4"	—	—
		sin.	нет	35"	25"	17"	—	—
3	{	dextr.	—	4"	2"	2"	—	—
		sin.	—	15"	10"	10"	—	—

Четвертому кролику 0,5 см³ раствора эфедрина 1:1000 было введено через тонкую иглу шприца в *a. carotis communis sinistra*, причем сужение левой ушной артерии на стороне введения произошло через 9 секунд, а правой — через 30 секунд. Из этих опытов мы видим, что при внутриартериальном введении эфедрина, так же как и адреналина, сужение сосудов наступало значительно раньше на стороне введения, чем на противоположной стороне. Следовательно эфедрин действует непосредственно на стенку сосудов, вызывая их сужение и несоответствие в силе действия эфедрина на сосуды в целом организме и на изолированных органах не может объясняться активацией эфедрина при циркуляции его в организме.

III. Значение крови как среды для действия эфедрина

Для выяснения, какое значение имеет кровь как среда для сосудосуживающего действия эфедрина, мы поставили опыты на нормальных и „солевых“ лягушках. Опыты ставились следующим образом: в брюшную вену приколотой к пробковой пластинке лягушки вставлялась канюля. Плавательная перепонка задней лапки в растянутом состоянии (так, чтобы была видна ее сосудистая сеть) осторожно прикалывалась над сделанным в пробковой пластинке маленьким окошечком. Лучи от электрической лампы, проходя снизу через окошечко и плавательную перепонку, делают ее сосудистую сеть хорошо видимой. Сосуды перепонки рассматривались нами как при помощи микроскопа, так и при помощи двойной лупы, позволяющей видеть сразу всю сосудистую сеть перепонки. Испытуемые растворы вводились в брюшную вену. Адреналин вводился в концентрациях 1:200 тысяч, 1:100 тысяч и 1:50 тысяч по $0,3 \text{ см}^3$ с промежутками в 5 минут.

При этом наблюдалась различная степень сужения артерий перепонки в зависимости от дозы адреналина. Раствор 1:200 тысяч вызывает слабое сужение, 1:100 тысяч — сильнее, а 1:50 тысяч (а в некоторых опытах даже 1:100 тысяч) давали полное сужение артерий перепонки. Вслед за начальным сужением артерий перепонки наступало их расширение, потом опять сужение, затем расширение, что продолжалось в течение 3—5 минут. После адреналина в вену вводилось $0,3 \text{ см}^3$ раствора эфедрина 1:500, а в некоторых опытах 1:1000. Эти дозы вызывали полное сужение артерий плавательной перепонки, сменяющееся расширением, потом опять — сужение. Эти явления чередовались друг с другом в течение 12—15 минут.

Параллельно мы провели несколько подобных же опытов на „солевых“ лягушках. Опыты ставились следующим образом: до замены крови лягушки рингер-локковской жидкостью, плавательная перепонка задней лапки ее рассматривалась под микроскопом. Артерии перепонки отмечались красными чернилами, затем через канюлю в брюшную вену вводился рингер-локковский раствор (лягушачий). Кровь выходила через периферическое отверстие в той же *v. abdominalis*. Наполнение сосудов лягушки рингер-локковской жидкостью и отмывание их от форменных элементов крови продолжалось в течение около получаса. Затем периферический конец *v. abdominalis* перевязывался. Плавательная перепонка снова рассматривалась под микроскопом, причем отмеченные чернилами контуры артерий перепонки были ясно заметны. Растворы адреналина и эфедрина вводились в брюшную вену по $0,3 \text{ см}^3$. Так же, как и на нормальной лягушке, адреналин 1:200 тысяч вызывал слабое сужение, 1:100 тысяч более сильное, а 1:50 тысяч — полный спазм. После адреналина на той же „солевой“ лягушке испытывалось действие эфедрина, для получения полного сужения сосудов плавательной перепонки, так же как и в опытах на нормальных лягушках, достаточно было $0,3 \text{ см}^3$ эфедрина в разведении 1:1000 или 1:500. Порядок введения растворов адреналина и эфедрина в некоторых опытах был обратный: сначала эфедрин, а затем адреналин. Результаты опытов с эфедрином и адреналином на нормальных и „солевых“ лягушках приведены в табл. 3.

Из опытов на лягушках можно сделать вывод, что эфедрин при внутривенном введении в одинаковой степени суживает сосуды как нормальной, так и „солевой“ лягушек.

Стало быть сравнительная высокая активность эфедрина в целом организме происходит не только в условиях питания кровью, но

и в условиях рингер-локковской жидкости. Таким образом слабое действие в изолированных органах не может быть объяснено особенностями искусственной питательной среды.

ТАБЛИЦА 3

Опыты с ангиоскопией плавательной перепонки нормальной и „солевой“ лягушек до и после внутривенного введения адреналина и эфедрина

№№ опытов	Нормальная лягушка. Дозы адреналина и эфедрина, вызывающие полное сужение артерий плавательной перепонки			№№ опытов	„Солевая“ лягушка. Дозы адреналина и эфедрина, вызывающие полное сужение артерий плавательной перепонки		
	Adrenalin (см ³)	Ephedrin	Соотношение		Adrenalin (см ³)	Ephedrin	Соотношение
1	0,006	0,6	1 : 100	1	0,006	0,6	1 : 100
2	0,006	0,6	1 : 100	2	0,006	0,6	1 : 100
3	0,006	0,6	1 : 100	3	0,003	0,3	1 : 100
4	0,006	0,6	1 : 100	4	0,006	0,6	1 : 100
5	0,006	0,3	1 : 50	5	0,006	0,3	1 : 50
6	0,003	0,3	1 : 100				
7	0,006	0,3	1 : 50				

Это совпадает с данными Вигп, который получал слабое действие от эфедрина и тирамина на изолированных органах, питаемых не только рингер-локковской жидкостью, но и дефибрированной кровью.

IV. Роль надпочечников в прессорном действии эфедрина

Большая чувствительность к эфедрину сосудов в целом организме, по сравнению с сосудами изолированных органов, наводит на мысль о возможной роли надпочечников в прессорном действии эфедрина в целом организме. Еще Schanin в своей работе высказал предположение, что эфедрин, циркулируя в крови, повышает чувствительность сосудов к собственному адреналину и тем самым вызывает их сужение. Ставя себе целью экспериментальным путем выяснить роль надпочечников в прессорном действии эфедрина, мы проделали ряд опытов на „спинномозговых“ кошках, которым, после удаления у них обоих надпочечников, вводились внутривенно растворы эфедрина и адреналина. При этом в ряде опытов растворы адреналина вводились только после эфедрина, тогда как в других адреналин вводился для сравнения как до введения, так и через 15—25 минут после введения эфедрина. Опыты ставились следующим образом: у кошки под эфирным наркозом удалялись оба надпочечника (интраперитонеально), рана зашивалась послойно, затем спустя 3—4 часа после удаления надпочечников, под эфирным наркозом, перерезались спинной мозг на границе с продолговатым, на шее перерезались с обеих сторон nn. vagi и sympathici. Животное находилось при искусственном дыхании. Кровяное давление записывалось из art. carotis communis с помощью ртутного манометра на закопченной ленте кимографа. Растворы эфедрина (1 : 1000) и адреналина (1 : 400 тысяч — 1 : 50 тысяч) вводились в v. femoralis (табл. 4).

Из этих опытов (один из них приведен на рис. 1), можно заключить, что спустя 3—4 часа после удаления у кошки надпочечников, чувствительность сосудов к эфедрину и сила его прессорного действия не претерпевает сколько-нибудь значительного изменения. Так, среднее соотношение силы прессорного действия эфедрина и адре-

ТАБЛИЦА 4

Опыты с записью кровяного давления у кошек с удаленными надпочечниками

№№ кошек	Доза адрен., вызвавшая пресс. эффект, равный пресс. эффекту от 1 мг эфедрина, при внутрив. введении до эфедрина (в мг)	Соотнош. между эфедрин. и адреналином	Доза адрен., вызвавшая пресс. эффект, равный пресс. эффекту от 1 мг эфедрина при внутрив. введении после эфедрина (в мг)	Соотнош. между эфедрин. и адреналином
1	—	—	0,0025	1 : 400
2	—	—	0,013	1 : 75
3	—	—	0,01	1 : 100
4	0,005	1 : 200	0,0066	1 : 150
5	0,013	1 : 75	0,013	1 : 75
6	0,01	1 : 100	0,0086	1 : 115
7	0,0066	1 : 150	0,005	1 : 200
среднее из 4 опытов		1 : 131	среднее из 7 опытов	1 : 159

налина на сосуды у кошки с удаленными надпочечниками составляет 1:159, тогда как это же соотношение у кошки с сохранными над-

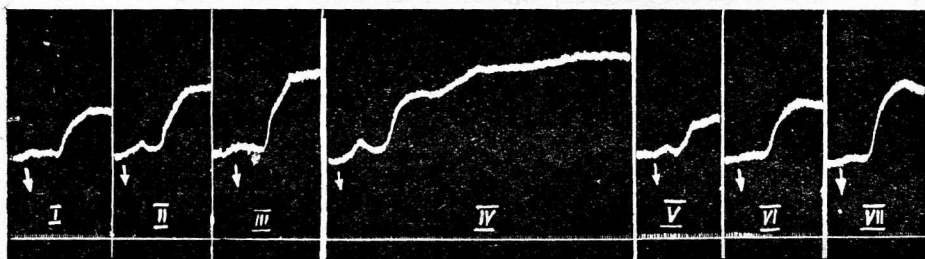


Рис. 1. Кривая кровяного давления „спинномозговой“ кошки через 3—4 часа после удаления надпочечников. I—Adr.—0,005 мг, II—Adr. 0,0066 мг, III—Adr. 0,01 мг, IV—Eph.—1 мг, V—Adr. 0,005 мг, VI—Adr. 0,0066 мг, VII—Adr. 0,01 мг.

почечниками равняется, согласно данным нашей прежней работы, 1:145. Данные этих опытов говорят об отсутствии сколько-нибудь существенной роли надпочечников и выделяемого ими адреналина в прессорном действии эфедрина.

V. Роль сохраненной иннервации уха в прессорном действии эфедрина

В предыдущих опытах мы исключили несколько факторов, которым можно было приписать участие в прессорном действии эфедрина.

Мы показали, что несоответствие в силе действия эфедрина на сосуды в целом организме и на изолированных органах происходит, во-первых, не из-за изменения эфедрина при циркуляции его в организме; во-вторых — не из-за различия в питательной среде (кровь и рингер-локковская жидкость), в-третьих — не из-за наличия в крови животного адреналина, выделяемого надпочечниками.

В следующей серии опытов мы решили проверить действие эфедрина на изолированных ушах кроликов с нарушенной и сохраненной иннервацией, выявив тем самым роль нервной системы в действии эфедрина на сосуды. Было поставлено четыре опыта на изолированных ушах, из них два на ушах полностью изолированных, с перерезанными нервами, и два на ушах изолированных, но с сохраненным большим нервом уха (п. auricularis magnus).

Во всех четырех опытах испытание действия эфедрина начиналось через 2 часа после изоляции уха. Изоляция уха в первых двух опытах производилась по способу Кравкова-Писемского (13) с видоизменением, описанным в диссертации Соловейчика (14).

У изолированного, укрепленного на стеклянной пластинке уха после вставления стеклянной канюли в его артерию отрезался кончик. Через 2 часа после изоляции пропусклся испытуемый раствор эфедрина 1:100 тысяч.

В первом опыте при перфузии через полностью изолированное ухо раствора эфедрина 1:100 тысяч, получилось не уменьшение, а наоборот, — увеличение числа капель в 1 минуту на 11,5%. Во втором таком же опыте эфедрин 1:100 тысяч при пропускании через полностью изолированное ухо кролика вовсе не дал никакого эффекта. В двух других опытах у изолированного уха оставался неперерезанным большей ушной нерв (п. *auricularis magnus*), подобно тому как это делал в своей работе М. П. Николаев (15), изучавший влияние центров на сосуды изолированного, с сохраненной иннервацией, уха кролика.

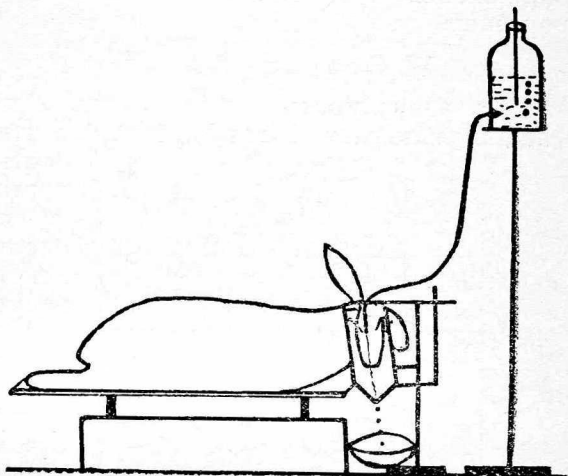


Рис. 2. Схема изоляции уха кролика с сохраненной иннервацией.

В наших опытах мы пользовались следующим видоизменением описанной Николаевым методики. Кролик привязывался к столику брюшком вниз, ушами вверх.

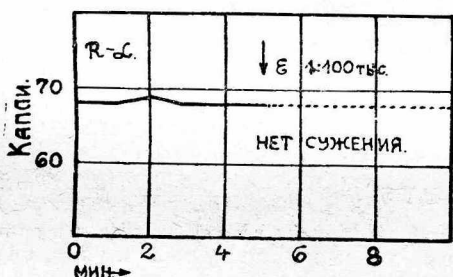


Рис. 3. Ухо кролика через 2 часа после изоляции. (В этом рисунке и в следующих: Adr. — адреналин, E — эфедрин.)

Осторожно отпрепаровывался (ближе к корню уха) и вводился в ствол п. *auricularis magnus*. Отпрепаровывались (также ближе к корню) и перевязывались в двух местах вены и артерия уха. Затем ухо быстро отрезалось как-раз между лигатурами сосудов. Ухо прикреплялось на подведенную под него стеклянную пластинку, концом вниз. В ушную артерию вставлялась стеклянная канюля, которая приклеивалась сургучем к головдержателю станка (см. схему изоляции уха с сохраненной иннервацией на рис. 2).

Затем кончик уха отрезался по способу, описанному Соловейчиком. Канюля уха соединялась резиновой трубкой с мариоттовской склянкой.

Этот способ изолированного уха, с сохранением его иннервации, технически значительно легче выполним, чем способ описанный М. П. Николаевым в его работе.

Через 2 часа после изоляции через ухо с сохраненным п. *auricularis magnus* пропусклся раствор эфедрина 1:100 тысяч.

В результате этих опытов мы получили следующее.

В одном опыте при пропускании через изолированное ухо, но с сохраненным п. *auricularis magnus*, эфедрин 1:100 тысяч вызвал уменьшение числа оттекающих в 1 минуту капель на 58%, в другом — на 66%.

Таким образом, в то время как сосуды полностью изолированного уха через 2 часа после изоляции вовсе не реагировали сужением на

эфедрин в концентрации 1:100 тысяч (рис. 3), сосуды уха с сохраненным большим нервом давали значительное сужение (58—66%) (рис. 4). Это говорит о чрезвычайно большой роли, которую играет иннервация в непосредственном действии эфедрина на сосуды. Судя по этим опытам, нарушение иннервации является основной причиной понижения чувствительности к эфедрину сосудов изолированных органов.

VI. Значение симпатической иннервации

На зависимость силы действия эфедрина от сохранности иннервации указывает Вигп, который считает, что высокая чувствительность сосудов к эфедрину в целом организме зависит от сохранности функции симпатических нервов, на окончания которых будто бы и действует эфедрин. Установив значение сохранности большого ушного нерва для проявления сосудосуживающего действия эфедрина, мы обратились к выяснению роли симпатической иннервации в действии эфедрина на сосуды. Для выяснения этого вопроса мы удаляли у кроликов на одной стороне шейный симпатический ганглий, благодаря чему на этой стороне нарушалась симпатическая иннервация сосудов уха. После удаления ганглия, кролик выдерживался в течение 15 дней, т. е. время, достаточное для перерождения симпатических окончаний в стенках сосудов уха на стороне, где был удален шейный симпатический ганглий. До и через 15 дней после удаления ганглия вводились в вену уха (противоположной стороны) растворы эфедрина и адреналина по 1 см³. До и после введения растворов просвет артерии на обоих ушах измерялся специальным раздвижным измерителем, с точностью до 0,01 (табл. 5).

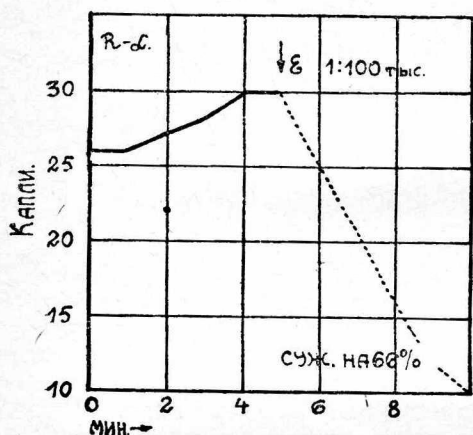


Рис. 4. Ухо кролика с сохраненным п. auricularis magnus через 2 часа после изоляции

ТАБЛИЦА 5

Сужение ушных артерий кроликов (в процентах) после внутривенного введения 1 мг эфедрина до и после удаления gangl. sympath. на шее справа.

№№ кроликов	Прав. ушная артерия		Лев. ушная артерия	
	До удаления	После удаления	До удаления	После удаления
1	53	76	76	75
2	80	100	80	100
3	66	100	100	100
4	83	100	100	100
5	87	100	100	100

Как видно из этих опытов, действие эфедрина на сосуды уха на правой, денервированной стороне через 15 дней после удаления симпатического ганглия почти не отличается по своей силе от его действия на сосуды уха левой стороны, где симпатическая иннервация полностью сохранена.

Известно, что большинство симпатических волокон для уха идет по шейному симпатическому нерву и лишь часть их сосуды уха получают помимо шейного ганглия по *ramus vertebralis* [Schilf (16)].

Таким образом в наших опытах значительно нарушалась симпатическая иннервация сосудов уха и, несмотря на это, действие эфедрина на сосуды уха правой денервированной стороны не уменьшалось, а в некоторых опытах даже несколько повышалось, особенно в первые 1—2 дня после удаления симпатического ганглия. Так например, в одном нашем опыте раствор эфедрина 1:1000, введенный в вену уха до удаления ганглия, вызвал сужение артерий правого уха на 53%, тогда как спустя 2 дня после удаления правого шейного симпатического ганглия эфедрин 1:1000 вызвал сужение артерии правого денервированного уха на 75%. В другом опыте эфедрин 1:1000 до удаления симпатического ганглия дал сужение артерии правого уха на 23%, а через 2 дня после удаления правого симпатического ганглия эфедрин 1:1 тысячу дал сужение артерии правого денервированного уха на 80%.

Полученные нами результаты ставят под сомнение правильность взгляда Випп об исключительной роли симпатической иннервации в прессорном действии эфедрина. Что симпатический тонус сосудов уха не играет существенной роли в действии эфедрина, видно из следующего поставленного нами опыта: изолированное левое ухо кролика; левый шейный симпатический ганглий вырван вместе с симпатическим нервом; большой ушной нерв сохранен; кончик уха отрезан; при перфузии через 2 часа после изоляции раствора эфедрина 1:100 тысяч, мы получили сужение на 82,5%. Таким образом при резком нарушении симпатической иннервации уха, после удаления шейного симпатического ганглия, но при сохраненном большом ушном нерве, сосудосуживающее действие эфедрина проявляется в значительной степени.

VII. Влияние времени, прошедшего после изоляции, на силу действия эфедрина на сосуды изолированных органов

Обычно опыты с перфузией ядов через изолированное ухо кролика ставятся через 2—2½ часа после его изоляции. Как известно, это делается для того, чтобы выждать прекращения спазма сосудов изолированного уха и получить равномерное истечение жидкости. Ставя своей целью выяснить влияние времени, прошедшего после изоляции органа на силу действия эфедрина, мы в двух опытах на изолированных ушах испытывали действие последнего возможно быстрее после их изоляции. Опыты ставились следующим образом: кролик привязывался к столику, как уже выше описывалось, брюшком вниз, ушами вверх. По ходу артерии на выпуклой стороне уха, осторожно выстригалась шерсть; затем делался кожный разрез, отсекалась ушная артерия, последняя — вместе с венами — перевязывалась. В артерию вставлялась стеклянная канюля, которая затем соединялась резиновой трубкой с мариоттовской склянкой, где находился рингер-локковский раствор. Ухо прикреплялось булавками к стеклянной пластинке, укрепленной в штативе с наклоном вниз для лучшего стока капель. Канюля, вставленная в артерию уха, приклеивалась сургучом к головодержателю станка. После этого ухо быстро отрезалось между лигатурами. Кончик уха отрезался, и сразу же через изолированное ухо начиналась перфузия рингер-локковской

жидкости в течение 3—5 минут, а затем пропускался раствор эфедрина 1:100 тысяч. Результаты этих опытов следующие: в одном

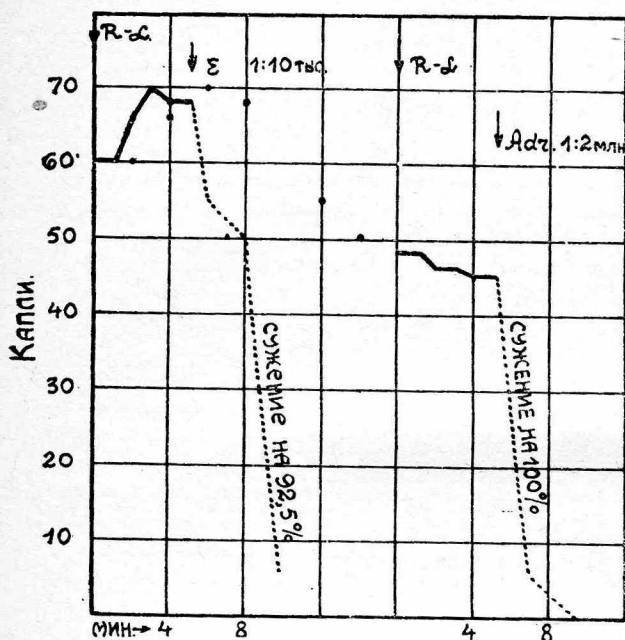


Рис. 5. Сосудистый препарат лягушки, приготовленный за 30 мин. до опыта.

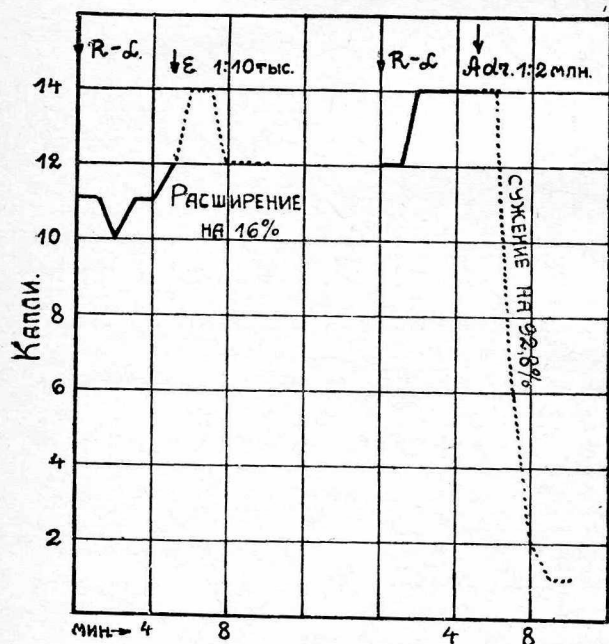


Рис. 6. Сосудистый препарат лягушки, приготовленный за день до опыта.

опыте полностью изолированное ухо (нервы перерезаны). При перфузии, начатой тотчас же после изоляции, эфедрин 1:100 тысяч вызвал уменьшение числа оттекающих в 1 минуту капель на 93%. В другом таком же опыте эфедрин 1:100 тысяч дал уменьшение числа капель в 1 минуту на 66%.

Следовательно, при перфузии сосудов изолированного уха, начатой тотчас же после его изоляции, эфедрин 1:100 тысяч дает значительное сужение сосудов уха, тогда как в наших опытах, при испытании эфедрина 1:100 тысяч, произведенном на изолированном ухе через 2 часа после его изоляции, мы или вовсе не получали эффекта, или даже получали расширение сосудов изолированного уха. Такая же зависимость силы действия эфедрина от времени, прошедшего после изоляции органа, наблюдается также и в опытах на изолированных сосудистых препаратах лягушки по Læwen-Trendelenburg, на которых нами было поставлено 8 опытов. Для примеров мы приводим следующие 3 кривые (рис. 5, 6 и 7).

Из наших опытов на изолированном препарате лягушки можно заключить, что эфедрин в концентрации 1:10 тысяч вызывает на свежеприготовленном изолированном препарате лягушки

почти такой же сосудосуживающий эффект, как и адреналин в концентрации 1:2 миллиона. Соотношение между концентрациями эфе-

дрин и адреналина около 1:200, тогда как это соотношение в целой лягушке равно 1:100. На приготовленном же за 1—2 дня до опыта сосудистом препарате лягушки эфедрин 1:10 тысяч действует уже гораздо слабее, тогда как адреналин 1:2 миллиона за это время сравнительно очень немного ослабляет силу своего действия на сосуды. Относительно влияния времени на силу действия эфедрина на сосуды изолированных органов можно сделать следующие выводы: чувствительность сосудов к эфедрину исчезает не тотчас после изоляции органа, а некоторое время спустя, причем она исчезает быстрее у теплокровных, чем у холоднокровных животных. Ко времени резкого понижения чувствительности сосудов к эфедрину, или даже ее утраты, реакция сосудов на адреналин еще сохраняется.

Заключение

Кратко резюмируя результаты наших опытов, мы можем констатировать следующее:

Эфедрин в целом организме производит свой сосудистый эффект путем непосредственного действия на стенки сосудов. Сила этого эффекта на сосуды уха в целом организме близко соответствует его прессорному эффекту, уступая действию адреналина в 100 раз. Значительно более слабый эффект оказывает эфедрин на сосуды изолированных органов. Это касается не только кожных периферических сосудов (ухо), но и сосудов внутренних органов (почка). Различие питательной среды в опытах с изолированными органами и в условиях *in vivo* не играет решающей роли в ослаблении эффекта эфедрина на изолированном органе. В действии эфедрина *in vivo* секреция надпочечниками адреналина также не имеет существенного значения. Наличие нормальной иннервации, судя по опытам на изолированном ухе, с сохраненным большим ушным нервом, является наиболее существенным условием для проявления нормального суживающего эффекта эфедрина на стенки сосудов. Это условие, как известно, не играет существенной роли для вазоконстрикторного действия адреналина. Вслед за полной изоляцией органа, с перерезкой нервов, чувствительность сосудов к эфедрину исчезает не тотчас, а через некоторое время, но во всяком случае она исчезает значительно раньше, чем реакция сосудов на адреналин. Эти данные говорят о различии в механизме интимного действия эфедрина и адреналина на сосуды. Можно предположить, что различие в механизме действия эфедрина и адреналина заключается в различной локализации их действия на сосуды. По вопросу о локализации действия эфедрина и адреналина на сосуды

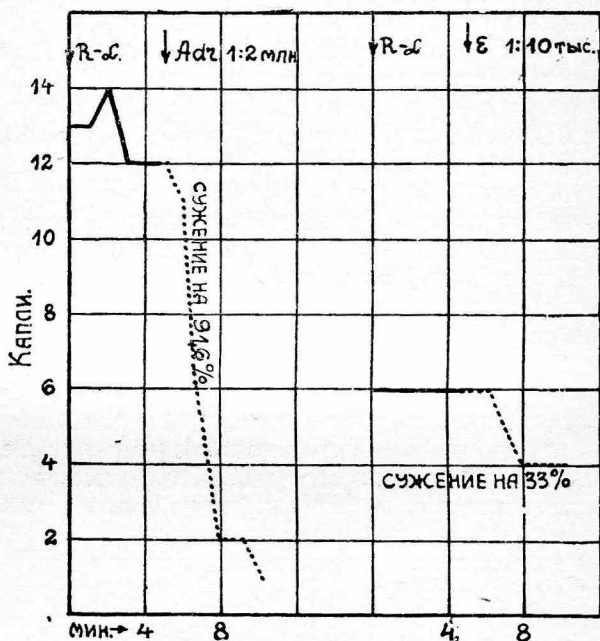


Рис. 7. Сосудистый препарат лягушки, приготовленный за 2 дня до опыта.

в приведенной выше литературе высказываются противоречивые взгляды. Так Tainter, на основании опытов с эрготоксином и кокаином, считает эфедрин миотропным ядом, относя точку приложения его действия на сократительную субстанцию мышцы, т. е. к периферии от так называемой мионевральной субстанции — точки приложения действия адреналина.

Наоборот, Bign, на основании опытов с дегенерацией симпатического нерва, считает точкой действия эфедрина окончания симпатического нерва, способные дегенерироваться, т. е. считает ее лежащей центральнее точки действия адреналина. Как известно, вопрос о точной локализации действия ядов является чрезвычайно трудным, а иногда даже вовсе неразрешимым. На основании наших опытов мы имеем право утверждать, что если принять для адреналина и эфедрина морфологически различные рецепторы, то рецепторы сосудистого действия эфедрина являются более лабильными и погибают после изоляции органа раньше, чем рецепторы, на которые действует адреналин. В этом отношении наши данные ближе совпадают с гипотезой Bign, нежели со взглядами Tainter.

Наши опыты также подтверждают данные Bign об особой роли сохранности иннервации для сосудистого действия эфедрина.

Однако в этом отношении между результатами наших опытов и результатами Bign имеется некоторое расхождение. Наши опыты с нарушением симпатической иннервации уха путем экстирпации шейного ганглия ставят под сомнение правильность взгляда Bign, который придает окончаниям симпатического нерва исключительное значение в действии эфедрина. Нам кажется искусственной и его гипотеза, согласно которой эфедрин перестает действовать на сосуды изолированных органов вследствие того, что в симпатических окончаниях иссякают запасы адреналиноподобного вещества, которое может быть восстановлено прибавлением адреналина. Как известно из работ Саппоп, симпатическое вещество „симпатин“ не является вполне идентичным адреналину. Не имея для того достаточно данных и не ставя себе задачей определить точно локализацию действия эфедрина, мы можем высказать следующее предположение.

Эфедрин имеет несколько иной механизм действия на сосуды по сравнению с адреналином. Из наших экспериментов мы можем сделать вывод, что рецепторы сосудистого действия эфедрина (разумея под ними не только некоторую морфологическую субстанцию, но, быть может, химический комплекс или биологический процесс в клетках) находятся в тесной зависимости от сохранности иннервации. При нарушении иннервации наступает гибель или нарушение этих рецепторов.

Выводы

1. Эфедрин оказывает значительно более слабый суживающий эффект на сосуды изолированных органов, чем на те же сосуды *in vivo*.
2. Эта разница не зависит от различия в питательной среде.
3. Не зависит она и от наличия в организме адреналина надпочечников.
4. Наличие нормальной иннервации является наиболее существенным фактором для проявления сильного суживающего действия эфедрина на стенки сосудов.

5. Рецепторы сосудов, чувствительные к эфедрину, менее стойки, чем рецепторы, реагирующие на адреналин, и их функция тесно связана с наличием нормальной иннервации.

Поступило в редакцию
6 ноября 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chen. Journ. of Pharmac. a. exp. Therap., 1928, v. 24, 33. — 2. Kreitmair. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, Bd. 120. — 3. Hildenbrandt u. Mügge. Klinische Wochenschr. 1931, 1. — 4. Marcu et Georghiu. Cpt. rend. des sciences de le Soc. de Biologie 1927, v. 96. — 5. Tainter. Amer. Journ. of Phys., v. 90, 1929; Journ. of Pharmac. and exp. Therap. 1929, 36. — 6. Raymond Hamet. Cpt. rend. Ac. Sc. 1930, 191, 1931, 192. Revue de Pharm. et de Ther. 1930, 1 цит. по Schaumann. — 7. Schaumann. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1928, Bd. 138, 1930 Bd. 157. — 8. Gradinesco. Cpt. rend. des sc. de le Soc. de Biologie, 96, p. 1027 — 9. Launo u et Nicolle. Cpt. rend. des sc. de la Soc. de Biol., 1928, 99. — 10. Csepai und Doleschall. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 139. — 11. Burn. Journ. of Pharmac. a. exp. Therap., 1932, v. 46. — 12. С. В. Аничков. Физ. журн. СССР, 1934, т. 17, № 6. — 13. С. А. Писемский. Русск. Врач, 1912, № 8. — 14. Д. Е.-А. Соловейчик. Материалы к вопросу о ритмических сокращениях сосудов. Диссертация, 1917. — 15. М. П. Николаев. Русск. физиолог. журн., т. 12, № 5. — 16. Schilf. Das autonomische Nervensystem. Leipzig, 1926.

ÜBER DEN MECHANISMUS DER DRUCKWIRKUNG DES EPHEDRINS

Von N. G. Poljakow-Stanewitsch

Abteilung für Pharmakologie (Leiter: Prof. S. V. Anitschkow) der Militär-medizinischen Akademie der Roten Armee, namens S. M. Kirow.

Bisher ist der Mechanismus und die Lokalisierung der Druckwirkung des Ephedrins noch nicht völlig geklärt. Besondere Schwierigkeiten für eine Erklärung liegen in den von uns und auch von anderen Autoren gemachten Beobachtungen, dass die Kraft der Druckwirkung und der gefäßverengernden Wirkung auf isolierte Organe einander nicht entsprechen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, die Gründe für diese Differenz aufzudecken. Um den gefäßverengernden Effekt in vivo und an einem isolierten Organ ein und desselben Objektes vergleichen zu können, wurden Versuche mit Arterioskopie des Kaninchenohres angestellt. Die verengernde Wirkung des Ephedrins auf die Ohrgefäße ist 100 Mal kleiner als die Wirkung des Adrenalins im ganzen Organismus, während dieses Verhältnis im isolierten Ohr den Wert von 1:50000 übersteigt. Die Gefäße der isolierten Niere reagieren ebenfalls nur ausserordentlich schwach auf Ephedrin. Versuche mit unmittelbarer Einführung von Ephedrin in die art. carotis zeigten, dass die Verengerung der Gefäße von der direkten Einwirkung des Ephedrins selbst auf die Gefäßwandungen abhängt, und dass sie nicht mit einer möglichen Umwandlung bei der Zirkulation im Organismus verbunden ist. Der verhältnismässig starke gefäßverengernde Effekt, den man an „Salzlösung“ — Fröschen erhält, zeigt, dass der Unterschied in der Empfindlichkeit gegenüber dem Ephedrin in vivo und an isolierten Organen nicht von Verschiedenheiten in der Ernährung abhängt. Die Druckwirkung des Ephedrins wird nach Entfernung der Nebennieren nicht merklich abgeschwächt (Versuche an Katzen), woraus folgt, dass die Adrenalinsekretion der Nebennieren keine wesentliche Rolle für die Ephedrinwirkung in vivo spielt.

Bei der Perfusion von Ephedrin durch ein isoliertes Ohr, an dem aber der nervus auricularis magnus nicht durchtrennt ist, tritt eine wesentliche

stärkere gefäßverengernde Wirkung auf, als an einem vollständig isolierten Ohr. Eine Entfernung des Sympathicus-Halsganglions und die Wiederherstellung seiner postganglionären Fasern hat auf die Empfindlichkeit der Gefäße gegenüber dem Ephedrin keinen merklichen Einfluss. Die wesentliche Bedingung für eine unmittelbare Wirkung des Ephedrins auf die Gefäße ist also die Unversehrtheit der Innervation, eine Störung derselben ist der Hauptgrund für die schwache Wirkung des Ephedrins auf die Gefäße isolierter Organe.

Die sympathische Innervation, der Tainter eine so besondere Rolle bei der Ephedrinwirkung zuschreibt, hat wohl kaum eine entscheidende Bedeutung. Bei der Perfusion von Ephedrin durch die Gefäße des Ohres, unmittelbar nach dessen Isolierung, lässt sich ein starker, gefäßverengernder Effekt beobachten, während er zwei Stunden nach der Isolierung schon ganz verschwunden oder nur noch schwach bemerkbar ist. Eine Abnahme der Gefäßempfindlichkeit gegen Ephedrin lässt sich im Laufe der Zeit auch an Froschfüßen feststellen, während sich die Empfindlichkeit gegen Adrenalin in derselben Zeit so gut wie garnicht ändert. Aus den vorgenommenen Versuchen kann man den Schluss ziehen, dass die Gefäßrezeptoren, welche auf Ephedrin ansprechen, nicht so widerstandsfähig sind wie die Adrenalinrezeptoren, und dass sie von der Unversehrtheit der Innervation abhängig sind.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГАЗООБМЕНА, ПУЛЬСА И КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ СТАТИЧЕСКОЙ РАБОТЕ¹

В. С. Фарфель и Н. В. Хранилова

Из физиологической лаборатории Ленинградского ин-та орг., экон. и охраны труда
(Зав. лаб. — П. А. Некрасов)

Настоящее сообщение представляет собой часть исследования, поставленного нами в целях изучения утомления при длительной статической работе. Материал, относящийся к длительным повторным статическим напряжениям, описан в другом месте, (1), здесь же мы подвергаем разбору те особенности изменения газообмена, пульса и кровяного давления, которые характеризуют относительно кратковременный период статической работы. Выбранная нами статическая работа (нагруженная стойка) выгодно отличается от ряда других подвергавшихся лабораторному изучению статических работ тем, что она принадлежит к наиболее естественным формам этого вида работы и, нужно думать, выявляет все ее физиологические особенности наиболее полно. Изучение газообмена параллельно с учетом состояния сердечно-сосудистой системы позволяет сосредоточить внимание на решении спорного вопроса о природе так называемого феномена *Lindhard* (2), т. е. о природе послерабочего повышения потребления кислорода, которое до сих пор продолжает привлекать к себе внимание и трактуется разными авторами по-разному.

Методика

Работа заключалась в стоянии с грузом в 10 кг (металлические диски), лежащим на подставке, укрепленной на спине испытуемого. Для того чтобы включение в статическую работу происходило быстрее и без добавочных движений со стороны испытуемого, подставка подвешивалась на шнурах, перекинутых через блок и закрепляемых со свободного конца на прочном штативе. Высота подвеса подставки соответствовала уровню спины стоящего испытуемого. Для включения испытуемого в работу экспериментатор освобождал шнур и закидывал ремни подставки (представляющей собой подставку под переносные сухие часы *Zuntz*) через плечи испытуемого, закреплял их одним движением на крючке. При окончании работы экспериментатор сбрасывал с крючков ремни и одновременно приподнимал подставку, освобождая, таким образом, от нее испытуемого.

Для того чтобы величина статической работы оставалась всегда постоянной, — необходимо было соблюдать строгое постоянство позы, так как малейший наклон туловища изменял бы положение центра тяжести, а отсюда менялась бы и степень статического усилия. Чтобы избежать сгибания туловища, к подставке прикреплялся отвес, отклонение которого вызывало замыкание электрической цепи со звонком. Звонок, следовательно, сигнализировал каждое отклонение туловища, что заставляло испытуемого принять прежнее прямое положение.

Длительность работы составляла 10 мин. Подопытные — 4 здоровых, физически хорошо развитых субъекта.

¹ Работа выполнена в 1931 г.

Исследование газообмена производилось посредством системы: маска — влажные часы Zuntz — стеклянные реципиенты для забора аликвотных проб — газоанализатор Haldan. 10 мин. работы разбивались на следующие 8 фракций: 1 мин., 1 мин., 1 мин., 1 мин., 2 мин., 2 мин., 1 мин., 1 мин. Восстановительные фракции: 1 мин., 1 мин., 1 мин., 1 мин., и дальше по 2 мин., всего в течение 20 мин.

Кровяное давление и пульс измерялись во время работы на 3-й, 6-й и 9-й мин. После работы измерение производилось в течение 4 мин. по 1 мин., затем каждые 2 мин.

На каждом испытуемом было проведено по 12 опытов.

Результаты

Результаты исследования газообмена приведены в табл. 1 и рис. 1 и 2.

На рис. 1 и 2 бросается в глаза двухвершинность кривой, — подскок в начале работы и по окончании ее. Подобную двухвершин-

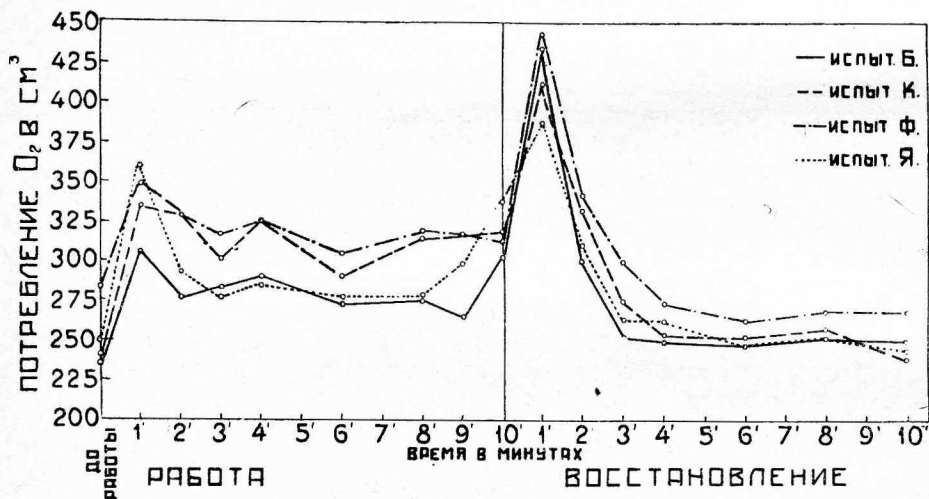


Рис. 1.

ность получила в приблизительно аналогичных условиях и Березина (3), принимающая эти подскоки в расходе энергии за процессы, характерные при включении и выключении из состояния „Sperrung“, — особого состояния тонической закреплённости, в которое якобы впадают мышцы при совершении статической работы. Мы, не входя в существо вопроса о „Sperrung“ поперечнополосатых мышц, полагаем все же, что как начальное, так и конечное повышение расхода энергии вызвано просто тем, что при надевании и снятии подставки с грузом испытуемый производит некоторую добавочную динамическую работу, осуществляемую мышцами ног и корпуса для уравнивания центра тяжести, сдвинутого при внесении нагрузки (или снятии ее).

Обращает на себя внимание однако тот факт, что если вторичный подскок вентиляционной кривой приблизительно равен по высоте начальному подскоку, то по потреблению кислорода в величине этих двух подъемов имеются значительные различия: сразу после работы повышение потребления кислорода гораздо более интенсивно, чем в начале работы. Этот факт стоит в соответствии с феноменом Lindhard (2), относящего повышенный после статической работы расход энергии за счет недостаточного кровообращения мышц во время самой работы

ТАБЛИЦА 1

Потребление O_2 и легочная вентиляция во время
работы и восстановления

Лег. вент.	Исп.	Покой	Работа								Восстановление							
			1'	2'	3'	4'	5—6'	7—8'	9'	10'	1'	2'	3'	4'	5—6'	7—8'	9—10'	
Потр. O_2 в 1 мин. в $см^3$	{	Б.	238	312	277	286	290	273	275	267	310	435	293	253	250	249	253	252
Лег. вент. в 1 мин. в л				5,4	8,6	6,2	6,3	6,4	6,4	6,6	6,5	6,8	8,5	6,5	5,9	5,8	5,9	5,7
Потр. O_2 в 1 мин. в $см^3$	{	К.	239	334	329	303	326	289	314	316	312	416	359	274	256	252	259	239
Лег. вент. в 1 мин. в л				5,5	7,2	7,0	6,6	7,1	7,0	7,5	7,3	7,5	8,0	7,1	6,3	5,9	5,9	6,0
Потр. O_2 в 1 мин. в $см^2$	{	Ф.	281	350	330	318	326	305	320	317	316	443	332	299	272	265	270	271
Лег. вент. в 1 мин. в л				5,5	7,0	7,1	6,8	6,9	6,5	7,0	6,8	6,9	7,6	6,2	5,9	5,7	5,5	5,7
Потр. O_2 в 1 мин. в $см^3$	{	Я.	252	360	294	280	285	275	276	296	339	388	282	263	263	250	252	243
Лег. вент. в 1 мин. в л.				5,3	8,3	7,2	6,9	6,3	7,1	7,2	7,1	8,0	8,5	6,0	5,1	5,0	5,3	5,8

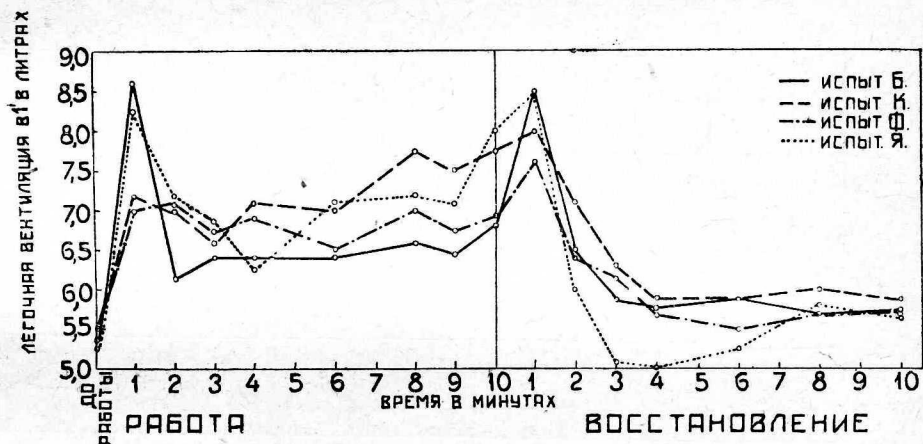


Рис. 2.

Ряд исследователей Cathcart, Bedale а. Mc Callum (4), Dusser de Barrenne и Burger (5), Кекчеев и Брайцева (6) считают, однако, это повышение следствием происходящей при статической работе фиксации грудной клетки и недостаточной, поэтому, доставки кислорода самими легкими. Если причина лежит действительно в этом, то мы должны ожидать, что величина легочной вентиляции будет отставать от величины потребления кислорода. На самом же деле, как показывают рис. 1 и 2, во время работы вслед за начальным западением происходит рост легочной вентиляции. Потребление же кислорода с начала и почти до самого конца работы падает, сразу же после работы вентиляция повышается сравнительно не намного, а потребление O_2 возрастает интенсивно. Все это гово-

ТАБЛИЦА 2

Пульс и кровяное давление во время и после работы

	Исп.	Покой		Работа				Восстановление				
		сидя	стоя	3'	6'	9'	1'	2'	3'	4'	5-6'	7-8'
Кровяное давление шах.....	Б.	101	105	106	109	107	106	107	104	104	103	102
" min.....		57	65	70	76	78	66	60	59	60	59	56
" амплитуда.....		44	40	36	33	29	40	47	45	44	44	46
Пульс.....		62	69	76	74	78	60	56	55	55	57	57
Пульс × амплитуду.....		2 730	2 760	2 730	2 440	2 260	2 400	2 630	2 480	2 420	2 510	2 620
Кров. давл. шах.....	К.	103	105	106	107	109	108	107	105	107	104	105
" min.....		63	65	85	86	88	76	75	73	72	70	71
" амплитуда.....		40	40	21	21	21	32	32	32	35	34	34
Пульс.....		69	76	84	85	85	80	68	67	65	67	66
Пульс × амплитуду.....		2 740	3 030	1 760	1 780	1 780	2 560	2 170	2 140	2 280	2 280	2 240
Кров. давл. шах.....	Ф.	104	104	106	102	103	109	105	106	102	103	103
" min.....		57	72	81	84	86	70	67	68	68	67	67
" амплитуда.....		47	32	25	18	17	39	38	38	34	36	36
Пульс.....		71	75	85	86	90	74	71	72	69	72	71
Пульс × амплитуду.....		3 340	2 400	2 120	1 550	1 520	2 880	2 680	2 730	2 340	2 590	2 560
Кров. давл. шах.....	Я.	92	95	97	94	92	92	97	96	93	91	93
" min.....		47	55	65	67	70	59	50	48	47	46	45
" амплитуда.....		45	40	32	27	22	33	47	48	46	45	48
Пульс.....		60	68	72	76	79	60	55	54	53	54	56
Пульс × амплитуду.....		2 700	2 720	2 300	2 050	1 730	1 980	2 580	2 580	2 430	2 430	2 770

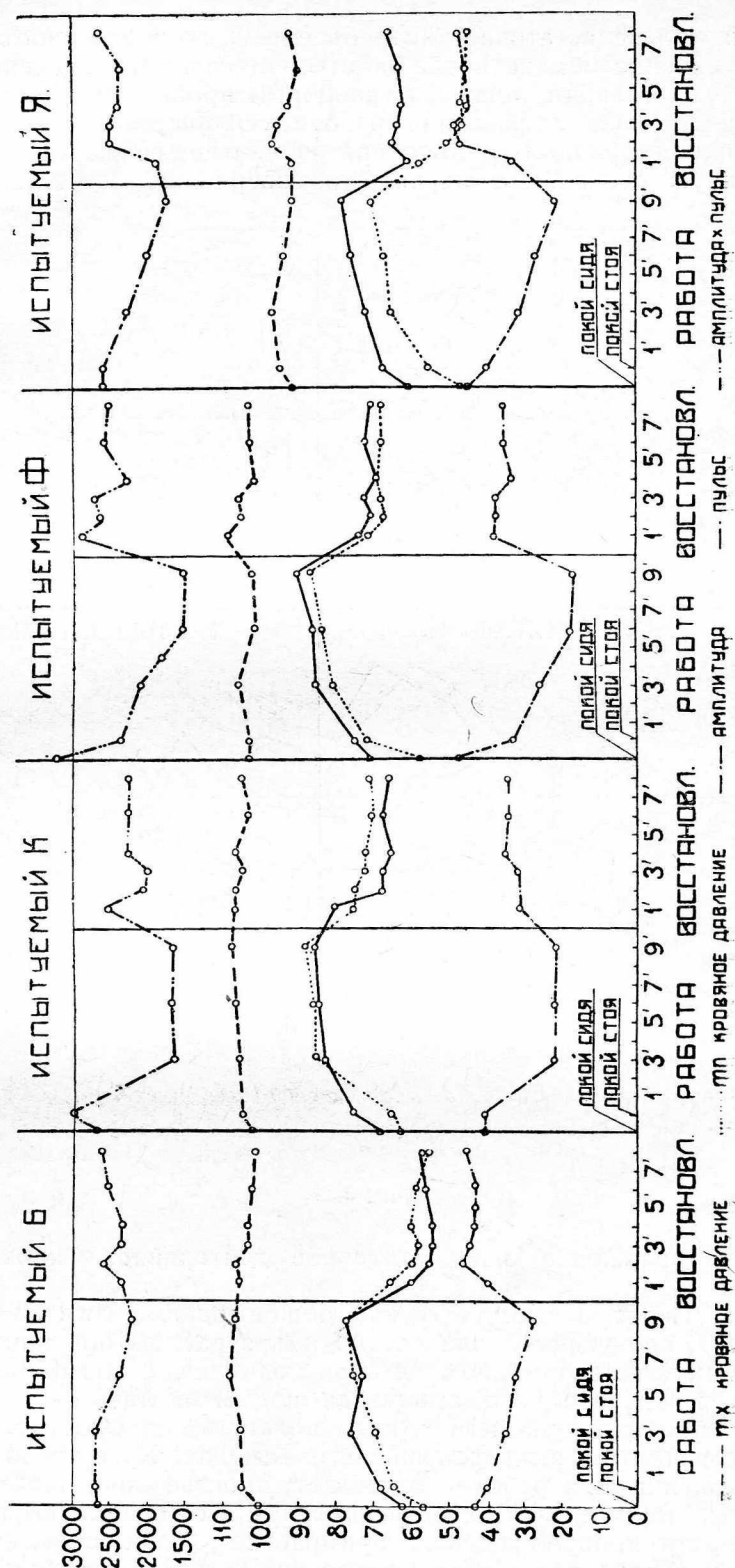


Рис. 3.

рит за то, что недостаточное потребление O_2 во время работы, вызывающее усиление обмена после работы, не является следствием недостаточной вентиляции легких, а наоборот, происходит несмотря на то, что вентиляция легких при работе усиливается. Поскольку же потребление O_2 при постоянном напряжении мышц снижается, несмотря на усиленную вентиляцию легких, то совершенно естественно воз-

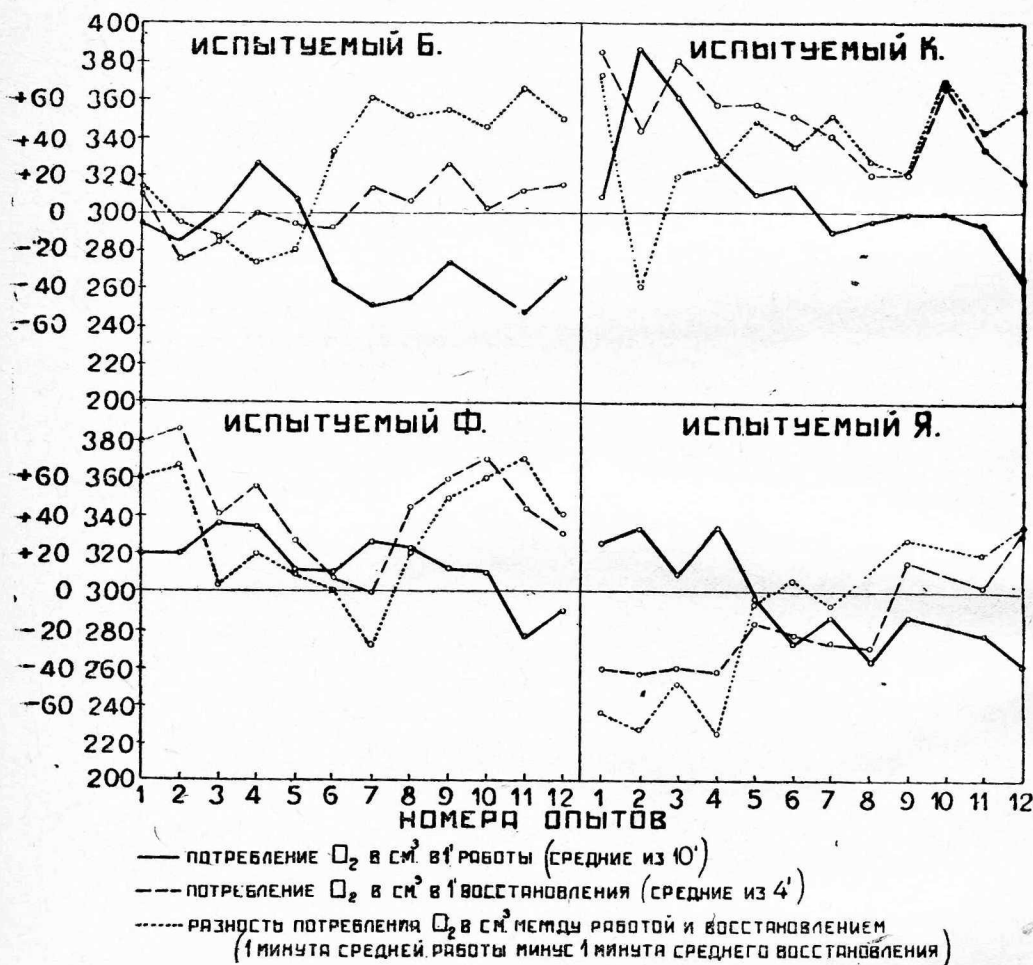


Рис. 4.

никает предположение о недостаточной деятельности кровеносной системы.

В табл. 2 и рис. 3 выступают, как общее правило для всех четырех испытуемых, следующие явления: во время работы при почти неизменном максимальном давлении происходит интенсивный рост минимального, вследствие чего амплитуда падает в отдельных случаях до 50%. Этот факт указывает, надо полагать, на сужение сосудистого русла в статически сокращенных мышцах. Хотя число сердечных сокращений при работе возрастает, произведение числа ударов пульса на амплитуду, являющееся некоторым косвенным выражением интенсивности кровообращения, при работе сильно снижается. Все это вместе взятое заставляет предполагать, что в указанном выше

относительном уменьшении потребления O_2 при работе повинно недостаточное кровоснабжение мышц, находящихся в состоянии статического напряжения.

Обратимся теперь опять к данным газообмена, с целью исследования его изменений по мере развития упражняемости в данной статической работе. На рис. 4 по абсциссе отложены номера опытов в их хронологическом порядке. Кривая, рисующая ход изменений среднего потребления O_2 за 1 мин. работы, показывает снижение его от начала к концу опытного периода, причем степень этого снижения у различных испытуемых различна.

Если же обратимся к средней величине потребления O_2 за 1 мин. восстановления, вычисленной для 4 мин., в течение которых еще заметно повышенное против покоя потребление O_2 , то увидим, что она либо, в противоположность ходу „рабочей“ кривой, идет вверх (исп. Б. и Я.), либо, при снижении, отстает от снижения „рабочей“ кривой (исп. К. и Ф.). Отложенная на тех же диаграммах разница между средним потреблением O_2 при восстановлении и при работе, показывает повышение, развивающееся спустя 3—7 опытов.

Следует отметить, что, как указывалось выше, прекращение работы сопровождалось некоторыми движениями испытуемого. Если бы после рабочего повышения в потреблении O_2 вызывалось только одним этим фактором, то следовало бы ожидать, что при большей координированности этих движений по мере развития упражняемости расход энергии по прекращении работы должен был бы относительно все больше снижаться. На самом же деле мы обнаруживаем относительный рост послерабочего потребления O_2 , что говорит за то, что причиной его являются не столько динамические моменты, связанные с прекращением работы, сколько именно статическая работа, обуславливающая недостаточное окислительное устранение продуктов распада во время самой работы. Относительный рост потребления O_2 после работы по мере развития упражнения уже описан одним из нас в предыдущем сообщении (7). Этот рост там также интерпретируется в духе основных Lindhard'овских положений, — все большая „статичность“ работы, сопровождающаяся при развитии упражняемости все меньшими динамическими моментами, создает условия для относительно большей затрудненности кровоснабжения мышц, вследствие чего образующаяся кислородная задолженность ликвидируется преимущественно после окончания работы.

Выводы

1. В начале статической работы, заключающейся в поддержании груза на спине, величина потребления O_2 повышается, вслед за чем происходит некоторое снижение, сменяющееся в первую минуту по окончании работы вторичным подскоком, более мощным чем первый.
2. Кривая легочной вентиляции, повторяя в основном ход кривой потребления O_2 , отличается от нее однако тем, что по мере приближения к концу работы вентиляции несколько возрастает, по окончании же работы увеличивается приблизительно в той же мере, как и в начале работы.
3. Все это говорит о том, что значительно усиленное после работы потребление O_2 не обуславливается недостаточностью работы дыхательного аппарата, а вызывается скорее всего недостаточным кровоснабжением статически напряженных мышц.

4. Это предположение подтверждается данными исследования сердечно-сосудистой системы, показавшими сильное и прогрессирующее снижение амплитуды кровяного давления, далеко не компенсированное некоторым нарастанием пульса (произведение пульса на амплитуду значительно падает), что говорит об уменьшении интенсивности общего кровообращения, вследствие сужения кровяного русла.

5. Развитие упрямости к совершению данной статической работы сопровождается относительным повышением потребления O_2 после работы, что также легче всего можно понять исходя из положения Lindhard, сводящего усиление в потреблении O_2 после работы к недостаточному кровоснабжению статически напряженных мышц.

6. В подъеме кислородной кривой в начале и после статической работы помимо недостаточного кровоснабжения работающих мышц нужно приписать известную роль „выхождению из работы“ и „вхождению в нее“. Однако, это явление можно понимать как добавочную динамическую нагрузку, сводящуюся к компенсации нарушенного равновесия, а не как установку и снятие установки „Spertung-механизма“.

Поступило в редакцию
8 декабря 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Некрасов, Либерман, Савченко, Слоним и Фарфель. Сборник трудов Ин-та орг., экон. и охр. труда. — 2. Lindhard. Skand. Arch. f. Physiol. 1920, Bd. 40, S. 145. — 3. Березина М. П. Труды Ленингр. О-ва естествоисп., т. 62, в. 1—2, 1933. — 4. Cathcart, Bedale a. Mc Callum, Journ of Physiol., 1923, 57, 161. — 5. Dusser de Barenne u. Burger, Pflüg. Arch., 1927, Bd. 218. — 6. Кекечев и Брайцева, Arbeitsphysiol., 1930, Bd. 2, S. 527. — 7. Фарфель В. С. Физиол. журн. СССР, т. XVIII в. 3.

UNTERSUCHUNG DES GASWECHSELS, DES PULSES UND DES BLUTDRUCKES BEI STATISCHER ARBEIT

Von N. W. Chronilowa und W. S. Farfell

Aus dem physiologischen Laboratorium des Leningrader Instituts für Organisation, Ökonomie und Arbeitsschutz (Leiter des Laboratoriums — P. A. Nekrassow).

An vier Versuchspersonen, welche zehn Minuten lang eine statische Arbeit — Stehen mit einer Last auf dem Rücken — verrichteten, wurden während und nach der Arbeit Untersuchungen des Gaswechsels und Reaktion des Herzgefäßsystems (Puls und Blutdruck) vorgenommen. Es ergaben sich hierbei folgende Resultate:

1. Zu Beginn der statischen Arbeit nimmt der Sauerstoffverbrauch zu, worauf eine gewisse Erniedrigung eintritt, die in der ersten Minute nach der Arbeit durch einen neuen Anstieg abgelöst wird, welcher noch stärker als der erste ist.

2. Die Kurve der Lungenventilation, welche im wesentlichen dem Gang des Sauerstoffverbrauches folgt, unterscheidet sich jedoch dadurch, dass gegen Ende der Arbeit zu die Ventilation ein wenig zunimmt nach Schluss der Arbeit jedoch nur etwa ebensoviel wie bei Beginn.

3. All dieses spricht dafür, dass die bedeutende Zunahme des Sauerstoffverbrauches nach der Arbeit nicht durch ungenügende Tätigkeit des Atemapparates bedingt wird, sondern eher durch mangelhafte Blutversorgung der statisch angespannten Muskeln.

4. Diese Annahme wird durch Ergebnisse der Herzgefäßuntersuchungen gestützt. Es zeigt sich nämlich hierbei eine bedeutende und fortschreitende Verringerung der Amplitude des Blutdruckes, die bei weitem nicht durch eine gewisse Zunahme des Pulses kompensiert wird. (Das Produkt aus Puls und Amplitude nimmt stark ab.) Dies spricht für eine Intensitätsverringerung des allgemeinen Blutumlaufs infolge Abnahme des Gefäßpulses.

5. Die allmählich eintretende Gewöhnung an die auszuführende statische Arbeit wird von einer relativen Zunahme des Sauerstoffverbrauchs nach der Arbeit begleitet. Dies lässt sich am ehesten verstehen, wenn man von der Annahme von Lindhard ausgeht, der den vermehrten Sauerstoffverbrauch nach der Arbeit mit einer ungenügenden Blutzufuhr der statisch gespannten Muskeln in Verbindung bringt.

6. Neben einer ungenügenden Blutversorgung der Arbeitenden Muskeln muss man bei dem Ansteigen der Sauerstoffkurve zu Beginn und nach der statischen Arbeit eine bestimmte Rolle dem „Eintritt in die Arbeit“ und dem „Verlassen der Arbeit“ zuerteilen; man darf dies jedoch nur als zusätzliche dynamische Belastung verstehen, die zu einer Kompensation des gestörten Gleichgewichtes führt, und nicht als den Eintritt oder die Lösung eines „Sperrungsmechanismus“.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРОПРОВОДНОСТИ ЛЕГКИХ ПРИ ОТЕКЕ

С. В. Аничков и Т. М. Михайлов

Из кафедры фармакологии Военно-медицинской академии РККА им. С. М. Кирова
(нач. каф. — проф. С. В. Аничков)

Обычные способы аускультации и перкуссии дают, как известно, мало данных для суждения о наличии отека легких, его интенсивности и течений. Особенно это относится к экспериментам над животными. Более точные результаты получаются при исследовании крови, в частности при применении гемоглобинометрии, так как параллельно с развитием отека идет сгущение крови. Однако этот косвенный метод неприменим в тех случаях, когда по ходу опыта приходится производить вмешательства, которые сами по себе влияют на соотношение между форменными элементами и жидкой частью крови. Так например при внутривенном вливании больших количеств глюкозы, или вслед за кровопусканием, кривая гемоглобина крови уже не может служить точным показателем течения легочного отека. Между тем при экспериментальном изучении патологии и терапии легочного отека весьма важно наблюдать за его нарастанием и обратным развитием, не прибегая к вскрытию животного.

В 1926 г. R. K. Lambert and N. Gremels, работая в лаборатории Starling, описали метод определения отека легких посредством измерения электропроводности ткани легкого (1).

Исследование Lambert и Gremels было предпринято для изучения развития отека легких на сердечно-легочном препарате Starling; предварительные же опыты ставились ими на целых животных (кошках). Отек легких в опытах на целых животных английские авторы получили путем внутривенного введения физиологического раствора поваренной соли. Одновременно с измерением электропроводности они вырезали кусочек легких и исследовали содержание в них влаги. Оказалось, что параллельно с нарастанием отека падает электросопротивление ткани легкого.

В первых своих опытах английские авторы в качестве электродов пользовались иглами, втыкаемыми в легкие. При этом обнаружился интересный факт, что получаемые величины электросопротивления мало зависели от расстояния между электродами. Авторы объясняют это тем обстоятельством, что петли тока идут по легким, как по сосуду с раствором электролита, где положение контактов имеет сравнительно малое значение. В дальнейшем Lambert и Gremels отказались от вкалывания игол в легкие, так как после укола иглой имеется начальное понижение сопротивления, зависящее повидимому от происходящего в окружности кровоизлияния. Они применили плоский электрод, который накладывался на поверхность легкого. Другой электрод втыкался в трахею. Lambert и Gremels ставили свои опыты на кошках со вскрытой грудной клеткой и на сердечно-легочном препарате собаки при искусственном дыхании. Таким образом техника их опытов облегчалась тем, что легкие были совершенно доступны.

Мы поставили себе задачу испытать тот же метод для обнаружения отека легких на целом животном без вскрытия грудной клетки.

Для этой цели плоские электроды были непригодны. После испытания некоторых вариантов мы остановились на простых стальных иглах 3,5 см длины и 0,4 мм толщины. Поверхность игол была позолочена.

Так как иглы мы втыкали через грудную клетку, необходимо было на некотором протяжении покрыть их изолятором.

В качестве изолятора был применен бакелитовый лак, покрывавший всю поверхность иглы, за исключением 5 мм от острого конца. Этот золоченый концев, входящий в самую ткань легкого, и является электродом.

Для измерения электропроводности в наших опытах мы пользовались мостиком Уитстона, взяв за образец схему, применяемую для измерения электропроводности тканей в лаборатории акад. Л. А. Орбели [А. В. Лебединский (2)].

Мостик питался переменным током звуковой частоты. В качестве генератора тока служил ламповый генератор. Последний питался от кинотронного выпрямителя, включенного в осветительную сеть; напряжение выпрямленного тока равнялось от 80 до 100 вольт. Источником накала генератора служила аккумуляторная батарея в 4 вольты. Напряжение переменного тока звуковой частоты, питающего мост Уитстона, нарочито подбиралось достаточно низкое, чтобы ток оказывал возможно меньшее раздражающее действие. Малое напряжение питания моста требует усиления тока, улавливаемого телефоном; это усиление давало возможность точно определить равенство плеч моста по минимуму звука. Двухламповый усилитель питался от отдельного кинотронного выпрямителя и от общей с генератором батареи. Для защиты усилителя от непосредственного влияния генератора, через общую батарею накала в цепь накала усилителя включалась „развязывающая“ реактивная катушка. Постоянные сопротивления плеч моста были взяты по 1000 ом. Магазин сопротивления третьего плеча можно было варьировать от 1 до 2000 ом. Искомое сопротивление (втыкаемые в грудную клетку электроды) включалось в четвертое плечо. Благодаря наличию в тканях между воткнутыми электродами кроме омического сопротивления некоторой емкости, последняя должна была особо компенсироваться.

Емкостное сопротивление компенсировалось путем включения в плечо мостика параллельно магазину сопротивления магазина емкостей, который позволял плавно изменять емкость от 40 до 30 000 см.

Определение производилось следующим образом: иглы втыкались в межреберные промежутки при выключенном генераторе. Затем включался ток и подбирались омическое сопротивление и емкость, при которых наблюдался минимум звучания. Ток выслушивался или обычным телефоном, или громкоговорителем. Необходимо отметить, что при определении электропроводности легкого на живом животном полного и постоянного отсутствия звука получить не удастся. Это объясняется тем, что при дыхании, вместе с ритмом дыхания, меняется сопротивление, увеличиваясь при вдохе и уменьшаясь при выдохе. Разница в сопротивлении на высоте вдоха и выдоха достигает 50—100 ом. Отсутствие звука можно было получить лишь в одном из моментов каждого периода дыхания. Обычно мы стремились получить его на выдохе, определяя таким образом сопротивление легкого в момент выдоха. При такой установке телефонный звук исчезал на выдохе и появлялся при вдохе, достигая наибольшей силы на глубине вдоха. Таким образом в телефон был слышен ритм дыхания, что свидетельствовало о том, что концы электродов действительно находятся в легких.

Наши первые ориентировочные опыты были поставлены на спинальных кошках со вскрытой грудной клеткой. При этом мы получили данные, вполне совпадающие с результатами английских авторов: через несколько минут после вставления игол-электродов устанавливалось постоянное сопротивление. Величина его в значительной степени зависела от степени раздувания легких искусственным дыханием.

Опыты на животных с целой, не вскрытой грудной клеткой были поставлены нами на децеребрированных кошках, на уретанизированных кроликах, а также на кроликах без наркоза.

Кроме того мы производили нашими иглами-электродами измерение электропроводности легких у ненаркотизированных собак, но без вызывания у них отека.

В большинстве наших опытов оба электрода-иглы втыкались в легкие: большей частью в область нижней правой или левой доли. В некоторых случаях один электрод вставлялся в нижнюю правую, другой в нижнюю левую долю.

Для получения постоянных результатов при оставлении электродов в легких, очень большое значение имеет выбор места втыкания электродов. На первых порах мы втыкали их через переднюю стенку

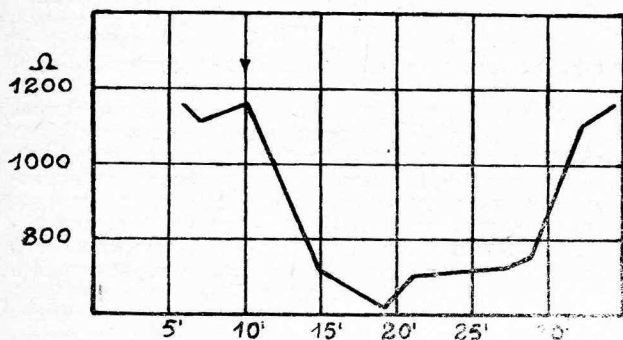


Рис. 1. Децереброванный кот. Вес 3000 г. Иглы-электроды на лопаточной линии: одна между VI и VII, другая между IX и X ребрами.

↓ введение 2 см³ 50% раствора глюкозы в трахею.

вскрытиях оказалось, что в месте вставления электродов в легкие имеются кровоизлияния, более значительные по размерам, чем те, которые наблюдаются после вкалывания игол в легкие при открытой грудной клетке. Очевидно, эти кровоизлияния и являются причиной

понижения электропроводности. Мы думаем, что сравнительно большая травма легкого зависит от дыхательных экскурсий грудной клетки, благодаря которым вонзенные иглы при каждом вдохе смещаются и повреждают ткань легкого. Ввиду этого мы перешли к введению игол в такие участки, где дыхательные движения ребер наименее выражены, а именно — в дорзальную стенку грудной клетки, возможно ближе к позвоночнику. Действительно при таком способе вкалывания электродов травма легкого оказывалась меньше, и электропроводность его оставалась в течение 1—2 часов более или менее постоянной.

По окончательно принятой нами методике наши иглы-электроды вкалываются нами в межреберные промежутки, отступая от позвоночника приблизительно на линии лопатки, — один электрод между VIII и IX, другой между XI и X ребрами.

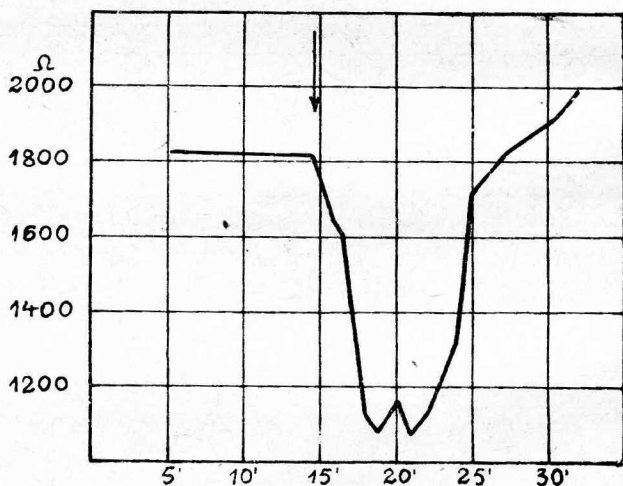


Рис. 2. Децереброванный кот. Вес 2800 г. Иглы электроды на лопаточной линии: одна между VII и VIII, другая между VIII и IX ребрами.

↓ вливание в бедренную вену 125 см³ физиологического раствора.

Надо иметь в виду, что существенное значение имеет размер игол. Первоначально мы применяли более крупные иглы, но затем опыт показал, что электроды малого размера, указанного выше, меньше травмируют легкие.

Наконец, большое значение имеет поведение животного. При резких движениях и рывках электроды могут выскочить, или во всяком случае происходит грубое их смещение, вызывающее повреждение окружающей ткани, а вместе с ним и изменение электропроводности. Вследствие этого желательно животное обездвигить.

При работе с кошками мы подвергали их децеребрации и привязывали на станок спиной кверху. Кролики также привязывались и в части опытов наркотизировались внутривенным вливанием уретана.

На кроликах и собаках измерение электропроводности в течение непродолжительного времени можно производить, пользуясь нашими иглами-электродами и без привязывания и наркотизирования животных.

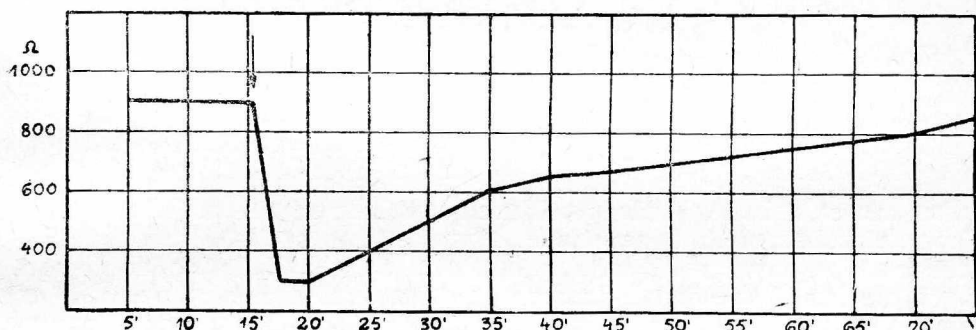


Рис. 3. Кролик без наркоза. Вес 2000 г. Иглы-электроды на лопаточной линии; одна между VII и VIII, другая между VIII и IX ребрами.
↓ вливание в бедреную вену 300 см³ физиологического раствора.

Производя такие измерения на здоровых собаках, мы повторно втыкали электроды, оставляя их в тканях легкого каждый раз в течение нескольких минут. При этих повторных измерениях, сделанных в тот же или в другой день на одном и том же животном, получились очень близкие цифры. Вкалывание электродов не вызывает у собак и кроликов большой болевой реакции, если в момент вкалывания мостик не питается током.

У различных особей электропроводность, измеренная нами описанным выше способом, оказалась различной. Наиболее высокое сопротивление показали легкие кошки (от 1000 до 1800 ом). Величины сопротивления легких кролика и собак ниже (от 500 до 900 ом). После измерения величин сопротивления „в норме“ в опытах на кошках и кроликах, мы наблюдали изменения электропроводности, получающиеся при отеке легких. Последний вызывался нами двумя способами: или путем введения внутривенно большого количества физиологического раствора, или путем инъекции в трахею гипертонического раствора глюкозы. В том и другом случае вместе с развитием отека омическое сопротивление значительно падало. Для примера приводятся кривые некоторых опытов (рис. 1, 2, 3).

Как видно из кривых, в тех случаях, когда отек имел обратимый характер и животное выживало, омическое сопротивление постепенно возвращалось к исходному уровню. Это показывает, что описанной методикой удастся, не вскрывая грудной клетки животного, проследить

дить изменения электропроводности легких в различных фазах отека легких. Следует отметить, что появление одновременно с отеком викарной эмфиземы легкого может, согласно нашим наблюдениям, оказать обратное влияние на электропроводность. Если электрод-иглу воткнуть в эмфизематозный участок легкого, измерение показывает повышенное омическое сопротивление.

Поступило в редакцию
1 ноября 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. — R. K. Lambert and H. Gremels. Journal of Physiology 1926, LXI, 98. — 2. А. В. Лебединский. Физиол. журн. СССР, 1933, 16, стр. 111.

UNTERSUCHUNG DER ELEKTRISCHEN LEITFÄHIGKEIT DER LUNGEN BEIM OEDEM

Von S. V. Anitschkow und T. M. Michailow

Aus der Abteilung für Pharmakologie der Militär-medizinischen Akademie der Roten Armee, namens S. M. Kirow (Leiter — Prof. S. V. Anitschkow)

Es wird eine Methode zur Untersuchung des Lungenödems mittels Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit des Lungengewebes beschrieben. Nadelelektroden, welche am Ende vergoldet und zur Isolierung mit Bakelitlack überzogen sind, werden mit dem spitzen Ende bis auf 5 mm durch die Brusthöhle in die Lungen des Tieres hineingestochen, und es wird auf diese Weise ohne Öffnung der Brusthöhle die elektrische Leitfähigkeit der Lungen gemessen. Die Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit wird mit einer Wheatstoneschen Brücke mit Lampenverstärker vorgenommen. Das Oedem wurde durch Einführung einer hypertonen Glukoselösung in die Trachea oder einer physiologischen Lösung in die v. femoralis hervorgerufen. Bei Entwicklung des Lungenödems nimmt der ohmsche Widerstand der Lungen ab, bei einem Rückgang desselben kehrt er wieder zur Norm zurück.

РЕФЛЕКСЫ НА ДЫХАНИЕ ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ
ХЛОРИСТОГО АММОНИЯ

С. В. Аничков

Из фармакологической лаборатории Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова

Изменение дыхания является одним из характерных явлений при внутривенном введении как хлористого аммония, так и других аммонийных солей. Вслед за кратковременной остановкой дыхания эти яды вызывают резкое его возбуждение — учащение и увеличение амплитуды.

Еще Böhm и Lange в 1874 г. было высказано предположение, что предварительная остановка дыхания, вызываемая хлористым аммонием, имеет рефлекторный характер и объясняется раздражающим действием этого яда на чувствительные окончания легочного п. vagi, с которых возникает тормозящий рефлекс на дыхательный центр. Это предположение было высказано на основании того, что предварительная остановка дыхания отсутствует, если хлористый аммоний вводится ваготомированным кошкам.¹

Таким образом уже опыты старых авторов свидетельствовали об участии рефлексов в действии на дыхание хлористого аммония при внутривенном его введении.

В то время как уже давно при анализе действия ядов на дыхание обращалось особое внимание на возможное участие в этом действии легочных пп. vagorum, лишь в самое последнее время выяснилось, что при резорбтивном действии целого ряда ядов их эффект на дыхание в значительной степени зависит от рефлексов, возникающих с каротидных синусов. Роль каротидных синусов в действии на дыхание химических агентов была установлена блестящими экспериментами С. Neuman и его школы. Он доказал, что возбуждение дыхательного центра такими ядами как KCN, Na₂S, никотином и лобелином, которые до сих пор считались непосредственными возбудителями дыхательного центра, в значительной степени зависит от рефлексов с каротидных синусов, на химические рецепторы которых действуют названные яды. Участие рефлексов с каротидных синусов было доказано затем в действии на дыхание spartein'a (Zunz et Tremonti), hordenin'a (Dautrebande), хлористого триметил-аммония (Mercier), анабазина (С. В. Аничков).

За истекший год в нашей лаборатории разрабатывался вопрос о рефлексах на дыхание с различных сосудистых областей при резорбтивном действии ядов. Особое внимание нами было уделено изучению химической чувствительности и фармакологическому анализу рецепторов каротидных синусов. При разработке этой проблемы, в

¹ Согласно Funke и Deahna, на кроликах предварительная остановка дыхания при введении хлористого аммония наблюдается и после перерезки пп. vagorum.

качестве одного из фармакологических агентов, мы избрали хлористый аммоний, как яд, дающий при внутривенном введении характерный эффект на дыхание, в котором, судя по старой литературе, участвуют рефлексы с некоторых рефлексогенных зон.

Ставя своей задачей исследовать рефлексы на дыхание, возникающие при внутривенном введении хлористого аммония, мы обратились сперва к изучению тех рефлексов, которые возникают с сосудов малого круга и на наличие которых указывал *La nge*. С этой целью мы прибегли к опытам на доле легкого с изолированным кровообращением.

Методика наша состояла в следующем: у децеребрированных кошек устанавливалось искусственное дыхание; вскрывалась грудная клетка; отсепаарировались возможно осторожно, дабы не повредить нервных путей, ветви легочных артерий и вены, питающие левую нижнюю долю, и в периферические концы их вставлялись канюли. Через сосуды таким образом изолированной, но с сохраненной иннервацией, доли легкого производилась перфузия рингер-локковской жидкости или дефибринированной крови.

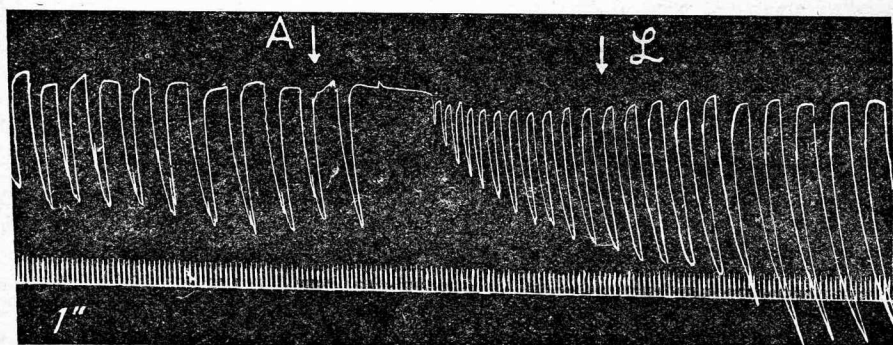


Рис. 1. Запись дыхания децеребрированной кошки при перфузии сосудов изолированной доли легкого. А — начало пропускания 5% раствора хлористого аммония. L — отмывание чистой жидкостью Локка.

Когда изоляция заканчивалась, искусственное дыхание уменьшалось до такого объема чтобы прекращалось арное и возникали собственные дыхательные движения. В части опытов вместо искусственного дыхания производилась инсуфляция легких струей кислорода. Самостоятельные дыхательные движения регистрировались рычагом Энгельмана с брюшной стенки. Подробности методики будут описаны В. В. Закусовым, который специально занимался ее разработкой.

Действие хлористого аммония испытывалось нами в опытах данной серии или путем инъекции его растворов в трубку, несущую пропускаемую жидкость к легкому, или путем пропускания испытуемого раствора из такой же мариоттовой склянки, из какой пропускалась чистая жидкость. При описанной методике вызываемые изменения дыхания надо было относить на рефлексы с сосудов доли легкого, так как в общий круг через капиллярные анастомозы могла попасть лишь ничтожная часть яда. В своих опытах с перфузией изолированной доли легкого мы применяли концентрации хлористого аммония от 0,5 до 10%.

Поставленные нами опыты с несомненностью показали, что хлористый аммоний, проходя по сосудам легких, вызывает тормозящие рефлексы на дыхание. В некоторых случаях, особенно при воздействии более крепких концентраций и на более чувствительных препаратах, наблюдалась остановка самостоятельных дыхательных движений, за которой следовало частое дыхание с малой амплитудой (рис. 1). В других случаях реакция ограничивалась уменьшением амплитуды дыхания с учащением его (рис. 2).

Таким образом поставленные нами опыты с непосредственным воздействием хлористого аммония на сосуды изолированной доли

легкого вполне подтверждают данные Lange о рефлекторном характере первоначального торможения дыхания, наблюдаемого при внутривенной его инъекции.

В дальнейших опытах мы исследовали участие рефлексов с каротидных синусов в действии хлористого аммония на дыхание. Как показал Неуманс, химические рецепторы каротидных синусов являются наиболее чувствительной рефлексогенной зоной из всех сосудистых областей, и представлялось весьма вероятным, что и в действии хлористого аммония фаза возбуждения дыхания является результатом раздражения этих рецепторов.

Для выяснения роли каротидных синусов в реакции дыхания на хлористый аммоний мы поставили опыты с внутривенным введением его до и после экстирпации синусов, а кроме того испытали непосредственное действие его растворов на каротидный синус путем перфузии „изолированного синуса“ с сохраненной иннервацией. Как те, так и другие опыты были поставлены на децеребрированных кош-

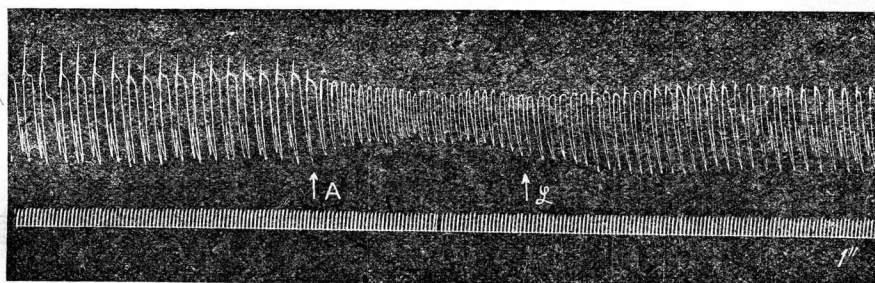


Рис. 2. Запись дыхания децеребрированной кошки при перфузии сосудов изолированной доли легкого. При А — начало перфузии хлористого аммония (0,5% раствор), L — начало отмывания жидкостью Локка.

ках. Дыхание регистрировалось капсулой Марей, соединенной с трахеальной канюлей. В опытах с внутривенным введением хлористый аммоний вводился в *v. femoralis* в 10% растворе. Экстирпация синусов производилась нами так, как это делалось и в предыдущей нашей работе, т. е. удалялись обе *aa. carotis* с их ветвями (*aa. carotis externa, interna, occipitalis*). „Изоляция“ синусов производилась по методу Неуманс, видоизмененному для опытов на кошках Н. Г. Поляковым-Станевичем. Приводящая питающую жидкость канюля вставлялась в периферический конец *a. carotis communis*; *a. occipitalis*, и *carotis interna* осторожно перевязывались; также перевязывалась *a. lingualis*, а к периферии от ее ответвления вставлялась канюля в центральный конец *a. carotis externa*. Эта канюля служила для оттока пропускаемой через синус жидкости. Таким образом через синус, изолированный от остальной системы кровообращения, но с сохраненной иннервацией, можно пропускать испытуемые яды и исследовать возникающие при этом рефлексy. Питательной жидкостью служил раствор Рингер-Локка, поступающий из склянки Мариотта (высота столба 1 м), снабженный кислородом и подогретый до температуры тела. В опытах с „изолированными синусами“ мы испытывали хлористый аммоний в концентрациях от 0,1 до 1%.

Как опыты с экстирпацией каротидных синусов, так и опыты с перфузией изолированных каротидных синусов приводят к выводу, что в возбуждающем действии хлористого аммония на дыхание каро-

тидные синусы существенной роли не играют. Реакция дыхательного центра на внутривенное введение хлористого аммония после удаления обоих синусов не уменьшалась (рис. 3). Подобные же результаты получены нами и в опытах на собаках под морфием, у которых хлористый аммоний вводился до и после денервации синусов. Опыты с перфузией изолированного синуса хлористым аммонием также дали отрицательный результат: при пропуске хлористого аммония

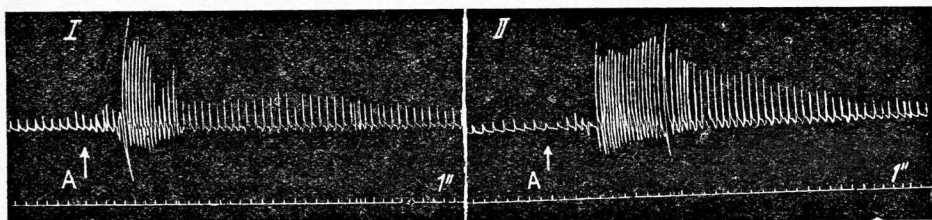


Рис. 3. Запись дыхания децеребрированной кошки (вес 3100,0). I — до, II — после удаления обоих каротидных синусов. A — введение в а. carotis 5% хлористого аммония (1 см³). Отметка времени 5''.

через синус не наблюдалось рефлекторного возбуждения дыхания (рис. 4). Крепкие концентрации вели даже к понижению глубины дыхания. В некоторых опытах появлялось возбуждение дыхания лишь после отмывания хлористого аммония чистой жидкостью Рингер-Локка.

Для проверки сохранности нервных путей изолированного синуса мы испытывали на тех же кошках влияние ядов группы никотина,

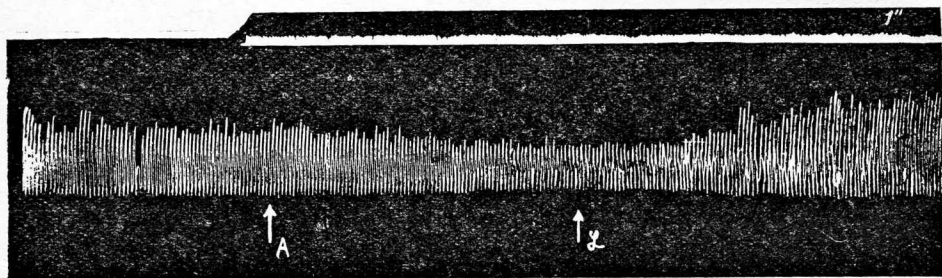


Рис. 4. Запись дыхания децеребрированной кошки при перфузии изолированного синуса. При A — пропускание хлористого аммония (1:250). При L — начало отмывания жидкостью Локка.

имеющих, согласно нашим опытам и литературным данным, избирательное действие на химические рецепторы синусов. В противоположность хлористому аммониему эти яды, пропускаемые через тот же изолированный синус, давали свой обычный возбуждающий эффект на дыхание.

Полученные нами данные подтвердились также опытами на собаке с внутриартериальным введением хлористого аммония. В этих опытах собаке под морфием в а. carotis communis тонкой иглой шприца вводился хлористый аммоний (0,2 см³ 20% раствора). При этом наблюдается сильное возбуждение дыхания, но без какой-либо предварительной остановки. Отсутствие первоначальной задержки дыхания,

когда хлористый аммоний вводится непосредственно в а. carotis, минув малый круг, является лишним доказательством в пользу того, что эта задержка есть рефлекс с окончаний легочного п. vagi.

После первого введения яда в а. carotis область ее бифуркации была денервирована, и снова произведена инъекция той же дозы хлористого аммония. Запись дыхания показала, что несмотря на денервацию каротидного синуса, хлористый аммоний, введенный в а. carotis, дает сильное возбуждение дыхания.

Следовательно и этот опыт подтверждает, что рефлекс с каротидного синуса не участвует в возбуждающем действии хлористого аммония на дыхание.

Таким образом в то время как первоначальная задержка дыхания при внутривенном введении хлористого аммония имеет рефлекторный характер и является результатом рефлекса с чувствительных окончаний легочных пп. vagoim, фаза последующего возбуждения повидимому зависит от непосредственного действия на дыхательный центр. Во всяком случае рефлексы с каротидных синусов не играют в ней сколько-нибудь заметной роли.

Отсутствие возбуждающего действия хлористого аммония на химические рецепторы каротидных синусов дает возможность сделать некоторые выводы о характере этих рецепторов. De Castro, на основании своих морфологических работ, высказал предположение, что рецептором каротидного синуса к химическим изменениям крови является так называемый *glomulus caroticus*, состоящий из хромафиновых клеток. Экспериментами Neumanns с сотрудниками, а также Samus et Merklein была доказана правильность этого предположения: после разрушения *glomuli*, или его денервации, химическая чувствительность области синуса исчезает.

Хлористый аммоний в примененных нами концентрациях, как показывают наши опыты и литературные данные, проходя по легочным сосудам, вызывает раздражение чувствительных нервных окончаний блуждающих нервов. Соли аммония, как известно, вообще обладают раздражающим действием на чувствительные нервные окончания (P. Trendelenburg). На химические же рецепторы каротидных синусов возбуждающего действия хлористый аммоний, как мы видим, не оказывает.

Это обстоятельство говорит в пользу того, что химическое раздражение воспринимается в каротидных клубочках не нервными окончаниями, а рецепторами особого рода.

Выводы

1. Опыты с перфузией изолированной доли легкого показывают, что первоначальная задержка дыхания при внутривенном введении хлористого аммония зависит от рефлекса с легочных пп. vagoim.

2. В возбуждающем действии хлористого аммония на дыхание рефлексы с каротидных синусов заметного участия не принимают.

Поступило в редакцию
6 ноября 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. F. Lange. Physiologische Untersuchungen über das Verhalten und die Wirkung einiger Ammoniaksalze im tierischen Organismus. Dissertation, Dorpat, 1874. — 2. F. Lange — mitgeteilt von R. Boehm. Arch. exp. Path. u. Pharm., 1874, 2, 364. — 3. O. Funke u. A. Deahna. Arch. f. d. ges. Physiologie, 1874, 9, 416. — 4. Neumanns et Bou-

ckaert. Le Sinus Carotidien et la zone homologue cardio-aortique. Paris, 1933. — 5. E. Zunz et P. Tremonti. Arch. intern. pharmacodyn. et thérapie, 1931, XL, 449. — 6. L. Dautrebande. Comptes rendus de la Soc. Biol., 1932, CX, 1008. — 7. F. Mercier, C. Rizzo et G. Delphant. C. r. Soc. Biol., 1934, CXV, 546. — 8. С. В. Аничков. Физиол. журн. СССР, XVII, № 6. — 9. F. de Castro. Trav. Labor. Recherch. biol. Univ. Madrid, 1926. XXIV, 1926, 1927, XXV — 10. L. Camus, Bénard et Merklen. C. r. Soc. Biol., 1934, CXV, 614. — 11. P. Trendelenburg. Heffter's Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Erster Band.

ATEMREFLEXE BEI INTRAVENÖSER ZUFÜHRUNG VON AMMONIUMCHLORID

von S. V. Anitschkow

Aus dem pharmakologischen Laboratorium der Militär-medizinischen Akademie der Roten Armee, namens S. M. Kirow

Es wurde der Anteil der Reflexe von den Lungengefäßen und dem Karotidensinus bei der Wirkung, welche die intravenöse Zuführung von Ammoniumchlorid auf die Atmung ausübt, untersucht. Die Versuche wurden an dezerebrierten Katzen und an mit Morphinum behandelten Hunden vorgenommen. Bei der Perfusion der Ammoniumchloridlösung durch einen isolierten „in vivo“ Teil der Lunge lässt sich eine Verzögerung der Atmung und eine Verringerung der Amplitude derselben beobachten. Dies bestätigt die Annahme, dass das allererste Anhalten der Atmung bei intravenöser Zuführung von Ammoniumchlorid das Resultat eines Reflexes von den Vagusenden der Lungen ist. Zu demselben Schluss führt die Beobachtung, dass das allererste Anhalten der Atmung nicht eintritt, wenn man das Ammoniumchlorid unmittelbar in die a. carotis injiziert. Nach Entfernung beider Karotidensinuse regt Ammoniumchlorid die Atmung so an, wie auch vor der Entfernung. Bei Perfusion eines isolierten Sinus mit unversehrter Innervation lässt sich eine reflektorische Anregung der Atmung durch Ammoniumchloridlösungen nicht beobachten. Also nehmen die Reflexe von dem Karotidensinus an der Anregung der Atmung durch Ammoniumchlorid keinen Anteil.

ВЛИЯНИЕ СУЛЬФАТ-АНАБАЗИНА НА ЖИВОТНЫЙ ОРГАНИЗМ

Сообщение 1

И. А. Барышников

Из физиологических лабораторий Казакстанского пед. ин-та и Казакстанского гос. мед. ин-та, Алма-Ата (зав.—проф. И. А. Барышников)

На территории Казакстана, в особенности в Южно-Казакстанской и Актюбинской областях, имеются значительные площади зарослей *Anabasis arhylla*. Из этого растения сравнительно недавно (1931 г.) выделен алкалоид анабазин. Орехов и Меньшиков (1) точно определили химический состав и структуру этого алкалоида. По химическому составу анабазин оказался одинаковым с никотином ($C_{10}H_{14}N_2$), отличающимся от последнего только строением.

Анабазин в настоящее время нашел применение в борьбе с вредителями сельского хозяйства. Опыты, проведенные Бочаровой и Андрийчуком, целиком подтверждают практическую ценность этого яда. Препараты анабазина повидимому вполне смогут заменить применяющийся для этих целей никотин.

Анабазин представляет не только практический, но несомненно также и теоретический интерес. Оба алкалоида — анабазин и никотин — оказываются сходными не только химически, но также и по своему физиологическому действию на животный организм. Так исследованиями Н. В. Нааг (2) установлено, что анабазин легко всасывается через неповрежденную кожу и через слизистые оболочки; анабазин, также как и никотин, повышает кровяное давление, учащает дыхание; сначала возбуждает, а затем парализует окончания преганглионарных волокон вегетативной нервной системы.

Наши исследования (совместно с Авазбакиевой, Бахтиозиной, Белодедовым и Зеленским) были посвящены выяснению: 1) влияния анабазина на изолированное сердце лягушки, 2) влияния анабазина на сердечные ганглии блуждающего нерва лягушки, 3) влияния анабазина на сердечно-сосудистую систему и дыхание собаки. Нужно отметить, что во всех нижеуказанных опытах применялся не чистый анабазин, а соль этого алкалоида — сульфат-анабазин.

Изучение влияния сульфат-анабазина на изолированное сердце лягушки проводилось по способу проф. И. А. Ветохина. Ввязанные в венозный синус и аорту канюли давали возможность сохранить при постоянной перфузии сердца рингеровским раствором одинаковое аортальное давление и одинаковое наполнение венозного синуса и предсердий (следовательно с одинаковым притоком перфузионной жидкости к сердцу).

Изолированное таким образом сердце находилось во время опыта в одинаковых условиях. Сердечные сокращения регистрировались на кимографе посредством рычажка Энгельмана.

Результаты исследования. Слабые дозы 0,1—0,5% (1:1000 и 5:1000), приготовленные на рингеровском растворе, вызывают постепенное замедление сердечных сокращений с одновременным

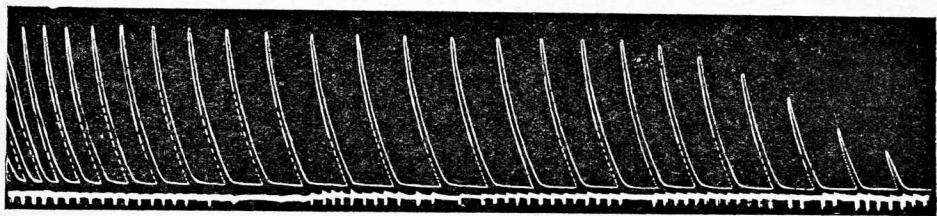


Рис. 1. Кривая постепенного замедления и ослабления деятельности изолированного сердца лягушки при перфузии 0,1% раствора сульфат-анабазина.

постепенным уменьшением силы этих сокращений, заканчивающихся неизменно остановкой (рис. 1). Отмывание рингеровским раствором приводило к постепенному восстановлению силы и ритма сердечных

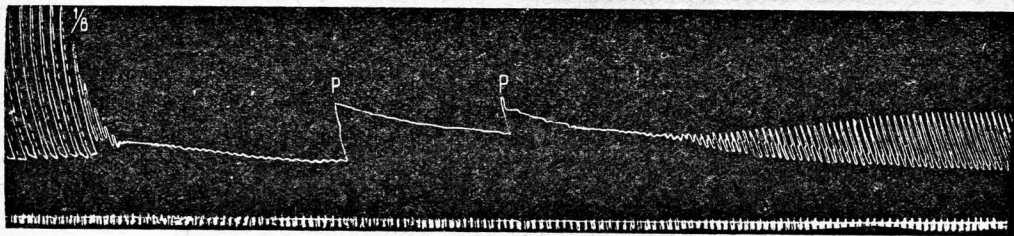


Рис. 2. Кривая ослабления деятельности изолированного сердца лягушки, с наступившей остановкой. Отмывание рингеровским раствором привело к восстановлению сердечной деятельности. (Р — промывание сердца рингеровским раствором).

сокращений (рис. 2). В некоторых опытах при отмывании отмечалась периодика сердечных сокращений (рис. 3).

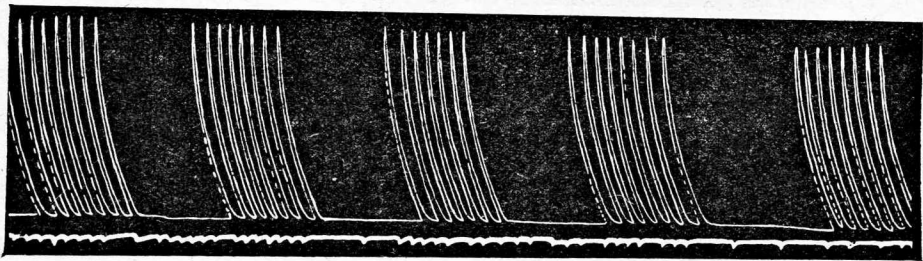


Рис. 3. Периодика сердечной деятельности, наступающая после отмывания рингеровским раствором отравленного сердца.

В ряде опытов наблюдалось уменьшение силы сердечных сокращений, с учащением ритма по сравнению с нормой, но в этих случаях и остановка сердца наступала значительно быстрее.

Сильные дозы (5—10%) сульфат-анабазина вызывали моментальную остановку сердца, причем отмывание рингеровской жидкостью в течение продолжительного времени оказывалось безрезультатным.

Повидимому в этом случае наступали значительные изменения в сердечной мышце (рис. 4).

Изучение влияния сульфат-анабазина на сердечные узлы блуждающего нерва проводилось так же, как и предыдущие опыты на лягушке *Rana esculenta*. Давно открытое действие никотина на эти узлы, как известно, заключается в том, что никотин

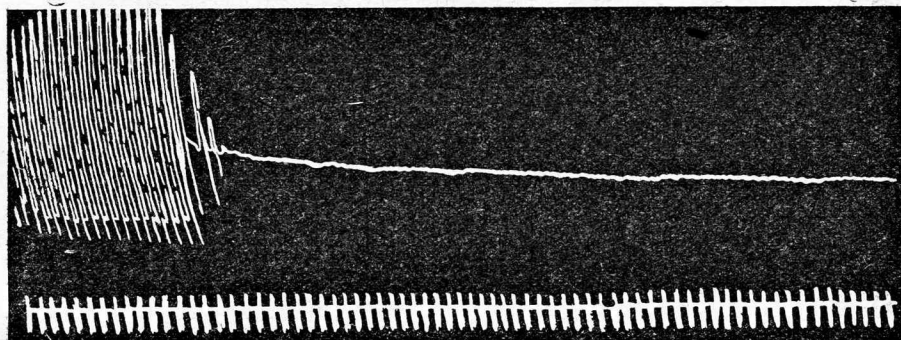


Рис. 4. Большие дозы (от $\frac{1}{2}$ до 10%) сульфат-анабазина вызывают быструю (моментальную) остановку деятельности изолированного сердца. Длительное промывание рингеровским раствором не восстанавливает сердечной деятельности.

сначала возбуждает эти узлы, вызывая остановку или замедление сердечной деятельности, затем парализует преганглионарные волокна блуждающего нерва, и раздражение блуждающего нерва электрическим током не дает обычной остановки сердца.

Результаты исследования. Венозный синус смазывался 0,1—1,0% раствором сульфат-анабазина. Почти во всех случаях наступали

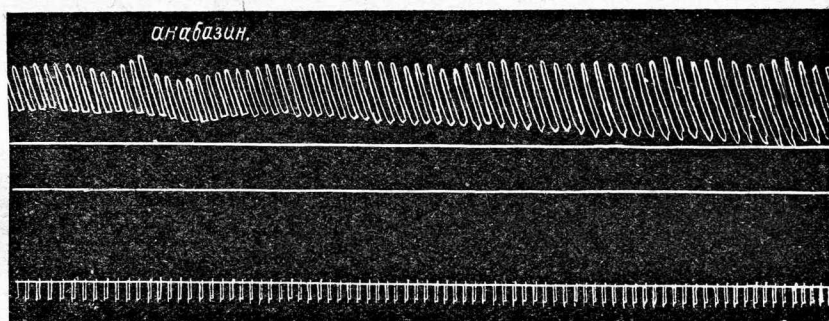


Рис. 5. Кривая сердечных сокращений in vivo (*Rana esculenta*). После смазывания венозного синуса сульфат-анабазином наблюдается, после незначительного ослабления, усиление сердечных сокращений.

замедление и ослабление сердечных сокращений; остановка сердца наблюдалась редко, только в 5 опытах. Как отмечает проф. В. И. Скворцов в курсе фармакологии и никотин не дает остановки у *Rana esculenta*. В дальнейшем сравнительно быстро сердечные сокращения становились выше нормы (ритм оставался почти неизменным) (рис. 5). Раздражение блуждающего нерва не давало тормозного эффекта.

Наибольший интерес представляют полученные данные о действии сульфат-анабазина на сердечно-сосудистую си-

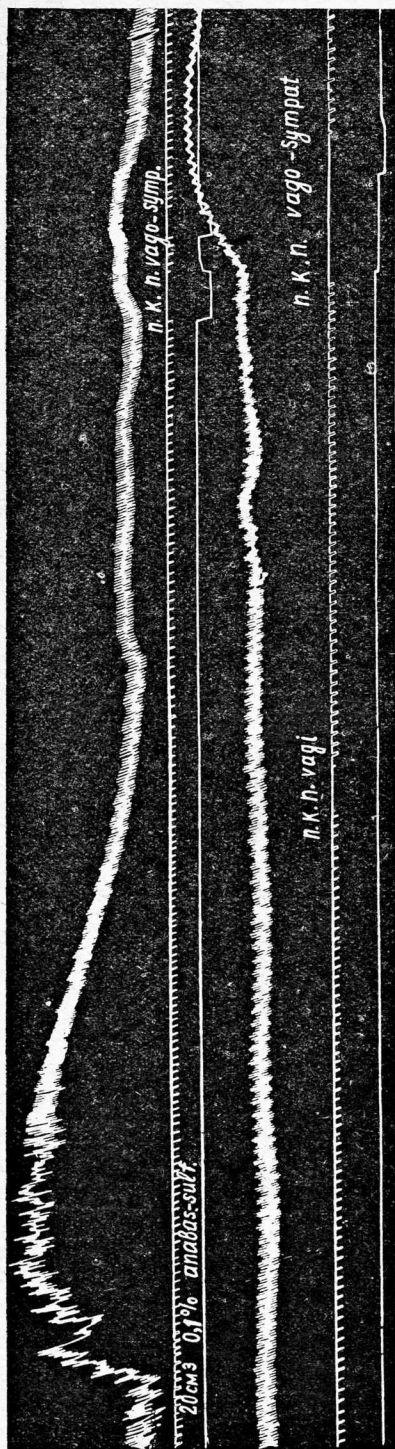


Рис. 6. Собака 10 кг весом. Впрынуто 15 см^3 0,01% раствора морфия. В сонную артерию ввязана канюля, соединенная с эластическим манометром. Через канюлю, в вену *femoralis* в третий раз введено 20 см^3 0,1% раствора сульфат-анабазина (оба пп. *vago-symp.* перерезаны до введения сульфат-анабазина). Сульфат-анабазин вызывает быстрое повышение кровяного давления (I фаза действия). На данной кривой видно, что раздражение центрального конца п. *vago-symp.* вызывает уже повышение кровяного давления; раздражение периферического конца п. *vago-symp.* или не дает никакого эффекта, или вызывает повышение кровяного давления.

стему и дыхание у собак. Регистрация кровяного давления производилась посредством эластического манометра. Влияние сульфат-анабазина на сердечно-сосудистую систему необходимо расчитать на две стадии диаметрально противоположные друг другу: в первой стадии наблюдается повышение кровяного давления и учащение дыхания; во второй стадии (т. е. при действии сильных доз или слабых доз в течение продолжительного времени) наблюдаются понижение кровяного давления и паралич дыхания.

В первой стадии введение в вену 5—10 см^3 0,1% раствора (1 см^3 на килограмм веса) сульфат-анабазина вызывает быстро сильное повышение кровяного давления с резким учащением дыхания. (Одновременно с этим наблюдается общее беспокойство собаки — просыпается (?). Раздражение электрическим током блуждающего нерва ведет к обычному резкому понижению кровяного давления. При перерезании обоих блуждающих нервов, при раздражении периферического конца п. *vagi* наблюдается понижение кровяного давления, при раздражении центрального конца блуждающего нерва — повышение кровяного давления (видимо, за счет сосудосуживающего эффекта). Рис. 6 и 6а в точности подтверждают сказанное.

Вторая стадия наступает или при введении в вену больших доз (10—20 см^3 1—2% раствора сульфат-анабазина) или в результате предшествующего неоднократного повторного введения слабых растворов (0,1%—0,5%). Эта стадия характеризуется, как было

упомянуто, понижением кровяного давления и параличом дыхания. Раздражение п. vago-sympathici вначале не дает никакого эффекта, в последующих раздражениях п. vago-sympathici проявляется симпатический эффект: повышение кровяного давления, учащение сердечных сокращений.

При перерезанных обоих блуждающих нервах такой же эффект получается и от раздражения периферического конца п. vagi. Раздражение центрального конца п. vagi дает эффект как и в первой

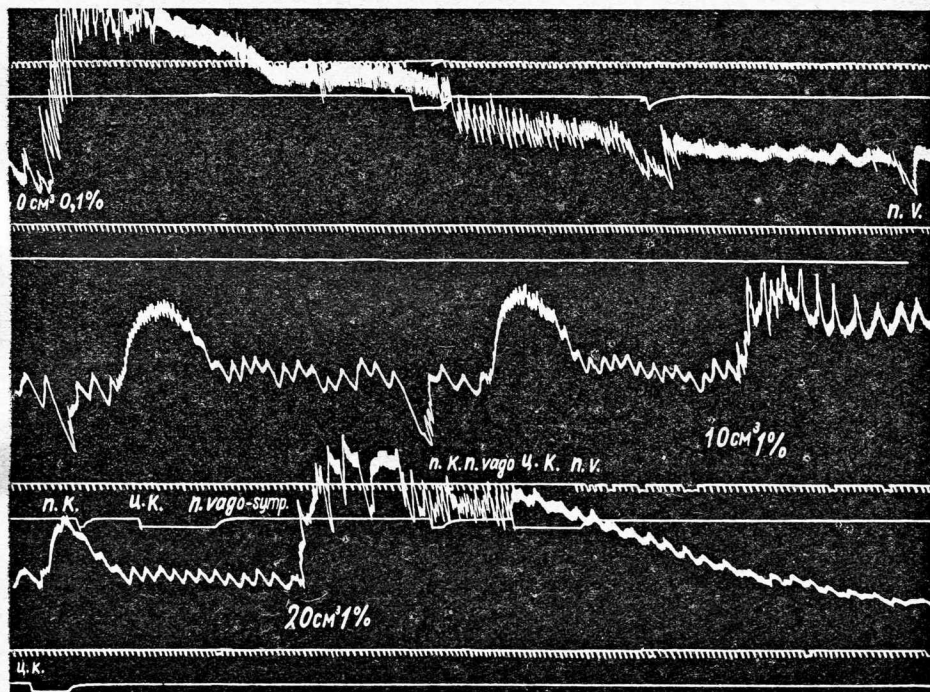


Рис. 6а. Введение $10 \text{ см}^3 0,1\%$ раствора сульфат-анабазина вызывает резкое повышение кровяного давления. Раздражение целого п. vago-symp. дает обычный тормозной эффект. После перерезки п. vago-symp., раздражение периферического конца п. vago-symp. дает тормозной эффект, раздражение центрального конца п. vago-symp. дает сильное повышение кровяного давления. Новая доза ($10\% \text{ см}^3 1\%$) вызывает повышение кровяного давления, после чего раздражение центрального конца п. vago-symp. вызывает также повышение кровяного давления. Следующая доза сульфат-анабазина ($20 \text{ см}^3 1\%$) дает еще более значительное повышение кровяного давления.

стадии, т. е. повышение кровяного давления. Во второй стадии производилось непрерывно искусственное дыхание. В подтверждение сказанного о второй стадии действия сульфат-анабазина приводим кривые на рис. 7 и 8.

При введении 50% раствора сульфат-анабазина наблюдается резкое понижение кровяного давления, замедление сердечных сокращений и остановка сердца.

На вскрытии обнаружилось сердце переполненное кровью, следовательно остановки наступали в диастоле (так же, как на изолированном сердце лягушки). Таким образом понижение кровяного давления во второй стадии нужно отнести не только за счет сосудорасширяющего эффекта, но также и за счет ослабления сердечной деятельности.

Наконец укажем еще на одну серию опытов, проведенных на лягушках. Подкожное введение неразведенного сульфат-анабазина

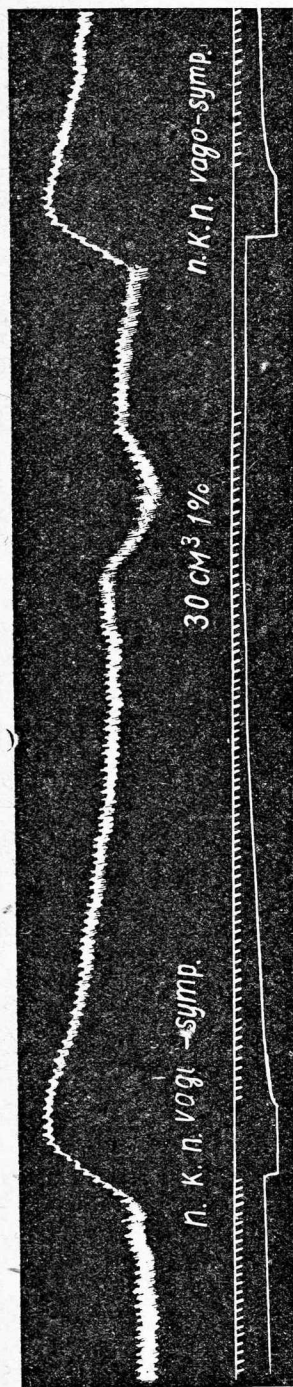


Рис. 7. Раздражение периферического конца п. vago-symp. на фоне отравления сульфат-анабазин дает симпатический эффект — повышение кровяного давления. Внутреннее влияние $30 \text{ см}^3 1\%$ р. створа сульфат-анабазина дает понижение кровяного давления (II фаза действия). После влияния раздражения п. vago-symp. вызывает повышение кровяного давления.

вызывает сначала сильное беспокойство, а затем оно сменяется устойчивым положением с притянутыми к груди передними лапками, с согнутыми задними лапками — биологическая реакция, сходная с реакцией от никотина.

На основании проведенных исследований необходимо сделать следующие выводы:

I. Сульфат-анабазин в больших дозах вызывает моментальную остановку изолированного сердца лягушки, а в малых дозах (1:1000) вызывает постепенное замедление и ослабление сердечных сокращений.

II. Сульфат-анабазин, возбуждая ганглии блуждающего нерва, вызывает замедление, а в некоторых случаях остановку сердечных сокращений, затем вследствие паралича преганглионарных волокон вызывает усиление сердечной деятельности.

III. Сульфат-анабазин в малых дозах (1:1000) вызывает у собаки учащение дыхания и быстрое повышение кровяного давления с увеличением объема систолы.

IV. Сульфат-анабазин в больших дозах (1—2% — 10—20 см^3) вызывает паралич преганглионарных волокон блуждающего нерва; раздражение последнего электрическим током не дает тормозного эффекта на сердце (тогда как при малых дозах этот эффект ясно выражен).

V. Сульфат-анабазин в больших дозах вызывает паралич дыхательного центра, центра тормозящих сердце волокон блуждающего нерва. Раздражение при этом центрального конца блуждающего нерва вызывает повышение кровяного давления (сосудосуживающий эффект), раздражение периферического конца также повышает кровяное давление — симпатический эффект на сердце.

VI. Сульфат-анабазин в больших дозах понижает кровяное давление, вызывает ослабление сердечной деятельности, заканчивающиеся остановкой в диастоле.

VII. Сульфат-анабазин вызывает типичную для никотина биологическую реакцию у лягушки: устойчивое положение с при-

тянутыми к груди передними лапками, с согнутыми задними лапками.

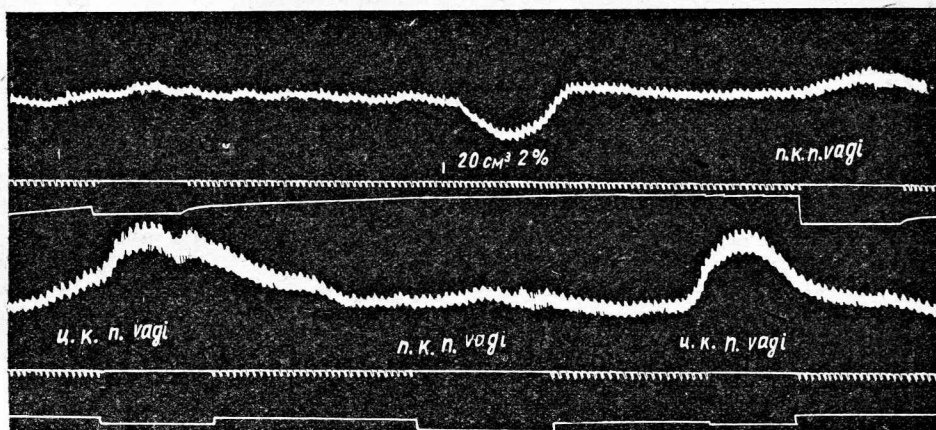


Рис. 8. Дальнейшее вливание сульфат-анабазина ($20 \text{ см}^3 2\%$) вызывает понижение кровяного давления (II фаза). Раздражение периферического конца п. vago-symp. дает менее выраженный эффект. Раздражение центрального конца п. vago-symp., наоборот, становится более выраженным, чем в предшествующих кривых кровяного давления.

Эти выводы позволяют сделать общее заключение, что сульфат-анабазин по своему физиологическому действию на животный организм имеет сходство с никотином.

Поступило в редакцию
3 сентября 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. П. Орехов и Г. П. Меньшиков. Бюллетень Н. И. Х. Ф. И. 1931 г. №№ 1, 2, 12. — 2. Н. В. Нааg The Journal of Pharmacology and experimental Therapeuti, 1933. — 3. М. В. Андрийчук. Бюллетень Казакст. филиала АН № 2 (печатается).

DIE WIRKUNG DES SULFAT-ANABASIN AUF DEN TIERISCHEN ORGANISMUS

Von I. A. Baryschnikow

Aus dem physiologischen Laboratorium des Kasakstaner Medizinischen Instituts.
Alma-Ata

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an Hunden und Fröschen vorgenommen, als Präparat wurde Sulfat-Anabasin verwendet. Die erste Serie unserer Forschungen betrifft die Wirkung von Sulfat-Anabasin auf das isolierte Froscherz (*Rana esculentae*). In kleinen Dosen ruft Sulfat-Anabasin eine Verlangsamung und Schwächung der Tätigkeit des isolierten Herzens hervor. Grosse Mengen von Sulfat-Anabasin bewirken sehr schnell eine völlige Einstellung der Herztätigkeit. Im ersten Fall wurde bei Verwendung von Ringer'scher Flüssigkeit die Herztätigkeit schnell wiederhergestellt, was im zweiten Falle jedoch nicht gelingt (Abb. 1, 2, 4).

Die zweite Serie unserer Forschungen betrifft die Wirkungen von Sulfat-Anabasin auf die vegetativen Knoten. Hier könnten wir dasselbe

Bild beobachten wie beim Nikotin, d. h. bei der Durchspülung des Herzens mit Sulfat-Anabasin wurde ein kurzer Stillstand bzw. eine Verlangsamung und später Wiedereinsetzen der Herzstätigkeit festgestellt (Abb. 5). In der dritten Serie unserer Versuche wurden die Wirkungen von Sulfat-Anabasin auf das Herzgefäßsystem und die Atmung von Hunden untersucht. In kleinen Dosen ruft Sulfat-Anabasin eine starke Blutdrucksteigerung und schnellere Atmung hervor (Abb. 6). In grossen Dosen oder bei häufiger Gabe von kleinen Dosen bewirkt das Sulfat-Anabasin schliesslich eine Lähmung der Atmung und Blutdrucksenkung (Abb. 7 u 8). Auf diese Weise erhält man zwei voneinander verschiedene Wirkungsphasen des Sulfat-Anabasin. Welches ist nun der physiologische Mechanismus dieser beiden Phasen?

Wenn man vor der Einführung des Sulfat-Anabasin beide nn. Vagi durchschneidet, so beobachtet man in der ersten Phase der Wirkung und bei Reizung des peripherischen Endes der nn. Vagi eine gewöhnliche Blutdrucksenkung oder einen kurzen Stillstand des Herzens, was auf eine Unversehrtheit des Synapsis nn. Vagi schliessen lässt. Bei der Reizung des zentralen Endes der nn. Vagi, wie auch in der ersten Wirkungsphase des Sulfat-Anabasin, beobachten wir eine Blutdrucksenkung, welche mit einer Gefässerweiterung der inneren Organe zusammenhängt wie dies bereits im Jahre 1929 von uns bestätigt wurde. Nach häufiger Gabe von kleinen Dosen Sulfat-Anabasin beobachtet man jedoch bei der Reizung des zentralen Endes nn. Vagi in der ersten Wirkungsphase eine Blutdrucksteigerung.

In der zweiten Wirkungsphase des Sulfat-Anabasin ergibt sich bei der Reizung der peripherischen Enden der nn. Vagi ein ganz anderes Bild. Die Reizung der peripherischen Enden der nn. Vagi hat nicht nur keinen depressorischen Effekt, sondern im Gegenteil eine Blutdrucksteigerung zur Folge. Folglich tritt in der zweiten Phase eine Lähmung der intrakardialen Knoten der nn. Vagi ein. So erklärt sich Blutdrucksteigerung durch die Wirkung des n. Sympathici, welcher mit der n. Vagi zusammen verläuft. Die Reizung der zentralen Enden der nn. Vagi hat keine Blutdrucksenkung zur Folge, wie dies in dem Anfang der ersten Phase oder vor der Einführung des Anabasins der Fall ist, sondern eine Blutdrucksteigerung auf Rechnung einer Gefässverengung. (Abb. 7 u. 8). Folglich ruft das Sulfat-Anabasin in der zweiten Phase eine Lähmung des Atmungszentrums (die weiteren Versuche werden bei künstlicher Atmung fortgesetzt) und Blutdrucksenkung infolge einer Schwächung der Gefässe hervor.

Weitere Forschungen auf dem Gebiete des physiologischen Mechanismus der Wirkung von Anabasin sind Gegenstand unserer jetzigen Arbeiten.

ИЗМЕНЕНИЕ ЛАБИЛЬНОСТИ ГЛАДКОЙ МЫШЦЫ КАК ФАКТОР ПЕРЕХОДА КЛОНИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ В ТОНУС

Е. К. Жуков

Из лаборатории сравнительной физиологии (зав. — проф. Е. М. Крепс)
Ленингр. филиала ВИЭМ

Вопрос о природе тонуса гладких мышц, о его сходстве и различиях с тетаническим сокращением, до сих пор является предметом оживленной дискуссии и интенсивной экспериментальной разработки. Как известно, по этому вопросу имеются две основных теории. Первая из них, предложенная Uexküll и Bethe (1), считает тонус гладких мышц явлением принципиально иной природы, чем тетанус. Согласно этой теории тонус образуется по типу „*sprengung*“ — запирающего механизма; тоническая мышца как бы застывает в приданной ей длине. Сопротивление деформации основано на необратимом изменении физико-химических свойств и поэтому может поддерживаться без специальной затраты вещества и энергии, и следовательно, без утомления.

Вторая точка зрения, разрабатываемая по преимуществу английскими физиологами (2), сводится к тому, что тонус понимается как тетанус, слагающийся из чрезвычайно медленно протекающих одиночных сокращений. Удивительная экономичность и неустойчивость тонуса по сравнению с тетанусом обуславливаются не принципиальными отличиями в природе сократительного механизма, но различиями в шкале времени составляющих одиночных сокращений.

Нам представляется, что обе эти точки зрения являются односторонними. Если теория „*sprengung*“ на первый план выдвигает ряд характерных особенностей тонуса и придает им принципиальное значение, то суперпозиционная теория впадает в другую крайность — внимание центрируется на количественных различиях между тонусом и тетанусом, в силу чего ряд особенностей тонического сокращения уходит из поля зрения.

Н. Е. Введенский (1892) развил представление о переменной лабильности (скорость, с которой ткань успевает закончить полный период отдельного возбуждения) как нормальном факторе установки органа на то или иное рабочее состояние.

Не могут ли количественные сдвиги в скоростях протекания реакций одного и того же сократительного механизма привести к тем качественным особенностям тонуса и тетануса, которые мы реально наблюдаем? Не является ли изменение лабильности главным фактором перехода клонических сокращений гладкой мышцы в тонус? Нам думается, что такая точка зрения вернее отражает действительность.

Для выяснения правильности такой унитарной точки зрения особенно важно проследить момент развития тонического сокращения, процесс перехода от клонической формы деятельности к тонусу, ибо

именно в этот переходный момент легче всего могут быть вскрыты факторы, участвующие в формировании тонуса, и прослежены его родственные связи с другими формами мышечной деятельности.

В настоящей работе мы исследовали миографическую картину формирования тонуса запираательных мышц двустворчатых моллюсков.

I

Опыты производились на пресноводных моллюсках *Anadonta* и *Unio*. У этих животных эластической связке, стремящейся раскрыть раковину, противодействуют две запираательных мышцы — передняя и задняя. Каждая из этих мышц, в свою очередь, состоит из двух ясно различимых частей — более крупной, желтого цвета, и другой поменьше, белого цвета. Согласно теории „*sprengung*“, только белая часть является типично тонической мышцей, желтая же часть производит лишь клонические сокращения и не способна сколько-нибудь длительно противостоять деформации.

Степень тонического напряжения запираательных мышц регулируется центральной нервной системой. Передний аддуктор получает иннервацию от церебрального ганглия, а задний — от висцерального. Двойная комиссура, соединяющая церебральный ганглий с висцеральным, проходит частью в боянусовом органе, откуда и может быть легко выпрепарована.

Еще в 1885 г. И. П. Павлов (3) показал, что наряду со стимулирующими влияниями со стороны церебрального ганглия исходят также и тормозящие влияния, снимающие тонус; к заднему аддуктору они направляются по церебровисцеральной комиссуре. Павлов открыл также, что быстрое расслабление заднего аддуктора можно получить, раздражая комиссуру сильными, длительными и частыми ударами постоянного тока. Тоническое же сокращение аддукторов легко вызвать в порядке рефлекса в ответ на механическое раздражение мантии. Этими иннервационными соотношениями воспользовался и я в своих опытах.

В большинстве опытов животные подвергались предварительной операции. Для того чтобы проследить сокращения передней и задней мышц независимо друг от друга, одна створка раскалывалась на заднюю и переднюю части. Неповрежденной створкой животное приклеивалось к деревянному ложу, части другой створки присоединялись к миографу; сокращение аддукторов регистрировалось на кимографе с медленным ходом. В ряде опытов выпрепарировалась церебровисцеральная комиссура.

Так как при ранениях животного аддукторы впадают в сильнейший тонус, держащийся часами, то пришлось прибегать к наркозу. Употреблялся или морфийный наркоз (в ногу вводилось 2—3 см³ 2% морфия) или тепловой (животное погружалось в воду при $t = 35-40^\circ$). В обоих случаях через несколько минут рефлекс с мантии пропадал и тонус резко ослаблялся. Через полчаса-час после этого животное вновь оправлялось. Тепловой наркоз переносился значительно лучше, чем морфийный. Легкий наркоз был выгоден для наблюдений, так как он несколько растягивал во времени и делал более явственным процесс перехода клонических сокращений в тонус.

Для раздражения комиссуры употреблялся или постоянный ток желаемой длительности, силы и частоты, или же разряды конденсаторов больших емкостей через неоновую лампу. Мантия и сифоны раздражались или тактильно или электрическим током.

Восстановление от наркоза протекает через следующие фазы. Вначале появляется способность к рефлекторному ответу одиночным сокращением. Сколько-нибудь длительно удерживать тоническое напряжение мышца не может; в этом отношении наркоз действует так же, как тормозящие влияния с комиссуры. Затем появляются спонтанные одиночные сокращения, протекающие значительно бы-

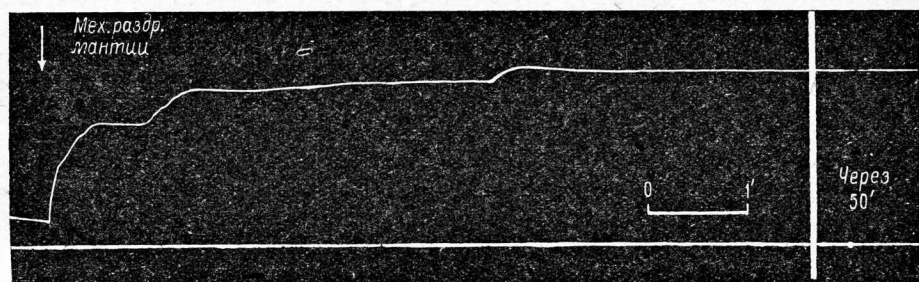


Рис. 1. Формирование тонического сокращения. Моллюск, не подвергавшийся операции и наркозу.

стрее, чем в норме, и более частые (2—3 в минуту). Постепенно частота сокращений убывает, каждое сокращение делается все более растянутым, восстанавливается способность длительно удерживать тонус. Вполне оправившееся от наркоза животное производит периодические одновременные сокращения обоих аддукторов. Сокращение совершается быстрым и сильным рывком; расслабление протекает сначала

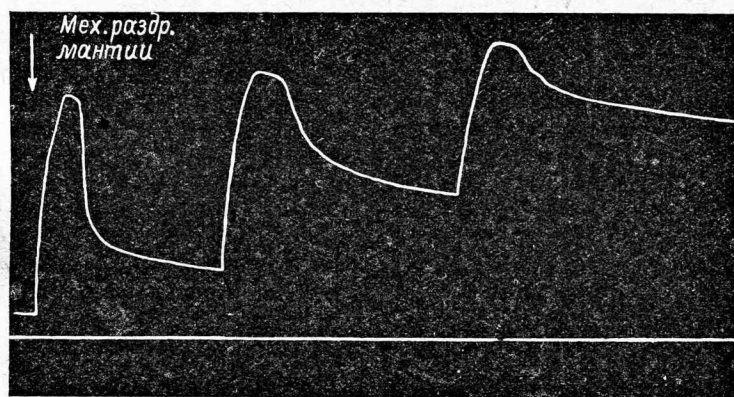


Рис. 2. Формирование тонического сокращения. Неполное восстановление от наркоза.

круто, затем более полого, достигая исходного уровня через 3—5 минут. Таким образом, период одиночного сокращения аддуктора *Anadonta* и *Unio* в 2000—3000 раз больше, чем у скелетной мышцы лягушки.

При достаточно сильном раздражении мантии или сифонов оба аддуктора впадают в длительное тоническое сокращение. Процесс формирования тонуса весьма замечателен. Часто можно видеть, что в самом начале имеется ряд одиночных сокращений, накладывающихся друг на друга. Каждое следующее одиночное со-

кращение протекает более растянуто, чем предыду-

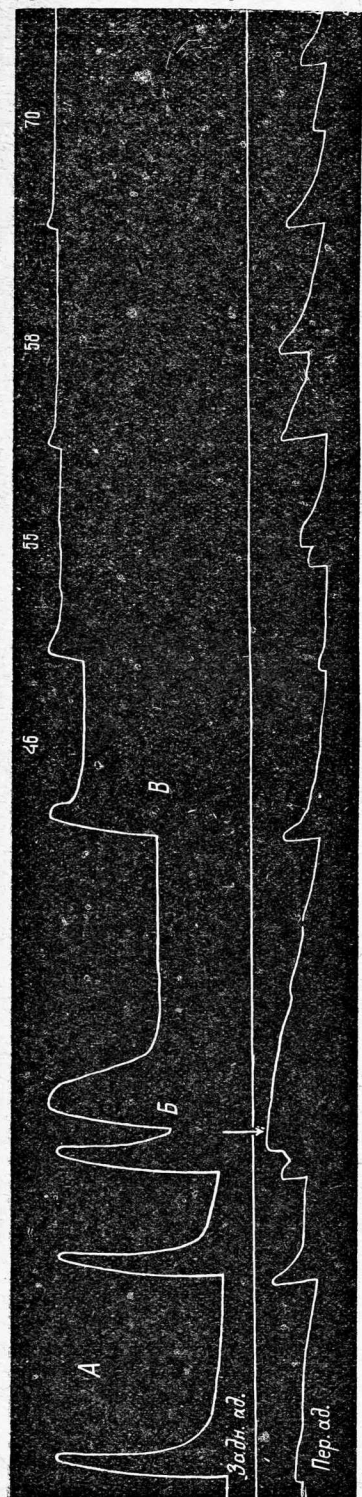


Рис. 3. Спонтанное формирование тонуса после перерезки комиссуры. Момент перерезки комиссуры обозначен | А — спонтанные клонические сокращения, Б — рефлекторное сокращение. Цифры указывают длительность интервалов между сокращениями в миллиметрах.

щее, что особенно сильно сказывается на фазе расслабления. Интервалы между сокращениями прогрессивно растут. Получается такое впечатление, что вслед за каждым новым сокращением вязкость в мышце прогрессивно возрастает, благодаря чему сопротивление растягивающей силе связки или груза быстро увеличивается (рис. 1). Протекание одного составляющего сокращения может затянуться на десятки минут, вследствие чего тонус приобретает неколебательный характер.

Быстрота развития тонуса и его слитность чрезвычайно зависят от состояния животного: если животное почему-либо ослаблено, или если оно не оправилось от наркоза, или если вы только-что вызвали тормозной эффект с комиссуры — тоническое сокращение формируется весьма медленно, суперпозиция одиночных сокращений видна очень отчетливо, повышение вязкости и удлинение одиночных сокращений происходят весьма постепенно, и часто видно, что развившееся тоническое сокращение периодически подкрепляется редкими одиночными сокращениями (рис. 2). Напротив, на свежем препарате нередко длительное тоническое сокращение — до часа и более — представляет собой по всей видимости лишь одно одиночное сокращение.

Разрешение от тонуса происходит или постепенно или же в форме крутого быстрого расслабления, свидетельствующего о каком-то активном устранении напряжения.

Координация сокращений передней и задней запирающей мышц осуществляется посредством церебровисцеральной комиссуры. Если быстрым движением ножниц комиссуру перерезать, или в средней ее части создать тепловой блок (комиссура кладется на петлю из стеклян-

ной трубочки, через которую пропускается вода нагретая до 40 —

45°), то нормальная картина спонтанных сокращений нарушается. Движения переднего аддуктора становятся нерегулярными, и часто пропадают совсем. Задний же аддуктор, как это было в свое время отмечено И. П. Павловым, вскоре впадает в тонус. Это тоническое сокращение, возникающее под влиянием спонтанной деятельности висцерального ганглия, освободившегося от тормозных влияний со

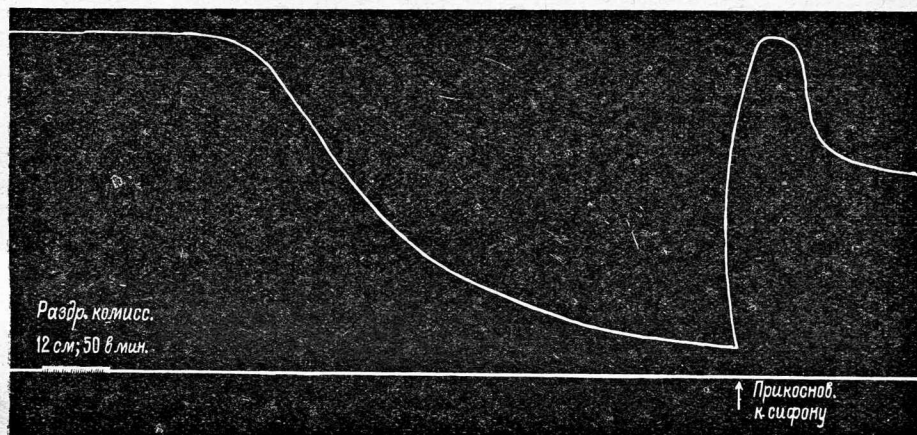


Рис. 4. Снятие тонуса заднего аддуктора раздражением комиссуры. Сила раздражения указана в сантиметрах реохорда. Длительность каждого толчка тока во всех миограммах равна 0,6 сек.

стороны высшего центра, формируется так же, как и в ответ на внешнее раздражение. После перерезки комиссуры нисходящее колено одиночных сокращений заднего аддуктора прогрессивно затягивается; мышца не расслабляется до исходного уровня, но остается в состоянии некоторого укорочения. Эти остаточные изменения суммируются, и в результате после нескольких одиночных сокращений аддуктор

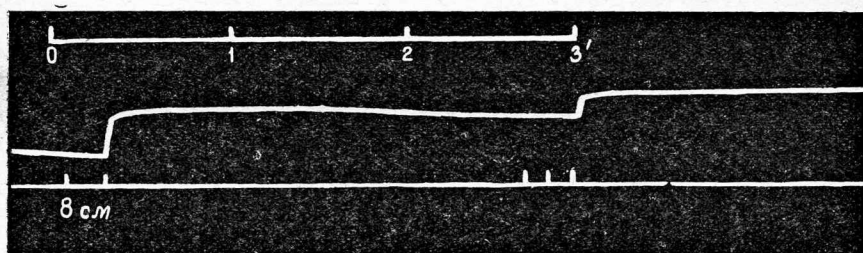


Рис. 5. Усиление тонуса заднего аддуктора при раздражении комиссуры редкими и слабыми толчками тока. Эффект суммации подпороговых раздражений.

впадает в сильнейший тонус. Параллельно прогрессивному затягиванию одиночных сокращений, интервалы между ними также растут (рис. 3).

Тонус, развившийся в заднем аддукторе после перерезки комиссуры, держится часами, вывести мышцу из тонуса можно или посредством раздражения висцерального конца комиссуры (рис. 4) или путем весьма своеобразного рефлекса. Именно, быстрое расслабление обоих

аддукторов у неповрежденного моллюска получается при тактильном раздражении средней части мантии, прилегающей к створке, примерно в том участке, который расположен над сердцем. Как используется этот рефлекс в нормальной жизнедеятельности животного — сказать трудно.

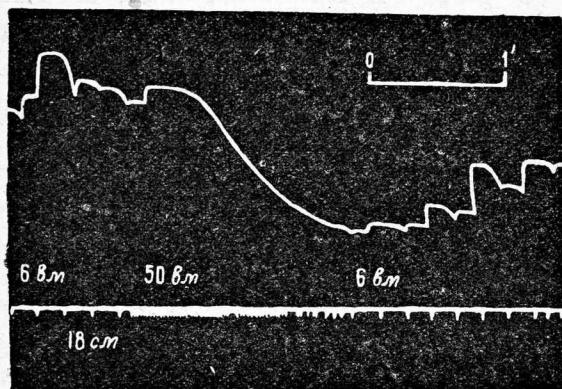


Рис. 6. Клонические и тетанусообразные сокращения заднего аддуктора при относительно сильных и частых раздражениях комиссуры. Явление optimum и pessimum частоты.

сокращения часто получаются в порядке суммации подпороговых раздражений. Чем чаще и сильнее становятся толчки тока, тем все хуже становятся условия для тонического последствия; сокращение аддуктора приобретает клонический характер: сильное сокращение во время прохождения тока, сменяющееся расслаблением по окончании толчка тока. При достаточно частых раздражениях сокращение принимает характер тетануса более или менее слитного. Наконец, еще более сильные (около 1,0 V), длительные (1—2 сек.) и частые (около 50 в минуту) толчки тока становятся пессимальными и для тетанического типа сокращения; аддуктор полностью расслабляется, несмотря на длительное раздражение (рис. 6). Варируя силу раздражения при данной частоте, или частоту при данной силе, можно легко констатировать явления optimum и pessimum силы и частоты раздражения, подобные классическому феномену Н. Е. Введенского (рис. 7).

Насколько трудно при раздражении комиссуры получить тоническое сокращение аддуктора — для этого требуется свежее животное, не истрепанное сильными раздражениями, — настолько легко получаютс сокращения тетанического типа и расслабление мышц.

Мышца, расслабленная под влиянием тормозного воздействия с комиссуры, вскоре начинает спонтанно сокращаться. Сокращения

Эффект раздражения комиссуры, как это отмечалось и Павловым (3), чрезвычайно зависит от силы, длительности и частоты толчков тока и от общей продолжительности раздражения. Относительно слабые (около 0,5 V), краткие (около 0,25 сек.) и редкие (до 10 в минуту) удары вызывают не ослабление тонуса, а ступенчатое нарастание его; повышенный уровень тонуса удерживается, и по прекращении раздражения (рис. 5). Тонические сокра-

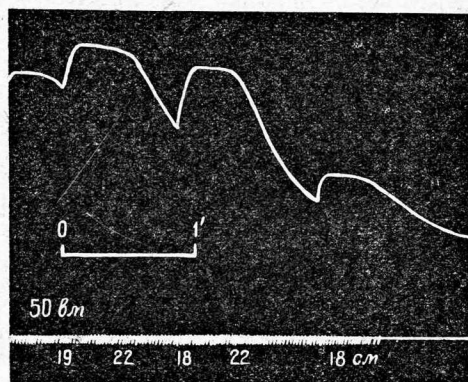


Рис. 7 Optimum и pessimum силы раздражения.

теперь протекают очень быстро, фаза расслабления длится почти столько же, сколько и фаза сокращения; вязкого последствия нет, мышца расслабляется полностью. Однако, через 3—4 сокращения фаза расслабления вновь начинает затягиваться, вязкие последствия постепенно усиливаются и суммируются, интервалы между сокращениями растут. В результате этого аддуктор вскоре опять впадает в тоническое сокращение по тому же типу, как и в предыдущих случаях (рис. 8).

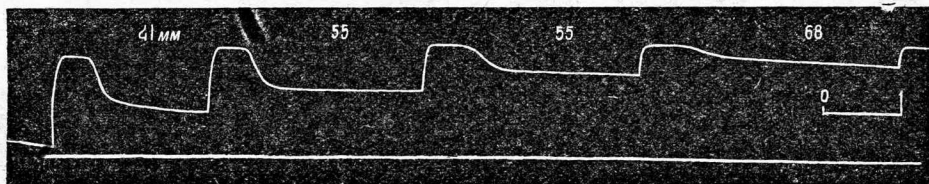


Рис. 8. Спонтанное формирование тонуса заднего аддуктора после расслабления его под влиянием раздражения комиссуры.

Одинаково ли отвечает желтая и белая части аддуктора на раздражение мантии или комиссуры? Для выяснения этого рефлекторный ответ каждой части изучался в отдельности. Та часть мышцы, участие которой нужно было исключить, подрезалась по месту прикрепления ее к обеим створкам. Другая же часть оставалась неповрежденной, и связь ее с нервной системой не нарушалась. Наблюдения показали, что характер рефлекторного ответа и белой и желтой частей совершенно одинаков, различия лишь количественные. В ответ на одиночное раздражение мантии или сифонов белая часть также

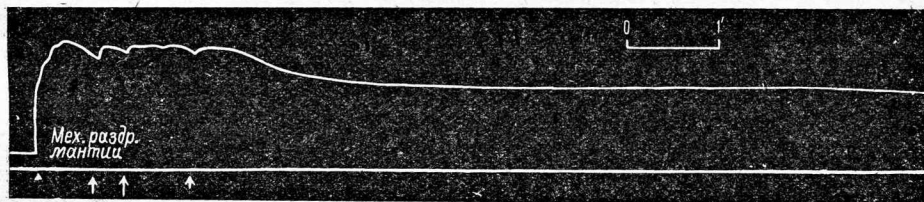


Рис. 9. Тоническое сокращение „клонической“ части заднего аддуктора. „Тоническая“ часть подрезана в местах прикрепления к створкам.

дает одиночное сокращение, как и желтая, но более растянутое во времени и меньшее по амплитуде. Наклонность к слиянию одиночных сокращений в сплошное и длительное выражена больше у белых волокон, чем у желтых, тем не менее последние также могут развивать длительный тонус (рис. 9). При раздражении комиссуры тонус желтых волокон ликвидируется быстрее, чем тонус белых.

Таким образом вопреки теории *sprengung*, белая и желтая часть аддукторов *Anadonta* и *Unio* качественно одинаково принимают участие в формировании тонуса. Весьма интересно, что по исследованиям Магсеан волокна желтой и белой части у *Anadonta* и *Unio* сходны по своему строению; в тех и других миофибриллы гладкие, тянутся вдоль клетки, образуя спирали, закрученные в двух взаимно обратных направлениях, благодаря чему получается впечатление сетки с ромбовидными ячейками. Правда, в желтой части сетчатое строение выражено более отчетливо.

II

Полученные данные свидетельствуют, что тонус формируется путем наложения нескольких одиночных сокращений, постепенно затягивающихся во времени, оставляющих после себя вязкое последствие и все более редких. Тонус формируется по типу тетануса, но уже развившееся тоническое сокращение может поддерживаться не путем суперпозиции одиночных сокращений, а быть результатом само по себе необратимого повышения вязкости после нескольких накладываемых сокращений.

Едва ли можно понять такой процесс формирования тонуса, исходя из представления о самостоятельных механизмах и субстратах для тонуса и для клонических сокращений. Против этого говорят также и прямые наблюдения над „тонической“ и „клонической“ частями аддуктора, взятых в отдельности. Более вероятно, что один и тот же морфологический субстрат будет производить то тонус, то клонические сокращения в зависимости от скоростей сократительного процесса, в зависимости от уровня лабильности. Относительно высокая лабильность, характерная для клонической формы деятельности, может настолько понизиться под влиянием нервных воздействий, что сокращения приобретают затяжную, неколебательную тоническую форму. Обратно, нервными же влияниями лабильность может быть быстро повышена, в результате чего тонус уступает место клоническим сокращениям.

В настоящее время имеется много данных за то, что мышцы, производящие тонические сокращения, обладают меньшей лабильностью, чем тогда, когда они сокращаются тетанически. Bouguignon (4) нашел, что после перерождения нерва, снабжающего данную мышцу, хронаксия последней увеличивается в 5—30 раз; вместе с тем известно, что такая мышца приобретает наклонность к тоническим сокращениям. Л. А. Орбели (5) нашел обратный факт: при раздражении п. *sympathici*, что ускоряет протекание сокращений, хронаксия мышцы укорачивается. Вегнер (6) получал длительные контрактуры скелетных мышц лягушки, раздражая нерв припороговыми, редкими раздражениями. В этих условиях хронаксия мышцы была в 100 раз больше, чем тогда, когда мышца давала тетанус под влиянием более сильных и частых раздражений того же нерва. Аналогичные данные были получены Горшковым и Гусевой (7) на теплокровном. По Marinesco, Sager и Kreindler (8), после перерезок по мозговому стволу, сопровождающихся тоническими реакциями конечностей, хронаксия как сгибателей, так и разгибателей возрастает в 2,5—3 раза. Они же нашли, что по мере того как в процессе постнатального развития мышечные реакции новорожденных котят переходят от тонического типа к типичным фазным реакциям, хронаксия мышц сокращается в 10—20 раз.

В пользу излагаемой точки зрения говорят еще следующие обстоятельства. Возможность ликвидировать тонус электрическим раздражением комиссуры обычно объясняют так, что с переходом к большим частотам и силам в сферу раздражения попадают особые „тормозящие“ волокна. Однако анализ полученных нами данных заставляет усомниться в справедливости этого взгляда. Можно видеть, что раздражения, устраняющие „тоничность“ мышечного сокращения, отнюдь не подавляют полностью мышечную деятельность; они продолжают возбуждать мышцу, давая типичные клонические сокращения. Проще было бы объяснить эти явления не наличием специальных тормозных волокон, а тем, что сильные и частые импульсы как бы „раскачивают“

реакции сокращения, ускоряют их, и тем самым, с одной стороны, создают пессимальные условия для тонуса, а с другой — рождают ряд клонических сокращений. Иными словами, снятие тонуса происходит в порядке усвоения ритма набегающих импульсов (А. А. Ухтомский); относительно частые и сильные импульсы повышают лабильность мышцы.

К таким же выводам пришли Горшков и Гусева (11). Они показали, что для получения тонуса в методической обстановке Briscoe оптимальными являются частоты 25—30 в сек., а для тетануса 150—200 в сек., и что область „тонических раздражений“ отделена от области „тетанических раздражений“ ясно выраженным пессимумом.

Аналогичные данные были описаны рядом авторов. Так Blaschko, Cattell, Kahn (9), раздражая нерв клешни ракообразных редкими и слабыми раздражениями, получали тонические сокращения мышц, которые переходили в типичный тетанус при усилении и учащении раздражения. В цитированной выше работе Bremer (6) показал, что на обычном нервно-мышечном препарате лягушки можно получить типичные тонические сокращения, раздражая нерв очень слабыми повторными ударами индукционного тока, или постоянным током. Переход к сильным раздражениям сопровождается появлением тетанических сокращений. Наконец, известные работы Briscoe (10) на кошке привели к аналогичным же результатам.

Из всего изложенного следует, что центральная нервная система моллюска имеет адаптационную функцию (Л. А. Орбели), приспособляя систему запирающих мышц к текущим условиям жизнедеятельности. Одним из механизмов этой адаптации, очевидно, является изменение лабильности мышцы. В покое, когда животное производит периодические быстрые захлопывания створок, что способствует обмену воды в полости раковины, поддерживается высокая лабильность. Если же животному угрожает опасность, лабильность в силу нервных влияний так понижается, что запирающие мышцы могут теперь длительно противодействовать раскрытию раковины.

Удивительная экономичность тонуса может быть понята как следствие двух механических особенностей. Во-первых, она есть результат чрезвычайной длительности составляющих одиночных сокращений, ибо чем они длиннее, тем меньше их требуется для поддержания стойкого тонуса. Как было указано, у *Anadonta* и *Unio* период одиночного сокращения примерно в 3000 раз больше, чем период одиночного сокращения *m. sartorii* лягушки. Это значит, что при прочих равных условиях того количества вещества и энергии, которое расходуется на поддержание тетануса в поперечнополосатой мышце в течение 1 минуты, запирающей мышце *Anadonta* хватило бы на 50 часов!

Во-вторых, эффект от предыдущего обстоятельства усугубляется прогрессивным и весьма быстрым возрастанием экономичности развиваемого напряжения. Это связано с тем, что по мере развития тонуса все меньше становится значение активного возбуждения; на первый план выступает необратимое повышение вязкости, т. е. какое-то физико-химическое изменение коллоидов мышцы, которое может поддерживаться без специальной затраты вещества и энергии. Этот эффект был найден сначала на скелетной мышце лягушки Gronk (12) и Feng (13). По Bозler (14), возрастание экономичности (отношение развиваемого за данное время напряжения к соответствующей ему теплопродукции) „на ходу работы“ еще лучше выражено на гладкой тонической мышце ретрактора глотки виноградной улитки. В про-

цессе еще весьма умеренной работы экономичность может возрасти в 15 и более раз! В отличие от скелетной мышцы, отчетливое возрастание экономичности происходит здесь при таких раздражениях, которые не вызывают утомления даже после многочасового их действия, и очевидно является нормальным рабочим моментом в формировании тонуса. Несомненно, что для экономичности запирательных мышц моллюска этот фактор имеет первостепенное значение.

Выводы

1. На запирательной мышце *Anadonta* и *Unio* исследовалась миографическая картина перехода от клонических сокращений к тонусу.

2. Выяснилось, что тонус формируется путем накладывания нескольких одиночных сокращений, все более затягивающихся во времени, оставляющих после себя вязкое последствие и все более редких. Развившийся тонус может поддерживаться уже не путем суперпозиции одиночных сокращений, а быть результатом самого по себе необратимого повышения вязкости после нескольких накладывающихся сокращений.

3. Выяснилось, что „клоническая“ и „тоническая“ части аддуктора отличаются друг от друга не качественно, а количественно; обе они принимают участие в формировании тонуса.

4. Слабые и редкие толчки постоянного тока, приложенные к висцеральному концу церебровисцеральной комиссуры, дают ступенчатое нарастание тонуса в заднем аддукторе. Более сильные и частые угнетают тонические эффекты, но производят клонические сокращения, которые могут слагаться в тетанусы. Дальнейшее усиление и учащение раздражения создают пессимум уже и для клонических сокращений.

5. Можно предположить, что как тоническая форма деятельности, так и клоническая определяются величиной лабильности одного и того же сократительного прибора. Лабильность мышцы может изменяться под влиянием нервных импульсов. Тормозной эффект можно понять так, что относительно сильные и частые импульсы повышают лабильность и тем самым создают неблагоприятные условия для тонуса.

6. В наблюдаемых иннервационных влияниях проявляется адаптационная функция нервной системы; центральная нервная система не только вызывает сократительные процессы, но существенным образом изменяет вязкоэластические свойства запирательной мышцы, создавая фон, благоприятствующий то клоническим сокращениям, то тонусу.

7. Высокая экономичность и неутомляемость тонуса основываются: а) на медленном протекании одиночного сокращения и, вследствие этого, — на малом количестве всплесков возбуждения, требующихся для поддержания длительного напряжения; б) на прогрессивном повышении экономичности развиваемого напряжения, вследствие того, что на первый план, по мере развития тонуса, выступает повышение вязкости коллоидов мышцы, которое может поддерживаться без специальной затраты вещества и энергии.

Поступило в редакцию
3 ноября 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Riessler. *Bethes Handbuch*, 1928, Bd. VIII, 1. Abt. — 2. Ritchie. *The comparat. Physiol. of musc. tissue*, 1928. — 3. I. Pawlow. *Pflüger's Archiv*, 1885, 37, 6. — 4. Lapique. *L'excitabilité en fonction du temps*, 1926. — 5. L. A. Orbeli. *Vorlesungen zur Physiologie des Zentralnervensystems* (russ.) 1934, 191. — 6. Bremer. *Ergebn. d. Physiol.* 1932, 34, 678; *Journ. of Physiol.*, 19 2, 76, 65. — 7. C. I. Gorschkow u. E. A. Gussewa. *Vorberichte zum XV internationalen Physiologenkongress*. 1935, 120. — 8. Marinesco.

Sager u. Kreindler. Pflüger's Archiv, 1930, 225. — 9. Blaschko, Cattell'a, Kahn, Journ. Physiol., 1931, 73, 25; 1932, 230. — 10. Briscoe. Journ. Physiol. 1931, 71, 292. — 11. Горшков С. и Гусева Е. Тр. физиол. ин-та ЛГУ. 1934, 14, 78. — 12. Bronk. Journ. Physiol. 1930, 69, 306. — 13. Fening. Proc. Roy. Soc. B., 1931, 108, 522. — 14. Bozler. Journ. Physiol. 1930, 69, 442.

DIE LABILITÄTSÄNDERUNG DER GLATTEN MUSKULATUR ALS FAKTOR DES ÜBERGANGES DER KLONISCHEN VERKÜRZUNGEN IN DEN TONUS

Von E. K. Shukow

Aus dem Laboratorium für vergleichende Physiologie (Leiter: Prof. E. M. Krepss) der Leningrader Filiale des Instituts für experimentelle Medizin der UdSSR

Zusammenfassung

1. An dem Schliessmuskel von Anadonta und Unio wurde das myographische Bild des Überganges von Klonischen Verkürzungen zum Tonus untersucht.

2. Es zeigte sich, dass der Tonus durch Superponierung einzelner Verkürzungen gebildet wird, welche sich mit der Zeit immer länger hinziehen, eine viskösen Nachwirkung hinterlassen und immer seltener werden. Der sich entwickelnde Tonus kann sich halten nicht nur durch Superponierung der einzelnen Verkürzungen, sondern er kann das Resultat der an sich nicht umkehrbaren Erhöhung der Viskosität sein, welche im Verlauf einiger Verkürzungen eintritt.

3. Es ergab sich, dass der „klonische“ und der „tonische“ Teil des Adduktors sich nicht qualitativ, sondern nur quantitativ voneinander unterscheiden; beide nehmen gleichermassen an der Bildung des Tonus teil.

4. Schwache und seltene Stösse von Gleichstrom an dem visceralen Ende der cerebro-visceralen Kommissur geben ein treppenanwachsen Tonus in dem hinteren Adduktor. Stärkere und häufigere Stromstösse unterdrücken die Tonuseffekte, rufen jedoch klonische Verkürzungen hervor, welche zu einem Tetanus werden können. Eine weitere Verstärkung und Zunahme der Reize ergibt auch für die klonischen Verkürzungen ungünstige Bedingungen.

5. Man kann annehmen, dass sowohl die tonische Form der Tätigkeit wie auch die klonische durch die Grösse der Labilität ein und desselben Verkürzungsapparates bestimmt wird. Die Labilität des Muskels kann sich unter dem Einfluss von Nervenimpulsen ändern. Einen hemmenden Effekt kann man so verstehen, dass verhältnismässig starke und häufige Impulse die Labilität erhöhen und dadurch ungünstige Bedingungen für den Tonus schaffen.

6. Bei den beobachteten Innervationswirkungen tritt eine Adaptionsfunktion des Nervensystems auf; das Zentralnervensystem ruft nicht nur Verkürzungsprozesse im Muskel hervor, sondern es kann auch den Arbeitsmechanismus umstimmen, indem es ihn den grade vorhandenen Bedingungen der Lebenstätigkeit anpasst. Einer der Adaptionsmechanismen ist die Änderung der Muskellabilität.

7. Die hohe Ökonomie und Ausdauer des Tonus beruht: a. auf dem langsamen Verlauf der einzelnen Verkürzung und der daraus sich ergebenden geringen Zahl von plötzlichen Reizen, welche zu ihrer Aufrechterhaltung einer langdauernden Spannung bedürfen; b. auf der fortschreitenden Zunahme der Ökonomie der sich entwickelnden Spannung infolge der Tatsache, dass in dem Masse, wie sich der Tonus entwickelt, eine Erhöhung der Viskosität der Muskelkolloide in den Vordergrund tritt, welche ohne besonderen Substanz- und Energieverbrauch aufrecht erhalten werden kann.

ИЗМЕНЕНИЕ ВЯЗКО-ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЗАПИРАТЕЛЬНЫХ
МЫШЦ ANADONTA И UNIO ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ НЕРВНОЙ
СИСТЕМЫ

Е. К. Жуков

Из лаборатории сравнительной физиологии Ленинградского филиала ВИЭМ (зав. — проф. Е. М. Крепс)

В предыдущей работе мною (1) было показано, что „тоническое сокращение заpirательных мышц двустворчатых моллюсков образуется путем суперпозиции нескольких одиночных сокращений, прогрессивно затягивающихся во времени, вследствие замедления фазы расслабления, и все более редких“. Уже самый факт прогрессивного затягивания одиночных сокращений свидетельствует об изменении физико-химических условий в мышце и прежде всего о повышении вязкости. Представляет большой интерес детально проследить, как изменяются вязко-эластические свойства заpirательной мышцы при переходе ее от клонической формы деятельности к тоническому сокращению.

Прежде чем непосредственно перейти к этому вопросу, необходимо вкратце остановиться на характеристике механических свойств гладких тонических мышц беспозвоночных вообще. Jordan (2) различает несколько форм тонической деятельности этих мышц; среди них, наиболее изученной является вискозoidalный или пластический тонус животных „подобных полостным органам“ — например голотурий, моллюска аплизии, ноги виноградной улитки и др. Уже небольшой груз — в 2—3 г — медленно, но неуклонно растягивает мышечную полоску из кожномускульного мешка или ногу улитки. Этому растяжению противостоит некоторое сопротивление, — оно-то и есть выражение тонуса. Большая или меньшая крутизна кривой растяжения может явиться мерилем для тонических свойств мышцы. Растяжение не сопровождается каким-либо повышением напряжения: „здесь мы, следовательно, находим независимость мышечной длины от напряжения“, — свойство, так резко отличающее эти волокна от поперечно-полосатой мускулатуры. Если растягивающий груз снять, то мышца не сократится до первоначальной длины, а подобно куску пластического теста или воска останется на достигнутом уровне. Однако при раздражении эти волокна могут сокращаться, причем механизм их сокращения до сих пор весьма мало понятен; Jordan (2) различает контракильные элементы гладких мышц, связанные с эластическими элементами, и собственно тонические, зависящие от вязкости мышечных коллоидов. Вискозoidalный тонус отнюдь не является статичным, но в живом животном подвержен длительным изменениям под влиянием периферических и центральных нервных узлов. Так например педальный ганглий ослабляет тоничность мускулатуры ноги улитки или аплизии; если его удалить, то мышцы впадают в сильное тоническое сокращение.

Как противоположность вискозидному тонусу Jordan (2) описывает *speritonus* запирательных мышц моллюсков; их тоническое состояние есть „непреодолимое“ сопротивление растягивающему усилию. Отсутствует следовательно существенная характерная черта вискозидного тонуса — способность пассивно приспособляться к деформирующему фактору. В запирательных мышцах, также как и в мышцах кожного мускульного мешка, различают контрактильные элементы — „клоническая“ часть аддуктора, и собственно тонические — „тоническая“ часть аддуктора, которая сокращается пассивно и как бы застывает в приданной ей длине. Консистенция атоничной и находящейся в тонусе мышцы совершенно различны, следовательно с развитием тонуса связано изменение состояния мышечных коллоидов. Центральная нервная система оказывает непосредственное влияние на развитие тонуса; еще в 1885 г. И. П. Павлов (3) показал, что запирательные мышцы рефлекторно впадают в тонус при раздражении мантии или сифонов; этот тонус устраняется благодаря нервным влияниям со стороны церебрального ганглия.

I

Опыты производились на запирательных мышцах наших пресноводных моллюсков *Anadonta* и *Unio*. В первой серии наблюдений я исследовал вязко-эластические свойства мышцы лишенной иннервации. Передняя или задняя мышца освобождалась от окружающих тканей, и ганглий, лежащий около них, соскабливался. Мышцы оставались прикрепленными к соответствующим кускам створок, которые откалывались от остальной части раковины. Эластическая связка раковины устранялась. В одних опытах регистрировалось изменение длины мышцы при ее растяжении грузом, в других же — изменение напряжения. В первом случае одна створка укреплялась неподвижно, к другому концу мышцы подвешивался тот или иной груз, и изменение мышечной длины регистрировалось на кимографе. Во втором — один конец мышцы присоединялся к изометрическому рычагу, а за второй мышца растягивалась на определенную длину с помощью микрометрического винта. Было обращено особое внимание на нерастяжимость самой регистрирующей системы. Мышцы выпрепаровывались во время морфийного или теплового наркоза, после чего они оставались на 30 мин. во влажном воздухе при температуре, равной 14—16°.

Мышцы, выделенные без наркоза, в результате рефлекторного раздражения очень долгое время находятся в сильнейшей контрактуре и значительно менее растяжимы.

Растяжение мышцы на 1 мм сопровождается быстрым первоначальным подъемом напряжения, порядка 50—100 г в зависимости от величины мышцы, которое однако постепенно спадает и через 5—10 мин. полностью ликвидируется. Повторные растяжения каждый раз на 1 мм вызывают вначале равное, а затем слегка усиливающееся первоначальное напряжение, каждый раз постепенно сходящее на-нет; однако время спадения напряжения постепенно удлиняется. Наконец, когда суммарное растяжение превышает 5—6 мм, увеличение длины сопровождается уже довольно стойким повышением напряжения, которое в пределах времени наблюдения исчезает лишь частично: новой длине мышцы соответствует теперь некоторый новый уровень напряжения (рис. 1).

Кривые изменения напряжения для белой („тонической“) и для желтой („клонической“) частей мышцы, взятых в отдельности, при равной исходной длине и равном поперечном сечении в общих чертах одинаковы; при равных растяжениях подъем напряжения в белых волокнах больше, чем в желтых.

Уже эти наблюдения свидетельствуют нам, что в запирательных мышцах моллюсков, наряду с эластическим сопротивлением деформации, имеется также вязкая податливость деформации, которая посте-

пенно сводит на-нет повышение напряжения, созданное эластическими элементами. Благодаря этому запирательная мышца, подобно гладкой мышце мочевого пузыря или мышцам ноги улитки, в известных пределах может изменять свою длину без изменения напряжения.

Кривая изменения длины при растяжении запирательной мышцы грузом по своему смыслу тождественна с кривой изменения напряжения. Запирательная мышца не способна удерживать возросшую

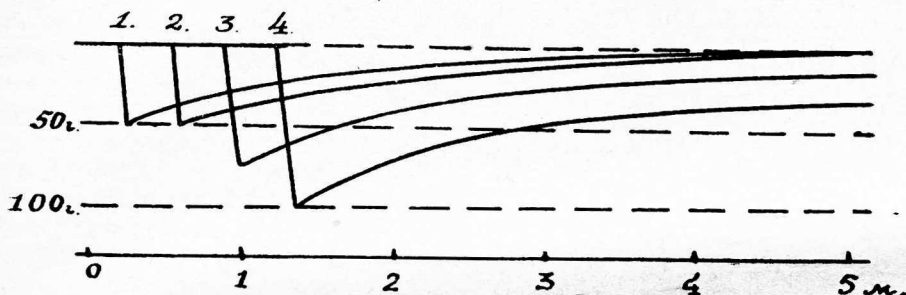


Рис. 1. Изменение напряжения запирательной мышцы при повторном растяжении ее каждый раз на 2 мм. Температура — 16°.

нагрузку на каком-нибудь новом, но постоянном уровне. Кривая растяжения [отчетливо распадается на две фазы: быстрое удлинение в момент приложения груза и медленное, но непрерывное растяжение вслед за этим. Растяжение во второй фазе происходит почти по прямой линии, имеющей некоторый угол наклона к горизонту (рис. 2). Чем больше прилагаемая нагрузка, тем сильнее растягивается мышца в первую фазу, и тем круче протекает вторая.

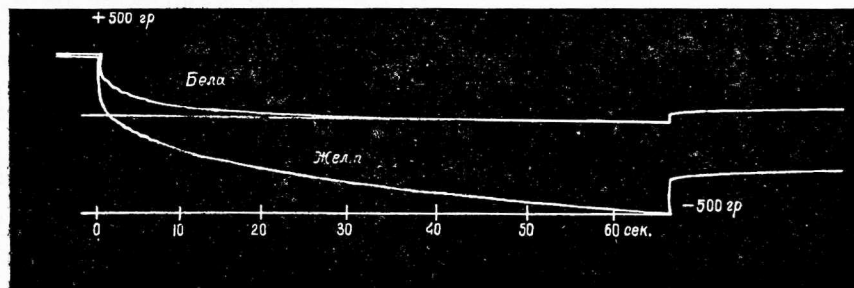


Рис. 2. Кривые растяжения изолированных белой и желтой части аддуктора. Температура — 16°.

Очевидно, быстрое удлинение мышцы в первую фазу есть выражение ее эластических свойств, медленное же, но неуклонное растяжение в последующие моменты обусловлено вязкой податливостью растяжению или пластичностью мышцы. Возможности пластической деформации не безграничны: при больших степенях растяжения кривая начинает асимптотически приближаться к некоторому постоянному уровню.

Укорочение мышцы после внезапного освобождения от нагрузки протекает также в две фазы: первоначальное быстрое укорочение эластических элементов и последующее медленное сокращение, выражающее наличие фактора вязкости. Обращает на себя внимание,

что мышца, освободившаяся от груза, не возвращается к исходной длине, но всегда имеет некоторое остаточное удлинение, выраженное тем отчетливее, чем сильнее была деформирована мышца. Это остаточное удлинение можно легко ликвидировать: если насильно сжать мышцу, поддержать ее в этом положении 1—2 мин. и после этого отпустить, то тот же груз будет растягивать ее уже гораздо меньше. Повторное сжатие еще больше усиливает полноту возвращения к исходной длине.

Остаточное удлинение и изменение длины при пассивном сжатии является дальнейшим выражением пластичности запирающей мышцы. Подобно куску воска или вара она непрерывно растягивается грузом; по снятии груза деформация сама собой не устраняется, для этого должна быть приложена энергия извне.

Характер кривой растяжения белой и желтой частей аддуктора один и тот же; однако белая часть при равном поперечнике и равной длине оказывает большее сопротивление деформации, чем желтая (рис. 2).

Механические свойства сократительного аппарата скелетной мышцы были воспроизведены Hill (4) на физической модели, содержащей, во-первых, чисто эластические элементы, и во-вторых — эластические элементы, задемпированные вязкой средой. Очевидно модель, способная воспроизвести механические свойства аддукторов моллюска, кроме этих двух элементов, должна содержать еще чисто вязкий компонент, воспроизводящий пластичность мышцы. Подобная модель была предложена Winton (5) для гладкой мышцы *retractor penis* собаки.

Наличие вязких элементов в запирающей мышце подтверждается также влиянием температуры на кривую растяжения. При повышении температуры скорость и абсолютная величина растяжения возрастают за счет увеличения крутизны второй фазы.

Каким образом так легко деформирующееся пластичное тело может развивать стойкое и мощное сопротивление растяжению, находясь в системе органов целого животного? Очевидно, нормальная связь с другими частями тела и прежде всего естественные иннервационные влияния могут существенно изменять вязко-эластические свойства мышц. Для выяснения этого вопроса мы употребляли нервно-мышечный препарат моллюска, состоявший из задней запирающей мышцы, из иннервирующего ее висцерального ганглия, который сохранял все свои афферентные волокна от мантии, от сифонов и т. д., и из висцеральной комиссуры, которую можно было брать на электроды. Операция производилась как при морфийном или тепловом наркозе, так и без него. После наркоза животному давали оправиться в течение 40—60 мин.

Раздражая прикосновением мантию или сифоны мы получали рефлекторное тоническое сокращение; раздражая комиссуру постоянным током снимали тонус и доводили мышцу до полного расслабления.

Эксперименты сразу же обнаружили чрезвычайную зависимость вязко-эластических свойств мышцы от нервных влияний. После рефлекторного раздражения мантии, во-первых, возрастает эластическое сопротивление деформации: быстрое удлинение мышцы в момент приложения нагрузки становится меньше, чем у покоящегося животного; во-вторых, чрезвычайно возрастает вязкость мышцы: после первоначальной эластической деформации мышца почти не растягивается, даже при нагрузках в 600—800 г, действующих в течение 1—2 мин. Пластичная мышца под влиянием нервных импульсов приближается к твердому телу.

Совершенно противоположный эффект получается после раздражения комиссуры. Падает и эластическое сопротивление деформации, и, в особенности, уменьшается вязкость. Тот самый груз, который не мог преодолеть вязкость мышцы, возбужденной с мантии, теперь в состоянии удваивать ее длину. Обычно, на такой атоничной мышце внезапное растяжение рефлекторно вызывает одиночное сокращение, которое на короткое время ослабляет эффект с комиссуры, но даже и в этом случае груз вскоре растягивает мышцу. Таким образом иннервационные же влияния вновь превращают твердое тело в мягкий воск.

Соблюдая некоторые предосторожности можно легко получить повторные превращения мышцы (рис. 3). Чтобы вызвать атонию с комиссуры, после того

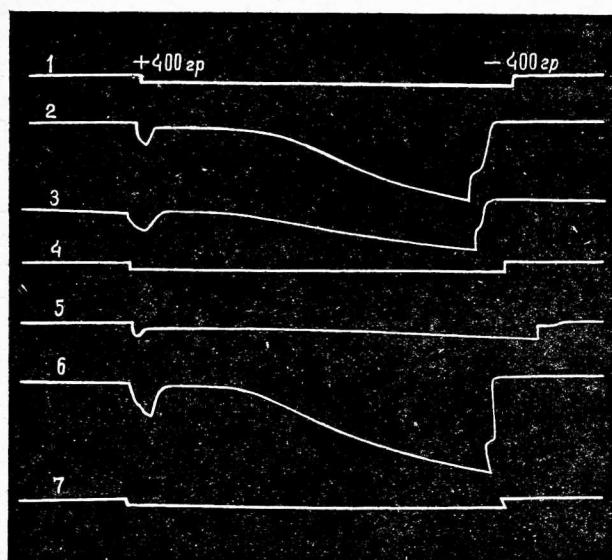


Рис. 3. Задняя запирательная мышца *Unio*. 1—растяжение после раздражения мантии; 2—растяжение после раздражения комиссуры; 3—растяжение 10 мин. спустя после 2; 4—растяжение после раздражения мантии (10 мин. спустя после 3); 5—растяжение 10 мин. спустя после 4; 6—растяжение после раздражения комиссуры; 7—растяжение после раздражения мантии (10 мин. спустя после 6). Температура —16°.

как мышца была возбуждена с мантии, нужно или выждать некоторое время — иногда до 10 мин., или же увеличивать длительность раздражения комиссуры. Особенно существенно соблюдение этого правила при обратном порядке опыта; если поторопиться и не выждать известного срока, то, несмотря на раздражение мантии, мышца все же будет растягиваться. Эти наблюдения указывают на то, что эффект от раздражения мантии или комиссуры имеет длительное последствие, данная картина вязко-эластических свойств сохраняется и через 10—15 мин. после соответствующего раздражения, а иногда, когда препарат свеж и

раздражение сильно, оно сохраняется на 30 мин. и дольше.

Следующие наблюдения также говорят о чрезвычайной инертности изменений механических свойств мышцы. Запишем кривую растяжения мышцы целого животного после раздражения мантии (или комиссуры). Затем на фоне раздражения мантии же (или комиссуры) быстро изолируем мышцу от окружающих тканей, соскобим висцеральный ганглий, а затем запишем кривую растяжения изолированной мышцы. Оказывается, что мышца, повысившая вязко-эластическое сопротивление деформации рефлекторно с мантии, в значительной мере сохраняет его в себе и после отделения от ганглия. Обратно, податливая вследствие раздражения комиссуры мышца легко растягивается и после удаления ее из тела (рис. 4). Это явление описано Uexküll (6) под названием „tonusfang“. Он нашел, что нервные импульсы могут лишь

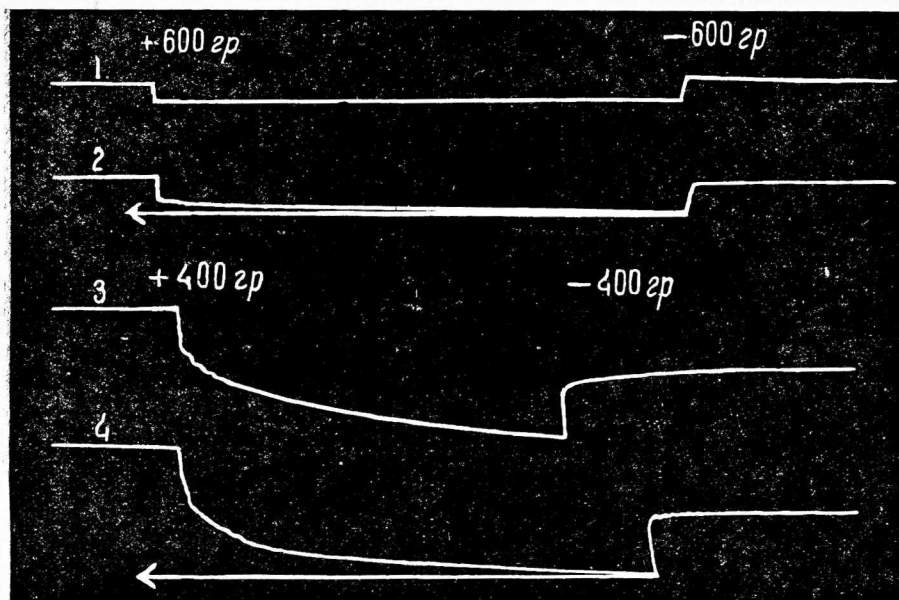


Рис. 4. Задняя запирающая мышца *Unio*. 1—растяжение мышцы *in situ* после раздражения мантии; 2—растяжение этой же мышцы, изолированной из тела сразу же после раздражения мантии; 3—растяжение мышцы *in situ* после раздражения комиссуры; 4—растяжение этой же мышцы, изолированной после раздражения комиссуры. Обе мышцы взяты от равных по величине экземпляров *Unio*, живших в одинаковых условиях. Вторая мышца при раздражении мантии давала кривую, подобную 1.

изменять интенсивность тонуса; изменившееся в порядке иннервации состояние сохраняется затем без всякого участия нервной системы:

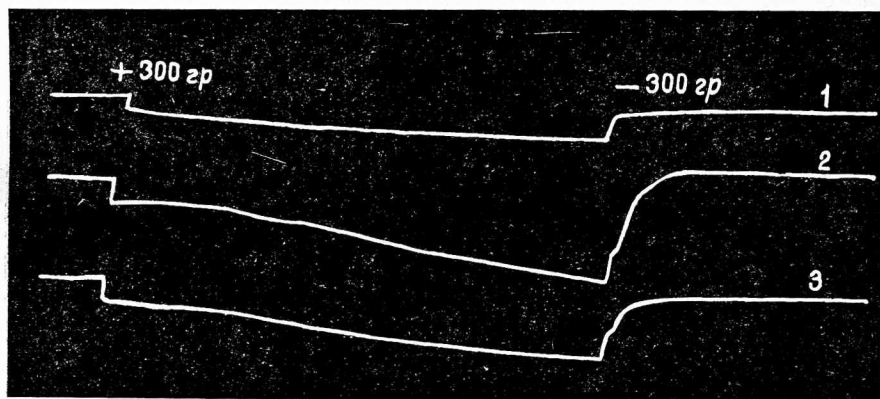


Рис. 5. Задняя запирающая мышца *Unio*. Белая часть мышцы подрезана у мест прикрепления к створкам. 1—растяжение желтой части после раздражения мантии; 2—растяжение после 30-мин. покоя; 3—растяжение после нового раздражения мантии.

мы можем отделить мышцу от ганглия, и тем не менее в ней будет поддерживаться та степень тонуса, которая была до отделения.

Влияние нервных импульсов на белую и желтую части мышцы, взятые независимо друг от друга, ничем существенно не отличается

(рис. 5); можно заметить однако, что эффект от раздражения мантии более отчетливо проявляется на белой части, чем на желтой.

Изложенные данные показывают, что запирательная мышца моллюсков имеет много сходных черт с мышцами кожно-мускульного мешка *Arplysia* или ноги улитки. Когда аддукторы находятся в покое, или испытывают на себе расслабляющее влияние церебрального ганглия, они так же пластически поддаются деформации, для них так же нет зависимости между длиной и напряжением, как это характерно и для вискозoidного тонуса. Разница заключается лишь в том, что пластические свойства аддукторов ограничиваются эластическими элементами, которые здесь сказываются более существенно, чем в мышцах животных „подобных полостным органам“.

С другой стороны тело аплизии или голотурии в случае раздражения сжимается в комок, по твердости напоминающий камень и может в этом состоянии оставаться долгое время. Очевидно, что при этом вязко-эластическое сопротивление возрастает, пластическая податливость уступает место свойствам твердого тела; различия с тонусом сократившейся запирательной мышцы скорее количественные, чем качественные.

Как хорошо известно, работами Hill (4) и его сотрудников было показано, что поперечнополосатая скелетная мышца отнюдь не является идеально упругим телом; в ней имеется трение вследствие вязкости, которое сильно сказывается при сокращении или расслаблении мышцы. Выяснилось далее, что возбужденная мышца обладает не только большей эластичностью, но и большей вязкостью, и что это возрастание вязкости сказывается особенно отчетливо при утомлении ее. Изучение скелетных мышц человека, скелетных мышц черепахи, продольных гладких мышц тела голотурии, мышц фонаря морского ежа, мышц клешни краба, жевательных мышц акулы, гладкой мышцы *retractor penis* собаки и др. (7) показало, что принципиальная вязко-эластическая схема сократительного аппарата вполне приложима для всех этих столь разнообразных мышечных приборов; конкретизация в ту или иную реальную картину происходит в зависимости от скорости протекания сократительного акта и от структурных особенностей сократительного механизма.

Таким образом по своим механическим свойствам типичная тоническая мышца (запирательная мышца моллюска) и типичная тетаническая мышца (например, скелетная мышца лягушки) различаются скорее количественно, чем качественно. Сопротивление деформации у мышц того и другого типа определяется эластическим сопротивлением деформации и вязкостью. Количественные различия идут по двум линиям: во-первых, период одиночного сокращения аддуктора моллюска в несколько тысяч раз больше, чем период сокращения *m. sartorii* лягушки; аддуктор является прибором очень низкой лабильности. Во-вторых, вязкие свойства и изменчивость их под влиянием нервных импульсов в тонической мышце выражены более отчетливо, чем в тетанической. Вязкая податливость растяжению покоящейся запирательной мышцы так велика, что она ведет себя как пластическое тело. Удивительным образом нервные влияния могут так повысить вязкие свойства мышцы, что она теперь противостоит растяжению, как твердое тело. Вязкая податливость растяжению покоящейся скелетной мышцы значительно меньше; усиление вязкости не так резко.

Однако детальный анализ миографической картины формирования тонуса заставляет думать, что указанные выше количественные раз-

личия определяют качественно иной способ сопротивления деформации при тетанусе и при тонусе. Если тетанус представляет собой возрастание по преимуществу упругих свойств, очень легко обратимое и поэтому требующее непрерывного притока импульсов, то в поддержании тонуса главную роль следует отнести к чрезвычайному и с трудом обратимому повышению вязкости. Если в скелетной мышце вязкие элементы главным образом играют роль буфера, смягчающего резкость изменения длины мышцы, то в запирающей мышце они являются главным рабочим механизмом, обуславливающим многие особенности тонуса. Конкретная картина формирования тонуса вырисовывается в виде суперпозиции нескольких сокращений с прогрессивно нарастающим вязким последствием после каждого из них. В результате последнего обстоятельства, через несколько сокращений вязкое сопротивление возрастает настолько, что от пластичности не остается и следа, и мышца сопротивляется деформации как твердое тело.

Чрезвычайно важную роль в формировании тонуса играет нервная система. Выясняется, что нервный импульс не только вызывает возбуждение в мышце, но он также может перестраивать весь рабочий механизм, превращать относительно лабильный аппарат в систему очень мало лабильную. В этом проявляется адаптационная функция нервной системы, функция приспособления сократительного механизма к текущим условиям жизнедеятельности. В покое, когда запирающие мышцы употребляются для ускорения тока воды через полость раковины, что осуществляется путем быстрых захлопываний створок, и когда нет надобности в длительных напряжениях, поддерживается малая вязкость системы, обеспечивающая быстроту реакций. В случае же возбужденного состояния, когда животному угрожает какая-либо опасность, тот же механизм перестраивается нервными влияниями так, что может теперь развивать длительное и мощное сопротивление раскрытию раковины. По своей адаптационной функции нервная система моллюсков напоминает симпатическую нервную систему позвоночных. В этом отношении весьма интересны данные А. В. Лебединского и Н. И. Михельсон, которые показали, что симпатическая система может увеличивать вязко-эластическое сопротивление деформации в скелетной мышце лягушки.

Согласно теории spengung (8), функции желтой („клонической“) и белой („тонической“) половин аддуктора принципиально различны.

Первая может активно и быстро изменять длину общего мышечного столбика, но не принимает участия в поддержании длительного напряжения. Вторая изменяет свою длину пассивно, но как бы застывает в приданной ей длине, и поэтому может оказывать длительное сопротивление деформации. Данные излагаемой и предыдущей работ не согласуются с этим представлением. Сравнительное изучение белой и желтой половин аддуктора *Unio* и *Anadonta* показало, что по механическим свойствам они различаются лишь количественно: белые волокна, так же как и желтые, дают одиночные сокращения, но более растянутые, легко складывающиеся в сплошное сокращение; они обладают большей упругостью и большей вязкостью; вязкость их более необратима и в большей степени повышается нервными влияниями; однако этими свойствами обладают и желтые волокна. Следовательно как в одиночных спонтанных сокращениях, так и в поддержании тонуса активно участвуют обе части; однако также очевидно, что в быстрых спонтанных сокращениях ведущая роль принадлежит желтым волокнам, а белые при-

нимают главное участие в стойком тоническом сопротивлении. У разных представителей двустворчатых моллюсков существуют большие вариации в соотношении величин обеих частей и в их физиологической роли. Так например, аддуктор *Mytilus galloprovincialis* совершенно однороден, однако он может производить как спонтанные сокращения, правда медленные, так и развивать сильный тонус. У *Pecten* дифференциация частей ушла так далеко, что мы можем явственно различать в указанном только что смысле клоническую и тоническую мышцы. У *Unio* и *Anadonta* мы имеем очевидно некоторое переходное положение.

Выводы

1. Изучение механических свойств изолированной запирающей мышцы моллюсков *Unio* и *Anadonta* обнаружило: а) наличие эластических элементов, б) чрезвычайно выраженную вязкую податливость деформации, которая придает мышце свойства пластического тела.

2. Длительное сопротивление деформации, возникающее в мышце как рефлекс на раздражение мантии и сифонов, основывается а) на повышении упругости мышечных волокон, б) на чрезвычайном возрастании вязкости, вследствие чего мышца противостоит растяжению как твердое тело. При тормозном влиянии со стороны церебрального ганглия, или в ответ на раздражение комиссуры — наоборот: а) упругие свойства ослабевают, б) вязкость падает настолько, что мышца вновь приобретает пластичность. Эти изменения сами по себе трудно обратимы и могут в значительной мере сохраняться даже после выделения мышцы из тела.

3. Параллельное изучение механических свойств белой и желтой частей аддуктора и изменения их под влиянием нервных воздействий обнаружили, что различия между ними имеют лишь количественный характер: белые волокна дают сокращения более растянутые, более легко сливающиеся в сплошное сокращение, обладают большей упругостью и большей вязкостью, чем желтые волокна.

4. По своим механическим свойствам гладкая мышца аддуктора моллюска отличается от поперечнополосатой мышцы позвоночного: а) большей длительностью одиночного мышечного сокращения (в 2000—3000 раз), б) значительно сильнее выраженными вязкими свойствами, в) чрезвычайной изменчивостью вязких свойств под влиянием нервных воздействий. Эти количественные различия определяют однако качественно иной способ сопротивления деформации при тонусе и при тетанусе. Если тетанус представляет собой повышение упругих свойств мышцы, легко обратимое и поэтому требующее непрерывного притока импульсов, то в поддержании тонуса главную роль следует отнести к чрезвычайному и с трудом обратимому повышению вязкости.

5. В наблюдаемых иннервационных влияниях проявляется адаптационная функция нервной системы; центральная нервная система не только вызывает сократительные процессы в мышцах, но может перестраивать весь рабочий механизм, приспособляя его к текущим условиям жизнедеятельности.

Поступило в редакцию
4 ноября 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Жуков. Физиол. журн. СССР, 1935, XX. — 2. H. Jordan. Allgem. vergleich. Physiologie d. Tiere, 1929. — 3. I. Pawlow. Pflüg. Archiv, 1885, 37, 6. —

4. A. W. Hill. Die Muskelarbeit, 1929. — 5. F. R. Winton, Journ. Physiol., 1933, 69, 393. — 6. v. Uexküll. Zeitschr. f. Biol., 1903, 99. — 7. A. D. Ritchie. The compar. Physiol. of musc. tissues, 1928. — 8. O. Riesser. Bethes Handbuch, 1926, Bd. VIII, Abt. 1.

DIE ÄNDERUNG DER VISCOSITÄT UND DER ELASTIZITÄT DER SCHLIESSMUSKELN VON ANADONTA UND UNIO UNTER DEM EINFLUSS DES NERVENSYSTEMS

Von *E. K. Shukow*

Aus dem Laboratorium für vergleichende Physiologie (Leiter — Prof. E. M. Kreps)
[der Leningrader Filiale des Instituts für experimentelle Medizin der UdSSR]

Zusammenfassung

1. Die Untersuchung der mechanischen Eigenschaften des isolierten Schliessmuskels der Mollusken *Unio* und *Anadonta* ergab, dass a) elastische Elemente vorhanden sind, sowie b) eine ausserordentlich ausgeprägte elastische Deformationsnachgiebigkeit, welche dem Muskel die Eigenschaften eines plastischen Körpers erteilt.

2. Der lange anhaltende Deformationswiderstand, der im Muskel als Reflex auf eine Reizung der Mantel, der Syphonen u. s. w. auftritt, beruht a) auf einer Elastizitätssteigerung der Muskelfasern, und b) auf einer ausserordentlichen Zunahme der Viskosität, weshalb der Muskel einer Verzerrung wie ein fester Körper widersteht. Bei einer Hemmung seitens des Cerebralganglions oder als Folge einer Reizung der Kommissur werden umgekehrt a) die elastischen Fähigkeiten geschwächt, und b) die Viskosität nimmt so stark ab, dass der Muskel wieder plastisch wird. Diese Veränderungen sind an sich nicht ohne weiteres umkehrbar und können sich in bedeutendem Masse halten, sogar auch noch nach Entfernung des Muskels aus dem Körper.

3. Eine parallele Untersuchung der mechanischen Eigenschaften des weissen und gelben Teiles des Adduktors und ihre Veränderungen unter dem Einfluss von nervösen Einwirkungen hat gezeigt, dass die zwischen ihnen bestehenden Unterschiede lediglich quantitativer Art sind: die weissen Fasern ziehen sich erst weniger stark zusammen, gehen aber leichter in den Zustand kompakter Verkürzung über; ferner besitzen sie eine grössere Elastizität und Viskosität als die gelben Fasern.

4. In ihren mechanischen Eigenschaften unterscheidet sich die glatte Muskulatur des Adduktors der Mollusken von der quergestreiften Muskulatur der Wirbeltiere in folgenden Punkten: a) längere Dauer der einzelnen Muskelverkürzung (um 2000—3000 Mal), b) bedeutend stärker ausgeprägte visköse Eigenschaften und c) ausserordentliche Veränderlichkeit derselben unter der Wirkung nervöser Einflüsse. Diese quantitativen Unterschiede bestimmen die sogar qualitativ verschiedene Art der Deformationswiderstände beim Tonus und beim Tetanus. Wenn der Tetanus eine Zunahme der elastischen Muskeleigenschaften darstellt, welche leicht umkehrbar sind und daher kontinuierlich eintreffende Impulse erfordern, so muss man die Hauptrolle zur Erhaltung des Tonus der ausserordentlichen und nur schwer umkehrbaren Erhöhung der Viskosität zuschreiben.

5. Bei den beobachteten Innervationserscheinungen tritt eine Adaptationsfunktion der Nervensystems auf; das Zentralnervensystem ruft nicht nur die Verkürzungsprozesse in den Muskeln hervor, sondern es kann auch den ganzen Arbeitsmechanismus umstellen, indem es ihn den jeweils vorhandenen Bedingungen der Lebenstätigkeit anpasst.

ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ЯВЛЕНИЯ В ГЛАДКИХ МЫШЦАХ
МОЛЛЮСКА¹

А. Г. Гинецинский

Из электрофизиологической лаборатории Отдела специальной и эволюционной физиологии ВИЭМ (зав. — акад. Л. А. Орбели)

В то время как электрические явления, наблюдаемые в условиях покоя и деятельности скелетных мышц, изучаются весьма интенсивно, анализу электрической реакции гладких мышц посвящено относительно малое количество исследований. В отношении гладких мышц позвоночных животных, вернее в отношении их гладкомышечных органов, можно считать установленным факт наличия акционных потенциалов. Электрограммы гладкомышечных органов дают более или менее сложную картину в зависимости от исследуемого органа и способов отведения тока. Эти электрограммы могут быть использованы для сравнительной оценки электрических явлений в поперечнополосатых мышцах лишь после сложного и не всегда выполняемого анализа.

В полых мышечных органах существует сложная система различных расположенных мышечных слоев и пронизывающая их сеть нервных элементов. Распространение возбуждения в таком органе по линии, соединяющей отводящие ток электроды, весьма мало вероятно. Поэтому анализ получаемых эффектов не может быть проведен по принципу классической схемы двухфазного тока скелетных мышц, а требует, так же как и в случае сердца, введения представлений об электрической оси, которая может не совпадать с геометрической осью полого органа. Для сравнительного изучения электрической реакции гладких и скелетных мышц должны быть использованы такие гладкомышечные образования, в которых можно ожидать хода возбуждения по линии, соединяющей отводящие электроды. Этому требованию удовлетворяет *m. retractor penis* собаки, исследованный Вгiске (1), нашедшим, что волна возбуждения в этой мышце сопровождается развитием негативности. У беспозвоночных, где выбор гладких мышц с параллельным расположением элементов значительно легче, исследованы запираательные мышцы *Anadonta* [Fick (2)] и *Cardium* [Fröhlich и Meyer (3)] и *m. retractor Sipunculus nudus* [Fuchs (4)]. Состояние максимального сокращения этих тонических мышц, по существующим воззрениям, не сопровождается никакими электрическими явлениями.

Ввиду значительного интереса, который представляет электрическая реакция для сравнительного анализа функциональных свойств гладкой и скелетной мышц, мы исследовали вопрос о наличии акционных потенциалов во время тонической деятельности на объекте, который казался нам во многих отношениях более выгодным, чем запираательная мышца *Anadonta* и *Cardium*.

¹ Настоящее исследование проведено на Биолог. станции Академии наук в Севастополе. Приношу искреннюю благодарность директору станции В. А. Водяницкому за предоставление возможности использовать материал и оборудование лаборатории.

Методика

Объектом опыта служил *m. retractor Byssi* двустворчатого моллюска *Mytilus Gallorprovincialis*. Для получения препарата мы удаляем верхнюю створку раковины, оставляя лишь небольшой участок, удерживаемый передней запирающей мышцей. После перерезки этой мышцы, оставленный кусок раковины, к которому прикрепляется один из парных *m. retractor Byssi*, отводился в сторону. Все ткани, окружающие ретракторные мышцы, удалялись. В мышечном комплексе, управляющем движениями ноги, и *m. Byssi*, ясно выделяются четыре длинных тяжа: два задних и два передних *m. retractor Byssi*. Все короткие мышцы, входящие в этот комплекс, удалялись. Из нижней створки выламывались небольшие куски, к которым прикрепляются задний и передний ретракторы, и таким образом получались три пригодных для эксперимента мышцы: две передних и одна задняя (один из *m. retractores* перерезался вместе с задней запирающей мышцей при удалении верхней створки раковины). Каждая мышца оставалась в соединении с небольшим куском раковины в месте ее естественного прикрепления и имела свободный конец, отделенный от основного мышечного комплекса.

M. retractor Byssi представляет собой мышечный тяж, имеющий в расслабленном состоянии у моллюсков средней величины длину около 25 мм и поперечник около 2 мм. Эта мышца оказалась весьма удобной для нашего исследования. Сократимые элементы расположены в ней параллельно, она имеет достаточные размеры для того, чтобы можно было удобно экспериментировать с изолированными препаратом. Будучи погружена в морскую воду, она сохраняет возбудимость в течение суток, на механические и электрические раздражения она весьма постоянно реагирует сильными длительными сокращениями.

Свободный конец мышцы подвергался альтерации погружением в кипящую морскую воду. Согласно принятому в нашей лаборатории способу, мы отводили ток от всей неповрежденной и от всей альтерированной поверхности мышцы. С этой целью мышца устанавливалась в камере из парафина. Нормальный участок мышцы, вместе с куском раковины, помещался в одном из углублений камеры, альтерированный участок — в другом углублении. Граница между альтерированным и нормальным участком приходилась в прорезе перегородки, разделяющей оба углубления. Этот прорез тщательно заполнялся расплавленным парафином, который, припаяваясь к мышце, создавал полную электрическую изоляцию отделов камеры, оставшихся в соединении только через мышечную ткань. Камера заполнялась морской водой. Ток отводился неполяризуемыми электродами $Zn - ZnSO_4$. Для измерения тока мы пользовались зеркальным гальванометром с внутренним сопротивлением в 100 ом и чувствительностью в 10—8 А. Разность потенциалов не компенсировалась, и все измерения производились путем отсчета смещений светового указателя по шкале. При наших обычных условиях в измерительной цепи 1 mV давал 90 делений по шкале. Поляризация электродов не превышала 0,1 mV. Поляризация исследовалась перед каждым измерением и после него, и величина ее вычиталась из данных отсчета.

Ток покоя

В 22 произведенных нами измерениях величина тока покоя колебалась от 0 до 200 делений. Следовательно максимальная наблюдавшаяся нами величина не превышала 2,5 mV. Первое измерение обычно производилось через $3/4$ часа после начала препаровки. Результаты первого измерения у различных мышц приведены в табл. 1.

Производя измерения через различные промежутки после первого отсчета мы получали кривые, характеризующие изменения тока покоя во времени. Эти кривые свидетельствуют о том, что изменения тока протекают со значительными индивидуальными особенностями, не позволяющими дать среднюю кривую, определяющую хотя бы общие черты процесса.

ТАБЛИЦА 1

Величина тока покоя в мВ отклонения	Число мышц, дававших соответствующее отклонение
Меньше 10	8
От 20 до 50	4
• 50 • 100	5
Больше 100	5

Сравнивая токи покоя исследованной нами гладкой мышцы с токами покоя весьма похожего на нее по конфигурации и по размерам *m. sartorii* лягушки,¹ можно установить следующие основные отличия:

1) максимальный ток покоя *m. retractoris* примерно в 20 раз меньше максимального тока *m. sartorii*;

2) индивидуальные колебания у различных мышц для *m. retractoris* Byssi достигают отношения 1:200, в то время как для *m. sartorii* эти колебания в крайних случаях не превышают отношения 1:2. Колебания величин тока покоя для *m. retractor* Byssi настолько значительны, что средние величины не могут характеризовать тока

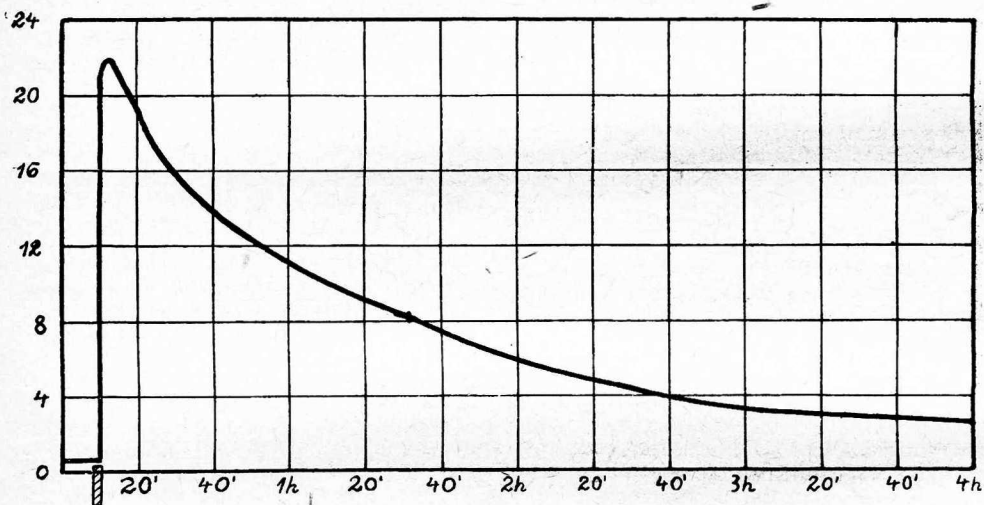


Рис. 1. Электрическая реакция гладкой мышцы в ответ на раздражение. На абсциссе отложено время, на ординате — отклонения гальванометра в сантиметрах;  — раздражение.

покоя, типичного для этой мышцы, тогда как для *m. sartorii* можно говорить о средней величине и ее колебаниях, не превышающих $\pm 25\%$;

3) изменения тока покоя во времени для *m. retract. Byssi* происходят по кривым различного типа. Для *m. sartorii* эти изменения в подавляющем большинстве случаев происходят однообразно, по кривой, приближающейся к типу простой пропорциональной зависимости.

Очевидно условия, определяющие величину и изменения во время тока покоя в гладких мышцах, значительно менее стабилизированы, чем в поперечнополосатой мышце позвоночных.

Электрическая реакция в ответ на раздражение

Раздражение мышцы производилось постоянным током через неполяризующие электроды, погруженные в те же углубления камеры, которые служили для отведения к гальванометру. На время пропуска через камеру постоянного тока гальванометр отключался. Таким образом мы не регистрировали электрическую реакцию в са-

¹ Данные для *m. sartorii* взяты из работы Н. И. Михельсон, исследовавшей эту мышцу в таких же условиях отведения.

мый период раздражения. Первый отсчет мог быть сделан не ранее чем через 30 сек. после прекращения действия раздражителя.¹ Типичный ход эксперимента приведен на рис. 1. Ток покоя претерпевает резкое усиление. Он достигает максимума через 1—3 мин. по прекращении раздражения. Перейдя через максимум, ток начинает уменьшаться сначала быстро, затем все более медленно. В рассматриваемом случае ток покоя не вернулся к исходной величине еще через 5 часов. Такой ход явлений совершенно закономерно повторялся в большинстве произведенных нами экспериментов. Величина максимального подъема варьирует у различных мышц в пределах от 22 до 260 делений.

В некотором проценте опытов описанному увеличению предшествует отрицательное колебание тока покоя, которое можно наблюдать в первую минуту после прекращения раздражения. Соответствующий эксперимент иллюстрирует рис. 2.

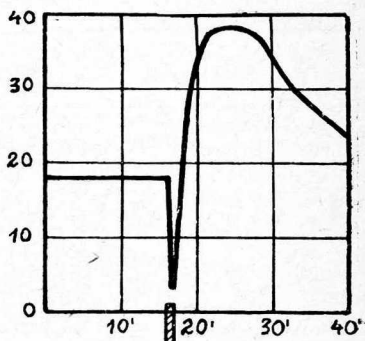


Рис. 2. Электрическая реакция гладкой мышцы. Обозначения — как на рис. 1.

Зависимость между электрической реакцией и сокращением

Уже простое наблюдение без всякой регистрации позволяет установить, что между кривой изменений во времени тока покоя и со-

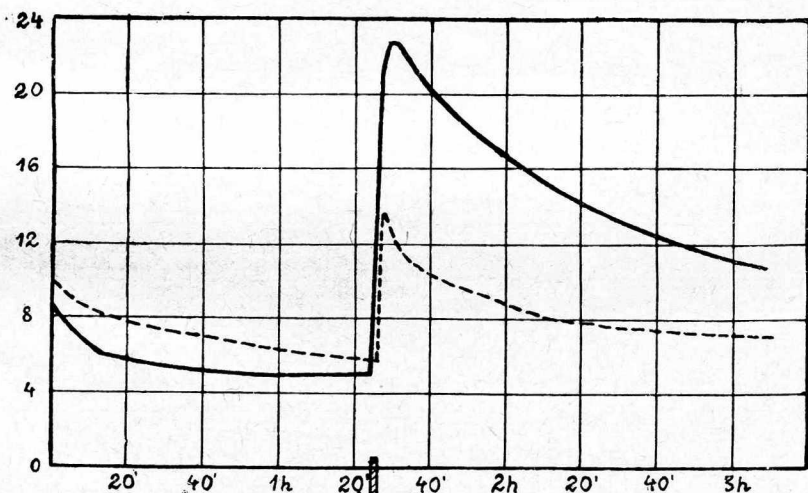


Рис. 3. Электрическая и механическая реакции гладкой мышцы. Сплошной линией — электрическая реакция; пунктиром — сокращения. Остальные обозначения — как на рис. 1.

кращением мышц существует определенная зависимость. Эта зависимость весьма отчетливо видна при одновременной регистрации механической и электрической реакций на раздражение. Вследствие

¹ Бывший в нашем распоряжении гальванометр очень медленно устанавливался.

чрезвычайной медленности сократительного акта *m. retractor Byssi* мы сочли возможным удовлетвориться следующим простым способом регистрации. Мышца соединялась с легким рычажком, свободный конец которого был установлен вблизи миллиметровой шкалы. Сме-

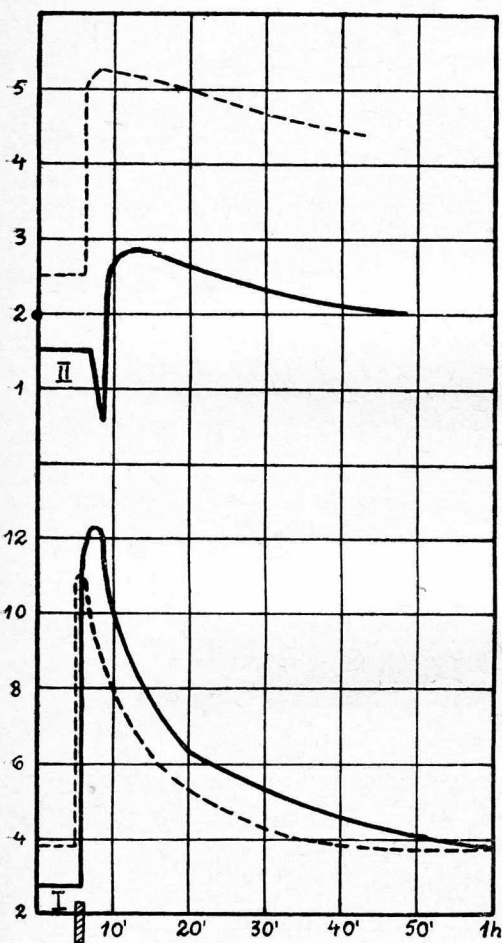


Рис. 4. Электрическая и механическая реакции гладкой мышцы. Обозначения — как на рис. 3.

реакция с самого начала протекает особенно медленно. В этих случаях так же медленно протекает и электрическая реакция (крив. II рис. 4).

Обсуждение результатов

В результате препаровки *m. retractor Byssi* обычно впадает в более или менее резко выраженную контрактуру. Будучи установлена в камере, мышца расслабляется весьма постепенно и медленно на протяжении многих часов опыта. Раздражение вызывает в ней медленно протекающее сокращение. Максимального укорочения мышца достигает через десятки секунд, расслабление осуществляется с чрезвычайной медленностью. В некоторых опытах мышца возвращается к исходной длине лишь через несколько часов после окончания рас-

сращения рычага в период сокращения регистрировались путем визуального отсчета. Одновременно производились отсчеты показаний гальванометра. Типичный пример полученных таким образом кривых приведен на рис. 3. Не подлежит сомнению, что обе исследуемые реакции длятся одинаковое время, хотя и не протекают строго параллельно. Так, в рассматриваемом опыте максимум тока на 1 мин. 30 сек. запаздывает по сравнению с максимумом сокращения. Сокращение начинает убывать, в то время как ток еще нарастает. В первые минуты расслабление происходит с большей скоростью, чем уменьшение тока. Тем не менее кривые достаточно отчетливо демонстрируют сопряженность обеих реакций. Эта сопряженность еще более отчетливо выступает на кривых, приведенных на рис. 4. Как правило, мышца, пролежавшая в камере для опыта 5—6 часов, дает сокращение, протекающее значительно скорее, чем только что отпрепарированная мышца. Электрическая реакция в этом случае протекает также значительно скорее, причем параллелизм обеих реакций в полной мере сохраняется (крив. 1 рис. 4). С другой стороны, в некоторых опытах механическая

дражения. Все это позволяет отнести *m. retractor Byssi* к числу типичных тонических мышц, у которых функция периферического тонуса выражена весьма резко.

В нашем исследовании наиболее существенным является установление зависимости между тонусом гладкой мышцы и степенью электроположительности нормального участка по отношению к альтерированному. Высокие начальные величины тока покоя свойственны мышцам, находящимся в результате препаровки в состоянии тонического сокращения. На протяжении эксперимента происходит и постепенное расслабление мышцы и постепенное уменьшение тока покоя, как это видно на начальной части кривой рис. 3. Хотя оба процесса протекают и не совсем параллельно, но степень параллелизма несомненно достаточна для допущения связанности обоих явлений. Значительно более редко наблюдалось возрастание со временем начальной величины тока покоя (рис. 3). Увеличение тока покоя наблюдалось не более чем в 10%, всех опытов и встречалось только у мышц, показавших очень низкую начальную величину. К сожалению, в этих опытах не была произведена одновременная регистрация изменений длины мышцы, поэтому мы не можем с уверенностью утверждать, что здесь имело место увеличение начального тонуса мышцы. Однако нам кажется вполне вероятным предположение, что в известном проценте случаев контрактура в первое время пребывания мышцы в камере увеличивается. Хотя зависимость между начальной величиной тока покоя и тонусом не во всех случаях может быть прослежена с достаточной отчетливостью, — существует совершенно ясная зависимость между степенью тонуса и разностью потенциалов нормального и альтерированного участков мышцы в многочасовой период, следующий за раздражением. Разность потенциалов претерпевает длительный сдвиг, который можно рассматривать как усиление тока покоя, подобно тому, как длительное сокращение гладкой мышцы рассматривают как усиление исходного тонуса.

Эквивалентом акционного потенциала скелетной мышцы для гладкой мышцы повидимому является не описанная нами реакция усиления электроположительности, а та негативность возбужденного участка, которую наблюдали Fick, Fröhlich и Meyer и которая проявилась и в наших условиях эксперимента в виде кратковременного отрицательного колебания тока покоя. Повидимому для гладкой мышцы следует допустить два раздельно протекающих проявления электрической реакции в ответ на раздражение. В период перехода мышцы от исходного состояния к новому функциональному уровню в зоне возбуждения развивается электронегативность. Эта электронегативность носит фазовый характер и аналогична акционному потенциалу скелетной мышцы с поправкой на временные отношения, свойственные обоим типам сократимой ткани. Описанный нами второй тип реакции определяется механическим состоянием гладкой мышцы. Он должен быть связан с тем комплексом явлений, который обозначают термином „периферический тонус“. Положительное колебание тока покоя отображает характерную для гладких мышц способность фиксации функционального состояния на новом уровне.

Нам кажется возможным высказать предположение, что усиление электроположительности является электрическим выражением сократительного акта, тогда как негативность есть выражение процесса возбуждения. С этой точки зрения величина тока покоя мышц определяется, помимо других условий, также и состоянием сократитель-

ной субстанции. В скелетной мышце, натуральная длина которой детерминирована, детерминирован также и ток покоя. При быстро протекающих процессах в скелетной мышце следует ожидать слияния во времени электрических компонентов возбуждения и сокращения. В гладкой мышце электроположительность, свойственная сокращению, наблюдается раздельно вследствие медленного развертывания процесса. Н. И. Михельсон показала, что яды, вызывающие окоченение, дают длительное увеличение тока покоя *m. sartorii* лягушки. Медленно прогрессирующее окоченение с известным правом может быть рассматриваемо как необратимое, очень медленно протекающее сокращение. Наступающее при этом усиление электроположительности нормального участка может быть сравнимо с обычной реакцией гладкой мышцы.

С нашей точки зрения неустойчивость величины тока покоя в гладкой мышце объясняется функциональными особенностями сократительного субстрата. Гладкая мышца также не имеет постоянной величины тока покоя, как она не имеет и постоянной длины.

Поступило в редакцию
29 августа 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brücke. Pflüger's Archiv 1910, 136. — 2. Fick, Beiträge d. Physiol. d. Irrit. subst. — Fröhlich u. Meyer. Zbl. f. Physiol., 1903. — 4. Fuchs. Pflüger's Archiv 1910, 136.

ELECTRICAL PHENOMENA IN THE SMOOTH MUSCLES OF MOLLUSCS

By A. Ginezinsky

From the Dept. of special a. Evolutional Physiology of the All-Union Institute for Experimental Medicine (chef—Prof. L. A. Orbeli, Member of Academy of Sciences)

The experiments were carried out on the *m. retractor byssi* anterior of the bivalve *Mytilus galloprovincialis*. One end of the muscle was injured by plunging it into boiling sea water. The injured and the normal ends were connected by unpolarisable leads to galvanometer.

In 22 readings that we have taken the magnitude of the injury potential varied from 0 to 2,5 mV, 14 of these showed more than 0,25 mV. Measuring the current at different intervals we obtained a curve, characterising the change of the current of rest with time. These curves vary so in shape that it is not possible to calculate an average curve. Comparing the injury current of the investigate smooth muscle with that of the *sartorius* of a frog, similar in shape and in size we come to the conclusion that:

- 1 The maximum injury current of *m. retractor* is about 20 times smaller than that of *m. sartorius*.

2. The maximum of injury current of individual muscles differ considerably. In extreme cases the ratio of the currents can be as high as 1:200. In case of *m. sartorius* this ration never exceeds 1:2.

3. There is no average injury current for *m. retractor*. For *m. sartorius* average lie within the limits of $\pm 25\%$.

4. It seems that the conditions determining the magnitude of injury current are not so stabilised in the smooth muscles of unvertebrates, as in the skeletal muscles of vertebrates.

After stimulation the potential difference between injured and normal parts of the muscle becomes much greater. The current of rest is greatly increased. It reaches the maximum in 1—3 minut after the stimulation is stopped then it begins to diminish first rapidly and than more and more slowly.

The most important result of our investigation is the establishment or the dependence of the injury potential from the tonus of the smooth muscle. Although the dependence between the initial magnitude of the injury current and the tonus can not be clearly seen in all cases, this dependence is quite obvious in the period following the stimulation. The electrical phenomena due to the stimulation can be regarded as an increase of the injury current in the same way, as the contraction of a tonic smooth muscle is regarded as an increase of initial tonus.

The action potential of a skeletal muscle has its equivalent in smooth muscle not in the above mentioned phenomena, but in the momentary negativity of the excited part of the muscle as it has been shown in some of our experiments. It seems that there are two separate manifestations of electrical reaction due to a stimulation.

After moment of the transition of a smooth muscle from the initial state to a new level of tonus the excited part of the muscle becomes electro negative. The second type of the reaction that we have described is connected with the mechanical properties of the smooth muscle.

The magnitude of injury current of the muscle is determined among other conditions by mechanical state of the contractile substance. Skeletal muscle, the natural length of which is strictly definite has a similarly definite value of injury current. The smooth muscle cannot haven a constant value of injury current because it has no constant length.

НАРКОТИКИ И СЕКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ КИШЕЧНИКА

(Центральная регуляция кишечной секреции)

Сообщение 2.¹ Анализ механизма действия наркотиков на кишечную секрецию

Л. Г. Меркулов

Отд. exper. фармакологии ВИЭМ, Ленинград (зав. — проф. В. В. Савич)

Исходным пунктом для настоящих исследований послужили экспериментальные наблюдения об угнетающем действии различных наркотиков на секрецию кишечного сока у собак с изолированной по Thiry-Vella кишечной петлей.

Каков механизм тормозного действия наркотиков на секрецию кишечного сока? Можно предположить: 1) угнетение наркотиками секреторного аппарата кишки, или 2) угнетение центров, регулирующих функциональную способность железистой ткани.

Общеизвестный факт, что наркотики в больших концентрациях являются протоплазматическими ядами. Исследования Н. Rydin на изолированных органах установили, что наркотики в минимальных концентрациях сенсибилизируют парасимпатические нервные окончания к ацетил-холину, усиливая его тормозящее влияние на сердце и моторный эффект на кишке, а в больших концентрациях, наоборот, оказывают парализующее действие на нервные элементы.

Угнетение секреции наступает от таких доз наркотиков, которые не производят снотворного эффекта или вызывают у собак только сонливость. Этот факт как будто говорит против непосредственного угнетающего действия наркотиков на секреторный аппарат кишки и больше указывает на центральный механизм торможения секреции.

Если это верно, то следует ожидать, что агенты, возбуждающие центральную нервную систему, должны снять угнетение секреции, вызванное наркотиками.

Таким образом вопрос, какую роль играет физиологическое состояние центров в изменении реактивности секреторного аппарата кишки на местные раздражения, — стал основным вопросом нашего исследования.

Методика

Опыты были поставлены на четырех собаках с изолированной по Thiry-Vella кишечной петлей. У двух собак („Сатурн“ и „Дружок“) петля была выведена из верхнего отдела jejuni, причем у „Дружка“ перед наложением Тири-Велловской петли были резецированы оба пп. splanchnici, экстирпированы pl. solaris и узлы брюшной симпатической цепочки. У третьей собаки („Марс“) петля изолирована из средней части jejuni и у четвертой — „Каштанка“ — из нижнего отдела тонких кишек (ileum).

Чтобы исключить „периодическую секрецию“ кишечного сока, собакам перед опытом всегда давалась еда (1½ литра молока + 100,0 г белой булки).

¹ Сообщение 1 напечатано в № 4 XIX тома этого журнала (1935).

Секретия вызывалась механическим раздражением слизистой кишки введением резиновой дренажной трубочки, а также химическим — посредством вливания в полость кишечной петли взвеси каломеля (0,2) в физиологическом растворе (подробнее методика изложена в сообщении 1).

Экспериментальная часть

1. Влияние кофеина

Изучая угнетающее действие группы веронала на кишечную секреторию и предполагая, что этот эффект зависит от изменения физиологического состояния центров, я решил испытать антагонистическое влияние кофеина, который усиливает процессы возбуждения в коре мозга, как это показал Никифоровский в опытах по условным рефлексам.

Недавние исследования Schoep установили влияние кофеина также на функции мозгового ствола: тонические установочные и лабиринтные рефлексы Magnus от кофеина вначале повышаются, а затем быстро исчезают. При легкой и средней степенях алкогольного наркоза Schoep наблюдал от кофеина восстановление рефлексов Magnus.

Molitor и Pick видели от кофеина восстановление диуреза у крысов после угнетения снотворным.

Результаты наших опытов, как это видно из табл. 1, показали, что кофеин (coffein. patr.-benz.) в дозах от 0,5 до 1,0 на собаку не только не снимал угнетающего действия мединала и люминала на секреторию кишечного сока, вызванную каломелем и механическим раздражением, но еще в большей мере способствовал усилению торможения секретии.

ТАБЛИЦА 1

„Каштанка“. Вес 12 300. Кишечное сокоотделение в см³

Часы	Контр. опыт	Medinal 0,5 подкожно	Medinal 0,5, coffein 0,5 (через 1 час)	Luminal 0,25 (подкожно)	Luminal — Na 0,25 coffein 1,0 (через 1/2 часа)
Секретия от механического раздражения					
I	2,5	2,0	1,8	2,0	1,7
Каломельная секретия					
II	4,8	2,6	2,3	1,8	1,9
III	3,6	2,4	1,9	2,0	1,6
Повторное орошение кишечной петли каломелем					
IV	4,2	2,5	2,0	1,7	1,5

Из этих опытов можно заключить, что, во-первых, мединал и люминал резко угнетают секреторию сока — каломельный секреторный эффект совершенно снимается (подробно см. сообщение 1), и, во-вторых, что кофеин, введенный через 30 мин. и позднее, через 2—3 часа, после инъекции барбитуровых соединений, т. е. на фоне заторможенной деятельности кишечных желез, не прекращает угнетающего действия наркотиков.

В дальнейшем А. М. Преображенский, изучая в лаборатории проф. В. В. Савича действие кофеина на кишечную секреторию, на-

блюдал резкую задержку каломельной гиперсекреции от незначительных доз (2 мг на 1 кг веса собаки).

Опыты А. М. Преображенского объясняют, с одной стороны, неудачную попытку снять кофеином угнетающее секреторное действие вероналовой группы, а с другой — показывают, что водный обмен является чрезвычайно сложным индикатором для анализа центрального действия кофеина. Концепция Molitor и Pick о центральном действии кофеина на диурез встречает существенные возражения: кроме влияния на гидрофильность коллоидов тканей и крови (Spigo и Vogt), кофеин оказывает еще непосредственное действие на почки (Richards и Plaut, Richards и Schmidt).

2. Влияние стрихнина

Неудача в опытах с кофеином показала, что вопрос не разрешается так просто, как это могло бы казаться с первого взгляда. В дальнейшем я перешел к стрихнину, который в отличие от кофеина сильнее возбуждает рефлекторный аппарат спинного мозга.

Влияние стрихнина на секреторную деятельность различных отделов пищеварительных желез неодинаково. Секрецию слюны и желудочного сока (VulRAIN, HaueM, Гампер, Зимницкий) стрихнин увеличивает, панкреатическую секрецию, наоборот, уменьшает (Агриколянский). По мнению Edmunds, прекращение панкреатической секреции связано с вазомоторным действием, так как дозы стрихнина, которые не повышали кровяного давления, не имели влияния и на секрецию панкреатической железы.

Попытка снять стрихнином вызванное вероналом угнетение кишечной секреции оказалась столь же неудачной, как и при кофеине. При совместном действии люминала и стрихнина задержка секреции еще

ТАБЛИЦА 2

„Каштанка“. Вес 12 300 г. Кишечное сокоотделение в см³

Часы	Контр. опыт	Luminal-Na 0,25	Luminal-Na 0,1 + strychn. nitr. (0,002)	Strychn. nitr. 0,002
Секреция от механического раздражения				
I	2,2	1,8	1,7	1,6
Каломельная секреция				
II	4,0	2,7	2,2	2,3
III	3,7	2,3	1,7	2,5
„С а т у р н“				
Секреция от механического раздражения				
I	7,5	—	—	5,1
II	8,8	—	—	4,0
Каломельная секреция				
III	26,3	—	—	10,5
IV	15,7	—	—	5,6

больше усиливалась. Контрольные опыты с одним стрихнином (0,002—0,003 strychnini nitr. подкожно на собаку) совершенно ясно показали, что он сам по себе вызывает значительное торможение секреторной работы кишечных желез (табл. 2).

Задержку секреции можно объяснить влиянием стрихнина на симпатическую систему и надпочечники.

Предпосылкой к такому предположению являются, во-первых, данные о секреции адреналина. Stewart и Rogoff установили, что стрихнин в дозах, еще не вызывающих судорог, усиливает секрецию адреналина у собак. Эти исследователи считают, что стрихнин возбуждает симпатические центры в спинном мозгу. Опыты А. И. Кузнецова на изолированном надпочечнике показали и прямое действие: стрихнин в концентрации (1:1 000 000) увеличивал количество адреналиноподобных субстанций в перфузионной жидкости.

Во-вторых, данные о влиянии адреналина на секрецию пищеварительных желез. Большинство клинических и лабораторных исследований указывает на увеличение желудочной секреции (Jukawa, Аринкин, Сиротинин, Шварц, Зимницкий), хотя другие исследователи (Hess и Gundlach, Щербаков) наблюдали от адреналина торможение. Панкреатическую секрецию у собак адреналин тормозит (E. Wertheimer).

Секреторную реакцию кишечных желез на механическое и химическое (HgCl) раздражения адреналин уменьшает, как это можно видеть из следующего опыта.

ТАБЛИЦА 3

„Рита“. Количество кишечного сока в см³

Часы	Контрольный опыт	Adrenalin — HCl (1 : 1000) (1 см ³ подкожно)
Секреция от механического раздражения		
I	3,0	1,7
Каломедьная секреция		
II	9,0	4,0
III	5,0	2,0

Эти результаты согласуются с данными Л. В. Исаевой, наблюдавшей от адреналина уменьшение секреции кишечного сока, вызванной таннином.

В действии стрихнина и адреналина на пищеварительные железы можно усмотреть известный параллелизм: и тот и другой усиливают секрецию слюнных и желудочных желез и тормозят панкреатическую и кишечную секрецию.

Чтобы выяснить роль адреналово-симпатической системы в механизме задерживающего действия стрихнина на кишечную секрецию, мы поставили опыты на собаке с денервированными надпочечниками. Оказалось, что стрихнин в дозах (0,002 — 0,003 на собаку), вызывавших задержку секреции у собак с неразрушенными нервными связями, в этом случае не производил тормозящего действия, как это показывает следующий опыт:

ТАБЛИЦА 4

„Дружок“. Удалены узлы брюшной симпатической цепочки, pl. solaris и денервированы надпочечники

Часы	Контрольный опыт	Strychn. 0,0025
Секреция от механического раздражения		
I	3,5 см ³	3,2 см ³
Каломельная секреция		
II	9,5	10,5
III	5,5	5,6

Отсюда можно заключить, что задержка кишечной секреции стрихнином зависит от повышения тонуса симпатической системы и усиления секреции адреналина.

3. Влияние камфоры и кардиазола

Отрицательный результат попытки снять с помощью кофеина и стрихнина угнетающий эффект вероналовой группы на секрецию кишечных желез показал, что основные трудности фармакологического анализа заключаются в подыскании таких агентов, которые, возбуждая центры, не оказывали бы при этом тормозящего действия на секреторную деятельность кишки. На пути изучения этого вопроса мы решили испытать антагонистическое влияние камфоры.

Камфорные клонические судороги обычно приписывают действию камфоры на кору мозга, так как у децеребрированных и декапитированных животных камфора, в отличие от кардиазола и гексетона, не вызывает клонических судорог (Morita, Blume).

Камфора снимает действие наркотиков, как это описал еще Gotlieb для паральдегидового, а Leo и Isaak — для вероналового наркоза. Таким же антагонистическим действием обладает и кардиазол. Глубокий паральдегидовый наркоз нарушается под влиянием кардиазола, а при одновременной даче паральдегида и кардиазола наркоз вовсе не наступает. Антинаркотическое действие кардиазола проявляется и у животных с удаленным большим мозгом. Камфора, особенно кардиазол, восстанавливает установочные и лабиринтные рефлексы Magnus, угнетенные алкоголем и уретаном (Schoen).

Эти данные давали основание применить камфору в качестве антагониста для снятия угнетающего эффекта вероналовой группы на кишечную секрецию. Опыт не замедлил подтвердить наши ожидания. Камфора в значительной степени понижала тормозной эффект вероналовой группы (табл. 5). Положительное влияние камфоры можно трактовать как результат устранения угнетающего действия наркотиков на центры. Однако вопрос о действии камфоры осложняется тем обстоятельством, что кроме влияния на центры она имеет ясно выраженное сосудистое действие, как это показали опыты Е. Н. Сперанской-Степановой и В. Г. Баранова.

Кардиазол, в отличие от камфоры, возбуждая центральную нервную систему, не оказывает прямого влияния на сосуды. В опытах Е. Н. Сперанской-Степановой и Н. П. Говорова введение

кардиазола животным с разрушенной центральной нервной системой не отражалось на кровяном давлении.

Ввиду этого В. В. Савич и Н. П. Говоров применили кардиазол. Им удалось целиком снять кардиазолом угнетающий эффект медуллы и морфия, причем сам кардиазол в применяемых дозах (0,1 на собаку) не оказывал никакого влияния на секрецию кишечного сока. Такой же положительный результат получила М. М. Горбунова-Николаева, сняв кардиазолом угнетающее действие паральдегида на кишечную секрецию (неопубликованные опыты).

ТАБЛИЦА 5

Действие камфоры и кардиазола на секрецию кишечного сока, угнетенную медуллою и люминалом

„Каштанка“. Кишечное сокоотделение в см³

Часы	Контрольный опыт	Luminal — Na 0,2	Luminal 0,2, ol. camph. 100/о — 2,5 см ³	Medinal 0,5+ cardiasol 0,1 (опыт Говорова и Савича)
Секреция от механического раздражения				
I	2,3	1,8	2,0	3,0
Каломельная секреция				
II	4,2	2,5	3,6	4,2
III	3,7	2,3	3,8	5,0

Из этих опытов стало ясно, что физиологическое состояние центральной нервной системы играет существенную роль в реактивности кишечных желез. Теперь оставалось подкрепить эту точку зрения о центральном механизме угнетающего действия наркотиков на кишечную секрецию новыми фактами и получить указания относительно локализации центров, регулирующих секреторную работу кишечных желез.

4. Влияние кокаина

Судорожные яды, помимо возбуждения моторных и рефлекторных центров анимальной нервной системы, оказывают сильное влияние и на вегетативные центры. Одни из них, как например пикротоксин, преимущественно возбуждают парасимпатические центры, другие, как tetrahydropaphtylamin, кокаин — обладают свойствами симпатических ядов.

С этой точки зрения интересно было сопоставить с одной стороны влияние кокаина, а с другой — пикротоксина в смысле снятия ими задержки кишечной секреции, вызванной вероналовой группой.

Клонические кокаиновые судороги обычно связывают с действием на кору мозга, так как после удаления моторной области коры или большого мозга судороги от кокаина не наступают, точно так же как не удается снять кокаином хлораловый наркоз у таких животных (Morita, Ritchet).

Однако представление о кортикальном происхождении клонических судорог поколеблено недавними исследованиями Blume и Shoen, показавшими, что центральные возбуждающие яды (hexeton, cardiazol) вызывают клонические судороги также у декапитированного животного. Таким образом клонические судороги не столько

указывают на локализацию действия в большом мозгу, сколько на характер раздражения.

Изучение рефлексов положения по Magnus дает основание считать, что, помимо кортикальной локализации, кокаин действует также и на субкортикальный аппарат мозга. Allers и Hochstädt наблюдали у таламических кошек от кокаина сильные тонические разгибательные судороги.

Влияние кокаина на пищеварительные железы не изучено. Нас интересовал вопрос — может ли кокаин снять угнетающий эффект снотворных вероналовой группы на кишечную секрецию. Результаты опытов (табл. 6) показали, что кокаин в дозе 0,1 на собаку весом около 12 кг целиком не снимал тормозящего влияния мидинала на каломельную секрецию, а контрольные опыты с одним кокаином (0,1) обнаружили некоторую задержку сокоотделения. Совершенно другой результат получился у собаки с значительно нарушенными нервными связями (удалены pl. solaris, ганглии брюшной симпатической цепочки и денервированы надпочечники). В этом случае кокаин в дозе 0,15 на собаку весом около 17 кг не оказывал никакого влияния на секрецию кишечного сока и восстанавливал каломельную секрецию после мидинала (табл. 5).

ТАБЛИЦА 6

„Каштанка“. Кишечное сокоотделение в см³

Часы	Контрольный опыт	Cocain 0,1 (подкожно 1)	Medinal 0,5 + cocain 0,1
------	------------------	-------------------------	--------------------------

Секреция от механического раздражения

I	3,2	2,4	1,4
---	-----	-----	-----

Каломельная секреция

II	5,0	3,6	3,2
III	4,0	3,2	2,5

„Дружок“. Экстирпированы узлы брюшной симпатической цепочки, pl. solaris и денервированы

Секреция от механического раздражения

I	2,4	2,0	2,8
---	-----	-----	-----

Каломельная секреция

II	7,0	7,0	5,4
III	3,0	3,7	8,0

5. Влияние пикротоксина

Чрезвычайно характерным для пикротоксина является влияние на органы, иннервируемые автономной нервной системой (саливация, замедление пульса, сужение зрачков, сокращение мочевого пузыря

¹ После инъекции кокаина у собаки наступило возбуждение: легкие вращательные движения головой, расширение зрачков.

и эрекция). Влияние это — центральное, так как после перерезки кра-
ниальных и сакральных нервов автономной нервной системы, как по-
казали опыты Grünwald, пикротоксин не вызывает эффекта.

Пикротоксиновые клоническо-тонические судороги наступают
также у животных с экстирпированным большим мозгом. Эти факты
указывают, что пикротоксин главным образом действует на область
среднего мозга и бульбарные центры парасимпатической нервной
системы.

Maloney, Fitch и Tatum отмечают положительное влияние
пикротоксина при остром отравлении дериватами барбитуровой
кислоты (мединалом, люминалом и др.), тогда как стрихнин и кокаин

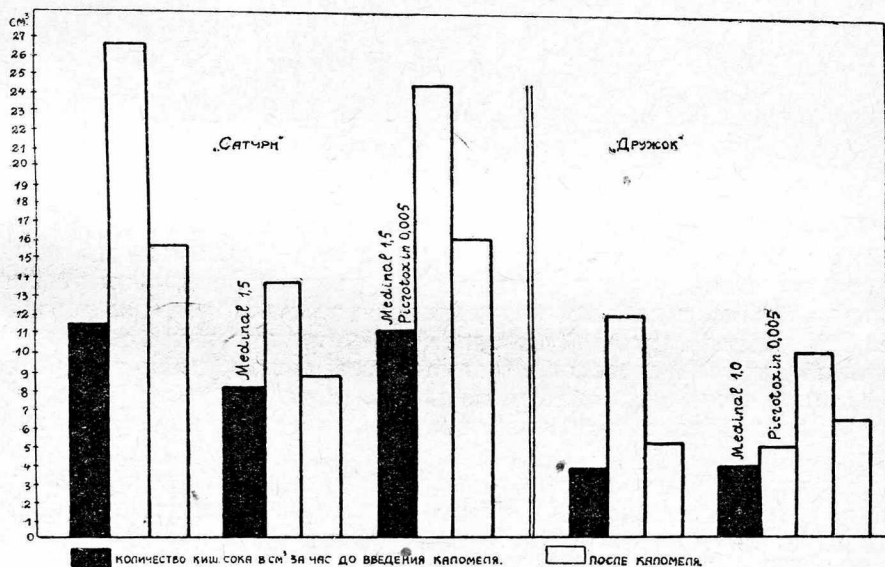


Рис. 1

оставались недействительными. Wulston наблюдал от пикротоксина
быстрое восстановление диуреза после резкого угнетения снотворными
веществами (люминалом и паральдегидом).

Группа веронала сильно угнетает функции центров мозгового
ствола (Hirnstammhypnoticum), а пикротоксин, наоборот, возбуждает
эти центры, — поэтому испытание влияния пикротоксина при угнетении
кишечной секреции вероналом имело с фармакодинамической точки
зрения особый интерес.

Результаты опытов (табл. 7 и рис. 1) показали, что если ввести
пикротоксин (0,005 на собаку подкожно) через 15—30 мин. после
инъекции 1,0 мединала, или одновременно с мединалом, то торможе-
ния секреции совершенно не наступает: секреторный эффект кало-
меля в этом случае проявляется во всей силе. Если ввести пикро-
токсин на фоне резкого угнетения секреции мединалом, то происходит
быстрое и полное восстановление каломельной секреции. Сам пикро-
токсин в этих дозах не оказывал влияния на секрецию кишечного
сока, хотя в некоторых опытах способствовал усилению каломель-
ного эффекта. После инъекции пикротоксина у собак наступало со-
стояние возбуждения с нерезко выраженными мышечными подер-
гиваниями.

ТАБЛИЦА 7

„Сатурн“. Влияние пикротоксина на мединаловое торможение кишечной секреции

Часы	Контрольный опыт	Pikrotoxin 0,005 (подкожно)	Medinal 1,0 (подкожно)	Medinal 1,0, через 30 м. pikrotoxin 0,005
Секреция от механического раздражения				
I	11,3	14,0	8,0	11,0
Каломельная секреция				
II	26,4	27,0	13,5	24,0
III	15,7	17,0	8,6	15,5

Обсуждение результатов опытов

Вопрос, какую роль играет физиологическое состояние центральной нервной системы в регуляции секреторной работы кишечных желез, — являлся основным в нашем исследовании.

Эксперимент установил, что наркотики в дозах, не вызывающих снотворного действия у собаки, уже резко изменяли секреторную реакцию кишки на локальное механическое и каломельное раздражение. Эти опыты служили указанием на регулирующее значение центральной нервной системы в кишечной секреции. Однако обоснование этой точки зрения нуждалось в фактах, которые могли бы служить прямым доказательством влияния центров на реактивность кишечных желез.

Нам казалось, что если в основе угнетающего действия наркотиков лежит центральный механизм, то агенты, возбуждающие центры, должны снять тормозное влияние.

Вступив на путь фармакологического анализа, мы с первых же шагов встретились с затруднениями, присущими этому методу. Оказалось, что кофеин, стрихнин и кокаин сами по себе действуют задерживающим образом на кишечную секрецию, вызванную вливанием каломеля в изолированный отрезок кишки. Причину торможения секреции от стрихнина следует искать в повышении тонуса симпатической системы и секреции адреналина, так как у собаки с денервированными надпочечниками и лишенной pl. solaris и брюшных симпатических узлов стрихнин и кокаин не оказывали задерживающего действия на отделение кишечного сока. Замечательно, что кокаин у собаки с денервированной кишкой снимал угнетающий эффект мединала на кишечную секрецию. Таким образом вещества, коим присущи симпатические реакции (стрихнин, кокаин, адреналин), оказывают тормозное влияние на секреторную работу кишечных желез.

В противоположность этим веществам камфора и особенно кардиазол и пикротоксин оказали положительный эффект при угнетении кишечной секреции барбитуровыми соединениями (мединалом и люминалом). Кардиазол и пикротоксин полностью снимали угнетающий эффект вероналовой группы на каломельную секрецию. Эти опыты совершенно ясно указывали на центральный механизм торможения секреции.

Пикротоксин и кардиазол обладают ясным действием на центры автономной нервной системы. Вместе с тем эти вещества оказались наиболее эффективными и в отношении устранения задержки секреции,

вызванной снотворными вероналовой группы, также сильно действующей на вегетативные подкорковые центры мозга.

С другой стороны, вегетативная нервная система, особенно парасимпатическая, играет актуальную роль в явлениях сна, как это показали замечательные исследования Hess, Cloetta, Démoie.

Сопоставляя все эти данные с результатами наших опытов на кишечной секреции, мы склонны считать, что угнетение секреции наркотиками зависит от вегетативных центров (в пользу этого говорит антагонистическое влияние пикротоксина на угнетающее действие вероналовой группы) и видеть в этом факте важное указание на физиологическую роль центральной нервной системы в механизме работы кишечных желез.

Выводы

1. Пикротоксин, кардиазол и камфора снимают угнетающий эффект вероналовой группы на секрецию кишечного сока, вызванную каломелом и механическим раздражением.

2. Адреналин, стрихнин и кокаин оказывают тормозящее влияние на кишечную секрецию. Задержка секреции стрихнином зависит от повышения тонуса симпатической системы и усиления секреции адреналина, так как на собаках с денервированными надпочечниками и с экстирпированными узлами брюшной симпатической цепочки *pl. solaris* стрихнин не оказывает тормозного эффекта на секреторную реакцию кишки.

3. Кокаин снимает действие барбитуровых производных после денервации; следовательно, тут имеется действие через центры.

4. Снятие пикротоксином, кардиазолом и камфорой угнетающего эффекта вероналовой группы на кишечную секрецию указывает на центральный механизм торможения и на существенную роль центральной нервной системы (вегетативных центров) в механизме работы кишечных желез.

Поступило в редакцию
7 сентября 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

Allers u. Hochstädt. Ztschr. f. d. g. exp. Med. 1928, Bd. 59, S. 359 — Аринкин. „Научная медицина“ 1923, № 11, стр. 109. — Агриколянский. Докл. О-ва русск. врачей, СПб 1893. Blume. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1926, Bd. 116, S. 234. — E. Louis Backman. Ergebnisse d. Phys. 1926, Bd. 25, S. 785. — Баранов и Сперанская-Степанова. Ztschr. f. d. g. exp. Med. 1931, Bd. 78, S. 484—492. — Cloetta u. Thomann. Arch. f. exp. Path. 1924, Bd. 103, S. 260. — Cloetta u. Brauchli-Ebenda 1926, 111, S. 254. — Dost. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1934, Bd. 176, S. 478. — Démoie. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1927, Bd. 120, H. 3/4. — Edmunds. Journ. of Pharmac. and Therap. 1910/1911, 2, 559. — Гамперн. Диссерг., СПб. 1890. — Gottlieb. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 30, S. 21. — Говоров и Сперанская-Степанова. Ztschr. f. d. g. exp. Med. 1931, Bd. 79, S. 517. — Говоров и Савич. Физиол. журн. 1934, т. XVII, в 6. — Grünwald. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 50, S. 249. — Hess. Kl. Wochschr. 1933, I, 129—134. — Amer. J. Physiol. 1929, 90, 386. — 53 Versamml. Neurol. u. Psych. 1928. — Hess u. Gundlach. Pflügers Arch. 1920, Bd. 185. — Heffter. Handbuch d. exp. Pharmakologie. 1920, Bd. 11, H. 1. — Hermann Josephy. Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 11, H. 1. 1929. — Iwakawa. Arch. f. Verdauungskrankheiten, Bd. XIV, S. 166, 1908. — Isaak. Pflügers Arch., 1913, Bd. 153, S. 492. — Исаева. Арх. биол. наук, т. XXXII, в. 5—6, 1932. — Kusnetzow. Ztschr. f. d. g. Exp. Med., Bd. XLVII, S. 679, 1926. — Karplus. Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilk. 1928, Bd. 106. — Leo. Dtsch. Med. Wochschr. 1913, No. 213. — Molitor u. Pick. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1926, Bd. 107, 180; 1928, Bd. 112, S. 113; 1924, Bd. 101, S. 169. — Morita. Ebenda. 1915, Bd. 78, S. 208. — Maloney, Fitch and Tatum. J. of Pharm. 1931, 41, 465; 42, 267. — Меркулов. Бюлл. ВИЭМ, 1934, в. 8—9. —

Никифоровский. Фармакология условных рефлексов. Дисс. 1910. — Понировский, Любимов, Пляшкевич. Труды Психоневр. ин-та, 1927, в. IV. — F. Pick. Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilk. 1928, Bd. 106, S. 238. — Преображенский. Научн. конф. отд. фармакологии ВИЭМ, 1931. — Rydin. Cpt. rend. des seances de la Soc. de biol., 1925, 52, 658, 662. — Савич. Физиол. журн. 1934, т. XVII, № 3. — Сперанская-Степанова. Ztschr. f. d. g. Exp. Med., 1933, Bd. 88, S. 616. — Врач. газ., 1932, № 4; Труды ВИЭМ, 1933, т. 1, в. 1. — Schoen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1926, Bd. 113, S. 246, 257. — Stewart and Rogoff. Journ. of pharm. a. exp. ther. 1919, 13, № 2, 14, № 4. — Schneider. Biochem. Ztschr., 1922, 113. — Schimidt. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1924, 103, H. 1/2. — Сиротинин. „Врачебное дело“, 1923, № 18—20, 24—26. — Tatum. Journ. of pharmacol. a. exp. ther. 1922, 20. — Walton. Arch. internat., 1933, v. XLVI, F. I. u. II. — Wertheimer. Pflüg. Arch. 1926, 213. — Зимницкий. О расстройствах секреторной деятельности желудочных желез, 1926. — Шварц. Терапевт. архив, 1923, т. 1, стр. 64. — Штерн. Проблема сна. Успехи совр. биол. 1934, т. III, в. 3. — Щербаков. Казанский мед. журн., 1923, № 6. — Эпштейн. Сон и его расстройства, 1928.

NARCOTICA UND SEKRETORISCHE DARMFUNKTION (ZENTRALE REGULIERUNG DER DARMSSEKRETION)

2. Mitteilung. Analyse des Wirkungsmechanismus der Narcotica auf die Darmsekretion

Von L. G. Merkulow

Abteilung für experimentelle Pharmakologie des Instituts für experimentelle Medizin der UdSSR, Leningrad (Vorstand — Prof. W. W. Ssawitsch)

In der vorhergehenden Untersuchung des Verfassers (1. Mitteilung) wurde festgestellt, dass die Narcotica der Veronalgruppe (Medinal, Luminal) einen hemmenden Effekt auf die Sekretion des Darms ausüben, welche durch Kalomelinfusion und mechanische Reizung bei Hunden mit nach Thiry-Vella isolierter Darmschlinge hervorgerufen wurde. In der vorliegenden Arbeit wird eine Analyse des Wirkungsmechanismus der Veronalgruppe auf die Darmsekretion mittels solcher Agenten gegeben, welche das Zentralnervensystem erregen. Die Versuchsergebnisse zeigen, dass Kampfer — besonders Pikrotoxin und Kardiozol — den hemmenden Effekt von Barbiturverbindungen auf die Kalomelsekretion aufheben, während dies bei Koffein, Strychnin und Kokain nicht der Fall ist, da sie an für sich hemmend auf die Darmsekretion einwirken. Diese Hemmung der Darmsekretion unter dem Einfluss von Stoffen von der Natur sympathischer Gifte (Strychnin, Kokain) hängt mit einer Tonuserhöhung des sympathischen Systems und der Adrenalinsekretion zusammen, da bei Hunden mit denervierten Nebennieren und nach Extirpation des Pl. solaris und der Ganglien der sympathischen Kette diese Stoffe keinen hemmenden Effekt auf die Sekretion des Darmsaftes ausüben, während Versuche mit Adrenalin eine Sekretionshemmung ergaben.

Auf Grund der Versuche mit Pikrotoxin, Kardiozol und Kampfer kommt der Verfasser zu dem Schluss, dass der hemmende Effekt der Veronalgruppe auf die Darmsekretion von den vegetativen Zentren abhängt; er nimmt an, dass das Zentralnervensystem im Mechanismus der Arbeit der Darmdrüsen eine wesentliche Rolle spielt.

НАРКОТИКИ И СЕКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ КИШЕЧНИКА

Сообщение 3. Наркотики и влияние питуитрина на кишечную секрецию

Л. Г. Меркулов

Отд. эксперим. фармакологии ВИЭМ, Ленинград (зав. — проф. В. В. Сави ч)

Предыдущие исследования автора (сообщение 1) установили, что снотворные вероналовой группы (мединал, люминал) оказывают угнетающее влияние на секрецию кишечного сока у собак, вызванную вливанием каломеля и механическим раздражением изолированной по Thiry-Vella кишечной петли.

В дальнейшей работе (сообщение 2) я перешел к анализу механизма действия наркотиков вероналовой группы на кишечную секрецию с помощью агентов, возбуждающих центральную нервную систему. Анализ показал, что из веществ, действующих на центры — пикротоксин и кардиазол оказались наиболее эффективными в отношении снятия угнетающего эффекта вероналовой группы на секрецию изолированной кишечной петли. Эти опыты совершенно ясно указывали на центральный механизм торможения секреции.

Теперь возникал вопрос — по каким системам нервных проводников происходит передача центральных импульсов к местному секреторному аппарату кишки.

В нашем распоряжении были две собаки („Дружок“ и „Марс“), у которых была произведена операция экстирпации pl. solaris, узлов брюшной симпатической цепочки и денервация надпочечников. Опыты, произведенные на этих собаках, установили наличие угнетающего эффекта барбитуровых соединений на секрецию кишечного сока. В дальнейшем у одной из собак („Дружок“) были произведены односторонняя перерезка и резекция куска п. vagi ниже отхождения сердечно-легочных ветвей. После ваготомии секреция и ферментативная деятельность кишечного сока резко понизились, а к концу месяца восстановились до нормы. Когда у собаки секреция восстановилась, тогда были снова поставлены опыты с медиалом, и в этом случае получилось торможение каломельной секреции, как и у собак с интактной нервной системой. Нет достаточных оснований считать, что в этих опытах была достигнута полная денервация кишечной петли. Поставить же опыт на собаке после перерезки второго п. vagi на шее не удалось, потому что через две недели собака погибла при явлениях частой рвоты и функциональных нарушениях со стороны пищеварительных органов.

Эти наблюдения позволили однако высказать предположение, что помимо передачи центральных импульсов по вегетативным секреторным нервам, эти импульсы могут передаваться и гуморальным путем, например через эндокринный аппарат.

Если роль нервной системы в секреции кишечного сока неоспорима, то с другой стороны не следует забывать и фактов, которые указывают на гуморальный характер секреции, хотя разработанного представления о гуморальном механизме кишечной секреции в настоящее время еще нет. Между тем эндокринные железы, несомненно, оказывают влияние на секрецию пищеварительных желез. В этом отношении можно подчеркнуть особенно тонкую чувствительность секреторного аппарата кишки. Так например, уже относительная недостаточность паратиреоидных желез вызвала ясно выраженное торможение секреторной деятельности кишечных желез (Л. Г. Меркулов и Е. Н. Сперанская-Степанова), тогда как функция почек особенно не изменялась (В. Г. Баранов и Е. Н. Сперанская-Степанова).

Опыты Matsubara показали, что под влиянием инсулина и адреналина наступает торможение секреции кишечного сока и уменьшение содержания в нем ферментов, причем после двусторонней перерезки vagi инсулин не оказывал тормозного эффекта, в то время как адреналин сохранял свое действие. Мы также наблюдали под влиянием адреналина торможение секреторной реакции кишки на механическое и каломельное раздражение (сообщение 2).

Между нервными и гормональными влияниями существуют сложные и тесные взаимоотношения. Работы целого ряда исследователей (Aschner, Camus et Roussy, Leschke, Molitor и Pick, Gadowski) указывают на важную роль межучного мозга в регуляции водного обмена. Снотворные вероналовой группы, действуя на центры межучного мозга, угнетают диурез и кишечную секрецию. Изменение возбудимости центров, нам кажется, должно отразиться и на функции гипофиза, имеющего тесные анатомофизиологические связи с ядерными образованиями межучного мозга nucl. supraopticus и tuber cinereum (Grewing, Могильницкий, Пинес). Предпосылкой к такому предположению послужили данные о действии питуитрина на диурез и секрецию пищеварительных желез.

Ряд исследователей (Alpern, Eikeles, Дионесов и др.) наблюдали под влиянием питуитрина понижение желудочной секреции. Опыты В. Ишуниной показали торможение саливации и периодической секреции кишечного сока.

Получив угнетение кишечной секреции под влиянием снотворных на собаках, у которых была произведена денервация кишечника, мы сделали вывод, что кроме вполне вероятного механизма передачи импульсов из центральной нервной системы к секреторному аппарату кишки по нервным проводникам, существуют еще какие-то гуморальные механизмы, которые участвуют в этом феномене. Одно из таких предположений заключалось в том, не играет ли в этом процессе известную роль мозговой придаток, деятельные вещества которого, как это было уже известно из приведенных выше литературных данных, могут оказывать влияние на секреторную деятельность кишечных желез. Ввиду этого интересно было знать, как изменится под влиянием питуитрина реакция кишечных желез на механическое и каломельное раздражение.

Результаты наших опытов показали, что питуитрин (Parke & Davis) и питуикрин „Р“ (Московский препарат) оказывают тормозное влияние на секреторную реакцию кишки, возбужденную механическим раздражением и каломелем. Для иллюстрации приводим из этих опытов два таких примера. В контрольном опыте у „Каштанки“ с кишечной петлей, изолированной из ileum, собрано 3 часовых порции ки-

щечного сока (первая от механического раздражения дренажной трубкой, вторая и третья порции после вливания каломеля) — 2,0—4,3—3,7 см³, после инъекции 2 см³ питуитрина „Р“ за 30 мин. до вливания каломеля при тех же условиях выделялось сока: 1,8—2,3—2,6 см³. Другой пример: „Дружок“ с петлей из верхнего отдела jejuni (кроме того экстирпированы pl. solaris, узлы брюшной симпатической цепочки и денервированы надпочечники), в контрольном опыте дал следующие количества сока: на механическое раздражение — 3,0 см³ за час, на каломель — 7,3 см³ за первый час, 4,3 см³ за второй, после введения 1 см³ питуитрина (Р. & D.), выделялось сока: 3,0—3,4—2,4 см³. Остальные опыты представлены в табл. 1.

ТАБЛИЦА 1

№ опыта	Механич. раздражен.	После каломеля		Доза
	1 ч.	2 ч.	3 ч.	

1. „К а ш т а н к а“ Количество кишечного сока в см³ за час

Контрольные опыты

3	3,2	5,0	4,0
5	3,0	5,5	4,5
6	2,8	4,6	3,9

После питуитрина „Р“

4	2,3	3,2	3,5	1,5 см ³
7	2,0	3,6	1,7	2,0 см ³
9	1,8	2,3	2,6	Pituitrin P. & D. 1,0 см ³

2. „Д р у ж о к“ (экстирпированы pl. solaris, узлы брюшной симпатической цепочки и денервированы надпочечники).

Контрольные опыты

2	3,0	7,0	4,6
4	3,6	9,5	3,7

После pituitrin'a (P & D.)

3	2,3	3,4	2,5	1,0 см ³
5	2,8	4,3	3,3	1,0 см ³

Анализ ферментативных свойств сока показал, что питуитрин уменьшает содержание ферментов (амилазу, эрепсин, липазу) в кишечном соке, как это можно видеть из данных табл. 2.

Амилаза определялась титрованием глюкозы по методу Пэви (50 см³ 1% крахмала + 1 см³ кишечного сока в продолжение 2 час. при 38° С); эрепсин — посредством формолового титрования по Sørensen (10 см³ 5% щелочного пептона + 1 см³ кишечного сока в продолжение 24 час.); липаза — путем расщепления триацетина (5 см³ 1% триацетина + 1 см³ кишечного сока в продолжение 2 час. при 38° С и последующего титрования $\frac{1}{40}$ п NaOH при фенолфталеине). Показатель амилитического действия выражен в мг глюкозы, показатель действия эрепсина и липазы — количеством титра за вычетом контроля).

Тормозное действие питуитрина обнаруживается и после значительной денервации кишечной петли (опыты на собаке „Дружок“, табл. 1).

Как известно, гормоны могут оказывать влияние на денервированные органы. Так, например, рефлекторная анурия может наступить тогда, когда сама почка совершенно лишена непосредственных нервных связей (Лейбсон, Гипецкий).

ТАБЛИЦА 2

Раздражение	Часы	Колич. кишечн. сока в см ³	Амилаза (мг глюкозы)		Эрепсин (кол. титра 1/40 п NaOH)		Липаза	
			Ферм. д. 1 см ³	Общее колич. ферм.	Ферм. д. 1 см ³	Общее колич. ферм.	(кол. титра 1/40 п NaOH)	
Контрольный опыт								
Механическое HgCl	{	1	3,0	22,3	66,9	8,4	25,2	1,3
		2	7,3	17,8	129,9	8,0	58,4	0,7
		3	3,4	16,7	56,7	5,7	19,3	0,5
Питуитрин (Parke & Davis 1,5 см ³)								
Механическое HgCl	{	1	2,0	23,7	47,4	6,0	12,0	0,9
		2	3,4	16,8	57,1	5,8	19,7	0,6
		3	2,6	15,8	39,7	3,7	9,6	

Она может, однако, наступить и после удаления гипофиза, как это показали опыты Михельсон из лаборатории Л. А. Орбели и Е. Н. Сперанской-Степановой (неопубликованные опыты). В этом факте можно видеть подтверждение данных Trepdelenburg и Sato, установивших, что у собаки после удаления нижнего мозгового придатка в сером бугре образуется антидиуретическое вещество. Следовательно при выпадении функции нижнего мозгового придатка образование гормона происходит в межоточной части мозга.

Опыты с питуитрином мы предприняли в связи с изучением угнетающего действия снотворных на кишечную секрецию.

На роль эндокринных желез в физиологии сна указывал целый ряд исследователей (Salmon, Mingazzini, Быховский). Недавно Н. Zondek и А. Bier вновь обратили внимание на связь между сном и гипофизом. Здесь уместно также вспомнить и наблюдения Упо, который нашел у крыс после того, как они дрались в течение нескольких часов, уменьшение содержания в задней доле мозгового придатка вещества, действующего на кишечник.

На основании этих литературных данных и собственных исследований о действии снотворных и питуитрина на кишечную секрецию мы пришли к предположению, что если реактивность и эффективность работы кишечных желез во многом зависят от функционального состояния центральной нервной системы, то центральные импульсы к местному секреторному аппарату могут передаваться не только непосредственно по секреторным нервам, но и гуморально — через междуточно-гипофизарную систему путем изменения химизма крови.

Выводы

1. Питуитрин (P. & D) и питуикрин „Р“ оказывают тормозное влияние на секрецию кишечного сока у собак с изолированной по Thiry Vella кишечной петлей.

2. Питуитрин (P. & D.) оказывает тормозной эффект на кишечную секрецию и после экстирпации pl. solaris, узлов брюшной симпатической цепочки и денервации надпочечников.

3. Питуитрин понижает секрецию кишечных ферментов — эрепсина, амилазы и липазы — как на собаках с интактной нервной системой, так и после значительной денервации (экстирпации солнечного сплетения, узлов брюшной симпатической цепочки и резекции спланхнических нервов).

4. Можно предполагать участие гипофиза в торможении кишечной секреции снотворными вероналовой группы, так как мединал

вызывал угнетение секреции и после значительного разрушения иннервационного механизма (экстирпации pl. solaris, брюшных симпатических узлов, резекции nn. splanchnicosum, односторонней перерезки и резекции п. vagi).

Поступило в редакцию
7 сентября 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

Alpern. Ztschr. f. d. g. exp. Med. 1923, 24. — Aschner. Pflügers Arch. f. d. g. Physiol., 1912. Bd. 146, 1. — Physiologie der Hypophyse. Handbuch der inner. Sekretion 1929, Bd. II, 2. — Баранов и Сперанская-Степанова. Физиол. журн. 1935, т. XVIII, № 1, Camus et Roussy. Cpt. rend. des seances de la Soc. de biol. 1913, v. 75, 483; 1914 v. 76, 877. — Дионесов. Русск. физиол. журн. 1931, т. XIV. Труды IV, Всесоюзн. съезда физиологов, 1930. — Eikeles. Ztschr. f. d. g. exp. Med. 1926, 51. — Grewing. Kl. Woch., 1928, № 16, S. 734. Ztschr. d. g. Neur. u. Psych. 1926, Bd. 104. — Гинецинский и Лейбсон. Русск. физиол. журн. 1929, т. XII, в. 2. — Ишунина. Труды Укр. Псих. ин-та, 1927, в. IV. — Криницкий. Гипофиз, 1934. — Leschke. Ztschr. f. klin. Med. 1919, Bd. 87, S. 201—209. Лейбсон. Русск. физиол. журн. 1927, т. X, в. 3—4, стр. 179; 1926, т. IX, в. 2. — Molitor u. E. Pick. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., 1925, Bd. 107, S. 180—191. — Mingazzini. Ztschr. f. d. g. Neurol. u. Psych. 1921, Bd. 63, S. 199. — Matsubara, Masaka. Berichte über d. g. Phys. u. Pharm., 1932. Bd. 63, S. 637. — Могиляницкий. Медико-биол. журн. 1927, IV. — Михельсон. Тезисы XV Международного конгресса физиологов, 1935. — Меркулов. Бюлл. ВИЭМ. 1934, в. 8—9. — Орбели. Лекции по физиологии нервной системы, 1934. — Pines Z. f. d. g. Neur. u. Psych., 1925; Bd. 104, S. 123, 1926, Bd. 104. — Salmon. Riv. Pat. Nerv. 1930, 25, 72—80. — Sato. Arch. f. exp. Path. 1927, 131, 45. — Trendelenburg. Ergebnisse d. Physiologie. 1926; Bd. 25. Klin. Woch. 1928, № 36; Гормоны, 1932, т. I. — Zondek H. u. A. Bier. Klin. Woch. 1932, № 18, S. 759, Советская невропатология, психиатрия и психогигиена. 1932, в. 8. — Шифф. Межоточно-гипофизарная система и вегетативные расстройства, 1927.

NARCOTICA UND SEKRETORISCHE DARMFUNKTION

III. Mitteilung.—Wirkung des Pituitrins auf die Darmsekretion

Von L. G. Merkulow

Abteilung für experimentelle Pharmakologie des Institutes für experimentelle Medizin der UdSSR, Leningrad (Forstand—Prof. W. W. Ssawitsch)

Auf Grund der Untersuchung der Wirkung der Narcotica der Veronalgruppe auf die Darmsekretion bei Hunden mit nach Thiry-Vella isolierter Darmschlinge, bei denen eine bedeutende Denervation (Exstirpation des pl. solaris, der Ganglien der sympathischen Kette, Denervation der Nebennieren, sowie einseitige Durchtrennung und Resektion des Vagus unterhalb des Abgangs der Herz-Lungenäste) ausgeführt wurde, kommt der Verfasser zu der Vermutung, das nicht nur das Nervensystem, sondern auch die humoralen Faktoren sich am Mechanismus der Hemmung der Darmsekretion beteiligen; speziell übten Hypophysis, Pituitrin (D) und Pituitrin „P“ eine hemmende Wirkung auf die durch Kalomel und mechanische Reizung erregte Sekretion des Darmsaftes aus und setzten den Gehalt an Fermenten (Erepsin, Amylase, Lipase) herab.

О ВЛИЯНИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ ИННЕРВАЦИИ И ВЕГЕТАТИВНЫХ ЯДОВ НА КИШЕЧНУЮ СЕКРЕЦИЮ

Л. Г. Меркулов

Отд. эксперим. фармакологии Ленинградского филиала ВИЭМ (зав. — проф. В. В. Савич)

В конце прошлого столетия блестящие работы И. П. Павлова и его школы внесли в физиологию пищеварения неоспоримые доказательства секреторного влияния вегетативных нервов на желудочные и поджелудочную железы (Павлов, Павлов и Шумова-Симановская, Кудревецкий, Попельский, Ушаков и др.).

Влияние же вегетативных нервов на секрецию кишечного сока многими исследователями долгое время совершенно отвергалось. Это тем более странно, что Могоаи еще в 1868 г установил факт так называемой „паралитической секреции“ после перерезки нервов, идущих к изолированной петле кишки.

В виду этого в 1917 г В. В. Савич и Н. А. Сошественский предприняли систематическое исследование влияния nn. vagorum на секрецию кишечника. Они показали в острых опытах, что ритмическое раздражение индукционным током п. vagi у кошки возбуждает секрецию кишечного сока и увеличивает содержание в нем ферментов. На основании этих опытов авторы нашли возможным считать п. vagus секреторным нервом для желез тонких кишок.

Дальнейшие исследования В. В. Савича привели его к выводам, что по блуждающим нервам проходят импульсы как возбуждающие секрецию кишечного сока, так и тормозящие ее. В опытах Савича раздражение п. vagi способно было вызвать задержку и даже полную остановку секреции от пилокарпина. Также было отмечено уменьшение секреции, вызванной предшествовавшим раздражением нерва. К признанию тормозных нервных импульсов В. В. Савича побуждали также наблюдения над влиянием пищи на секрецию изолированной кишечной петли. Еда *par distance* вызывала явления угнетения кишечника, а после разрушения иннервационного механизма (удаление pl. solaris, g. mesenterius sup., резекция nn. splanchnicorum) вызывала усиление секреции (Савич, Савич и Бресткин).

Недавние исследования американских авторов (Nasset, Pierce, Murein, 1934) подтвердили наблюдения В. Савича. Эти исследователи наблюдали после перерезки мезентериальных сплетений увеличение секреции кишечного сока и повышение содержания ферментов в нем.

Лаборатория Bickel дала много новых данных по изучению моторики кишок. Изучая с помощью рентгеновских снимков выпадение функции после разрушения той или иной части иннервационного прибора лаборатория Bickel установила, что выключение nn. vagorum вызывает падение тонуса и угнетение перистальтики, а удаление п. splanchnici вызывает усиление тонуса и перистальтики. Явления выпадения с течением времени выравнивались, и потом все возвращалось к норме.

Mitsuda из той же лаборатории на основании изучения механизма иннервации желез кишечника приходит к выводам, что экстрамуральные волокна парасимпатической системы действуют на железы кишечника возбуждающим образом, а волокна симпатической системы действуют на железы преимущественно угнетающе и отчасти секреторно при посредстве действующих усиливающим образом интрамуральных ганглиев.

Здесь уместно упомянуть о гистологических исследованиях Лаврентьева, показавших, что перерезка блуждающих нервов ведет к дегенерации перицеллюлярных аппаратов клеток 1-го типа, с которым связаны клетки 2-го типа, осуществляющие местный автономный рефлекс.

Изучая угнетающее действие наркотиков на кишечную секрецию, я перешел с целью анализа к методу экстирпации симпатических узлов и резекции нервных стволов. При этом получились данные, которые приобретают самостоятельное значение и интерес. Это и послужило поводом для опубликования данной работы.

Экспериментальная часть

1. Кишечная секреция после выключения *pl. solaris*, узлов брюшной симпатической цепочки и резекции *nn. splanchnicorum*

Опыты поставлены на собаке «Марс» с кишечной петлей, изолированной из среднего отдела *jejuni* по Thiry-Vella. До экстирпации ганглиев и резекции *nn. splanchnicorum* у собаки была изучена нормальная секреция кишечного сока в ответ на механическое и каломельное раздражения. Каломель (0,3 г), тщательно взболтанный в 20 см^3 подогретого физиологического раствора, вводился на 5 мин. в полость кишечной петли, затем кишка промывалась чистым физиологическим раствором, и вновь вводился дренаж, посредством которого отделяющийся кишечный сок собирался через каждые 30 мин. в градуированный цилиндр. В часовых порциях кишечного сока, полученного от механического раздражения, определялись концентрации ферментов — амилазы и эрепсина. Амилаза определялась титрованием глюкозы по методу Ravy (20 см^3 1% крахмала + 1 см^3 кислотного сока в продолжение 2 час. при 38°C), эрепсин — посредством формолового титрования по Sørensen (5 см^3 5% щелочного пептона + 1 см^3 кишечного сока в течение 24 час. при температуре 38°C). Для устранения периодической секреции собаки перед опытом получали еду, состоявшую из полулитра молока и 100 г белой булки.

Результаты опытов представлены табл. 1, из которой можно видеть, что каломель увеличивает секрецию кишечного сока в 1,5—2 раза сравнительно с секрецией от механического раздражения. После выключения солнечного сплетения, узлов брюшной симпатической цепочки и *nn. splanchnicorum*, секреция сока на те же раздражители ясно увеличилась (табл. 1). Если до операции на механическое раздражение отделялось сока не выше 1,0 см^3 за час, а секреция на каломель не превышала 3 см^3 , то после выключения нервов секреция на механическое раздражение увеличилась до 1,5 см^3 , а после каломеля — 4,5—5,0 см^3 . Наряду с увеличением секреции сока повысилась концентрация ферментов (эрепсин, амилаза).

ТАБЛИЦА 1

Колич. кишечного сока в см ³				По Sørensen (кол. титра 1/40 п NaOH)	По Pavy (мг ⁰ /о глюкозы)
№ опыта	Механич. раздраж.	Calom			
		часы			
		I	II		
Контрольные опыты					
3	0,7	1,5	1,0	4,4	26,5
5	1,0	2,8	2,0	—	23,4
8	0,8	2,0	1,7	3,6	—
После экстирпации plex. solaris, узлов брюшной симпатической цепочки и резекции nn. splanchnicorum (2/I 1935)					
11	1,4	3,7	2,0	5,2	—
14	1,5	4,5	3,5	—	54,3
17	1,3	4,0	2,8	6,1	—
20	1,7	5,0	3,7	—	62,5

Эти данные находятся в совершенном согласии с опытами Савича и американских исследователей, установившими усиление секреции и ферментов во время пищеварения при условии выключения нервных сплетений.

2. Кишечная секреция после односторонней перерезки и резекции *nn. vagorum* у собак с экстирпированными *plex. solaris*, узлами брюшной симпатической цепочки и денервированными надпочечниками.

Через 3 1/2 месяца (17/IV 1935) после первой операции у этой собаки („Марс“) была произведена перерезка правого блуждающего нерва ниже отхождения сердечно-легочных ветвей с иссечением куса ствола

около 1,5 см. Кроме того на другой собаке („Дружок“) была сделана такая же ваготомия (5/V 1935) через полтора года после экстирпации симпатической цепочки, солнечного сплетения и денервации надпочечников (9/XII 1933), произведенной до наложения кишечной петли по Thiry-Vella, изолированной из верхнего отдела jejuni (1/II 1934).

ТАБЛИЦА 2

„Марс“

№ опыта	Дни	Колич. киш. сока в см ³		Эрепсин по Sørensen (кол. титра 1/40 п NaOH)	Амилаза по Pavy (мг %/о глюкозы)	Вес г
		Механич. раздраж.	Calomet			
			часы			
			I			

А. Секрция кишечного сока до ваготомии

23	4/IV 1935 ..	1,3	5,0	3,0		65,2	
26	10/IV	2,2	4,0	3,0	6,5	67,5	
28	14/IV	1,5	4,5	3,7			17 600

В. Секрция кишечного сока после ваготомии (17/IV 1935)

29	На 3-й день (21/IV) .	1,2	1,6	1,8			17 300
31	На 5-й день (23/IV) .	0,9	2,0	1,7	4,6	—	17 000
35	На 10-й день (27/IV) .	0,5	1,0	0,9	—	43,1	
38	На 15-й день (3/V) ..	0,8	1,8	1,0	5,1	—	
41	На 20-й день (7/V) ..	1,2	2,5	2,0		52,0	17 500
43	На 25-й день (12/V) .	1,2	2,1	1,8			17 000
45	На 30-й день (17/V) .	2,0	4,0	2,2	7,4	75,7	17 950
47	На 35-й день (22/V) .	1,6	7,5	2,2			
49	На 40-й день	1,5	4,0	3,5			

ТАБЛИЦА 3

„Дружок“

Опыт	Дни	Колич. киш. сока в см ³ за час				Киназа (время переварив. фибрина в мин.)	Эрепсин по Sörgen- sen (кол. титр. 1/40 п NaOH)	Амилаза по Pavy (мг 0/0 глюкозы)	Вес г
		Меха- нич. раз- драж.	Calomet						
			часы						
			I	II					

А. Секрция кишечного сока до ваготомии

1	23/IV 1935 ..	3,5	7,8	4,5	23	14,1	86,2	16 700
3	26/IV	3,8	9,0	5,0	25	—	83,3	
4	28/IV ..	3,3	7,0	3,0	22	12,8	—	
5	29/IV	3,9	9,5	5,5	21	—	78,7	
6	3/V	3,6	8,7	4,6	—	13,5	80,9	

В. Секрция кишечного сока после ваготомии (5/V 1935)

7	На 3-й д. (8/V 1935) .	3,0	7,0	4,4	23	12,3	77,8	16 200
9	На 5-й д. (10/V) . . .	2,2	4,7	2,5	32	9,6	—	
10	На 8-й д. (12/V) . . .	2,5	4,5	3,5	40	—	59,5	
12	На 11-й д. (16/V) . .	2,7	4,0	4,5	43	9,3	—	16 500
14	На 15-й д. (20/V) . .	2,0	5,3	3,0	35	—	62,5	16 400
15	На 18-й д. (23/V) . .	2,3	5,8	4,3	—	11,7	70,0	
17	На 21-й д. (26/V) . .	3,0	9,5	4,0	—	17,3	78,1	16 000
19	На 26-й д. (31/V) . .	2,5	7,0	3,0	27	18,5	92,5	
	Через 2 м (5/VII) . .	3,5	10,5	6,7				

Результаты опытов представлены на табл. 2, где по дням отмечены изменения секреции сока и содержание ферментов в нем. У собаки „Дружок“ кроме эрепсина и амилазы определялась энтерокиназа по времени переваривания 0,2 фибрина в смеси 2 см³ зимогенного панкреатического сока с 0,5 см³ кишечного сока при температуре 38° С.

Из этих опытов следует, что у собак, у которых до ваготомии были удалены узлы брюшной симпатической цепочки, солнечное сплетение и денервированы надпочечники, после ваготомии развивается более или менее резкое нарушение секреторной деятельности кишечных желез. Количество секрета, выделявшегося в ответ как на механическое раздражение, так и на каломель, понижалось, концентрация ферментов (энтерокиназы, эрепсина и амилазы) падала. С течением времени, через две-три недели секреция постепенно начинает нарастать, и к концу месяца секреция сока и ферментов восстанавливается и даже становится больше, чем до ваготомии. Интервал времени между обеими операциями — экстирпацией симпатических сплетений и ваготомией — имеет повидимому определенное значение: у собаки („Марс“), у которой ваготомия была произведена через 3½ месяца после экстирпации узлов, изменения в секреции были более резкими, чем у „Дружка“, на котором ваготомия была осуществлена через полтора года после первой денервации. Сама по себе односторонняя ваготомия не вызывала ни в поведении, ни в состоянии животных сколько-нибудь заметных изменений: собаки сохраняли прежнюю живую реакцию по отношению к окружающей обстановке, хорошо ели и не убывали в весе.

3. Кишечная секреция после двусторонней перерезки пп. *vagorum*

Когда секреция кишечного сока у собак установилась на более или менее постоянном уровне, тогда мы решили произвести выключение второго п. *vagi* на шее.

Через 2½ месяца после правосторонней ваготомии у собаки „Дружок“ был перерезан на шее левый п. *vagus* под п. *recipiens* (20/VII 1935).

Тотчас после операции изменяется ритмика дыхания: глубокий сильный вдох и короткий выдох с продолжительной паузой. Число дыханий в минуту 5—6 вместо 12—14 до перерезки п. *vagi*.

На следующий день, 21/VII: дыхание 7—8 в мин.; паралич левого третьего века, энофтальмус, сужение зрачка; затруднения при глотании пищи; после дачи воды рвота; общее состояние хорошее. Вес 16 100 г (падение на 550 г).

3-й день, 23/VII: ест жадно, но скоро наступает рвота. Собака снова съедает пищу, выброшенную рвотой, и так несколько раз. Поставлен в станок на опыт. Секреция кишечного сока особенных изменений в сравнении с нормой не представляла.

5-й день, 25/VII: вес падает — 15 450 г. Рвота стала чаще. Приведен из собачника и поставлен в станок. После подъема по лестнице на 2-й этаж появилась одышка. За два часа 4 рвотных акта, в рвотных массах непереваренный мясной фарш, большое количество слизи. После воды — опять рвота. Введено под кожу пол-литра R.-L. раствора + 10% глюкозы. Через полчаса после введения — рвота. Введено 200 см³ воды *per rectum*. Воду не удержал — дефекация.

В следующие дни отмечаются прогрессивное падение веса в общем не очень резкое, рвота после еды и спонтанного характера слюнотечение. Ежедневно вводится под кожу рингеровский раствор с глю-

козой с расчетом достаточной дачи организму воды и солей. Пищу (кашу, мясной фарш) иногда удерживает $1\frac{1}{2}$ —2 часа, но затем выбрасывает рвотой.

Через 15 дней собака погибла, потеряв седьмую часть общего веса. Накануне был введен рингеровский раствор с адреналином ($1 \text{ см}^3 1:1000$).

На секции обнаружено: легкие нормальные; сердце — левый желудочек в состоянии систолического сокращения; печень нормальная; желудок пуст, в препилорической и в нижней части fundi незначительные эрозии; тонкие кишки бледны, сухи и пусты, спастически сокращены. На слизистой¹ небольшие эрозии. Сальник содержит большое количество жира. Панкреатическая железа уменьшена в размере (вес 18,2 г).

Вскрытие показало: макроскопически — полное иссечение брюшных ганглиозных образований (plex. solaris и брюшная симпатическая цепочка); на концах блуждающих нервов были обнаружены нервные культи без приращения или отхождения нервных волокон.

Изменения со стороны кишечной секреции за этот период времени представлены в данных табл. 4.

ТАБЛИЦА 4

Опыт	Дни	Колич. киш. сока в см ³ за час			Эрепсин по Sørensen (кол. титра 1/10 п NaOH)	Амилаза по Раву (мг % ₀ глюкозы)	Вес г
		Механич. раздраж.	Calomet				
			часы				
			I	II			
1	На 3-й день (23/VII 1935)	3,5	7,0	4,3	11,3	70,2	16 000
2	На 5-й день (25/VII)	2,5	5,7	3,0	7,7	45,4	15 450
3	На 10-й день (1/VIII)	1,0	2,1	1,5	—	32,9	14 800
4	На 12-й день (2/VIII)	0,7	1,0	0,5	—	—	14 100

Из этих данных можно заключить, что секреторная работа кишечных желез после двусторонней ваготомии резко понижается, что отчасти зависит от нарушения питания животного.

Выживаемость собак после обоюдосторонней перерезки блуждающих нервов на шее впервые была доказана в лаборатории И. П. Павлова. Изучение физиологических особенностей ваготомированных животных нашло отражение в работах его учеников (Чешков, Юргенс, Качковский, Лобасов).

Причину невыживаемости ваготомированных собак И. П. Павлов видел в двух фактах: 1) бронхопневмонии и 2) расстройстве пищеварительной функции со всеми ее последствиями. Первое он устранял эзофаготомией, а второе — кормлением только через желудочную фистулу и тщательным уходом за желудочно-кишечным каналом. Интересно отметить, что при кормлении через фистулу рвоты не бывает. Наш случай лишний раз доказывает справедливость и необходимость этих условий. „Дружок“ без желудочной фистулы и эзофаготомии погиб на 15-й день после перерезки второго п. vagi.

4. Влияние вегетативных ядов на секрецию кишечного сока

Изучая влияние центральных ядов (снотворных и судорожных веществ) на секрецию кишечного сока мы установили, что одни из

¹ В области перехода colon в rectum.

ТАБЛИЦА 5

Опыт	Колич. киш. сока в см ³ за 1/3 ч. I порция	Процент плотн. веществ	Амилаза по Рауу (мг глюкозы)	Эрепсия по Sørensen (коэф. титр. 1/40 п NaOH)	Колич. киш. сока. II порция
„Сатурн“. Кишечная петля из верхней части jejunі	Контрольный опыт				
	4,5	1,42	72,7	10,5	6,0
	После орошения ареколином (1 : 10 000 — 10 см ³)				
	18,0	2,31	104,1	11,7	6,5
„Дружок“ Экстирпированы pl. solaris, узлы брюшной симпат. почки, денервированы надпочечники и перерезан п. vagus dex. Петля из верхн. части jejunі	Контрольный опыт				
	1,7	1,83	65,8	—	1,5
	После ареколина (1 : 10 000 — 10 см ³)				
	4,5	2,8	119,2	—	1,5
„Каштанка“ Петля из ileum	Контрольный опыт				
	0,8	—	24,2	—	0,7
	После ареколина (1 : 10 000 — 10 см ³)				
	2,3	—	41,6	—	1,0
„Рита“ Петля из верх. части jejunі	Действие ареколина после местной атропинизации кишечной петли (atrop. sulf. 0,005 г, через 10 мин.; Arecol-HCl 0,005 г)				
	0,3	—	—	—	0,4
	Контрольный опыт				
	1,5	2,4	47,1	14,0	2,0
„Ванда“ Петля из верх. части jejunі	После орошения ацетилхолином (2,5 : 10 100 — 10 см ³)				
		3,9	72,7	18,2	2,0
	Контрольный опыт				
	2,0	—	—	7,2	2,7
„Дружок“	После холина (5 : 10 000 — 10 см ³)				
	4,6	—	—	9,8	3,0
	Контрольный опыт				
	3,2	—	48,0	—	3,0
„Дружок“	После пилокарпина (5 : 10 000 — 10 см ³)				
	5,7	—	64,1	—	4,5

них (стрихнин, кокаин) тормозили кишечную секрецию вследствие повышения тонуса симпатической системы, а другие (снотворные барбитуровой группы) — вследствие понижения возбудимости вегетативных центров. Это побудило меня исследовать влияние на кишечную секрецию ядов, действующих на периферические окончания парасимпатической нервной системы. Эти данные, как и предыдущие, я и присоединил сюда для характеристики роли вегетативной иннервации в секреции кишечного сока.

Из ряда ваготропных ядов я исследовал влияние ареколина, холина и ацетилхолина на секрецию кишечного сока при локальном воздействии на слизистую оболочку изолированной по Thiry-Vella кишечной петли. Вещества эти вводились в концентрации 1:10 000 — 10 см³ в физиологическом растворе в полость кишечной петли, через 5 минут кишка промывалась чистым физиологическим раствором и вновь вводился дренаж, посредством которого собирался отделяющийся кишечный сок.

Результаты этих опытов представлены в табл. 5 (сокоотделение на механическое раздражение выражено в см³ за полчаса, цифры процента плотного остатка и ферментов относятся к первой получасовой порции).

Из этих опытов совершенно ясно следует, что парасимпатикотропные яды (ареколин, ацетилхолин, пилокарпин) стимулируют секрецию сока и ферментов. Характерной чертой вызываемой ацетилхолином и ареколином секреции является увеличение плотного остатка, так называемой „замазки“, легко обнаруживаемой макроскопически, и кратковременность секреторного эффекта — через полчаса секреция обрывается. Увеличение плотного остатка и концентрации ферментов указывает на повышение содержания органических веществ в кишечном соке. В отличие от ацетилхолина и ареколина пилокарпин вызывает отделение кишечного сока, менее богатого плотным остатком. Еще резче отличается секреция на каломель. Каломель главным образом повышает водовыделительную функцию кишки: сок жидкий и беден плотным остатком. Наконец, важно отметить, что атропин уничтожает эффект ареколина и ацетилхолина и понижает секрецию на каломель.

Обсуждение результатов опытов

Для изучения влияния иннервации на секреторную функцию обычно применяют метод раздражения и метод выключения той или иной части иннервационного прибора. Выключение известных частей иннервационного механизма (pl. solaris, мезентериальных сплетений, брюшных симпатических узлов, резекция nn. splanchnicorum) ведет к повышению секреции кишечного сока. В этом факте видят доказательство влияния гуморального фактора на секреторную деятельность кишечных желез и торможения со стороны нервной системы (В. В. Савич). С другой стороны, раздражение nn. vagum индукционным током возбуждает секрецию кишечного сока (Савич и Сохтественский). Перерезка блуждающих нервов в опытах Глинского с психическим раздражением не отражалась на секреции кишечного сока. В противоположность данным Глинского, пользовавшегося для этого не совсем удобной и точной методикой, наши опыты показали, что уже односторонняя перерезка n. vagi после предшествовавшей экстирпации солнечного сплетения и узлов брюшной симпатической цепочки значительно изменяла секреторную работу кишечных желез в сторону понижения секреции сока и ферментов.

Нарушение секреторной деятельности кишечных желез после односторонней ваготомии можно рассматривать или как результат раздражения центрального или периферического конца перерезанного нерва, или как следствие выпадения функции *p. vagi*. В пользу рефлекторного торможения секреции от раздражения чувствующих волокон центрального конца *p. vagi* говорили опыты Нечаева и Афанасьева. Нечаев при раздражении центральных концов *nn. vagorum* и других чувствительных нервов наблюдал резкое уменьшение отделения желудочного сока, а Афанасьев — уменьшение в отделении желчи. В этих опытах нельзя исключить также влияния рефлекторного возбуждения секреции адреналина от раздражения чувствующих волокон (Elliot, Cannon). То обстоятельство, что в наших опытах секреторная функция кишки изменялась и после перерезки второго *p. vagi* при условии экстирпации солнечного сплетения и узлов брюшной симпатической цепочки, повидимому, исключает возможность передачи раздражения путем рефлекса. Не отрицая совершенно роли гуморального механизма и рефлекторного торможения секреции от раздражения центрального конца *p. vagi*, можно выдвинуть значение другого механизма — раздражение периферического ствола *p. vagi* во время процесса перерождения. В пользу этого, как будто, говорит тот факт, что спустя две-три недели после односторонней ваготомии, т. е. тогда, когда можно предполагать завершение дегенеративного процесса, секреторная функция восстанавливается. Но этот же факт может указывать и на восстановление секреции за счет усиления действия другого *p. vagi* или за счет интрамуральной иннервации. Наш материал не дает прямых доказательств для утверждения роли того или другого механизма. Может быть восстановление функции связано с регенерацией нервных волокон? Данные вскрытия категорически говорят против этого допущения. Здесь можно также сослаться на данные Рабиновой из лаборатории Л. А. Орбели, которая совместно с Краснухой гистологически обследовала блуждающие нервы и продолговатый мозг собаки, погибшей через год после двусторонней перерезки *nn. vagorum*, и не нашла при этом новообразования нервных волокон, обнаружив атрофические изменения в ядрах *p. vagi*. Точно так же Tuckett не нашел регенерации эзофагиальных ветвей у кролика через 8 мес. после перерезки их. В противоположность Barloge, Langley не получил никакого эффекта при раздражении периферического конца через год после перерезки и сшивания *p. vagi*, хотя в нем и были места регенерировавших волокон.

Можно думать, что изменения кишечной секреции после перерезки *nn. vagorum* связаны с нарушением нервной трофики, понимая под ней одну из форм регуляции физико-химических процессов в тканях.

В этой работе мы привели еще ряд фармакологических фактов, которые наряду с другими моими исследованиями проливают свет на роль вегетативной нервной системы в механизме секреторной деятельности кишечных желез.

Парасимпатикотропные яды — ацетилхолин, ареколин, пилокарпин — при локальном приложении возбуждают секрецию кишечного сока и ферментов. Эти факты находятся в полном согласии с опытами Савича и Соשתвенского, в которых раздражение *p. vagi* индукционным током повышало секрецию кишечного сока и концентрацию ферментов. Атропин устраняет секреторный эффект ареколина и ацетилхолина и вызывает задержку секреции кишечного сока и понижение количества ферментов в нем.

С другой стороны, адреналин и некоторые вещества, которым присущи симпатические реакции, как например стрихнин и кокаин, — понижают секреторную функцию кишки.

Наконец, центральные яды — снотворные вероналовой группы (мединал, люминал) — вызывают резкое торможение кишечной секреции, особенно вызванной каломелем, стимулирующим главным образом водовыделительную функцию кишечных желез. Наркотики же этой группы, действуя преимущественно на центры межуточного мозга, резко изменяют водный обмен организма. Угнетающее влияние вероналовой группы на секрецию кишечного сока можно снять пикротоксином — центральным парасимпатическим ядом. Это доказывает, что в основе торможения секреции наркотиками лежит центральный механизм.

Таким образом физиологический опыт (раздражение вегетативных нервов и их выключение) и действие фармакологических агентов несомненно доказывает важную физиологическую роль вегетативной нервной системы в механизме секреции кишечного сока.

Выводы

1. После экстирпации *plex. solaris*, узлов брюшной симпатической цепочки и резекции *nn. splanchnici*м кишечная секреция у собак с изолированной по *Thiry-Vella* кишечной петлей, вызванная орошением каломельной взвесью и механическим раздражением, увеличивается, и повышается концентрация ферментов в кишечном соке (эрепсина и амилазы).

2. После односторонней перерезки и резекции *n. vagi* ниже отхождения сердечно-легочных ветвей у собак, у которых были предварительно экстирпированы узлы брюшной симпатической цепочки, *plex. solaris* и *nn. splanchnici*, получается понижение кишечной секреции и ферментативной деятельности кишки. Через две-три недели после односторонней ваготомии секреторная функция кишки восстанавливается.

3. Парасимпатикотропные яды — ареколин, ацетилхолин, пилокарпин — при локальном воздействии на слизистую оболочку изолированной кишечной петли — возбуждают секрецию кишечного сока и повышают содержание плотного остатка и концентрацию ферментов (эрепсина, амилазы). Атропин устраняет секреторный эффект ареколина, ацетилхолина и понижает каломельную секрецию. Секреция от ареколина и ацетилхолина отличается от секреции на каломель и пилокарпина: в первом случае выделяется сок густой и содержит значительное количество „замазки“, во втором — жидкий и беден „замазкой“.

4. Физиологические и фармакологические факты, приведенные в этой работе, указывают на важную физиологическую роль вегетативной нервной системы в регуляции секреторной деятельности кишечных желез.

Поступило в редакцию
7 сентября 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

Бабкин. Внешняя секреция пищеварительных желез. 1927. — *Bickel. Ergebnisse der Physiol.* 1925. Bd. 24. — Сборник, посвящ. 75-летию. И. П. Павлова, 1925. — Глинский. К физиологии кишек. Дисс. 1891. — 4. Heffter. *Handbuch d. exp. Pharmacologie*, 1923. — Müller, *Die Lebensnerven*, 1924. — Mitsuda. *Zeitschr. f. d. g. Med.* 1924, Bd. 39, S. 330. — Nasset, Pierce, Martin. *The Am. Journ. of Physiol.* 1935,

V. III, 145. — Нечаев. Раздражение чувствительных нервов. Дисс., 1882. — Павлов. Лекции о работе главных пищеварительных желез, 1924. — Рабинкова. Физ. журн., 1926, т. IX, в. 2. — Савич. Отделение кишечного сока. Дисс., 1904. — Савич и Сошественский, Арх. биол. наук, т. XX, в. 5. — Савич. Русск. физ. журн., 1921, т. III; Русск. физ. журн., 1919, т. II, вв. 1, 2, 3. — Савич. Физиол. журн., 1934, т. XVII, № 3. — Савич и Говоров. Физиол. журн. XVII, 1934, в. 6. — Чешков. Дисс., 1902.

ÜBER DIE WIRKUNG DER VEGETATIVEN INNERVATION UND VEGETATIVER GIFTE AUF DIE SEKRETION VON DARMSAFT

Von *L. G. Merkulow*

Abteilung für experimentelle Pharmakologie des Instituts für experimentelle Medizin der UdSSR, Leningrad (Vorstand — Prof. W. W. Ssa witsch)

Bei Hunden mit nach Thiry-Vella isolierter Darmschlinge vergrößert sich die durch mechanische Reizung oder Irrigation mit Kalomelsuspension hervorgerufene Saftsekretion nach Exstirpation des pl. solaris, der Ganglien der sympathischen Kette und nach Resektion der n. splanchnici, wobei auch die Konzentration der Fermente (Enterokinase, Erepsin und Amylase) zunimmt. Wenn man bei derartigen Hunden noch eine einseitige Unterbindung des Vagus unterhalb des Abganges der Herz-Lungenäste vornimmt, so wird die Sekretion des Darmsaftes und die fermentative Tätigkeit des Darmes herabgesetzt; nach zwei bis drei Wochen wird die Sekretion wieder hergestellt und sogar ein wenig erhöht. Die Durchtrennung des zweiten Vagus am Halse, die nach der Wiederherstellung der sekretorischen Funktion des Darmes ausgeführt wurde, ruft eine neue, scharfe Herabsetzung der sekretorischen Arbeit der Darmdrüsen hervor.

Um die physiologische Rolle des vegetativen Nervensystems im Mechanismus der Darmsaftsekretion aufzuklären, untersuchte der Verfasser die Wirkung einiger vegetativer Gifte. Die parasymphaticotropen Gifte — Acetylcholin, Arecolin, Pilocarpin — regten bei lokaler Einwirkung auf die Schleimhaut der isolierten Darmschlinge in einer Konzentration von 1 : 10000 die Sekretion des Darmsaftes an, vergrößerten die Fermentkonzentration (Amylase, Erepsin) und erhöhten den Prozentgehalt an festem Rückstand. Atropin beseitigt den stimulierenden Effekt der genannten Stoffe.

Auf Grund seiner früheren Untersuchungen weist der Verfasser darauf hin, dass Adrenalin im Gegensatz zu den parasymphatischen Giften hemmend auf die Sekretion des Darmsaftes einwirkt. Andererseits üben Narcotica (Medinal, Luminal) einen stark hemmenden Effekt auf die Darmsekretion aus, welcher mit Hilfe des zentralen parasymphatischen Agens — des Picrotoxins — aufgehoben werden kann.

Auf Grund der geschilderten Angaben kann man den Schluss ziehen, dass das vegetative Nervensystem im Mechanismus der Darmsaftsekretion eine wichtige Rolle spielt.

ИССЛЕДОВАНИЯ О СРАВНИТЕЛЬНОЙ СИЛЕ ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ НАРКОТИКОВ

Сообщение 4. Сопоставление силы наркотического действия циклогексана и бензола

А. И. Брусиловская и Н. В. Лазарев

Из токсикологической лаборатории Ленинградского института гигиены труда
и профессиональных заболеваний

Вопреки принятому представлению, что ароматические углеводороды действуют как наркотики, сильнее соответствующих циклических, в частности, что бензол действует сильнее циклогексана (Zupz), физико-химические свойства этих веществ заставляют ожидать как-раз обратного (сообщение 1). Это видно хотя бы из того, что коэффициент распределения $\frac{\text{оливковое масло}}{\text{вода}}$ для циклогексана примерно в 25 раз больше, чем для бензола.

В настоящей работе мы сообщаем результаты опытов, имевших целью установить сравнительную силу действия циклогексана и бензола по их концентрациям в крови и в истинном водном растворе.

Табл. 1 содержит данные, полученные в опытах на лягушках.

ТАБЛИЦА 1

Концентрации бензола и циклогексана в крови, вызывающие наркоз и остановку дыхания у лягушки

Дата	Длительность отравления в минутах	Концентрация		
		в воздухе (по расчету в мг/л)	в крови	
			(в мг/кг)	(в миллимолях/кг)
Опыты с циклогексаном				
16/XI 1934	108	100	76,5	
17/XI 1934	41	100	22,6	
17/XI 1934	41	100	22,2	
17/XI 1934	80	100	25	
28/XII 1934	36	200	63,1	
		В среднем	41,9	0,5
Опыты с бензолом				
16/XI 1934	60	100	154	
17/XI 1934	44	50	106,5	
25/XI 1934	77	50	143,7	
25/XI 1934	77	50	129,5	
25/XI 1934	65	50	90,2	
25/XI 1934	59	50	110,2	
		В среднем	122,3	1,57

Таким образом, если исходить из концентраций в крови лягушки, циклогексан оказывается в три с небольшим раза более сильным наркотиком, чем бензол!

Вторая серия опытов была проведена на трахеотомированных кроликах и состояла в определении концентраций бензола и циклогексана в крови при одном и том же содержании каждого из них во вдыхаемом воздухе (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2

Содержание бензола и циклогексана в крови кролика при равных концентрациях их паров во вдыхаемом воздухе

Дата	Через сколько минут после начала вдыхания взята проба	Концентрация		
		в воздухе (по расчету мг/л)	в крови	
			(в мг/кг)	(в миллимолях / кг)
Опыты с циклогексаном				
4/XII 1934	28	50	26,0	
4/XII 1934	29	50	22,0	
10/XII 1934	28	50	39,6	
10/XII 1934	29	50	48,7	
28/I 1935	29	50	26,6	
28/I 1935	30	50	23,8	
	В среднем		31,1	0,37
Опыты с бензолом				
4/XII 1934	30	50	106,0	
4/XII 1934	28	50	101,8	
15/XII 1934	29	50	134,0	
15/XII 1934	30	50	143,2	
28/I 1935	30	50	109,2	
28/I 1935	31	50	86,9	
	В среднем		113,5	1,46

Минимальная концентрация циклогексана в воздухе, вызывающая боковое положение (по крайней мере у белых мышей), в течение двухчасового опыта равняется 50 мг/л; таким образом можно считать, что минимальная концентрация в крови, вызывающая этот эффект, составляет около 30—31 мг/кг или 0,36—0,37 миллимолей. Концентрацию бензола в крови, оказывающую то же действие, мы можем найти из данных о токсических концентрациях его паров в воздухе¹ и результатов наших определений, допуская, что закон Непгу приблизительно справедлив и в этом случае.² Она составляет около 34 мг/кг или 0,41 миллимоля на 1000 г крови. Таким образом и эти опыты приводят к заключению, что циклогексан действует несколько сильнее и — уже во всяком случае — не слабее бензола.

То же вычисление можно проделать и для нахождения летальных концентраций обоих веществ в крови³; они равняются примерно:

	мг/кг	миллимолей/кг
для циклогексана . . .	40	0,48
„ бензола	100	1,28

Опять-таки циклогексан оказывается значительно более сильным наркотиком, чем бензол (примерно в 2¹/₂ раза).

¹ Боковое положение мыши вызывается при двухчасовой экспозиции 15 мг/л.

² Подробн. см. в сообщении 2.

³ Считая летальной концентрацией паров циклогексана 65 мг/л, бензола — 45 мг/л.

В третьей серии опытов — на белых мышах — были непосредственно определены летальные концентрации обоих веществ в крови (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3

Летальные концентрации бензола и циклогексана в крови белых мышей

Дата	Длительность отравления (в минутах)	Концентрации		
		в воздухе (по расчету в мг/л)	в крови	
			(в мг/кг)	(в миллимолях/кг)
Опыты с циклогексаном				
27/VI 1935	3	150	47,0	
3/VII 1935	65	100	31,3	
3/VII 1935	168	100	67,8	
3/VII 1935	168	100	52,1	
		В среднем	49,5	0,58
Опыты с бензолом				
25/VI 1935	6	150	252,6	
25/VI 1935	18	150	218,5	
26/VI 1935	10	150	115,7	
26/VI 1935	66	150	263,5	
		В среднем	212,6	2,72

И эти опыты еще раз подтвердили вывод из предыдущих экспериментов: бензол как наркотик оказался слабее циклогексана! Как мы уже не раз указывали, эффективной концентрацией наркотика должна считаться его концентрация в истинном растворе в содержащейся в крови воде. Решать вопрос, какая часть из найденного нами в крови (например кролика или белой мыши) количества бензола или циклогексана находится в водном растворе, мы пытались путем вычисления, исходя из определенных нами коэффициентов растворимости (λ), которые при 38° равнялись:

для циклогексана 0,145
 „ бензола 1,61

Вычисление¹ показывает, что если в воздухе концентрации циклогексана и бензола равняются минимальным, вызывающим боковое положение белой мыши (50 и 15 мг/л), то в водном растворе в литре крови может находиться:

	мг/л	миллимолей на 1 л
циклогексана не выше . .	5,8	0,07
бензола „ „	19	0,25

При минимальных летальных концентрациях паров тех же веществ в воздухе (65 и 45 мг/л для белой мыши), в литре крови в истинном водном растворе может содержаться не более:

	мг/л	миллимолей/л
циклогексана	7,5	0,09
бензола	58	0,74

Совокупность всех приведенных в настоящем сообщении данных, как нам кажется, позволяет нам сделать вполне определенное заключение. Противоречие между принятым положением о большей нарко-

¹ Подробное см. в сообщении 2.

тической силе бензола сравнительно с циклогексаном с одной стороны и общепризнанными фактами о связи между силой действия и физико-химическими свойствами наркотиков — с другой, объясняется тем, что первое положение неверно. Из сравниваемых веществ более сильным наркотиком является не бензол, а циклогексан.

Мы не можем пока с уверенностью утверждать, что вообще циклические углеводороды ряда циклогексана (нафтенy) действуют сильнее, чем соответствующие ароматические углеводороды, которые могут рассматриваться как продукты дегидрогенизации первых. Физико-химические свойства тех и других позволяют думать, что дело обстоит именно так. Окончательно вопрос может быть решен лишь сопоставлением наркотических концентраций в крови и в воде таких веществ, как например толуол и этилбензол с одной стороны, метил- и этилциклогексан — с другой. К сожалению, мы не имели в своем распоряжении достаточных количеств двух последних веществ.

Поступило в редакцию
27 октября 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

Zunz. Elements de pharmacodynamie générale, 1930.

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE RELATIVE WIRKUNGSKRAFT VERSCHIEDENER NARKOTIKA

4. Mitteilung. Zusammenstellung der narkotischen Wirkungskraft des Zykhlohexans und des Benzols

A. I. Brussilowskaja und N. W. Lazarew

Aus dem toxikologischen Laboratorium des Instituts für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten.

Die Verfasser bestimmten die Konzentrationen des Benzols und des Zykhlohexans im Blute der Frösche und weissen Mäuse nach dem Atemstillstand und im Blute der Kaninchen bei bekanntem Gehalt dieser Stoffe in der Luft. Auf Grund dieser Versuche sind sie zu dem Schluss gekommen, dass Zykhlohexan als Narkotikum nicht schwächer, sondern sogar stärker wirkt als Benzol.

ИССЛЕДОВАНИЯ О СРАВНИТЕЛЬНОЙ СИЛЕ ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ НАРКОТИКОВ

Сообщение 5. Влияние удлинения или разветвления цепи углеродных атомов

А. И. Брусиловская и Н. В. Лазарев

Из токсикологической лаборатории Ленинградского института гигиены труда и профессиональных заболеваний.

В ряде предыдущих сообщений были приведены примеры несовместимости многих современных представлений о влиянии химической структуры на силу действия наркотиков с еще более распространенными положениями о связи между силой наркотического действия и физико-химическими свойствами веществ. Во всех случаях, когда вопрос был подвергнут нами экспериментальному пересмотру, противоречия разрешились в пользу физико-химических закономерностей: принятые представления о влиянии химической структуры оказались попросту неверными. Иначе обстоит дело в отношении так называемого „правила Richardson“. Между утверждением, что в гомологических рядах сила наркотического действия возрастает с удлинением цепи углеродных атомов, и например положениями Overton и Meyer нет никакого противоречия, так как в гомологических рядах коэффициенты распределения $\frac{\text{масло}}{\text{вода}}$ закономерно возрастают от низших членов к высшим. Таким образом казалось бы не имело особого смысла предпринимать экспериментальную проверку того, окажется ли справедливым правило Richardson и при сопоставлении концентраций в крови (в воде); уже а priori можно было ожидать утвердительного ответа. Он много раз был получен и опытным путем для разных гомологических рядов. Тем не менее некоторые соображения все же побудили нас проделать такую работу. Прежде всего, в некоторых случаях при сопоставлении наркотических концентраций в воздухе ясной закономерности не получается. Так, например, в отношении ароматических углеводородов правило Richardson остается недоказанным. До сих пор некоторые авторы считают, что толуол действует сильнее бензола, другие приходят к обратной выводу. Также не доказано, чтобы введение второй метиловой группы или этиловой — вместо метиловой (толуол — ксилол, толуол — этилбензол) и т. д. вело к закономерному повышению наркотического действия (материалы см. у Flury и Zernik и у Лазарева). Действительно ли правило Richardson, справедливость которого доказывалась так много раз для различных гомологических рядов и на разнообразных биологических объектах (сопоставление см. у Winterstein), неверно в отношении ароматических углеводородов? Мы знаем, как часто исключения из правил вели к откры-

тию новых закономерностей; поэтому нам казалось совершенно необходимым убедиться, действительно ли существует такое исключение.

ТАБЛИЦА 1

Концентрации ароматических углеводородов в крови, вызывающие наркоз и остановку дыхания у лягушек

Дата	Длительность отравления в минутах	Концентрация		
		в воздухе (по рас- чету в мг/л)	(в мг/кг)	(в миллим./кг)
Опыты с бензолом				
16/XI/1934	60	100	154	
17/XI/1934	44	50	106,5	
25/XI/1934	77	50	143,7	
25/XI/1934	77	50	129,5	
25/XI/1934	65	50	90,2	
25/XI/1934	59	50	110,2	
		В среднем	122,3	1,57
Опыты с толуолом				
19/XI/1934	50	50	30,5	
19/XI/1934	41	50	92,1	
19/XI/1934	41	50	66,9	
1/XII/1934	65	50	38,7	
1/XII/1934	65	50	43,7	
1/XII/1934	50	50	43,7	
1/XII/1934	32	50	104,2	
		В среднем	60	0,65
Опыты с ксилолом (смесь трех изомеров)				
21/XI/1934	110	50	35,4	
21/XI/1934	92	50	30,6	
22/XI/1934	107	50	137,5 (?)	
23/XI/1934	68	50	44,5	
23/XI/1934	92	50	65	
		В среднем	62,6	0,59

По другим причинам мы считали необходимым проверить также и применимость правила Richardson к гомологическому ряду метана. Fühner, как известно, показал, что пары парафинов (пентана — октана) действуют тем сильнее, чем длиннее углеводородная цепочка, причем увеличение силы действия идет в отношении $1:3:3^2:3^3$. До сих пор, насколько нам известно, не подчеркнута исключительная теоретическая важность этого факта, ибо не подчеркнута совершенно особое место, занимаемое метановыми углеводородами среди наркотиков. Во всех других гомологических рядах в молекулы членов этих рядов наряду с алкиловыми радикалами входят какие-либо актив-

ные, полярные группы (галоид, OH, COOH и т. д.). Введение алкилового радикала означает в этом случае изменение молекулы в двух отношениях: во-первых, молекула увеличивается, во-вторых, растет ее асимметрия (ибо активная группа оказывается все более удаленной от середины молекулы). Который же из этих двух моментов является решающим и обуславливает возрастание силы наркотического действия? Решение этого вопроса представляется очень важным для общей теории наркоза. Вот почему мы поставили ряд опытов, чтобы убедиться, наблюдается ли установленная Fühner закономерность и при сопоставлении концентраций в крови (в воде).

Первая серия опытов была проведена с ароматическими углеводородами на лягушках (табл. 1).

Опыты показывают, что толуол в соответствии с правилом Richardson действует значительно сильнее бензола, сила действия ксилола лишь немного большая, чем толуола. Если исходить из этих данных, то сравнительная сила действия бензола, толуола и ксилола выразится цифрами: 1 : 2,4 : 2,7.

ТАБЛИЦА 2

Содержание некоторых ароматических углеводородов в крови кроликов при равном содержании их паров в воздухе

Дата	Через сколько мин. после начала вдыхания взята проба	Концентрация		
		в воздухе (по расчету в мг/л)	в крови	
			(в мг/кг)	(в миллимолях/кг)
Опыты с бензолом				
4/XII 1934.....	30	50	106,0	
4/XII 1934.....	28	50	101,8	
15/XII 1934.....	29	50	134,0	
15/XII 1934.....	30	50	143,2	
28/I 1935.....	30	50	109,2	
28/I 1935.....	31	50	86,9	
		В среднем	113,5	1,46
Опыты с толуолом				
20/XII 1934.....	28	50	69,3	
20/XII 1934.....	29	50	71,8	
4/I 1935.....	28	50	32,7	
4/I 1935.....	29	50	24,7	
		В среднем	49,6	0,54
Опыты с ксилолом				
20/XII 1934.....	28	50	31,4	
20 XII 1934.....	29	50	43,7	
4/I 1935.....	29	50	15,2	
4/I 1935.....	29	50	10,5	
		В среднем	25,2	0,24

Во второй серии опытов определялись концентрации тех же трех ароматических углеводов в крови трахеотомированных кроликов при равном содержании их паров во вдыхаемом из камеры воздухе (табл. 2).

Вычислим (см. сообщение 2) теперь возможные концентрации всех трех углеводов в крови при таком содержании их паров в воздухе, которое вызывает боковое положение (для белой мыши по Лазареву для этого нужно: бензола—15 мг/л; толуола 10—12 мг/л, в среднем 11 мг/л, ксилола—15 мг/л). Они будут составлять:

	мг/кг	миллимолей на 1 кг
для бензола	34	0,41
„ толуола	11	0,12
„ ксилола	7,5	0,07

Таким образом это вычисление приводит к выводу, что сила действия в ряду бензол—толуол—ксилол растет в отношении 1:3,4:5,8. Сделаем тот же подсчет для летальных концентраций в крови (принимая, что летальными концентрациями паров будут: для бензола 45 мг/л; для толуола 30—35 мг/л, в среднем 32,5 мг/л, для ксилола 50 мг/л).

Эти концентрации составят:

	мг/кг	миллимолей на 1 кг
для бензола	102	1,31
„ толуола	32,5	0,35
„ ксилола	25,2	0,24

Опять-таки мы видим возрастание силы действия в гомологическом ряду бензола в отношении бензол:толуол:ксилол=1:3,7:5,5. Наконец, мы можем рассчитать, каково максимальное возможное содержание каждого из этих углеводов в виде истинного водного раствора в 1 литре крови. При этом мы исходим из коэффициентов растворимости их паров, вычисленных нами на основании данных об упругости пара и результатов наших опытов с определением растворимости в воде этих углеводов в жидком состоянии. Полученные нами коэффициенты равнялись (38°):

для бензола	1,61
„ толуола	1,50
„ ксилола	0,86

В таком случае концентрации растворенных в воде веществ, вызывающие боковое положение белой мыши, составят (ср. сообщение 2) округленно на 1 л крови:

	мг/кг	миллимолей на 1 кг
для бензола	19	0,25
„ толуола	13	0,14
„ ксилола	10	0,1

Сила действия и при таком расчете возрастает в отношении: бензол:толуол:ксилол=1:1,7:2,5.

Последний подобный расчет для летальных концентраций паров

тех же углеводов показывает, что при этом в 1 литре крови в истинном растворе в воде может находиться не более: ¹

	мг/кг	миллимолей на 1 кг
бензола	55	0,71
толуола	39	0,42
ксилола	34	0,32

ТАБЛИЦА 3

Концентрации метановых углеводов в крови, вызывающие наркоз и остановку дыхания у лягушек

Дата	Длительность отравления (в минутах)	Концентрация	
		в воздухе (по расчету мг/л)	в крови
			(мг/кг) (в милл. молях на 1 кг)

Опыты с пентаном

13/III 1935 г.	101	Около 600	68,9	
13/III 1935 г.	101	Около 600	109,1	
13/III 1935 г.	95	500	34,2	
31/III 1935 г.	52	750	18,1	
31/III 1935 г.	52	750	44,8	
31/III 1935 г.	52	750	29,8	
		В среднем	50,8	0,71

Опыты с гексаном

28/XII 1934 г.	95	200	15,5	
28/XII 1934 г.	95	200	11,6	
1/IV 1935 г.	129	неизвестна	45,3	
1/IV 1935 г.	129	"	50,1	
13/IV 1935 г.	60	"	43,6	
		В среднем	33,2	0,39

Опыты с гептаном

17/I 1935	73	150	23,1	
17/I 1935	73	150	17,5	
17/I 1935	77	150	45,7	
13/IV 1935	172	200	19,9	
13/IV 1935	172	200	45,5	
13/IV 1935	88	неизвестна	57,3	
		В среднем	34,8	0,35

¹ Может вызвать удивление, что по расчету в водном растворе толуола и ксилола должно оказаться больше, чем по предыдущим подсчетам всего в крови (при том же эффекте). Это расхождение объясняется двумя обстоятельствами: 1) концентрации в камере, положенные в основу подсчета общего содержания наркотиков в крови, определялись по расчету и фактически, вероятно, были ниже; 2) все расчеты содержания наркотиков в истинном водном растворе в крови ведутся для полного насыщения; в наших опытах с кроликами несомненно не происходило полного насыщения крови наркотиками (при данном парциальном давлении их паров во вдыхаемом воздухе).

Снова мы находим возрастание силы действия с увеличением размеров молекулы в отношении 1 (бензол):1,7 (толуол):2,2 (ксилол). Таким образом, разнообразные и прямые опыты и подсчеты не оставляют никакого сомнения в том, что ароматические углеводороды не являются исключением из правила Richardson, что последнее в полной мере применимо к их действию.

Перейдем теперь к опытам с нормальными метановыми углеводородами. И в этом случае первая серия опытов была проведена на лягушках (табл. 3).

Сила действия от пентана к гептану увеличивается весьма слабо. Вместо возрастания в отношении примерно 1:3:9, наблюдавшегося Fühner (почти те же отношения получил и Лазарев) при сопоставлении концентрации этих веществ в воздухе, мы находим лишь: 1:1,8:2,0. Прежде чем обсуждать причины этого явления, обратимся еще к опытам на кроликах (табл. 4) и высчитаем на основании полученных данных вероятные концентрации в крови, вызывающие у животных одинаковый токсический эффект (ср. сообщение 2). Мы получаем,¹ что боковое положение вызывается концентрациями в крови около:

	мг/кг	миллимолей на 1 кг
для пентана	29	0,40
„ гексана	25	0,28
„ гептана	30	0,30
„ октана	19	0,17

Летальные концентрации в крови будут:

	мг/кг	миллимолей на 1 кг
для пентана	более 35	более 0,48
„ гексана	около 33	около 0,38
„ гептана	56	0,56
„ октана	более 27	более 0,24

Совершенно неожиданный результат!

Если исходя из концентраций, вызывающих боковое положение, еще можно говорить о некотором нарастании действия от пентана к октану (хотя концентрации для гексана и гептана были одинаковы), то летальные концентрации совсем не дают права для такого заключения. Цифры колеблются для разных членов ряда совершенно закономерно и в одних пределах; придавать значение этим колебаниям нельзя, ибо они явно зависят от большой вариабельности результатов отдельных опытов. Первое впечатление таково, что правило Richardson действительно неприменимо к метановым углеводородам. Однако прежде чем делать далеко идущие выводы, которые неизбежно вытекают бы из такого факта, следует проверить еще одно предположение. Трудно все же представить себе, чтобы ту ясно выраженную закономерность, которую обнаружили Fühner и Лазарев при сопоставлении силы действия паров метановых углеводородов, возможно было объяснить возрастанием растворимости паров углеводородов с увеличением их молекулярного веса. Нельзя не вспомнить здесь и о том, что коэффициенты распределения метановых углеводородов между оливковым маслом и водой возрастают с увеличением числа углеродных атомов; это было нами показано в пер-

¹ О концентрациях паров этих углеводородов, вызывающих тот или иной эффект, см. табл. 1 в гл. III книги Лазарева.

ТАБЛИЦА 4

Содержание нормальных метановых углеводородов в крови кроликов при равном содержании их паров в воздухе

Дата	Через сколько мин. после начала вдыхания взята проба	Концентрация	
		в воздухе (по расчету мг/л)	в крови
			(в мг/кг) (в миллимолях на 1 кг)

Опыты с пентаном

5/II 1935 г	30	50	8,6	
5/II 1935 "	31	50	8,0	
11/II 1935 "	31	50	1,9	
11/II 1935 "	32	50	2,0	
16/II 1935 "	30	50	7,2	
16/II 1935 "	31	50	7,3	
19/II 1935 "	29	50	7,0	
19/II 1935 "	30	50	4,3	
		В среднем	5,8	0,08

Опыты с гексаном

4/XII 1934 г.	23	50	7,8	
4/XII 1934 "	24	50	11,0	
5/XII 1934 "	29	50	21,4	
5/XII 1934 "	30	50	22,4	
5/II 1935 "	35	50	13,8	
11/II 1935 "	31	50	5,3	
11/II 1935 "	32	50	5,2	
		В среднем	12,3	0,14

Опыты с гептаном

5/X 1934 г.	29	50	12,5	
5/X 1934 "	30	50	12,9	
15/X 1934 "	29	50	32,1	
15/X 1934 "	30	50	39,5	
16/I 1935 "	29	50	40,9	
16/I 1935 "	30	50	78,6	
		В среднем	37,2	0,37

Опыты с октаном

8/XII 1934 г.	29	50	20,4	
8/XII 1934 "	30	50	22,5	
8/XII 1934 "	28	50	29,7	
8/XII 1934 "	29	50	25,1	
16/I 1935 г	30	50	30,0	
16/I 1935 "	31	50	31,9	
		В среднем	26,6	,23

вом сообщении. Является мысль, что приблизительное равенство токсических концентраций в крови для углеводов от пентана до октана объясняется не одинаковостью их силой действия, а увеличением способности крови связывать метановые углеводороды с увеличением их молекулы. При равной общей концентрации в крови например пентана и октана их эффективная концентрация (содержание их в крови в истинном водном растворе) может быть совершенно не одинакова. Это предположение тотчас же подтверждается, как только мы обратимся к сопоставлению коэффициентов растворимости паров парафинов, которые были нами получены из данных для их упругости пара и произведенных нами определений их растворимости в воде в жидком состоянии. Они оказались равными примерно при 38°.

для пентана	0,010
„ гексана	0,014
„ гептана	0,017
„ октана	0,025

Мы видим, что действительно λ от пентана до октана возрастает всего в 2,5 раза, в то время как концентрация паров, вызывающая боковое положение, уменьшается (в молярном выражении) в 11 раз. Отсюда ясно, что последнее возрастание силы наркотического действия паров не может быть отнесено на счет влияния увеличенной растворимости. Если мы вычислим предельные возможные концентрации всех четырех углеводородов в истинном водном растворе в 1 литре крови при одном и том же физиологическом эффекте, то применимость правила Richardson и к гемологическому ряду метана будет совершенно очевидна. Эти концентрации таковы:

а) вызывающие боковое положение:		в м/г	в миллимолях на 1 л
для пентана	..	2,5	0,035
„ гексана	..	1,1	0,013
„ гептана	..	0,55	0,006
„ октана	..	0,7	0,006

б) летальные:

для пентана более		3	более	0,042
„ гексана		1,9		0,022
„ гептана		1,3		0,013
„ октана более		1,25	более	0,011

Лишь от гептана к октану нет явного увеличения силы действия. Однако правило Richardson и вообще имеет некоторую границу применимости, так как при известной длине цепи С-атомов растворимость падает настолько, что токсические концентрации на месте действия не могут быть достигнуты. Может быть имеют значение и другие факторы, связанные также с удлинением углеродной цепи.

Итак правило Richardson имеет силу и для метановых углеводородов. Но ряд метана, как мы уже говорили, особенный ряд! В нем увеличение цепи не связано с увеличением асимметрии молекулы. Усиление наркотического действия в этом случае мы имеем все основания отнести целиком на счет увеличения молекулы. Увеличение молекулы даже без нарушения ее симметрии ведет к усилению наркотического действия вещества — вот важный вывод из факта применимости правила Richardson к ряду метана.

Мы пытались также воспользоваться результатами наших опытов с пентаном для решения вопроса о том, в какой мере правило развет-

вленных цепей оказывается справедливым и при сопоставлении наркотических концентраций в крови. Мы сделали это не потому, что ожидали получить отрицательный результат: не было оснований считать, что в данном случае существует непримиримое противоречие между правилом об уменьшении силы наркотического действия при разветвлении цепи углеродных атомов и представлениями о влиянии на эту силу физико-химических свойств. Мы воздержимся здесь от обсуждения всех соображений, связанных с этим вопросом, так как и сопоставление наших данных пока не дает возможности решать его. В самом деле: наркотические концентрации паров изопентана несколько выше, чем Н-пентана:

	мг/л	миллимолей на 1 л
пентан	250	3,5
изопентан	300	4,2

Из опытов на кроликах мы высчитали, что концентрации в крови при боковом положении должны составлять примерно:

	мг/л	миллимолей на 1 л
для пентана	29	0,40
„ изопентана	39	0,54

Таким образом и при этом сопоставлении пентан оказался сильнее изопентана. Но опыты на лягушках дали обратный результат, так как остановка дыхания вызывалась концентрациями (в среднем):

	мг	миллимолей на 1 л
пентана	50,8	0,71
изопентана	42,9	0,60

В этих опытах несколько сильнее действовал изопентан. Но число опытов было мало, колебания в различных опытах велики. Всякие выводы были бы преждевременны. Мы считаем, что теоретически важный вопрос о влиянии разветвления цепи на силу наркотического действия заслуживает особой и очень тщательной проверки на большем материале.

Поступило в редакцию
27 октября 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Flury und Zernik. Schädliche Gase. Berlin, 1931. — 2. Fühner. Biochem. Zeitschr., 1921, 115, 235. — 3. Лазарев. Н. В. Бензин, как промысл. яд. Соцэкгиз, 1931. 4. Lazarew. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., 1929, 143, 223. — 5. Winterstein. Die Narkose. Berlin, 1926. 2. Aufl.

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE RELATIVE WIRKUNGSKRAFT VERSCHIEDENER NARKOTIKA

5. Mitteilung. Einfluss der Verlängerung oder Verzweigung von Kohlenstoffketten

A. V. Brussilowskaja und N. W. Lazarew

Aus dem toxikologischen Laboratorium des Instituts für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten, Leningrad

Bei der Zusammenstellung der Konzentrationen im Blut, welche Narkose und Atemstillstand bei Fröschen hervorrufen, stellte es sich heraus, dass Toluol stärker als Benzol und Xylol noch stärker als Toluol wirkt. Ähn-

liche Ergebnisse zeigten auch Versuche an Kaninchen. Die Regel von Richardson ist also auch für aromatische Kohlenwasserstoffe richtig. Die Versuche mit Methankohlenwasserstoffen haben zu ganz unerwartetem Schluss geführt: es ergab sich, dass narkotische und letale Konzentrationen der Kohlenwasserstoffe von Pentan bis Oktan im Blute von Fröschen und Kaninchen fast die gleichen sind. Das erklärt sich aber nicht durch die gleiche Wirkungskraft verschiedener Methanhomologen, sondern durch die mit Vergrößerung des Moleküls zunehmende Bindungsfähigkeit des Blutes für Kohlenwasserstoffe. Wenn wir die Konzentrationen dieser Stoffe im Blute wie in einer echten wässrigen Lösung berechnen, so können wir finden, dass mit Vergrößerung der Kohlenwasserstoffmoleküle auch ihre narkotische Wirkungskraft zunimmt (im vollen Einklang mit der Regel von Richardson). Die Gültigkeit des letzten für Methanreihe zeigt, dass die Vergrößerung des Moleküls auch in diesen Fällen zur Verstärkung der narkotischen Wirkung führt, wenn sie nicht mit einer Störung der Symmetrie des Moleküls verbunden ist. Die Zusammenstellung der Wirkungsstärke des Pentans und des Isopentans hat schwankende Ergebnisse gezeigt.

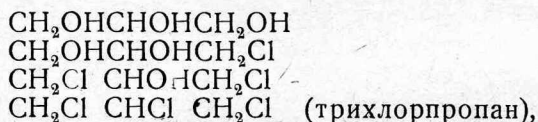
ИССЛЕДОВАНИЯ О СРАВНИТЕЛЬНОЙ СИЛЕ ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ НАРКОТИКОВ

Сообщение 6. Изменение силы действия углеводов при введении галоида.

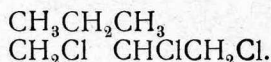
А. И. Брусиловская и Н. В. Лазарев

Из токсикологической лаборатории Ленинградского института гигиены труда и профессиональных заболеваний

Нельзя, пожалуй, найти более популярного и казалось бы достоверного примера влияния химической структуры на силу наркотического действия, чем чрезвычайно резкое возрастание этой силы при введении галоида. А между тем в сообщении 1 нами было показано, что не менее популярные представления о связи силы наркотического действия вещества с его большей или меньшей липоидофильностью и гидрофобностью должны быть совершенно отвергнуты, если действительно введение галоида в молекулу значительно усиливает это действие. Мы можем пойти далее и утверждать, что в современном своем виде учение о влиянии галоидов на силу наркотического действия является отрицанием вообще всех физико-химических теорий наркоза. В самом деле: как можно согласовать с физико-химическими теориями наркоза тот факт, что при введении хлора в молекулу сила действия возрастает совершенно независимо от направления, в котором изменяются в результате такой субституции физико-химические свойства вещества? Мы замещаем в молекуле трехатомного спирта — глицерина — последовательно 1, 2 и, наконец, 3 гидроксилы хлором. В ряду:



сила действия с увеличением числа атомов хлора, т. е. сверху вниз, возрастает (Marshall и Heath, цит. по Winterstein). Замещение гидроксильных групп хлором ведет при этом к быстрому уменьшению гидрофильности соединений.¹ Теперь возьмем другой пример. Мы замещаем в молекуле какого-либо углеводорода ряда метана водород — хлором. В частности из пропана в результате введения 3 атомов хлора мы можем получить опять-таки тот же трихлорпропан:



¹ Глицерин растворяется в воде в любых отношениях, дихлоргидрин — в отношении 1:9, трихлорпропан растворим в воде плохо.

По общепринятому взгляду, замена водорода в молекуле углеводорода хлором также ведет к возрастанию силы наркотического действия. А между тем в этих условиях введение хлора означает увеличение гидрофильности вещества, доказательства чему приведены нами в сообщении 1. Стало быть при введении хлора в молекулу сила наркотического действия возрастает как в том случае, когда при этом мы получаем все менее гидрофильные вещества (замещение хлором гидроксила), так и в том случае, когда гидрофильность возрастает (замена хлором водорода в углеводороде)! Такой вывод мог бы быть понятен, если бы мы придерживались старых представлений Binz о каком-то специфическом наркотическом влиянии атома хлора. С представлением о том, что наркоз не связан с какими-либо специфическими химическими реакциями наркотика в организме, что в основе его лежат какие-то вызываемые наркотиком физико-химические изменения в клетках, с этим представлением сделанный нами вывод совершенно несовместим. Следовательно, подлежат критическому пересмотру современные представления о влиянии галоидов, в частности хлора на силу наркотического действия. Мы решились и в этом случае искать выхода из противоречий в том предположении, что благодаря резкому изменению растворимости наркотиков при введении в их молекулу хлора сопоставление силы действия этих наркотиков в газообразном или парообразном состоянии не дает правильного представления о силе их действия в водных растворах (resp. крови). К сожалению, метод, которым мы располагаем (Лазарев, Брусиловская и Лавров), не дает нам возможности определить содержание в крови хлорозамещенных углеводородов. Нам оставалось лишь исходить из имеющихся в литературе данных о наркотических концентрациях в крови этих веществ и получить опытным путем недостающие данные для соответствующих углеводородов.

Нами были проведены на кроликах опыты с метаном. Методика была такова же, как и в предыдущих наших исследованиях, только вместо камеры мы пользовались спирометрами, в которых и создавалась по расчету необходимая концентрация газа. Эта концентрация затем проверялась путем взятия проб. Результаты опытов приведены в табл. 1.

ТАБЛИЦА 1

Содержание метана в крови кроликов при вдыхании различных концентраций его в воздухе

Дата	Время от начала вдыхания до взятия пробы (в минутах)	Концентрация		Отношение концентрации в крови
		в воздухе (в мг/л)	в крови (в мг/кг)	концентр. в возд.
21/I 1935	29	46,5	0,7	0,015
	30	46,5	0,8	0,017
	29	59,5	1	0,017
	30	53,3	2,1	0,042
	31	50,3	1,6	0,032
	30	106,9	5,6	0,052
	31	106,9	4,5	0,042
	30	127,5	5,6	0,044
	31	127,5	5	0,049
			В среднем	0,034

Если принять в соответствии с данными К. Н. Меуег и сотрудников за наркотическую концентрацию метана в воздухе для млекопитающих 2400 мг/л (то допуская, что закон Непту сохраняет приблизительно свою силу) наркотическая концентрация в крови составит примерно $(2400 \times 0,034)$ около 82 мг или 5,15 миллимолей на 1000 г.

Сопоставим теперь полученную величину с данными для хлороформа. На основании различных определений разных авторов, сопоставленных у Косчтанп, мы можем за среднюю наркотическую концентрацию в крови принять для млекопитающих животных 325 мг/л или около 2,75 миллимоля. Таким образом если мы будем сопоставлять весовые концентрации обоих веществ в крови, оказывается, что метан есть вчетверо более сильный наркотик, чем хлороформ — полная неожиданность с точки зрения принятых представлений! Правда молекула хлороформа в 7 с лишком раз тяжелее молекулы метана. Поэтому, исходя из молярных концентраций, мы найдем, что метан действует слабее хлороформа в 1,9 раз. Наконец, мы можем вычислить, сколько каждого из сравниваемых наркотиков будет содержаться в крови во время наркоза в истинном водном растворе (основания для такого расчета — см. сообщение 2; коэффициенты растворимости метана и паров хлороформа в воде см. в таблице Лазарева). Это содержание в 1 литре крови будет не более:

	мг/л	миллимолей на 1 л
для метана . . .	55	3,4
„ хлороформа . .	75	0,6

Если исходить из весового содержания этих веществ в крови в истинном водном растворе (теоретически наиболее правильный критерий сравнительной силы действия), то хлороформ оказывается в $1\frac{1}{2}$ раза слабее метана. При сопоставлении молярных концентраций сильнее действующим (в 5 с лишком раз) оказывается хлороформ. Но насколько невелико это возрастание силы действия¹ по сравнению с принятыми представлениями! Ведь при сопоставлении наркотических концентраций в воздухе (150 миллимолей метана, 0,16—0,17 миллимоля в 1 литре — хлороформа) хлороформ оказывается действующим примерно в 900 раз сильнее!

Таким образом даже при введении трех атомов хлора в молекулу метана сила наркотического действия изменяется весьма мало, во всяком случае гораздо слабее, чем принято думать. Молекула хлороформа действует несколько сильнее молекулы метана, но равное весовое количество хлороформа действует слабее такого же количества метана. Возрастание силы действия молекулы можно объяснить увеличением ее размеров при введении хлора — мы уже указывали, что молекулярный вес от метана к хлороформу возрастает более чем в 7 раз (от 16 до 119,4). Но это возрастание силы действия ничтожно, если сравнить его с возрастанием силы действия при увеличении молекулы за счет не хлора, а алкиловых радикалов. Гептан (с молекулярным весом — 100,1, т. е. все же меньшим, чем у хлороформа) формально можно рассматривать как продукт замещения одного водорода в метане гексильным радикалом. Это замещение дает возраста-

¹ Интересно отметить, что при температуре тела коэффициент распределения —
оливковое масло
вода для хлороформа приблизительно в $5\frac{1}{2}$ раз больше, чем для метана
(см. сообщение 1).

ние силы действия не в 5 с небольшим раз, а примерно в 620 раз (наркотическая концентрация метана в истинном водном растворе в 1 литре крови — 3,4 миллимоля, гептана 0,0055 миллимоля)!

К сожалению в нашем распоряжении нет пока данных о наркотических концентрациях в крови этана (нам не удалось получить этот газ в достаточно чистом виде). Тем не менее некоторые подсчеты легко показывают, что и при введении хлора в молекулу этана во всяком случае не может быть и речи о сколько-нибудь заметном усилении наркотического действия, а скорее нужно думать об его ослаблении. Исходя из данных о наркотических концентрациях хлористого этила в воздухе (см. Лазарев) и из его коэффициента растворимости в воде (см. таблицу Лазарева), мы находим (подобно тому как мы это делали в предыдущих сообщениях), что наркотическая концентрация хлористого этила, находящегося в истинном водном растворе, составляет около 110 мг или 1,7 миллимоля в 1 литре крови. Если на минуту допустить, что наркотическая концентрация этана такова же, то это будет означать, что этан действует в 2 раза сильнее, чем метан (для которого наркотическая концентрация в истинном водном растворе составляет, как мы показали выше, около 3,4 миллимолей на 1 литр крови). Возрастание силы действия с увеличением числа атомов углерода и в ряду метановых углеводородов не подлежит сомнению. Имеются все основания думать, что оно идет в гораздо большей прогрессии; этан действует, по всей вероятности, даже не в два, а более чем в три раза сильнее метана. Поэтому его наркотические концентрации вероятно даже меньше, чем таковые хлористого этила!

Таким образом нет никаких оснований думать, что введение хлора в молекулу углеводорода (вместо водорода) ведет к резкому усилению наркотического действия. Противоречие между мнимым усилением действия при замещении водорода хлором и параллелями с физикохимическими свойствами тем самым устранено. Мы пока не имеем аналогичных данных для решения вопроса о влиянии других галоидов — это дело дальнейших исследований. Но мы имеем основание с максимальным вероятием предполагать, что и замещение водорода в углеводороде атомами F, Br или J не будет вести к столь громадному увеличению силы наркотического действия, как это до сих пор думали.

Поступило в редакцию

27 октября 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Lazarew. Naunyn-Schmiedeberg's Archiv, 1929, 141, 19.—Лазарев. Журн. exper. биол. и медицины, 1929 № 33, 319.—Лазарев. Таблица растворимости ядовитых газов и паров — приложение к русскому переводу книги Henderson и Haggard „Вредные газы в промышленности“ — Lazarew, Brussilowskaja und Lawrow. Biochem. Ztschr. 1931, 240, 12. Kochmann, Heffter's Handb. d. exper. Pharmakologie, 1923, Bd. I.—K. H. Meyer, Gottlieb—Billroth u. Hopf, Ztschr. f. physiol. Ch. 1920; 112, 55; 1923. 126, 281.—Winterstein. Die Narkose, 2. Aufl. 1926.

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE RELATIVE WIRKUNGSKRAFT
VERSCHIEDENER NARKOTIKA6. Mitteilung. Veränderung der Wirkungskraft von
Kohlenwasserstoffen durch Einführung von Halogens*A. I. Brussilowskaja und N. W. Lazarew*

Aus dem toxikologischen Laboratorium des Instituts für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten, Leningrad

Die Meinung, dass die Einführung des Halogens immer eine Verstärkung der narkotischen Wirkungskraft von organischen Verbindungen hervorruft, widerspricht der Vorstellung, dass die Narkose nicht durch irgendwelche spezifische chemische Reaktionen zwischen dem Narkotikum und dem Organismus bedingt ist, sondern durch physikalisch-chemische Veränderungen in den Zellen, die unter dem Einfluss des Narkoticums entstehen. Die Behauptung z. B. dass die Einführung von Chlor anstelle eines Hydroxyls (Glycerin — Chlorhydrine — Trichlorpropan), sowie auch anstelle von Wasserstoff (Kohlenwasserstoffe — ihre Chloride) die Wirkung verstärkt, würde bedeuten, dass die narkotische Wirkungskraft nicht von den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Stoffes abhängt. (Im ersten Falle, z. B., nimmt die Hydrophylie des Stoffes ab, im zweiten — zu). Aber diese Behauptung ist unrichtig. Auf Grund der Zusammenstellung von Daten über die narkotischen Konzentrationen der gechlorten Kohlenwasserstoffe im Blut und eigenen Bestimmungen des Methans auch im Blute sind die Verfasser zu dem Schluss gekommen, dass die starke Erhöhung der narkotischen Wirkungskraft der Dämpfe von gechlorten Kohlenwasserstoffen im Vergleich zu den entsprechenden nicht substituierten Verbindungen fast voll und ganz auf die ausgesprochene Löslichkeitsvergrößerung in Wasser und Blut (zum Teil auch auf die Vergrößerung des Moleküls) zurückzuführen ist.

ИССЛЕДОВАНИЯ О СРАВНИТЕЛЬНОЙ СИЛЕ ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ НАРКОТИКОВ

Сообщение 7. Сравнительная сила действия углеводов и соответствующих спиртов

А. И. Брусиловская и Н. В. Лазарев

Из токсикологической лаборатории Ленинградского ин-та гигиены труда и профзаболеваний

Существует представление, что например метиловый и этиловый спирты суть типичные наркотики, тогда как метан и этан очень слабые наркотики, практически индифферентные газы. Между тем чрезвычайно простое сопоставление показывает, что в действительности дело обстоит как-раз наоборот, что метан и этан — сильные, а соответствующие им спирты, напротив, слабые наркотики, что слабое действие газообразного метана и этана объясняется исключительно их ничтожной растворимостью в воде и крови. В предыдущем сообщении нами были высчитаны наркотические концентрации метана в крови и, особо, максимальные возможные концентрации его в крови в виде истинного водного раствора (при наркотических концентрациях его в воздухе). Сколь бы большую осторожность мы ни проявляли при оценке полученных цифр, одно вряд ли подлежит сомнению: о порядке величин они дают представление. Мы имеем дело с десятками миллиграммов или несколькими миллимолями на литр крови. В литературе (Koschnapp) имеются некоторые данные о концентрациях в крови метилового и в особенности этилового алкоголя во время наркоза. В этом случае речь идет о десятых долях процента, т. е. тысячах миллиграммов или сотнях миллимолей в литре крови. Таким образом хотя мы и не имеем равноценных данных для точного сравнения наркотических концентраций и силы наркотического действия метана и этана и производных от них спиртов, мы можем не сомневаться, что первые (углеводороды) по силе действия превосходят вторые (спирты) примерно раз в 100! Мы хотели сравнить силу наркотического действия углеводов и соответствующих спиртов также и путем прямых определений концентраций тех и других в крови в равных условиях. Однако для низших спиртов препятствием к применению обычного для нашей лаборатории метода определения летучих наркотиков в крови были два обстоятельства: во-первых, спирты частично задерживаются натронной известью, применяемой для улавливания вредящей определению углекислоты; во-вторых, пары низших спиртов обладают столь высоким коэффициентом растворимости в воде (и крови), что продуванием крови не удастся удалить из нее эти спирты достаточно полно и быстро. Поэтому наши опыты состояли в определении наркотических концентраций в крови изопентана и изоамилового спирта. При определении второго, одно из затруднений

было частично обойдено, так как он „выдувался“ из крови током воздуха сравнительно легче. Но другое затруднение осталось в полной силе: нужно было как-то устранить задержку части спирта в натронной извести. Мы вышли из положения таким образом, что вели определения в двух одновременно взятых пробах крови. В одной пробе определение велось как обычно (см. Лазарев, Брусиловская и Лавров), но натронная известь применялась лишь для задержки CO_2 из комнатного воздуха на пути его к сосуду с кровью. Между этим сосудиком и электрической печкой трубок с натронной известью не было. Поэтому полученные результаты (отклонения стрелки миллиамперметра) зависели от поглощения щелочью как CO_2 , образовавшейся из сожженного спирта, так и CO_2 , выделившейся из крови при пропуске через нее воздуха. Во второй пробе определение велось точно так же, но при погашенной печке. Следовательно, образования CO_2 из спирта не происходило и полученные результаты зависели исключительно от количества выделившейся из крови CO_2 . После этого по разности двух определений можно было найти и содержание спирта в крови. В таком виде метод несомненно много потерял в чувствительности и точности. Мы нашли возможным применить его для определения изоамилового спирта только в расчете на высокие концентрации последнего в крови — предположение, вполне подтвердившееся в опытах.

Изоамиловый спирт вводился лягушкам под кожу в количестве 0,5—1 см³. Взятие проб крови из сердца производилось, когда регистрировалось отсутствие рефлексов и остановка дыхания. Полученные данные представлены в табл. 1. Данные опытов с изопентаном приведены в сообщении 2.

ТАБЛИЦА 1

Содержание изоамилового спирта в крови лягушек при подкожном его введении

Дата	Доза (см ³)	Физиологическое действие	Время от инъекции до остановки дыхания (в минутах)	Концентрация в крови	
				(мг/кг)	в миллимолях на 1 кг
17/III 1935	1	Остановка дыхания, отсутствие рефлексов	17	2 016	
20/III 1935	1	Остановка дыхания, отсутствие рефлексов	21	654	
22/III 1935	0,5	Остановка дыхания, отсутствие рефлексов	18	1 029	
22/III 1935	0,5	Остановка дыхания, отсутствие рефлексов	13	1 628	
22/III 1935	0,5	Остановка дыхания, отсутствие рефлексов	14	518	
22/III 1935	0,5	Остановка дыхания, отсутствие рефлексов	14	302	
В среднем				1024,5	11,6

Таким образом изоамиловый спирт действует сильнее изопентана (концентрация в крови лягушки при остановке дыхания в среднем 42,9 мг/кг или 0,6 миллимоля на 1000 г), если сопоставлять весовые концентрации примерно в 24 раза, а если сопоставлять молярные концентрации — более чем в 19 раз!

Все сопоставления, сделанные в настоящем сообщении, приводят к совершенно ясному и единственному не противоречащему всем

физико-химическим теориям наркоза выводу: предельные углеводороды жирного ряда являются несравненно более сильными наркотиками, чем соответствующие одноатомные спирты. Дело не обстоит так, что например сначала при введении первого гидроксила в молекулу этана сила наркотического действия сильно возрастает от „почти индифферентного газа — этана к типичному наркотику — этиловому спирту“, а затем — при введении второго гидроксила и образовании этиленгликоля — резко убывает. Дело обстоит гораздо проще: и первая и следующие гидроксильные группы, вводимые в молекулу метанового углеводорода, резко ослабляют наркотическое действие.

Поступило в редакцию
27 октября 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

Lazarew, Brussilowskaja und Lawrow. Biochem. Zeitschr., 1931, **240**, 12,
Kochmann. Heffter's Handbuch d. exper. Pharmakologie. Berlin, 1923, Bd. 1.

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE RELATIVE WIRKUNGSKRAFT VERSCHIEDENER NARKOTIKA

7. Mitteilung. Relative Wirkungskraft der Kohlenwasserstoffe und entsprechender Alkohole

A. I. Brussilowskaja und N. W. Lazarew

Aus dem toxikologischen Laboratorium des Instituts für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten, Leningrad

Ausgehend von den Bestimmungen der wirksamen Konzentrationen des Methans, Isopentans und Isoamylalkohols im Blute und von den Literaturangaben über solche Konzentrationen von anderen Alkohole, fanden die Verfasser, dass die gesättigten Kohlenwasserstoffe der Methanreihe viel stärkere Narkotika sind, als die entsprechende Alkohole. Die narkotische Kraft des Kohlenwasserstoffes wird durch die Einführung des ersten Hydroxyls stark vermindert.

УСВОЯЕМОСТЬ КАЗЕИНА

П. Х. Толмачев

Из Западно-сибирского института питания, Новосибирск

Казеин, получивший в последнее время большое техническое применение, приготавливается из молока путем осаждения уксусной кислотой или сычужным ферментом. При этом, сообразно чистоте препарата, он делится на I, II, III сорта и брак. Эти сорта различаются между собой главным образом по содержанию жира и растворимого белка, и чем меньше этих последних, тем выше в техническом смысле казеин. Требования техники таким образом противоположны в данном случае оценке осажденного казеинового препарата, как пищевого материала. Между тем казеин, являясь полноценным белком, может играть значительную роль в общественном питании. По составу содержащихся в казеине аминокислот (отсутствует только гликоколь, который легко может синтезироваться организмом) и по легкости, с какой казеин подвергается воздействию пищеварительных ферментов, казеин может считаться одним из наиболее усвояемых белков. По данным Osborne и Mendel, казеин в качестве единственного источника белка может обеспечить как сохранение животного, так и нормальный его рост. Крысы, например, посаженные на такой пищевой рацион, в котором единственным источником белка является казеин (в количестве 15% пищи), обнаруживают быстрый рост.

Norkins и его сотрудники ставили опыты с кормлением мышей казеином и белковым препаратом из кукурузы — зеином. При этом обнаружилось, что зеиновое питание не могло поддержать жизни мышей, а казеин обеспечил не только жизнь, но и рост подопытных мышей. Ч у к и ч е в в своих опытах по биологической оценке горохового белкового субстрата пользовались казеиновым питанием крыс, как контролем, с которым сравнивали данные своих опытов. Казеиновое питание таким образом авторами считалось физиологически оптимальным питанием.

Наряду с этими, твердо установленными фактами, касающимися химически чистого казеина в имеющейся в нашем распоряжении литературе, мы не смогли найти данных, которые касались бы пищевой ценности технического казеина.

Институт общественного питания поставил перед собой задачу определить эту пищевую ценность с целью решить вопрос о возможности включить в дополнительные пищевые ресурсы белка и технический казеин. С этой целью мы подвергли исследованию усвояемость у людей (точнее — перевариваемость и всасываемость) технического казеина II сорта и брака. В качестве подопытных лиц были выбраны трое работников института: Б. и М. — кулины и П. — плотник. Исследование желудочно-кишечного тракта дало такие данные:

Б. 18 лет. Исследование желудочного сока натощак и через 45 мин. после пробного завтрака Boas-Ewald.

	Натощак	После завтрака
Количество сока	15	60
Общая кислотность	34	64
Свободная соляная кислота . .	28	54
Слизь	Нет	Нет
Кровь	Нет	Нет

Кишечных расстройств не обнаружено.

М., 19 лет. Исследование желудочного сока

	Натощак	После завтрака
Количество сока	50	115
Общая кислотность	60	90
Свободная соляная кислота	54	80
Слизь	Нет	Нет
Кровь	Нет	Нет

Несмотря на объективно найденное некоторое отклонение от нормальной секреции (гиперсекреция и hyperaciditas), М. никаких жалоб на желудок не предъявлял. Кишечник — в порядке.

П., 52 лет. Исследование желудочного сока

	Натощак	После завтрака
Количество сока	25	20
Общая кислотность	6	24
Свободная соляная кислота	0	12
Слизь	Нет	Нет
Кровь	Незначит.	Незначит.

П. также никаких жалоб на желудок не указал. Кишечник — в порядке.

Все трое подопытных за все время опытов не отрывались от обычной работы, жили дома. Пищу получали в лаборатории и в лабораторию же сдавали кал в чистых стеклянных банках, которые они получали накануне. Остатки суточного пищевого рациона (если они были) сдавались также в лабораторию.

Первые три дня каждый из подопытных получал хлебо-масляный рацион, состоящий из пшеничного хлеба (мука 80% выхода) — 800 г, масла сливочного 100 г, сахара 100 г, воды и чая по желанию. По данным исследования (Рунина) этот суточный паек представляет собой нижеследующий состав:

Хлеб		
1. Сухое вещество	54,8%	
2. Вода	45,2%	
3. Белки	17,75%	на сухое вещество
4. Клетчатка	1,45%	" " "
5. Зола	2,93%	" " "
6. Углеводы	75,71%	" " "
7. Жиры	2,15%	" " "

Масло сливочное

1. Сухое вещество	88%	
2. Вода	12%	
3. Жир	98,86%	на сухое вещество

Сахар относился нами целиком к углеводам. Следующие два дня подопытные получали к указанному рациону еще по 500 г зажаренных казеиновых котлет, в состав которых входят: казеин II сорта — 100 г, картофель — 400 г, масла — 20 г, муки — 5 г и соль.

Химический состав этих котлет таков (Рунина)

1. Сухое вещество	36,41%	
2. Вода	63,59%	
3. Белки	38,61%	на сухое вещество
4. Клетчатка	0,16%	" " "
5. Зола	3,79%	" " "
6. Углеводы	32,35%	" " "
7. Жир	25,07%	" " "

После этого следующие три дня каждый подопытный получал такой же, как и в предыдущие два дня, паек, но казеиновые котлеты готовились из казеина-брака. Казеин-брак давался в суточной порции также в количестве 100 г. В остальном состав казеиновых котлет оставался прежним.

Химический анализ этих котлет дал следующий результат (Р у н и н а):

1. Сухое вещество	36,37%			
2. Вода	63,63%			
3. Белки	39,37%	на сухое вещество		
4. Зола	4,07%	"	"	"
5. Углеводы	34,03%	"	"	"
6. Клетчатка	0,13%	"	"	"
7. Жир	22,34%	"	"	"

Наконец для того, чтобы сравнить усвояемость казеиновых котлет с усвояемостью котлет из говяжьего мяса, непосредственно за предыдущими опытами в течение 3 дней тем же подопытным лицам, вместо казеиновых котлет, давались мясные котлеты. В состав мясных котлет на дневную порцию входило: мяса — 40 г, хлеба — 40 г, соли — 18 г, воды — 120 г, муки — 38 г, жира — 20 г. Химический состав мясных котлет таков (Р у н и н а):

1. Сухое вещество	39,57%			
2. Воды	60,43%			
3. Белки	38,10%	на сухое вещество		
4. Зола	4,18%	"	"	"
5. Углеводы	1,28%	"	"	"
6. Клетчатка	0,17%	"	"	"
7. Жиры	56,25%	"	"	"

Котлеты во всех случаях готовились по 4 штуки на дневную порцию (в среднем вес котлеты 120 — 130 г). Дневная порция съедалась в три приема: утром, — днем (в 1—2 часа дня) и вечером.

Кал взвешивалась, затем часть его смешивалась с разведенной серной кислотой и высушивалась. Для отделения разных порций кала, подопытным перед каждым из периодов (хлебо-масляный, казеин II сорт, казеин-брак и мясо) давалось по 10 г животного угля. Эти же 10 г животного угля давались и в конце всего опыта.

Белки определялись по способу Kjeldal, жиры — по способу Soxhlett, клетчатка — по Geneberg'y и Stolmann, зола — сжиганием в тиглях, углеводы — по разности.

Во всех приводимых ниже таблицах указаны среднесуточные данные, приведенные к сухому (при 105°С) веществу (табл. 1, 2, 3).

Сравнивая данные об усвояемости котлет из казеина II сорта и казеина-брак, мы должны прийти к выводу, что несмотря на некоторые индивидуальные колебания, усвояемость эта в общем одинакова для обоих сортов казеина. Средние данные табл. 2 и 3 показывают лишь очень незначительное повышение усвояемости (на 0,75%), понижение усвояемости золы (на 3,79%) и клетчатки (4,54%). Но эти изменения, повидимому, нельзя объяснить различным содержанием этих веществ в котлетах, так как котлеты по содержанию белков, золы и клетчатки очень мало разнятся друг от друга. Очевидно отмеченные колебания в усвояемости следует отнести за счет, с одной стороны, индивидуальных колебаний, а с другой — за счет погрешностей исследования.

Переходя к рассмотрению данных по усвояемости котлет из говяжьего мяса, мы должны предварительно указать, что говяжьи котлеты по сравнению с казеиновыми котлетами разнятся только содержанием жира и углеводов: в то время как в казеиновых котлетах углеводов — 32,35% и 34,03%, а жира 25,07% и 22,34%, в говяжьих котлетах углеводов — 1,28% и жира 56,25% (табл. 4).

Сравнивая усвояемость говяжьих и казеиновых котлет мы должны отметить, что белок первых усваивается больше лишь на 1—1,5%, чем белок казеиновых котлет. Таким образом по наиболее интересующему нас вопросу об усвояемости белков казеина мы должны констатировать, что усвояемость казеина почти совсем не уступает усвояемости хорошего говяжьего мяса. Что касается других составных частей, то при одинаковой усвояемости углеводов и жиров, зола

ТАБЛИЦА 1
Средние данные по первому периоду

Усвояемость хлебо-масляного рациона

	Сухое вещ.		Белки		Жиры		Углеводы		З о л а		Клетчатка	
	граммы	о/о	граммы	о/о	граммы	о/о	граммы	о/о	граммы	о/о	граммы	о/о
Дано	626,4		77,8		96,5		431,9		12,8		6,4	
Выделено	37,8	6,05	5,8	7,46	2,7	2,08	19,7	4,52	5,5	42,97	4,1	64,06
Усвоено	588,6	93,95	72,0	92,54	93,8	97,92	412,2	95,48	7,3	57,03	2,3	35,94

ТАБЛИЦА 2

Средние данные по второму периоду опытов

Казеин II сорта

	Сухое вещ.		Белки		Жиры		Углеводы		З о л а		Клетчатка	
	граммы	о/о	граммы	о/о	граммы	о/о	граммы	о/о	граммы	о/о	граммы	о/о
Дано	789,8		145,3		141,8		477,5		19,6		6,0	
Выделено	37,8	4,73	10,7	7,35	3,8	2,62	14,7	3,09	5,0	25,91	3,3	50,00
Усвоено	752,0	95,23	134,6	92,65	138,0	97,38	462,8	96,91	14,4	74,09	3,3	50,00

ТАБЛИЦА 3

Средние данные по третьему периоду опытов

Казеин-брак

	Сухое вещ.		Белки		Жиры		Углеводы		З о л а		Клетчатка	
	граммы	о/о	граммы	о/о	граммы	о/о	граммы	о/о	граммы	о/о	граммы	о/о
Дано	805,3		148,6		136,6		493,2		20,2		6,7	
Выделено	39,7	4,94	10,1	6,80	3,4	2,49	16,4	3,33	6,0	29,70	3,8	56,72
Усвоено	765,6	95,06	138,5	93,20	133,2	97,51	476,8	96,67	12,2	70,30	2,9	43,28

ТАБЛИЦА 4

Средние данные по четвертому периоду опытов

Говяжьи котлеты

	Сухое вещ.		Белки		Жиры		Углеводы		Зола		Клетчатка	
	граммы	о/о	граммы	о/о	граммы	о/о	граммы	о/о	граммы	о/о	граммы	о/о
Дано	810,0		150,0		204,0		428,3		20,7		6,5	
Выделено	38,2	4,71	8,6	5,73	5,4	2,64	15,6	3,56	5,2	25,04	3,4	62,30
Усвоено	771,8	95,29	141,4	94,27	199,6	97,36	412,7	96,44	15,5	74,86	2,9	33,70

ТАБЛИЦА 5

Сводная средних данных

	Сухое вещ.		Белки		Жиры		Углеводы		Зола		Клетчатка	
	граммы	о/о	граммы	о/о	граммы	о/о	граммы	о/о	граммы	о/о	граммы	о/о
I период	626,4		77,8		96,5		431,9		12,8		6,4	
Хлебо-мясной {	37,8	6,05	5,8	7,46	2,7	2,08	19,7	4,52	5,5	42,97	4,1	64,06
рацион {	588,6	93,95	72,0	92,54	93,3	97,92	412,2	95,48	7,3	57,03	2,3	35,94
II период	789,8		145,3		141,8		477,5		19,3		6,6	
Выделено {	37,8	4,77	10,7	7,35	3,8	2,72	14,7	3,09	5,0	25,91	3,3	50,00
Усвоено {	752,0	95,23	134,6	92,65	138,0	97,38	462,8	96,91	14,4	74,09	3,3	50,00
III период	805,3		148,6		136,6		493,2		20,2		6,7	
Выделено {	39,7	4,94	10,1	6,80	3,4	2,49	16,4	3,33	6,0	29,70	3,8	56,72
Усвоено {	765,6	95,06	138,5	93,20	133,2	97,51	476,8	96,67	12,2	70,30	2,9	43,28
IV период	810,0		150,0		204,0		428,3		20,7		6,5	
Выделено {	38,2	4,71	8,6	5,73	5,4	2,64	15,6	3,56	5,2	25,04	3,4	62,30
Усвоено {	771,8	95,29	141,4	94,27	199,6	97,36	412,7	96,44	15,5	74,86	2,9	37,70

мясных котлет усваивается несколько лучше, а клетчатка — несколько хуже, чем соответствующие пищевые вещества казеиновых котлет.

За 11 дней опытов подопытные лица изменились в своем весе: Б-ин на +1,7 кг; М-ев на +1,3; П-ов на +1,9. Следует подчеркнуть, что все подопытные занимались своей обычной работой: следовательно момент длительного отдыха, который мог бы способствовать накоплению в теле запасных питательных веществ, в наших опытах совершенно исключен.

Выводы

На основании всех фактов, полученных при исследовании усвояемости казеина, можно сделать следующие выводы:

1. Технический казеин (даваемый в смеси с картофелем), в виде поджаренных котлет в количестве 100 г в сутки, обладает прекрасной усвояемостью, мало чем уступающей котлетам из хорошего говяжьего мяса.

2. Усвояемость казеиновых котлет из казеина II сорта и казеина-брака ничем на отличаются друг от друга.

Поступило в редакцию
11 ноября 1935 г.

DIE VERWERTBARKEIT VON KASEIN

Von *P. Ch. Tolmatschew*

Aus dem Westsibirischen Institut für Ernährung, Nowosibirsk

Zusammenfassung

Auf Grund der Ergebnisse, die sich bei der Untersuchung der Verwertbarkeit von Kasein gezeigt haben, lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. Technisches Kasein, zusammen mit Kartoffeln in Form gebratener Koteletts von 100 g täglich gegeben, ist ausserordentlich gut verwertbar. Die Verwertbarkeit steht derjenigen von Koteletts aus gutem Rindfleisch nicht nach.

2. Die Verwertbarkeit von Kasein zweiter Sorte und minderwertigem Kasein ist in nichts voneinander unterschieden.

МАТЕРИАЛЫ К ВОПРОСУ ОБ ИДЕНТИЧНОСТИ ВНЕШНЕГО И ВНУТРЕННЕГО ТОРМОЖЕНИЙ

С. С. Серебренников

Из Физиологического института [завед. — акад. И. П. Павлов] Академии наук СССР

Основанием для данной работы послужили наблюдения одного из сотрудников академика И. П. Павлова над одновременным исчезанием полжжительного эффекта при выработке двух видов торможения — условного торможения и угасания. Автор, работая со слабыми раздражителями, нашел, что при прочих равных условиях условное торможение развивается скорее угасания. Этот факт он проверял на сильных раздражителях.

Возможно, что в случае условного тормоза внешнее торможение от присоединяемого к условному раздражителю нового агента суммировалось с внутренним и дало более быстрое развитие торможения. Иначе говоря, и внешнее и внутреннее торможения в их основе представляют один и тот же процесс. И это может быть еще новым подтверждением давно уже высказанного предположения об их тождестве.

Опыты велись на собаке „Малыш“. Это — небольшая собачка 6—7 кг весом, вне станка чрезвычайно подвижная, с живыми ориентировочными рефлексам. В станке первое время, особенно когда я работал в затемненной комнате, она обнаруживала наклонность ко сну; в дальнейшем это сменилось слегка возбужденным состоянием.

Слюнные фистулы обеих *gl. parotis* были наложены более 2 лет назад. Мои наблюдения велись на правой железе. Собака поступила в мое распоряжение совершенно „свежая“, не работавшая с условными рефлексам, так что прежде всего мне пришлось заняться их выработкой.

Для этого я применял обычный прием, начиная с короткого отставления в 5 сек. и постепенно увеличивая его до 30 сек. Подкрепление сухарным порошком делалось в течение 20 сек. Первый рефлекс на 120 ударов метронома в 1 минуту появился на 54-м сочетании и укрепился на 115-м; следующие вырабатывались и укреплялись гораздо скорее: звонок, появившись на 13-м сочетании, окреп к 53-му; бульканье с 5-го раза давало уже более или менее постоянные цифры. Дифференцировка (60 ударов метронома в 1 мин.) после 20-го применения стала уже полной. Довольно скоро все раздражители приблизительно выравнялись, и явилась возможность приступить непосредственно к теме.

К этому времени по силе действия получилось такое распределение: звонок — 2,4; бульканье — 2,2; метроном — 120—2,0 (в делениях шкалы, каждое из которых равно 1,25 капли).

Методика опытов была такова, что звонок и бульканье не подкреплялись по 1 разу в каждом опыте, причем к звонку присоединялся (за 5 сек. до его начала) новый, ранее индифферентный раздражитель — тон. Я следил за скоростью угашения обоих рефлексов до

полного нуля; в случае звонка имелось суммирование двух видов торможения: внутреннего (от неподкрепления) и внешнего (от ориентировочного рефлекса, вызываемого тоном).

Уже на 5-й день такой работы получилась такая картина.

Опыт № 49

3 августа 1927 г.

Время	Условный раздражитель	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы	Примечание
t	S	R	Observatio
2 ч. 39 м.	Метроном ₆₀	0	Не подкреплено
2 " 47 "	Метроном ₁₂₀	0,6	
2 " 53 "	Звонок + тон	0	Не подкреплено
3 " 00 "	Метроном ₁₂₀	1,6	
3 " 05 "	Бульканье	0	Не подкреплено

Полное торможение, оставшееся таковым для комбинации звонка с тоном на всем протяжении работы; бульканье же дало еще два скачка на 7-й и 11-й опытные дни. Вот соответствующие протоколы.

Опыт № 51

8 августа 1927 г.

Время	Условный раздражитель	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы	Примечание
t	S	R	Observatio
2 ч. 13 м.	Метроном ₁₂₀	1,5	
2 " 18 "	Бульканье	0,5	Не подкреплено
2 " 25 "	Метроном ₁₂₀	1,2	
2 " 30 "	Звонок + тон	0	Не подкреплено
2 " 36 "	Метроном ₆₀	0	" "

Опыт № 55

13 августа 1927 г.

Время	Условный раздражитель	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы	Примечание
t	S	R	Observatio
1 ч. 53 м.	Метроном ₆₀	0	Не подкреплено
2 " 00 "	Метроном ₁₂₀	0,5	
2 " 06 "	Звонок + тон	0	Не подкреплено
2 " 13 "	Метроном ₁₂₀	1,7	
2 " 18 "	Бульканье	0,7	Не подкреплено

Таким образом полное торможение для бульканья наступило только с 12-го раза против 5-го раза для комбинации звонка с тоном.

Насколько глубоко было полученное торможение? Как велико было последовательное торможение в обоих случаях?

Привожу наиболее характерные случаи.

Опыт № 57

17 августа 1927 г.

Время	Условный раздражитель	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы	Примечание
t	S	R	Observatio
2 ч. 49 м.	Бульканье	0	Не подкреплено
2 " 57 " . . .	Метроном ₁₂₀	1,1	Ест вяло
3 " 04 "	Звонок + тон	0	Не подкреплено
3 " 12 "	Метроном ₁₂₀	0	Не ест

Опыт № 59

19 августа 1927 г.

Время	Условный раздражитель	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы	Примечание
t	S	R	Observatio
2 ч. 09 м.	Звонок + тон	0	Не подкреплено
2 " 17 "	Метроном ₁₂₀	0	
2 " 23 "	Бульканье	0	Не подкреплено
2 " 30 "	Метроном ₁₂₀	0,4	
2 " 35 "	Метроном ₆₀	0	Не подкреплено

Опыт № 66.

23 августа 1927 г.

Время	Условный раздражитель	Величина условного слюнного рефлекса в делениях шкалы	Примечание
t	S	R	Observatio
2 ч. 09 м.	Бульканье	0	Не подкреплено
2 " 15 "	Метроном ₁₂₀	2,2	
2 " 23 "	Звонок + тон.	0	Не подкреплено
2 " 29 "	Метроном ₁₂₀	0,5	

Этот и ряд подобных опытов с очевидностью указывают на более сильное последствие при угашении комбинации звонка с тоном в сравнении с угашением бульканья.

Установив такого рода факт, я опять стал восстанавливать существовавшие прежде отношения, т. е. путем подкрепления и бульканья, и звонок переводить в активные раздражители. Первые рефлексы на них удалось получить очень скоро, но полного восстановления мне видеть уже не удалось, так как я принужден был прервать свою работу после восьмикратного подкрепления каждого из них.

Представленный материал конечно не может претендовать на полноту и достаточную убедительность, но мне думается может дать положительные данные при решении вопроса, поставленного в начале работы.

Я глубоко признателен академику Ивану Петровичу Павлову, предоставлявшему место в своей лаборатории для моих занятий.

Сердечное спасибо ассистентам лаборатории д-рам Н. А. Подкопаеву и И. Р. Пророкову за помощь во время работы.

Поступило в редакцию

25 октября 1935 г.

MATERIALIEN ZUR FRAGE NACH DER IDENTITÄT DER ÄUSSEREN UND INNEREN HEMMUNG

Von *S. S. Serebrenikof*

Aus dem Physiologischen Institut (Leiter: Akad. I. P. Pawlow) der Akademie der
Wissenschaften der UdSSR

РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ КЕФАЛОГРАФА

Н. С. Савченко

Из отдела общей физиологии Ленинградского филиала ВИЭМ
(зав. отделом — проф. К. М. Быков)

Кефалография, введенная Лейтенстоффером (1) для оценки тренированности солдат, была в дальнейшем применена другими исследователями для клинической диагностики, профотбора и оценки утомления. Опыт, накопленный в этом направлении, показал целесообразность применения этого метода, однако кефалографа, который удовлетворял бы всем требованиям эксперимента, до сих пор не получено. Так, кефалограф Лейтенстоффера прост по конструкции, но дает трудночитаемые записи. Усовершенствование кефалографа Виленским (2) значительного облегчения в работе с ним не принесло. Принцип записи точками по Егорову (3) малоупотребителен в силу сложности счета и не всегда ясной записи. Кефалограф Розенблюма и Мендюка (4), рассчитанный на улучшение читаемости записи, не дает представления о фронтальных колебаниях, кроме того подсчет записи отнимает много времени и требует специальных приспособлений. Электроконтактный способ записи колебаний по Софийской (5) или по принципу Arbeitssammler Miles (6) и др. не позволяет составить представления о форме и величине амплитуд, а дает лишь их общую сумму.

Наиболее совершенным кефалографом можно считать прибор Уфлянда (7), передающий колебания головы на кимограф с помощью мареевских капсул.

Принцип разложения колебаний головы на фронтальные и сагитальные у Уфлянда вполне удачен, но запись этих колебаний с помощью пневматических капсул несовершенна. В силу неравномерности давления в них в разное время и возможных при работе с ними аварий, нельзя быть уверенным в одинаковом масштабе кефалограмм, полученных в разное время. Кроме этого, кефалограф Уфлянда относительно сложен по конструкции и стоит дорого.

Описанные выше недостатки имеющихся кефалографов заставили нас пойти по пути усовершенствования способа получения кефалограмм.

Сохраняя запись колебаний на кимографе в виде вытянутой кривой, как это имеет место у Уфлянда, мы взамен воздушной передачи применили жесткую систему. Принцип устройства кефалографа следующий: на голову, как обычно, надевается подобие шлема (А). На вершине его, вместо острия Лейтенстоффера, торчит металлический цилиндр (Б). На цилиндр (Б) надевается деревянный барабанчик (В) с медной втулкой (Г). Барабанчик со втулкой совершенно свободно, но без боковых качаний, повертывается вокруг цилиндра (Б) по горизонтали, как на оси на 360°. К вершине барабанчика, посред-

ством легкого шарнирчика, прикрепляется легкий деревянный рычажок (*P*), длиной 70—80 см. Посредством этого шарнирчика рычажок совершенно свободно совершает движения в плоскости, перпендикулярной к первой. На противоположном свободном конце рычажка укреплен тонкий штифт для записи по закопченной бумаге или мягкий карандаш для белой бумаги (*Д*).

У кимографа вдоль барабана (параллельно образующей цилиндра, на 0,5 см от его поверхности, укрепляется неподвижная пластинка 1 см шириной и 1—2 толщиной (*Е*). Указанная пластинка по своей длине имеет щель, по которой свободно движется записывающий штифт или карандаш (рис. 1).

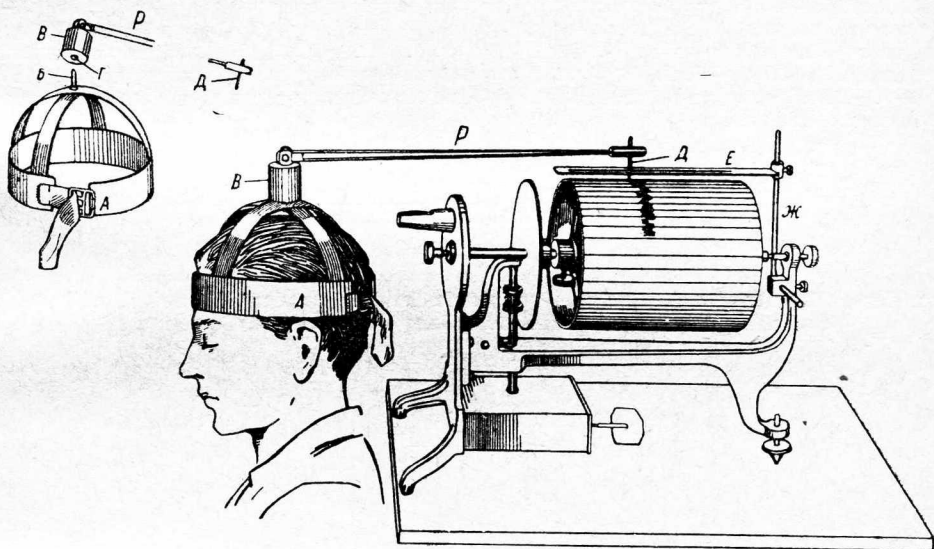


Рис. 1.

Съемка кефалогаммы производится следующим образом: кимограф в боковом положении помещается на полочке на уровне плеч испытуемого, а пишущий предмет вставляется в щель пластинки. Иногда пишущий предмет удобнее ставить на барабан впереди пластинки. Движущийся барабан прижимает пишущий предмет к металлической пластинке и он пишет по барабану вдоль пластинки как линейки. В силу свободного вращения барабаника (*В*) вокруг оси (*Б*) и ограничителю (*Е*), пишущий предмет имеет только два движения: взад и вперед и пишет при этом ломаную линию, изломы которой точно соответствуют величине колебания тела. В зависимости от того, как стоит испытуемый по отношению к кимографу, будет и запись колебаний. По желанию экспериментатора можно записать сагиттальные, фронтальные или средние между ними колебания. Для записи берется миллиметровая бумага. В случае копчения, коптится обратная ее сторона. Подсчет амплитуды совершается простым счетом количества миллиметров от каждого излома кривой. Закопченную бумагу рассматривают при этом в проходящем свете лампочки. Последнюю удобнее помещать в ящик под стекло, на которое растелается закопченная бумага. Если запись велась на белой бумаге, учет кривых производится с помощью целлюлоидной пластинки с милли-

метровой сеткой. Сетку можно нанести на пластинку самому иголкой при помощи линейки.

С большим успехом в этом деле может быть использован проекциометр Вигдорчика (8).

Из описания и рис. 1 видно, что кимограф чрезвычайно прост по конструкции, точен в показаниях, удобен и относительно недорог.

Поступило в редакцию

24 ноября 1935 г

ЛИТЕРАТУРА

1. Лейтенстоффер. Цит. по Караффа-Корбут. Лекции по професс. гигиене, 1922, стр. 30. — 2. В. Виленский. Физкультура в научно-практическом освещении, 1925, 2 сборн. — 3. Егоров. Гигиена, безопасность и патология труда, 1930, № 10. — 4. Розенблюм и Мендюк. Гигиена труда, 1928, № 3. — 5. Софийская. Сборник работ Казанского ин-та Н. О. Т., 1931, т. 1, 134. — 6. Miles. Journ. of indust. Hygiene, 1922, № 3. — 7. Уфлянд. Гигиена, патология и безопасность труда, 1930, № 1—8. Н. А. Вигдорчик. Пять лет работы Ленингр. ин-та по изучению профессиональных заболеваний.

RATIONALISATION DES KEPHALOGRAPHS

Von N. S. Ssawtschenko

Ans der Abteilung für allgemeine Physiologie der Leningrader Filiale des Instituts für exper. Medizin (Vorstand der Abteilung — Prof. K. M. Bykow)

ПРИСПОСОБЛЕНИЕ К СУХИМ ГАЗОВЫМ ЧАСАМ ZUNTZ ДЛЯ ЗАБОРА АЛИКВОТНЫХ ПРОБ ГАЗА

Н. С. Савченко

Из отдела общей физиологии Ленинградского филиала ВИЭМ (зав. отделом — проф. К. М. Быков).

Сухие газовые часы Zuntz широко применяются физиологическими лабораториями при исследовании газового обмена. Однако в опытах с частым забором аликвотных проб газа для анализа они неудобны,

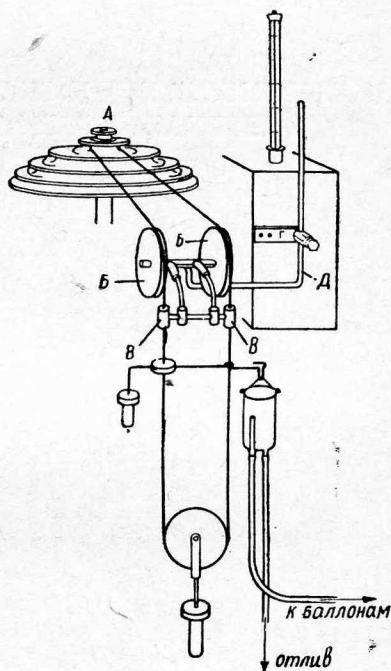
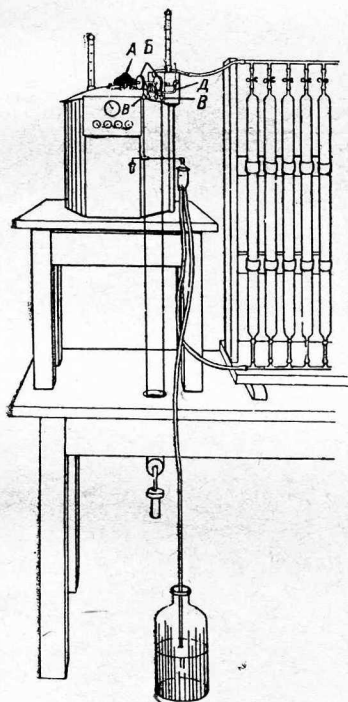


Рис. 1.—

так как не позволяют делать необходимых частых переключений. Причиной этого является неудобное крепление сливного сосуда.

Мы предлагаем устранить это неудобство следующим образом. На квадратную, ведущую ось часов, вместо нескольких барабанчиков разных диаметров, насаживается один ступенчатый шкив (А) с 5 уступами от 15 до 100 мм в диаметре. Через ступенчатый шкив перекинут бесконечный шнур. Последний проходит последовательно через плотно закрепленный ролик (Б), через направляющий цилиндр (В), через

кольцо в креплении сливного сосуда, через висящий на этом же шнуре блок с грузом. Последний служит для натяжения бесконечного шнура. После того как шнур обогнул висящий на нем блок, к нему намертво крепится крючок, на который подвешивается сливной сосуд. Затем шнур проходит через второй направляющий цилиндр (В) и, пройдя по желобку второго ролика (Б), возвращается к ступенчатому шкиву (А). Ролики (Б) и направляющие полые цилиндры (В) крепятся, как это видно из рис. 1, на подвижном штативе (Д), который проходит через муфту (Г), припаянную к стенке смесительной коробки часов. Штатив (Д) вместе с прикрепленными к нему роликами (Б) и направляющими цилиндрами (В) можно двигать вверх и вниз в зависимости от ступени шкива, на которой лежит бесконечный шнур. Назначение направляющих цилиндров — направлять бесконечный шнур в желобки шкивов (Б) в моменты быстрых подъемов сливного стаканчика. Описанное приспособление позволило нам быстро переключаться с балона на балон при заборах аликвотных проб газа и пользоваться часами неограниченное время без перерыва в наблюдении за газообменом. Приспособление это служит у нас в лаборатории несколько лет и вполне себя оправдало.

Поступило в редакцию
24 ноября 1935.

VORRICHTUNG ZUR TROCKENEN GASUHR VON ZUNTZ FÜR DIE ENTNAHME VON ALIQUOTEN GASPROBEN

Von N. S. Sawtschenko

Aus der Abteilung für allgemeine Physiologie der Leningrader Filiale des Instituts für
experimentelle Medizin (Vorstand der Abteilung — Prof. K. M. Bykow)

ЦИРКУЛЯЦИОННЫЙ НОЖ

Н. С. Савченко

Из биохимической лаборатории отдела общей физиологии Ленинградского филиала ВИЭМ (зав. отделом — К. М. Быков)

При исследовании различных компонентов в тканях и органах животных играют значительную роль быстрота изъятия этих органов

из целого организма животного и моментальная остановка биохимических превращений в них. Для того чтобы быстро изъять целый ряд органов, требуются значительное время и помощь нескольких ассистентов. Чтобы ускорить процесс препаровки животного и сократить количество участвующих в этом процессе людей, мною предложен циркуляционный нож. Прибор этот состоит из круглой стальной хромированной пластинки 240 мм в диаметре и 1,5 мм толщины. Пластика эта в центре посажена на шариковые подшипники, а по краям остро отточена. Центр пластинки намертво крепится к оси со шкивом для приведения ее во вращательные движения. В верхней доске небольшого столика делается узкая щель, куда снизу просовывается пластина и в таком положении крепится к нижней поверхности столика. На нижнюю доску столика крепится электромотор в 0,1 kW с 3000 оборотов в 1 мин. и ремнем соединяется со шкивом пластинки (рис. 1).

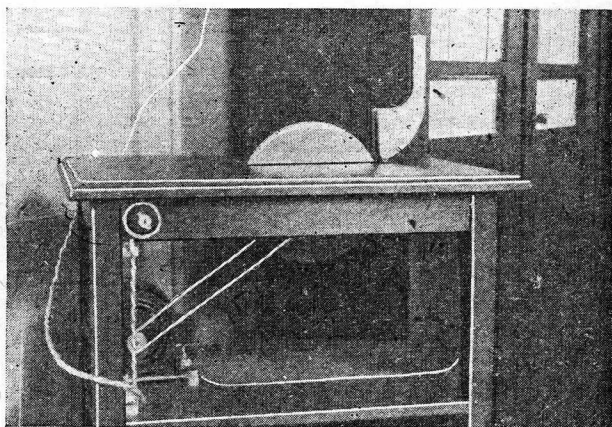


Рис. 1.

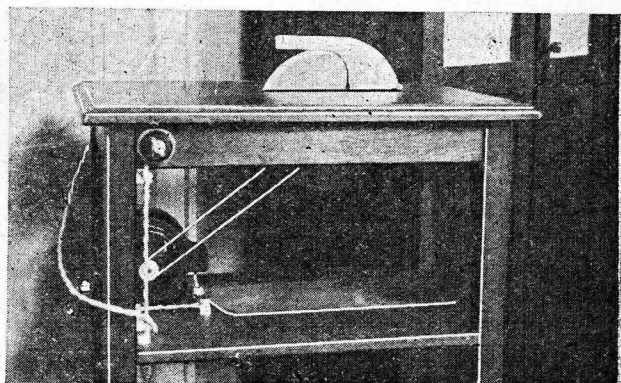


Рис. 2.

Пластинка, выступающая из щели верхней доски стола, во избежание несчастного случая, покрывается предохранителем — кожухом с таким расчетом, чтобы к пластинке оставался доступ только на небольшом участке (рис. 2). При пуске мотора пластинка приходит в быстрое вращательное движение со скоростью 45 км в час, и все поднесенное к ней моментально пересекается. Нож этот совершенно свободно перерезывает мышей, крыс, морских свинок и кроликов.

Работа с этим ножом показала значительное ускорение процесса изъятия различных органов из тела животного. Так, например, отрезывание головы, взятие при этом пробы крови в консервирующую жидкость, выемка сердца, печени и отделение задней конечности морской свинки совершается одним человеком в течение $1\frac{1}{2}$ —1 минуты. Эта же работа, выполняемая обычным ножом, требовала участия 2 человек и совершалась в течение 5 минут.

Поступило в редакцию
24 ноября 1935.

ZIRKULATIONSMESSER

Von N. S. Ssawtschenko

Aus dem Biochemischen Laboratorium der Abteilung für allgemeine Physiologie der Leningrader Filiale des Instituts für experimentelle Medizin (Vorstand der Abteilung — Prof. K. M. Bykow)

МЕТОДИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СЛУХА У ЧЕЛОВЕКА

Н. С. Савченко и О. П. Щербакова

Из физиологической лаборатории (завед. — П. А. Некрасов) Института организации, экономики и охраны труда в Ленинграде

Приемы исследования слуха у человека с помощью камертонов и свистка Гальтона, шопотной речью, передвижением карманных часов на разные расстояния от уха исследуемого, будучи достаточны для обнаружения значительных изменений в исследуемой функции, оказываются недостаточными при тонких ее изменениях.

Потребность в более тонком исследовании слуха привела к созданию аппаратов, позволяющих с помощью переменного тока, посылаемого в телефоны, создать более или менее чистые тона и регулировать их интенсивность (см. литературу вопроса у *Gildemeister*, 1).

Из аппаратов, создающих наиболее чистые тона и позволяющих регулировать посылаемую в ухо звуковую энергию и выражать ее в абсолютных единицах, следует отметить аудиометр, появившийся впервые в Америке, а у нас несколько позднее сконструированный Ржевским (2). К сожалению относительно большая стоимость этого аппарата ограничила возможность его применения в наших исследовательских работах. Другие аппараты, как-то: аппарат Сотонина (3) для исследования остроты слуха в помещении и аппарат, примененный Сапером и Гершуни (4) для определения сдвигов в верхней границе слуха под влиянием утомления, в силу несовершенства их конструкции не нашли себе широкого применения. Между тем потребность в аппарате, позволяющем тонко дозировать посылаемую в ухо звуковую энергию велика, особенно при точных исследованиях.

Кроме определения порога слуха при разных тонах, в некоторых случаях необходимо также знать, как быстро восстанавливается восприимчивая способность уха после дачи функциональных звуковых нагрузок.

Первые наши исследования, проведенные в этом направлении в 1931 г., указали на значительные нарушения в функциональной способности органа слуха у лиц, работающих в шумовой обстановке.

Сущность нашей первой функциональной пробы заключалась в следующем: на некотором расстоянии от уха испытуемого помещался секундомер, с таким расчетом, что идущий от него звук был значительно ослаблен, но еще ясно улавливался ухом. На расстоянии 1 м от испытуемого устанавливался электрический звонок (диплупт).

После того как продолжавшееся в течение 30 сек. звучание звонка перед ухом испытуемого прекращалось, проходило еще некоторое время, пока испытуемый вновь начинал слышать ход секундомера. В дни без работы или работы вне шумовой обстановки это время колебалось от 2 до 8 мин. Подобные исследования, проведенные через 15—30 мин. после работы в шумовой обстановке показали, что время, протекающее с момента прекращения звучания звонка до ответа испытуемого, значительно увеличивается и доходит в некоторые дни до 30 мин.

Навязским, сотрудником физической лаборатории Института организации труда, был сконструирован аппарат, который позволял через телефоны подавать к уху звуки разной мощности и высоты.

Этот прибор (рис. 1) построен по типу ламповых генераторов. Высота звука регулируется при посредстве конденсатора переменной емкости C , причем увеличение этой последней уменьшает число колебаний в секунду, и наоборот, уменьшение C ведет к увеличению частоты. Кроме того частота колебаний регулируется при помощи по-

движного сердечника, которым снабжен Tr , а именно: если сердечник¹ выдвигается из катушки трансформатора, т. е. самоиндукция колебательного контура уменьшается, частота колебаний увеличивается, и наоборот, по мере вдвигания сердечника — частота уменьшается.

Управление прибором производится посредством кнопок A и B , причем первая служит для определения порога слышимости, а вторая дачи нагрузки. При переводе кнопки B в рабочее положение генерируемый ток поступает непосредственно в телефон — T , а при нажатии кнопки A телефон приключается к вторичной обмотке катушки Румкорфа (KP), причем большим или меньшим сближением катушек I и II (применялся обыкновенный санный аппарат Dubois-Reymond) можно регулировать силу тока, циркулирующего в телефоне T .

Для определения силы тока в телефонах служит чувствительный гальванометр G , включенный в цепь параллельно с купроксным выпрямителем K .

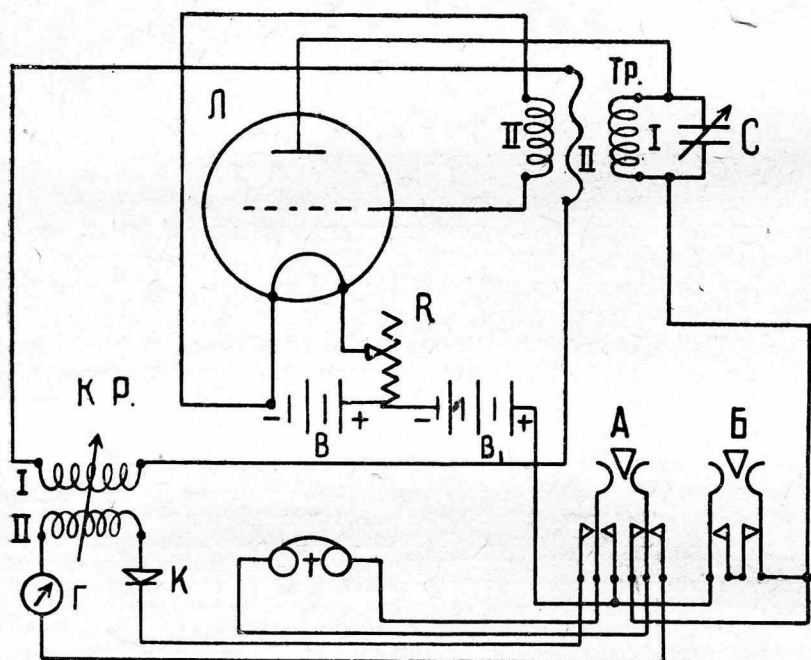


Рис. 1. Схема прибора для определения порога слухового восприятия человека и дачи ему функциональных слуховых нагрузок. C — конденсатор переменной емкости; Tr — трансформатор; A — кнопка, включающая ток для определения порога слышимости; B — кнопка для дачи звуковых нагрузок; T — телефон; KP — катушка Румкорфа (санный аппарат Дюбуа-Реймона); G — гальванометр $1,5-10^{-7}$; K — купроксный выпрямитель.

Зная силу тока, циркулирующего в телефоне T , можно с некоторым приближением определить звуковую энергию, подводимую к уху испытуемого, так как амплитуда колебаний мембраны и зависящая от нее сила звука, создаваемого телефоном, находится в определенной пропорциональной зависимости к силе тока (5,6).

Для более четкого улавливания звука пороговой интенсивности в цепь, идущую к телефону, включался прерыватель — метроном с ртутными контактами. Включением метронома достигалась прерывность звука (пульсация), которая равнялась 60 в 1 мин.

Определение функциональной способности слуха производилось нами следующим образом: испытуемый и исследователь надевали наушники радиотелефона. Испытуемый садился спиной к исследователю и аппарату и приговаривался слушать. В телефоны включался ток подпороговой силы. Надвиганием вторичной катушки

¹ На чертеже сердечник не показан.

Румкорфа на первичную устанавливается порог слухового восприятия. После этого звук незначительно усиливался передвижением вторичной катушки 1—2 см (увеличение интенсивности звука выше пороговых величин делалось нами в целях сокращения времени опыта). Этот незначительно усиленный звук и надлежало услышать испытуемому после звуковой нагрузки длительностью в 30 мин.

По ее прекращении испытуемый должен был указать словом „есть“ момент, когда он вновь начинал слышать в телефоне тот прерывистый звук, который он слышал непосредственно перед звуковой нагрузкой. Время, протекающее с момента выключения из телефона громкого звука до ответа испытуемого, отмечалось по секундомеру. Опыты, проведенные на ряде испытуемых в относительно тихой лабораторной обстановке, показали, что колебание порога слухового восприятия в большинстве случаев не превышает 1 см в ту или другую сторону от средних величин, определяемых по шкале катушки Румкорфа. Время реакции на функциональную пробу в тех же условиях показало, что и оно на протяжении дня оставалось также довольно устойчивым. Отклонения его от средних величин, характерных для данного подопытного, в большинстве случаев не превышали одной-двух секунд.

Удостоверившись в устойчивости исследуемых функций в покое, мы приступили к исследованию слуха у наших испытуемых при выполнении ими работы по приему и передаче телефонограмм в „нормальной“ и шумовой обстановке. С этой целью была установлена телефонная связь между 2 комнатами. Для создания шумовой „рабочей“ обстановки в одной из комнат был установлен репродуктор. Для целей исследования служили 2 подопытных лица с относительно нормальным слухом. Эти подопытные, передавая друг другу телефонограммы (статьи из газет), помещались через день по очереди в комнату с звучащим репродуктором. Репродуктор создавал шумовую нагрузку из звуков той частоты, которой пользовались при исследовании порога слышимости и функциональной способности уха. Звучание репродуктора мешало работать не только тому испытуемому, который находился в одной комнате с ним, но и в значительной мере усложняло работу и второго испытуемого. Это усложнение выражалось в том, что при восприятии разговора, передаваемого по телефону, он воспринимал частично и звучание репродуктора. Звучание репродуктора еще больше мешало первому испытуемому воспринимать разговор. Поэтому второй испытуемый при телефонной передаче должен был сильнее напрягать свой голосовой аппарат и тем как бы еще косвенно „страдал“ от звуков репродуктора.

Результаты этой серии опытов показали, что порог слышимости у испытуемых после некоторого понижения в первые часы рабочего дня к концу его снова повышался (рис. 2).

Функциональная проба, которая ставилась параллельно с определением слухового порога, также в большинстве случаев указывает на ухудшение функциональной способности органа слуха. Это выразилось в том, что время реакции на звуковую нагрузку после некоторого уменьшения в первые часы рабочего дня к концу его, как правило, увеличивалось.

После того как наш аппарат показал удовлетворительную работу в лабораторной обстановке, было проведено наблюдение над мотористами и радистами, — лицами занятыми в очень шумной обстановке. Исследование их на производстве показало, что даже короткие периоды работы (30 мин.) вызывают у них заметные сдвиги в пороге

слышимости.¹ Более длительная работа приводила к столь сильным сдвигам в пороге слухового восприятия, что совершенно затрудняла применение функциональной пробы, ибо в большинстве случаев околопороговые силы звука, примененные нами для данной цели, после длительной работы в шумовой обстановке, не были слышимы. В силу

этого в данной обстановке пришлось ограничиться только исследованием сдвигов порога.

Приводимые здесь результаты относятся как к мотористам, так и радистам. Последние работали в соседнем с мотором помещении, не вполне изолированном от шума моторов. Из рис. 3 видно, что исследование мотористов тоном в 1000 колеб./сек. показало падение чувствительности уха на 40—50 децибел ниже нормы. У радистов от нормы оказались меньше, причем эти отклонения происходят только в те дни, когда была работа по приему телефонограмм. Исследование чувствительности уха током в 200—300 колеб./сек. как у мотористов, так и радистов дало значительно меньшие отклонения от нормы. Данные, полученные для тока в 2000 колеб./сек., лежат между первыми и вторыми результатами. Отклонения здесь выше, чем для тока 200—300 колеб./сек., но меньшие, чем для тока в 100 колеб./сек.

Неодинаковая степень понижения слышимости и различная длительность периода восстановления в отдельные дни наблюдения объясняется различной продолжительностью работы.

Помимо этого выяснилось, что в случае, если во время работы испытуемые делали перерывы удаляясь из шумной зоны, это оказывало, как правило, благоприятное влияние на органы слуха.

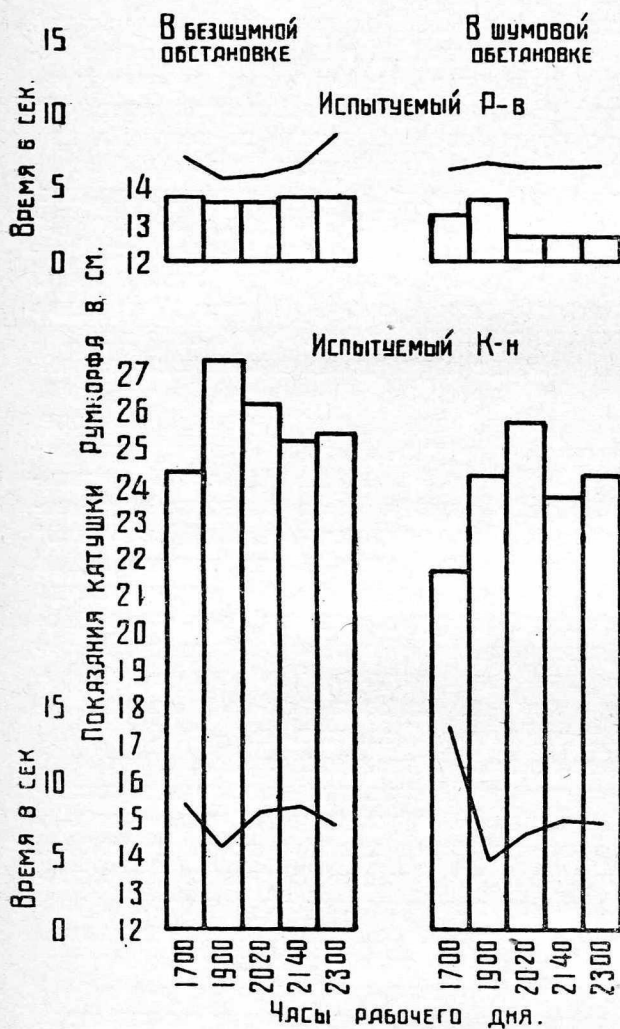


Рис. 2. Изменение порога слышимости и функциональной способности уха под влиянием звуковых нагрузок по ходу "рабочего" дня. На диаграмме нанесены средние из ряда опытных дней кривые — время в секундах. Столбики — порог слышимости в сантиметрах по шкале на катушках Румкорфа. Под столбиками — часы дня и минуты.

¹ Определения производились в тихом помещении.

На рис. 3 данные о продолжительности работы и перерывов указаны для каждого отдельного случая, причем уменьшаемое

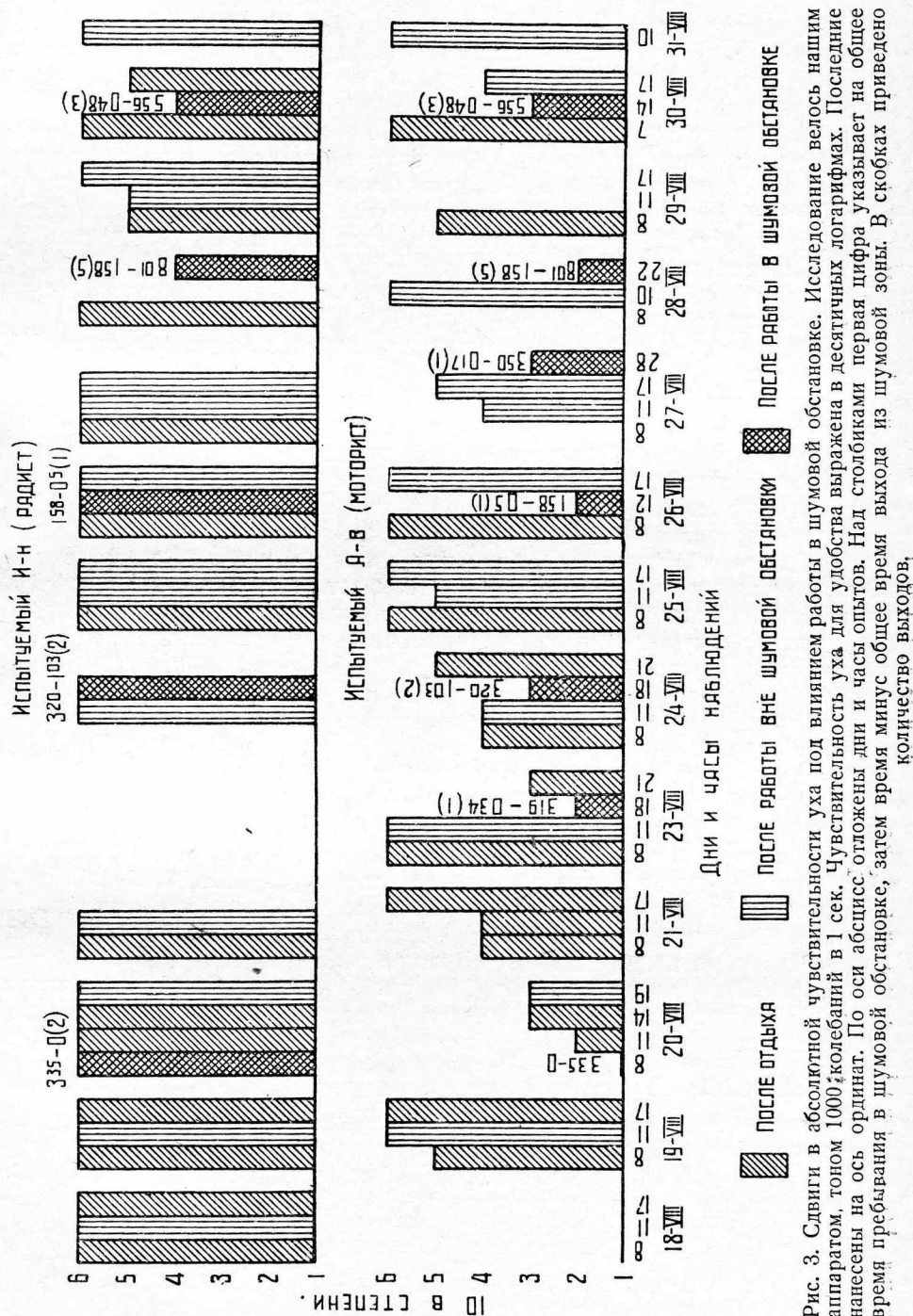


Рис. 3. Сдвиги в абсолютной чувствительности уха под влиянием работы в шумовой обстановке. Исследование велось нашим аппаратом, тоном 1000 колебаний в 1 сек. Чувствительность уха для удобства выражена в десятичных логарифмах. Последние нанесены на ось ординат. По оси абсцисс отложены дни и часы опытов. Над столбиками первая цифра указывает на общее время пребывания в шумовой обстановке, затем время минус общее время выхода из шумовой зоны. В скобках приведено количество выходов.

равняется суммарному рабочему времени в шумовой обстановке; вычитаемое — суммарной длительности перерывов. Число в скоб-

жах, стоящее рядом с вычитаемым, указывает на число перерывов в работе.

Упомянутые лица подвергались исследованию на протяжении ряда дней. Это дало нам возможность не только проследить у них сдвиги в слуховой функции непосредственно после работы, но и установить время ее восстановления в дни отдыха, а также в дни работы вне шумовой обстановки.

Из рис. 3 видно, что восстановительный период тем меньше, чем менее глубокие сдвиги были обнаружены в функции слуха непосредственно после работы. Полное восстановление наступало лишь через сутки, иногда и больше. Если до наступления восстановления слуховой функции испытуемый вновь подвергался шумовому воздействию, восстановление задерживалось.

Для контроля и сравнения нами кроме аппарата Навязского были применены 2 камертона — C_{64} и C_{1024} .

Исследовалась острота слуха при костной и воздушной проводимости звука.

При этом исследовании камертон C_{64} приводился в звучание путем сжатия браншей до отказа и быстрого их опускания, а камертон C_{1024} — путем удара падающего металлического шарика весом в 2 г с высоты 10 см. Результаты исследования камертоном C_{64} оказались непоказательными. Данные же при исследовании камертоном C_{1024} вполне совпадают с таковыми, полученными при исследовании остроты слуха аппаратом Навязского, для соответствующей частоты колебаний. Ввиду того, что определяемая величина остроты слуха при костной и воздушной проводимости при исследовании одним и тем же камертоном, в наших случаях изменялась в одинаковой степени (отношение воздушной проводимости, к костной оставалось до и после работы в шумовом отделении одинаковым), то ниже мы считаем возможным привести лишь данные об остроте слуха при костной проводимости звука.

На рис. 4 приведены результаты обследования остроты слуха при костной проводимости у пяти лиц, находившихся в разной степени отдаленности от работающих моторов. За 100% их слуховой способности были приняты средние данные, собранные на этих же лицах за несколько дней до начала работы в шумовой обстановке. Лица №№ 1 и 2 находились в помещении с работающими моторами, из них № 2 — экспериментатор, не привыкший к сильным шумам. Лица №№ 3 и 4 находились в соседнем помещении и 5-е лицо — через одну комнату от моторов. На рис. 4 видно, что наибольшие сдвиги в функции слуха наблюдались у моториста и экспериментатора, особенно у последнего (ноль громкости камертона C_{1024}). Значительно меньшее ослабление функции слуха отмечалось у лиц, находившихся по соседству с моторным отделением, и наконец у лица, находившегося в максимальном удалении от источника шума, ослабления функции слуха под влиянием работы не наблюдалось вообще. На этом же рисунке видно, как медленно восстанавливается функция слуха после работы в шумовой обстановке, причем восстановления не наблюдается в случае, если перерывы в работе меньше, чем время потребное для восстановления функции слуха. В таких случаях выявляется суммация сдвигов в слухе, произведенных данной работой на протяжении ряда дней.

Из изложенного следует, что в тех случаях, где имелся значительный сдвиг порога, исследование слуховой способности камертонами дает такой же положительный результат, как аппарат Навяз-

ского. Но в тех случаях, когда изменений со стороны слухового порога обнаружить не удастся, мы можем все-таки судить о возможных сдвигах в функции слухового органа, применяя предлагаемую

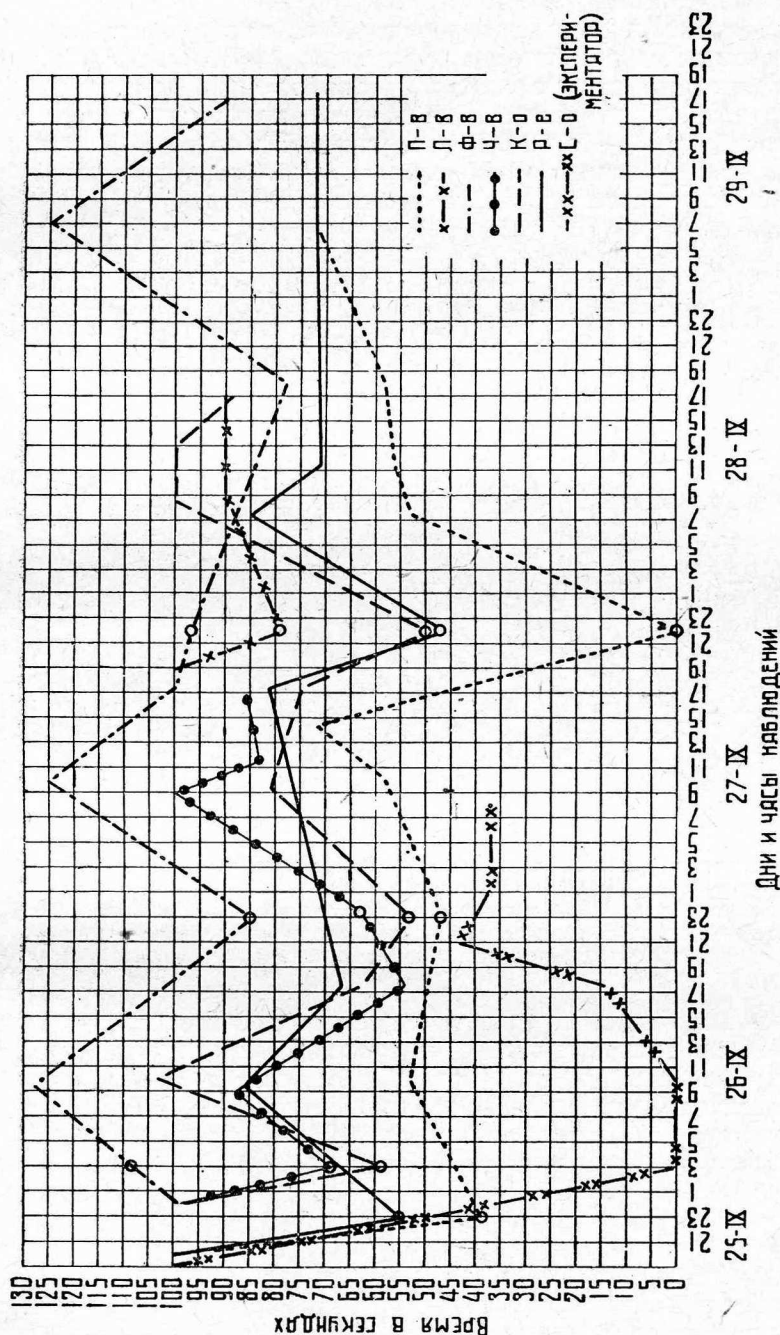


Рис. 4. Исследование слуха камертоном 1024 колеб. По абсциссе отложены часы и дни исследований. По ординате — время (в сек.) слышимости камертона. Кривочки на кривых указывают на первое исследование после пребывания в шумовой обстановке.

нами функциональную пробу. Так например, в случаях шумовых нагрузок, когда порог или не изменялся вовсе или изменялся незначительно, результаты применения функциональной пробы оказались вполне убедительными.

На рис. 5 под лит. А приведены средние данные пяти исследований этой функции уха в тех случаях, когда изменения со стороны порога были незначительны. В то время как в норме промежуток времени от момента прекращения звуковой нагрузки до восприятия околороговых звуков равен 4 сек., после работы в шумовой обстановке этот промежуток возрастает до 11 сек. Кроме того под лит. Б приведены данные восстановления этой функции у радиста И-н в тот день, когда сдвиг в пороге слышимости у него не обнаружилось (рис. 3 — 20/VIII, 8 час. утра). Здесь мы наблюдаем не только изменения функциональной способности непосредственно после работы, но и ее восстановление на протяжении дня.

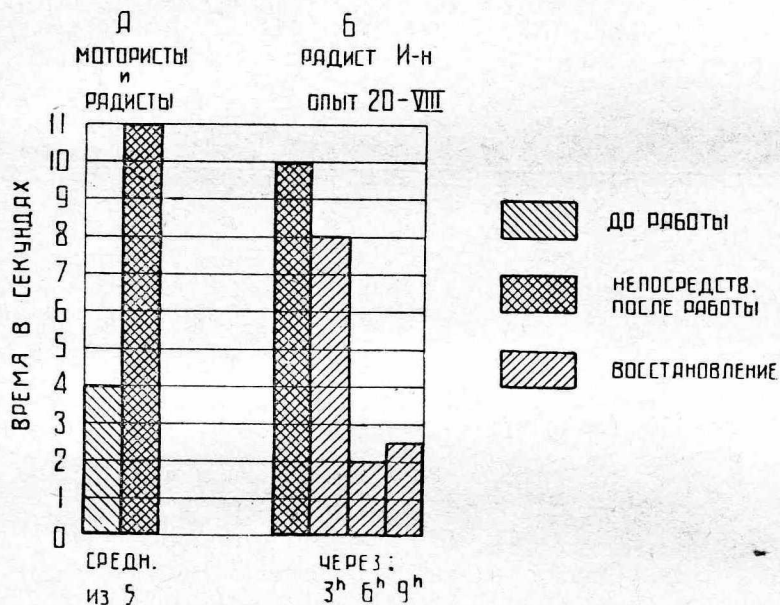


Рис. 5. Сдвиги в функциональной способности уха под влиянием звуковой нагрузки, даваемой с помощью нашего аппарата. На оси ординат — время протекшее от конца нагрузки до появления слышимости. На оси абсцисс: А — данные до и после пребывания в шумовой зоне; Б — восстановление после пребывания в шумовой зоне.

Из полученного нами материала с достаточной ясностью вытекает вывод о целесообразности применения предложенной нами функциональной пробы в тех случаях, когда значительных сдвигов со стороны пороговых ощущений обнаружить не удастся. Кроме того мы думаем, что этот метод исследования слуха может оказать помощь при отборе лиц для шумовых профессий.

Выводы

1. Предлагаемый нами метод функционального исследования органа слуха по времени восстановления чувствительности дает возможность обнаружить такие сдвиги, которые при простом определении порогов обнаружить не удастся.

2. Для этих целей нами применялся ламповый генератор конструкции Навяжского, который позволяет: определить пороги слухового восприятия разных тонов в 200—300, 1000—2000 колеб./сек.; давать

пульсирующий звук при определении пороговых величин; быстро переключать разные частоты при исследовании слуха; применением радиотелефонов в значительной степени изолировать исследуемое ухо от внешних звуковых раздражителей.

3. Полученный материал по исследованию адаптационной способности лиц, занятых в шумовых профессиях, показал, что адаптационная способность уха в нормальных условиях устойчива; отклонения от средних величин ее не превышают 1—2 сек. При работе в шумовой обстановке адаптационная способность значительно ухудшается; восстановление ее наблюдается через больший или меньший промежуток времени, в зависимости от предшествующей рабочей нагрузки.

4. Исследование порога слышимости у тех же лиц показало, что в нормальных условиях порог слухового восприятия довольно устойчив. Повышение порога слышимости стоит в прямой зависимости от интенсивности звуковой нагрузки и времени ее действия. Шум, развиваемый моторами с количеством оборотов от 800 до 1400 в минуту, в наших условиях оказывает максимальное влияние на восприятие тона в 1000 колеб./сек. Кратковременные перерывы в рабочем дне, с выходом рабочего из шумовой зоны, сказываются на уменьшении абсолютных величин сдвигов в пороге слухового восприятия. У радистов, работающих в шумовой обстановке, большие нарушения порога слышимости наблюдаются в дни со специальной нагрузкой на орган слуха, т. е. в дни приема радиотелеграмм. Восстановление остроты слуха у мотористов после работы в моторном отделении наступает в течение 1—2 суток.

5. Исследование камертонами органа слуха лиц, находящихся в различной отдаленности от источника шума, выявило, что применение камертона C_{64} не дает закономерных изменений остроты слуха под влиянием данного вида шумовой нагрузки. Материал, полученный в результате применения камертона C_{1024} в случаях интенсивности звуковых нагрузок оказался сходным с таковым, полученным при исследовании слухового порога аппаратом Навяжского.

Поступило в редакцию
8 декабря 1934 г.

ЛИТЕРАТУРА

Gildemeister. Handb. d. norm. u. pathol. Physiologie. — Ржевкин. Речь и слух в свете современных физиологических исследований, 1928 г. — Сотонин. Вестник Казанского института НОТ 1928 г., № 1. — Сапер и Гершуни. Гигиена труда, 1929 г., № 4.

ZUR METHODIK DER FUNKTIONELLEN UNTERSUCHUNG DES GEHÖRS BEIM MENSCHEN

Von N. S. Ssawtschenko und O. P. Schtscherbakowa

Aus dem physiologischen Laboratorium (Leiter: P. A. Nekrassow) des Instituts für Organisation, Ökonomie und Arbeitsschutz, Leningrad

Die Autoren stellten sich die Aufgabe, eine Methodik zur Untersuchung des Gehörs auszuarbeiten für die Fälle, in denen sich keine Veränderungen der Hörschwelle feststellen lässt. Die Vorversuche wurden im Laboratorium angestellt. Die Hauptschlussfolgerungen, welche sich bei der Bearbeitung der Frage auf Grund der im Laboratorium erhaltenen Resultate ergaben, wurden ferner im Betriebe geprüft.

Aus der Literatur, ebenso wie aus eigenen Beobachtungen war bekannt, dass, ungeachtet der grossen Belastung des Gehörorgans, es gelingt nicht immer Veränderungen der Hörschärfe festzustellen.

Um sich zu überzeugen, ob in solchen Fällen ein standfestes Gleichgewicht vorhanden ist, wurde von uns eine funktionelle Probe angewendet. Die bestand darin, dass das Gehörorgan nach Feststellung der Hörschwelle während 30 min. belastet wurde. Nach Beendigung der Belastung wurde die Zeit bestimmt, in deren Verlauf das Ohr wieder die nahe der Schwelle gelegene Tonstärke wahrnimmt, welche vor der Belastung festgestellt wurde.

In den Fällen in denen sich die Versuchsperson während des Tages in verhältnissmässiger Ruhe befand, blieb diese Zeit recht konstant, sie wich vom Mittelwert etwa um 1—2 Sek. ab. In den Fällen aber, wo das Gehörorgan im Verlaufe des Tages grössere Arbeit zu leisten hatte (Absendung und Empfang von Thelephonogrammen) wurde die Zeit bedeutend länger.

Die Vergrösserung dieser Zeit wuchs vom Morgen zum Abend, und zeigte dabei sehr deutlich das Bild einer steigenden Labilität der funktionellen Tätigkeit des Gehörorgans.

Die Prüfung dieser Methode einer Untersuchung der Standfestigkeit der Hörfunktion in einem Betriebe mit viel Lärm zeigte folgendes:

In den Fällen, wo infolge der Arbeit eine bedeutende Vergrösserung der Hörschwelle beobachtet wurde, konnte diese Methode wegen der grossen Differenzen der Hörschwelle am Morgen und am Abend nicht angewandt werden. Wenn aber diese Veränderungen der Hörschwelle gering waren also keine Störung der Hörfunktion vermuten liess, stellte sich bei Anwendung der funktionellen Probe eine Labilität dieser Funktion heraus.

Aus all dem geht hervor, dass die Methode der Untersuchung des Gehörorgans durch funktionelle Belastung solche Verschiebungen in seiner Arbeit festzustellen erlaubt, welche mit Hilfe der gewöhnlichen Methoden nicht festzustellen sind.

Um diese Methode bequemer zu machen, wurde von Nawiaschsky ein Gerät konstruiert, welches erlaubte, die Hörschwelle schnell festzustellen und eine funktionelle Belastung mit einem beliebigen Ton zu geben. Das wurde auch verwirklicht.

Im wesentlichen besteht das Gerät aus einem einlampigen Katoden Generator für Tonfrequenzen.

Dieses Gerät erlaubt, die Hörschwelle für die Töne von 200—300, 1000, 2000 Schwankungen in der Sekunde festzustellen und eine Tonbelastung mit gleicher Zahl von Schwankungen zu geben.

Ausserdem ist es mit Hilfe dieses Apparates möglich:

- a) die Schwellenstärke des Tones in absoluten Werten anzugeben,
- b) bei Feststellung der Schwellenwerte einen pulsierenden Ton zu erzeugen,
- c) sehr schnell bei Untersuchung der Funktion der Empfindung der Töne verschiedener Höhe auf andere Töne überzugehen.

БИБЛИОГРАФИЯ¹

**Н. А. Соשתенский. Фармакология. Сельхозгиз. 1934 г.
Москва — Ленинград. Ц. 6 руб.**

В последние годы книжный рынок пополнился рядом учебников и руководств по фармакологии (Кёшн и, Скворцов, Вершинин, Кравков), предназначенных почти исключительно для медрес; слушателям ветвузов приходилось довольствоваться руководством Кёшн и (пер. с англ. под ред. и с дополн. для ветвузов проф. Савича) и первым трудом по фармакологии проф. Соשתенского. Но они быстро разошлись, исчезли с рынка. Переизданный недавно учебник Френера нельзя считать пригодным для изучения фармакодинамики. В связи с этим новый учебник Соשתенского, естественно, ожидался с нетерпением.

К сожалению при беглом просмотре учебника выявляется целый ряд недочетов, которые при более внимательном чтении приобретают вид крупных, непростительных ошибок. За недостатком места нет возможности останавливаться на всех замеченных погрешностях. Приходится ограничиться некоторыми, наиболее важными.

Прежде всего по поводу классификации средств. Автор, критикуя существующие фармакологические классификации, предлагает свою, химическую, пытаясь вместить в нее отдельные группы веществ по сходству физиологического действия; классификация, по сути дела, не должна бы отличаться от той, какую предложил Schmiedeberg и последователи проводили Кравков, Скворцов и др. Однако, классификация проф. Соשתенского настолько невыдержана, что лишь затрудняет усвоение предмета, не давая полного представления о физиологической характеристике в связи со структурой веществ. Так, например, в группу симпатикотропных автор включил только эфедрин, адреналин же отнес в другой отдел [органопрепараты надпочечника (?)]. В отделе „Растительные вещества с преобладающим местным действием“ почему-то фигурирует шпанская муха. В группу органопрепаратов поджелудочной железы попали экстракт паразитовидных желез и гистоллизаты.

Оригинальность классификации автора проявляется, между прочим, в объединении в один отдел кислорода, серы, фосфора, мышьяка и сурьмы. Впрочем, искусственность такого объединения признается самим автором: гораздо целесообразнее было бы выделить из этой группы кислород и рассматривать его окислительные свойства вместе с хлором. Если можно согласиться с автором в отношении неудовлетворительности физиологической группировки лекарственных веществ, то надо признать, что и предлагаемая им химическая классификация крайне мало продумана.

При чтении отдельных глав учебника поражает скудость анализа фармакодинамики; там же, где этот анализ делается более или менее подробно, допущены грубые непростительные ошибки, вызывающие у студента ряд недоумений и полную путаницу в понимании важных особенностей действия. Достаточно указать на следующее. Какое представление можно получить при изучении атропинового мириаза, если на стр. 151 автор говорит о прекращении морфинного миоза атропином вследствие возбуждения ц. н. с., а на стр. 113 и 152 приведена другая (правильная) трактовка этого вопроса. Почему в группе снотворных упомянут этиловый алкоголь (стр. 53), когда динамика его приведена в отделе наркотических без указаний на снотворное действие и применение с этой целью. Интересно знать, каких медких животных имеет в виду автор, говоря (на стр. 57) о нерелкости у них возбуждения и рвоты после дачи уретана. В отделе синильной кислоты (стр. 68) ни слова не сказано о лечебном и профилактическом значении при отравлении ею азотистокислого натрия. В группе морфия говорится о наркозе с усилением рефлекторной деятельности (стр. 105—106); как же понимать тогда наркоз вообще? При описании центрального действия морфия (стр. 107) не подчеркнута пестрота этого действия.

¹ Открывая этой рецензией библиографический отдел, Редакция обращается к издательствам и отдельным ученым с просьбой присылать выходящие из печати учебники и руководства по физиологическим наукам для отзыва.

На секрецию пищеварительных желез морфий влияет очень сильно, по автору же выходит, что это влияние незначительно (стр. 111). Весьма туманно изложено успокаивающее действие опия на кишечник (стр. 112) и не оттенено парализующее влияние на перистальтику алкалоидов группы изохинолина, главным образом, папаверина. Действие кокаина (стр. 120) изложено так, что получается впечатление, что после местного его применения непременно возникает резорбтивное влияние. Автор сосредоточивает на этом свое внимание, оставляя несколько в тени терапевтическое действие кокаина.

Противоречия можно отменить в отделе атропина (стр. 151): проф. Сошественский указывает на усиление перистальтики под влиянием действия больших доз этого яда на Ауэрбаховское сплетение; а между тем несколькими строчками ниже (на той же странице) указано, что этот эффект присущ малым дозам. Недостаточно внимательное отношение к физиологии обнаруживается на стр. 176, где указано, что значение надпочечников для жизни доказано опытами с удалением их у обезьян; разве то же самое не установлено в экспериментах на ряде других животных? Здесь же ни слова не сказано о роли коркового вещества надпочечников. В отделе адреналина вовсе не указано (стр. 178) на замедление пульса и неверно изложено действие адреналина на зрачок, который будто бы расширяется при внутривенном введении адреналина в здоровый организм (стр. 181).

Каломель в слабительных дозах, по Сошественскому, вызывает секрецию слюны (стр. 410); не смешал ли автор при этом терапевтическое и токсическое действие ртути? Усиление перистальтики при каломели автор сводит к увеличению объема кишечного содержимого от усиленной секреции слюнных и кишечных желез; автору должны быть известны работы последних лет о механизме слабительного действия каломели; он не должен был пройти мимо работы Фадеева („Ученые труды Сиб. вет.-зоотехн. ин-та“, 1926 г.), который видел послабляющее влияние каломели после дачи его рогатому скоту натошак, когда отсутствует задержка в преджелудке; без этих опытов вообще мало понятно терапевтическое и токсическое действие каломели у жвачных.

Необходимо указать также на ряд опечаток, помимо отмеченных издательством; например на стр. 116 в главу алкалоидов, парализующих окончания чувствительных нервов, попал кураре; очевидно, в название главы вкралась опечатка, так как в оглавлении она названа правильно. Небрежность издания видна и в отсутствии индекса в конце учебника, между тем индекс для фармакологического руководства является не только необходимым, но и обязательным.

Все вышеизложенное заставляет с сомнением отнестись к ценности учебника проф. Сошественского, написанного, повидимому, наспех, без должного внимания к делу. Едва ли в ряду существующих руководств он может занять достойное место и вряд ли он облегчит усвоение фармакологии студентам ветвузов. Несомненно, новый учебник стоит много ниже первого труда того же автора.

А. Кузнецов.



ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

По соглашению с отделом гигиены труда Бюро труда при Лиге Наций мною составляется сейчас полная библиография за 1932—1935 гг. всей периодической и неперiodической литературы, вышедшей в СССР (и статей советских авторов, помещенных в иностранной прессе), посвященной вопросам гигиены труда (включая сюда физиологию труда, профессиональную патологию, борьбу с травматизмом, технику безопасности, промышленно-санитарную технику и вопросы профотбора). Этому указателю будет отведен специальный номер журнала Бюро труда „Bibliographie d'hygiène industrielle“.

По просьбе проф. Кароцци (директора отдела гигиены труда Бюро труда) я буду регулярно следить и впредь за представленной в „Bibl. d'hygiène industr.“ советской литературой и сообщать редакции последней о пропусках, ошибках в классификации и т. д. В необходимых случаях мною будут даваться, по просьбе Бюро труда или отдельных специалистов, аннотации или справки о советской литературе в нашей области.

Повтому я обращаюсь через посредство вашего уважаемого журнала ко всем руководителям институтов, работающих в области гигиены труда и профзаболеваний, и ко всем отдельным специалистам в области физиологии труда, гигиены труда, профпатологии, промышленной санитарии, техники безопасности, с просьбой:

1. Прислать мне срочно все оттиски своих работ, а если нет таковых, то вырезанные из журналов или сборников статьи с точным указанием места их помещения или, в крайнем случае, подробные библиографические сведения о статьях за последние 3 года (1932—1935).¹

2. Регулярно посылать мне, начиная с 1936 г., в дальнейшем оттиски или вырезки своих работ и, в крайнем случае, заголовки статей.

Проф. С. Каплун

Москва 115. Ульяновская 52а, кв. 5.

¹ Это относится также к советским работам, напечатанным в иностранной прессе. Статьи, помещенные в советской прессе на национальных языках, просьба сопровождать точным переводом.

III МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС СРАВНИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Председатель Организационного бюро конгресса проф. W. Bensis просит сообщить, что конгресс будет происходить в Афинах (Греция) с 15 по 18 апреля 1936 г.

Программа конгресса

I. МЕДИЦИНСКАЯ СЕКЦИЯ:

- 1) Эхинококкозы, 2) нефрозы и амилозы, 3) лейшманиозы, 4) спирохетозы, 5) авитаминозы (влияние на пищеварение);

II. ВЕТЕРИНАРНАЯ СЕКЦИЯ:

- 1) Эхинококкозы у домашних животных, 2) спирохетозы у животных, 3) анаэробные инфекции у животных, 4) оспа у животных, 5) лейшманиозы у животных;

III. СЕКЦИЯ РАСТИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ:

- 1) Иммуитет у растений.

Заявления о желании участвовать в работах конгресса посылаются генеральному секретарю Орг. бюро (**15, rue Hippocrate, — Athènes**) с указанием имени и фамилии, научного звания и адреса (писать разборчиво). Лица, желающие принять участие в работах конгресса, вносят 100 французск. франков, а члены семей—50 франц. франков.

Официальные языки конгресса: греческий, французский, немецкий, английский, итальянский и испанский.

Краткое резюме докладов представляется на французском языке. Продолжительность доклада—не более 20 минут. Выступления в прениях допускаются на любом языке.

Редактор С. М. Дионесов.

Технический редактор Е. Л. Ленская.

Сдано в набор 4/I 1936 г.

Подписано к печати 15/III 1936 г.

Ленбиомедгиз № 175/л.

Ленгорлит № 3584.

Тираж 2600 экз.

Заказ № 332.

Формат бумаги 72 × 110 см.,

16,4 авт. л.

(114912 тип. знак. в 1 бум. листе).

Бум. листов 5,5.

2-я типография „Печатный Двор“ треста „Полиграфжнига“. Ленинград, Гатчинская, 26.