

463

THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY OF USSR

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, 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

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. Фольбоорт, заслуж. деятель науки проф. Л. С. Штерн.

2) Физиология труда:

проф. К. М. Быков, проф. М. И. Виноградов, проф. Э. М. Каган, Д. И. Шатенштейн.

3) Эволюционная физиология:

проф. Х. С. Коштоянц, проф. Е. М. Крепс.

4) Зоотехническая физиология:

проф. Б. М. Завадовский, академик А. В. Леонтович.

5) Биохимия и физиология питания:

В. М. Каганов, проф. А. Ю. Харит, проф. М. Н. Шатерников.

6) Фармакология:

проф. В. В. Николаев.

ТОМ XX, ВЫПУСК 5

УПРАВЛЕНИЕ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ НАРКОМПРОСА РСФСР

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО БИОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
ЛЕНИНГРАДСКОЕ 1936 ОТДЕЛЕНИЕ

✓ 858
8/1x36

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
А. А. Линдберг (Ленинград). О механизме действия брома	749
А. А. Линдберг (Ленинград). К фармакологии брома	763
А. Т. Пшоник и А. А. Рогов (Ленинград). К физиологии температурного анализатора	777
М. П. Бресткин (Ленинград). К вопросу о механизме задерживающего действия мышечной работы и болевого раздражения на секрецию желудочных желез	790
С. М. Дионесов (Ленинград). Влияние болевого раздражения кожи на секреторную деятельность изолированного желудочка собаки	792
Л. В. Латманизова (Ленинград). Гуморальная сторона пессимального и оптимального раздражения симпатической системы	798
Н. П. Резвяков (Иваново). К изучению природы центрального торможения . . .	811
П. А. Некрасов (Ленинград). К анализу действия п. sympathici и солей калия и кальция на скелетную мышцу. (Сообщение X. Действие симпатического нерва и солей калия и кальция на мышцу, отравленную моноиодуксусной кислотой)	817
Д. Я. Глезер (Ленинград). Влияние УКВ на функцию сердца лягушки	828
Е. Я. Гейман (Ленинград). Об аммиаке у беспозвоночных	846
А. Л. Конилов (Ленинград). Влияние выключения зрительного рецептора на моторную хронаксию у человека	857
Л. М. Георгиевская (Ленинград). О характере сахарной кривой у нормальных собак и у собаки, лишенной больших полушарий головного мозга	865
К. Х. Кекчеев и Е. И. Костина (Москва). К вопросу о физиологическом изучении ориентировки слепых	869
Ф. И. Урьева (Москва). Характер гальванического рефлекса при работе средней интенсивности и разной длительности	881
Д. Э. Каган (Харьков). Ацетонурическая реакция, как показатель истощения углеводных запасов	889
Н. П. Мешкова (Москва). К методике колориметрического определения карнозина и гистидина с диазореактивом	896
А. И. Брусиловская и Н. В. Лазарев. Исследования о сравнительной силе действия различных наркотиков. (Сообщение VIII. Субституционные ряды наркотиков)	906
Н. В. Лазарев (Ленинград). Исследования о сравнительной силе действия различных наркотиков. (Сообщение IX. Сравнительная сила действия наркотиков при определении ее по концентрациям в воздухе и в воде)	927
Н. В. Лазарев (Ленинград). Исследования о сравнительной силе действия различных наркотиков. (Сообщение X. О состоянии наркотиков в крови)	939

П-1

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, заслуж. деятель 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

- | | |
|--|--|
| 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. Штенштейн. | 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 5

инв. 1356

УПРАВЛЕНИЕ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ НАРКОМПРОСА РСФСР

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО БИОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
ЛЕНИНГРАДСКОЕ 1936 ОТДЕЛЕНИЕ



О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ БРОМА

А. А. Линдберг

Из физиологического института. Академии наук СССР, Ленинград.

Дир.—акад. И. П. ПАВЛОВ

При исследовании влияния бромистых солей на нормальную деятельность коры больших полушарий головного мозга, произведенном в лабораториях акад. И. П. Павлова, и в частности при специальном изучении действия их на процессы активного торможения большинство авторов пользовалось определением действия этих веществ на дифференцировочное торможение (П. М. Никифоровский, 1910; Ф. П. Майоров, 1933; М. К. Петрова, 1933; В. В. Яковлева, 1933 и др.); наиболее ранние данные Никифоровского нашли при этом полное подтверждение со стороны всех авторов, изучавших действие брома и собравших большой материал по этому вопросу, и в настоящее время можно считать точно установленным факт, что „бромистый натрий благоприятствует скорейшей выработке различного рода дифференцировок“ (Никифоровский). Однако только в последние годы удалось с достаточной ясностью выявить механизм действия брома на кору больших полушарий и показать, что под влиянием брома происходят усиление и концентрирование торможения в коре и что действие брома в основном аналогично действию хорошо выработанного прочного тормозного раздражителя (Ф. П. Майоров, 1933; М. К. Петрова, 1933). Весьма интересными являются далее исследования, направленные на выяснение действия этого вещества и на другие виды торможения; первый шаг систематического изучения был сделан в этом направлении И. С. Розенталем (1933), изучавшим действие брома на угасательное торможение, возникающее при непрерывном угашении действия условного раздражителя. Необходимо однако отметить, что объяснение данных, получаемых при непрерывном угашении, и использование их для дальнейшего выяснения механизма действия брома представляют известные трудности по той причине, что наблюдаемая в этих условиях утрата условным раздражителем своего раздражающего действия не может явиться чистым показателем развиваемого нервными элементами торможения, а зависит также от силы нервных клеток, от их способности к длительной работе. На основании же всех тех сведений о действии брома на центральную нервную систему, которые дает весь лабораторный материал, можно считать, что действие брома может сказаться в этих случаях в двух направлениях, а именно: с одной стороны в усилении активного торможения, а с другой — в увеличении работоспособности нервных клеток, т. е. в увеличении тех энергетических запасов, которые могут быть израсходованы.

Ввиду отсутствия специальных систематических исследований относительно влияния брома на торможение, имеющего место при запаздывании условных рефлексов, известный интерес может представить тот материал, который был мною собран в этом направлении на одной из подопытных собак. У этой собаки бромирование было предпринято с целью укрепления и упрочнения дифференцировочного торможения, и вместе с тем был подробно изучен весь ход слюноотделения на положительные условные раздражители, отставленные от момента п. „крепления пищи на 30 сек., что давало возможность проследить влияние брома на соотношение между торможением (фаза запаздывания) и возбуждением (деятельная фаза) на этом протяжении времени.¹

В период образования и упрочнения условных рефлексов на отставленные на 30 сек. условные раздражители было обращено внимание на то, что ход слюноотделения за 30-секундный период отставления представляет у „Марса“ некоторые особенности. Необходимо сказать, что на основании данных тех немногих случаев, в которых у собак производилось тщательное исследование хода слюноотделения за период отставления условных раздражителей (П. С. Купалов, 1925; в последние годы — некоторые другие сотрудники), а не регистрировалась только, как это обычно делается, валовая величина условных рефлексов, можно было прийти к заключению, что у собак, обладающих сильной нервной системой и отличающихся хорошим равновесием между раздражительным и тормозным процессами, нормальный ход условного слюноотделения в наиболее частых случаях представляет собой правильную восходящую кривую, причем в первые секунды действия условного раздражителя слюноотделение является минимальным, затем постепенно увеличивается и достигает максимальной величины в последние секунды изолированного действия раздражителя, т. е. непосредственно перед присоединением безусловного пищевого раздражителя. Нормальный ход слюноотделения с особенной демонстративностью выступает в ходе запаздывающих условных рефлексов (И. В. Завадский, 1908), когда период отста-

¹ Необходимо оговориться, что на действие бромистых солей при срывах, при которых исчезало запаздывание, имеются многочисленные указания, главным образом М. К. Петровой, которая вместе с тем отметила очередность восстановления нарушенных тормозов и установила, что запаздывание наступает после полного восстановления дифференцировок в результате бромирования.

Это исследование было произведено на собаке „Марс“ (кобель; возраст около четырех лет); операция выведения протока одной околушной слюнной железы была сделана в апреле 1933 г., образование условных рефлексов начато в сентябре 1933 г. При этом в течение первых пяти дней собака ставилась в изолированной камере в станок, ей наклеивался слюнный баллон и через 5-минутные интервалы подавалась пища (мясо-сухарный порошок). Далее было начато образование условных рефлексов (с 15 сентября 1933 г.) на гудение телефона, на свет и на касалку (на левой лопатке; 28 прикосновений в 1 мин.); все условные раздражители применялись по 2 раза в день; время изолированного действия условных раздражителей в этом периоде равнялось 15 сек. При первых применениях условных раздражителей было слюноотделение ($1\frac{1}{2}$ —3 капли), а с четвертого опытного дня условные рефлексы образовались на все раздражители, причем отмечалась очень бурная двигательная реакция собаки; зависимость величины рефлексов от силы раздражителей была выражена в достаточной мере; необходимо однако отметить, что все условные рефлексы давали значительные колебания от одного опыта к другому, причем указанная зависимость нередко исчезала; это объяснялось тем, что собака принадлежала, как это было окончательно выяснено в последующем, к возбудимому типу. С 9 октября 1933 г. (оп. № 14) все условные раздражители были отставлены на 30 сек.; слюноотделение регистрировалось при этом за каждые 5 сек. отдельно, так как передо мною стояла в первую очередь задача проследить ход постепенной выработки запаздывания условных рефлексов у собаки возбудимого типа.

вления условного раздражителя от момента подкрепления пищей равняется несколькими минутам; однако в общем такие же отношения имеются и при более коротком периоде отставления. На основании опытов Завадского было сделано, как известно, заключение, что первая недействительная фаза запаздывающего рефлекса является результатом торможения, которое во второй деятельной фазе сменяется возбуждением. Принципиально такое же отношение имеет место и при обычном отставлении условных раздражителей: так наз. латентный период или, правильнее, период запаздывания условного рефлекса есть результат вмешательства тормозного процесса, и при достаточной силе тормозного процесса у подопытного животного обычно наблюдается постепенно возрастающий ход слюноотделения. У „Марса“, у которого, как это показал целый ряд других экспериментальных данных, раздражительный процесс был значительно более сильным, чем тормозной, ход слюноотделения в начальном периоде выработки условных рефлексов при 30-секундном отставлении раздражителей не представлял никакой правильности: то слюноотделение было наиболее сильным в самом начале действия условного раздражителя (первые 10 сек.), то в середине его (вторые 10 сек.), то одинаковым в первые и в последние 10 сек. и наименьшим за вторые; лишь в очень редких опытах ход слюноотделения на какой-либо один раздражитель представлялся правильным. Для иллюстрации этого привожу табл. 1, на которой представлен протокол опыта № 20 и даны величины условного слюноотделения за каждые 5 секунд периода отставления.

ТАБЛИЦА 1

Ход слюноотделения по 5 сек. в начальной стадии образования условных раздражителей при 30-секундном отставлении раздражителей

„Марс“. Опыт № 20. 17 октября 1933 г.

Условные раздражители через 5-минутные интервалы	Латентный период (в сек.)	Величины слюнного рефлекса в делениях шкалы						Величина условного рефлекса за 30 сек.
		1—5 сек.	6—10 сек.	11—15 сек.	16—20 сек.	21—25 сек.	26—30 сек.	
Свет	2	7	6	5	7	9	10	44
Телефон	1	12	10	10	9	6	8	55
Касалка	3	4	6	7	10	8	9	44
Свет	1	6	12	10	9	11	9	51
Телефон	2	3	8	7	7	10	10	45
Касалка	2	6	6	7	9	7	8	43

Примечание. Отставление раздражителей на 30 сек. начато с 9 октября 1933 г.

С 20 декабря 1933 г. была начата выработка дифференцировки на кожно-механическое раздражение по месту (дифференцировочная касалка на левом боку посредине, 28 прикосновений в 1 мин.). Образование тормозного рефлекса шло при этом крайне медленно, как это видно из дальнейших протоколов опытов.¹ По мере упрочнения и уточнения условных рефлексов ход слюноотделения начал постепенно при-

¹ В дальнейшем изложении я не буду останавливаться на ходе постепенной выработки дифференцировки и не буду подробнее останавливаться на том влиянии, которое оказало на это применение бромистого натрия; ограничусь лишь замечанием, что при бромировании дифференцировка быстро достигла значительной степени; наблюдавшиеся же колебания в величине этого тормозного рефлекса, которые можно видеть во всех таблицах, зависели от некоторых специальных опытов.

ближаться к нормальному типу, причем было обращено внимание на то обстоятельство, что ход слюноотделения значительно чаще бывает правильным во второй половине опыта, т. е. после применения дифференцировочного раздражителя и по мере уменьшения пищевой возбудимости животного (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2

Ход слюноотделения по 5 сек. в период полного образования условных рефлексов при 30-секундном отставлении раздражителей

„Марс“. Опыт № 60. 4 января 1934 г.

Условные раздражители через 5-минутные интервалы	Латентный период (в сек.)	Величины слюнного рефлекса в делениях шкалы						Величина условного рефлекса за 30 сек.
		1—5 сек.	6—10 сек.	11—15 сек.	16—20 сек.	21—25 сек.	26—30 сек.	
Свет.....	2	11	7	8	15	12	11	64
Телефон.....	2	6	11	13	14	15	12	71
Касалка.....	3	7	10	13	12	14	14	70
Кас. диф.....	4	2	4	6	5	6	6	29
Свет.....	2	5	11	12	11	16	14	69
Телефон.....	2	4	10	12	15	15	18	74
Касалка.....	2	6	8	10	11	11	13	59

Если сравнить данные 1 и 2 табл., то можно отметить, что при упрочнении условных рефлексов произошли следующие изменения в ходе слюноотделения: 1) за первые 5 сек. оно ни разу не оказывается более значительным, чем за последние; 2) оно реже имеет волнообразный характер; 3) при действии некоторых раздражителей наблюдается совершенно правильный ход слюноотделения; вместе с тем необходимо отметить, что ход слюноотделения из опыта к опыту не представляет еще постоянного стойкого характера, что видно из сопоставления табл. 2 и 3; далее необходимо отметить, что отношение между величиной слюноотделения за первые и за последние 5 сек. в среднем равняется 1:1,6, а величина слюноотделения за третьи 5 сек. равняется таковой за последние 5 сек. И, наконец, еще одно явление обращает на себя внимание, а именно, что во второй половине опыта это отношение равняется 1:2, и величина слюноотделения за третьи 5 сек., хотя и немного, но меньше чем за последние 5 сек.

ТАБЛИЦА 3

Ход слюноотделения по 5 сек. в период полного образования условных рефлексов при 30 сек. отставления раздражителей

„Марс“. Опыт № 66. 15 января 1934 г.

Условные раздражители через 5-минутные интервалы	Латентный период (в сек.)	Величины слюнного рефлекса в делениях шкалы						Величина условного рефлекса за 30 сек.
		1—5 сек.	6—10 сек.	11—15 сек.	16—20 сек.	21—25 сек.	26—30 сек.	
Телефон.....	1	9	13	14	15	14	15	80
Касалка.....	2	10	16	20	15	18	16	95
Свет.....	1	8	8	16	17	17	16	82
Касалка дифер...	2	7	5	5	8	11	5	41
Касалка.....	2	8	13	17	18	18	16	90
Свет.....	1	8	11	15	18	18	16	86
Телефон.....	1	12	17	15	18	20	19	101

При таком состоянии хода условного слюноотделения было значаще ежедневное применение бромистого натрия; необходимо отметить, что введение этого вещества было начато главным образом с целью усилить и укрепить дифференцировочное торможение, а те изменения, которые наступили при этом в ходе условного слюноотделения и составляют предмет настоящего изложения, были отмечены в процессе разрешения этой основной задачи. Бромистый натрий в количестве 3,0 ежедневно давался с молоком за 1 час до опыта, начиная с 29 января по 17 марта 1934; за все это время собака получила бромистый натрий 47 раз, т. е. в общей сложности 141 г. Для иллюстрации того влияния, которое оказало это вещество на ход условного слюноотделения, привожу табл. 4.

ТАБЛИЦА 4

Ход слюноотделения по 5 сек. — первый день бромирования „Марс“. Опыт № 68. 29 января 1934 г.

Условные раздражители через 5-минутные интервалы	Латентный период (в сек.)	Величины слюнного рефлекса в делениях шкалы						Величина условного рефлекса за 30 сек.
		1—5 сек.	6—10 сек.	11—15 сек.	16—20 сек.	21—25 сек.	26—30 сек.	
Телефон.	2	5	8	10	12	18	17	70
Касалка.	1	10	19	19	19	16	19	102
Свет.	1	12	11	12	17	17	18	87
Касалка дифер. . .	2	6	5	7	5	1	2	26
Свет.	1	4	9	12	16	19	21	81
Касалка.	3	7	11	13	14	14	16	77
Телефон.	1	8	14	18	18	19	19	96

Опыт № 70. 1 февраля 1934 г. 4-й день бромирования

Телефон.	3	4	9	7	6	10	11	47
Касалка.	2	6	10	11	10	14	15	66
Свет.	1	11	8	8	10	14	17	68
Касалка дифер. . .	2	2	5	5	5	8	5	30
Касалка.	2	5	8	10	10	13	15	61
Свет.	1	11	5	7	7	14	15	59
Телефон.	2	4	10	14	17	16	15	76

Опыт № 72. 5 февраля 1934 г. 8-й день бромирования

Свет.	2	8	7	8	11	13	17	64
Телефон.	1	11	15	19	20	21	22	108
Касалка.	1	10	13	17	16	20	20	96
Касалка дифер. . .	2	6	5	1	3	1	1	17
Свет.	1	10	9	9	15	18	19	80
Телефон.	1	10	10	13	17	20	20	90
Касалка.	2	6	9	13	14	14	18	74

При сопоставлении данных до бромирования с приведенными в табл. 4 данными, полученными в течение первых восьми дней применения бромистого натрия, мы можем отметить значительные изменения в ходе слюноотделения при действии положительных условных раздражителей и отметить, что эти изменения выступали уже в первый день бромирования. Если мы остановимся на первой половине всех трех опытов (табл. 4 — до применения дифференцировочного раздражителя), то мы можем отметить, что 1) отношение между

величиной слюноотделения за первые 5 сек. действия всех условных раздражителей и таковой за последние 5 сек. равняется 1:2 (против 1:1,6 до бромирования) и что 2) выступает достаточно отчетливая разница между величиной условного слюноотделения за третьи и последние 5 сек. (1:1,4). При рассмотрении хода условного слюноотделения во вторую половину всех трех опытов можно отметить еще более значительные изменения: первое отношение равняется 1:2,3 и второе — 1:1,6. Таким образом разница в величине слюноотделения за первую и вторую половины времени действия условных раздражителей становится весьма значительной; это же является, как известно, результатом вмешательства внутреннего торможения в первую фазу действия раздражителей, которое лежит в основе запаздывания условных рефлексов. Для того, чтобы окончательно убедиться в том, что указанные изменения в этих отношениях не являются результатом понижения под влиянием брома раздражительного процесса на протяжении второй половины действия раздражителей, когда этот процесс проявляется с полной силой, а зависят, именно, от вмешательства торможения в первую половину действия раздражителей и происходят за счет уменьшения условного слюноотделения в течение ее, можно соответственно сопоставить до и после бромирования 1) величины слюноотделения за первую половину действия раздражителей и 2) величины слюноотделения во вторую половину действия их.

ТАБЛИЦА 5

Величины условного слюноотделения на все положительные раздражители

	До применения брома (средние данные табл. 3)	При начале бро- мирования (средние дан- ные табл. 4)	В середине пе- риода бромиро- вания (средние дан- ные табл. 6)	В конце броми- рования (сред- ние данные табл. 7)	По прекраще- нии броми- рования (сред- ние данные табл. 8)
С 1 по 15 сек. . .	230	181	204	258	212
„ 16 „ 30 „ . .	291	288	335	286	301

Приведенные в табл. 5 цифры ясно свидетельствуют о том, что при применении брома не наступило уменьшения величины слюноотделения за вторую половину действия условных раздражителей, т. е. во вторую деятельную фазу, в то время как слюноотделение за первую половину действия условных раздражителей, — когда раздражительному процессу противостоит тормозной, — под влиянием бромистого натрия заметным образом уменьшилось по сравнению с тем, что было до бромирования.

При продолжающемся ежедневном применении бромистого натрия разница между величинами условного слюноотделения за первую и вторую половины времени действия условных раздражителей стала еще более значительной, и ход слюноотделения за редкими исключениями был совершенно правильным (табл. 6).

Если взять средние величины условного слюноотделения в опытах №№ 78 и 79 за первую и вторую половины времени действия всех положительных условных раздражителей, то они соответственно равняются 204 и 335. С некоторыми колебаниями, зависящими от некоторых специальных воздействий, ход условного слюноотделения на все условные раздражители представлял совершенно нормальные

ТАБЛИЦА 6

Ход слюноотделения по 5 сек. при продолжающемся бромировании

Опыт № 78. 13 февраля 1934 г.

16-й день бромирования

Условные раздражители через 5-минутные интервалы	Латентный период (в сек.)	Величины слюнного рефлекса в делениях шкалы						Величина условного рефлекса за 30 сек.
		1—5 сек.	6—10 сек.	11—15 сек.	16—20 сек.	21—25 сек.	26—30 сек.	
Телефон.	1	8	13	10	15	21	21	88
Касалка.	2	10	13	12	18	18	20	91
Свет.	1	10	12	11	18	19	19	89
Касалка дифер. .	4	2	5	5	2	3	2	19
Касалка.	2	8	9	15	22	24	20	98
Свет.	2	7	11	12	13	16	18	77
Телефон.	1	12	14	16	20	21	20	99

Опыт № 79. 14 февраля 1934 г.

17-й день бромирования

Телефон.	1	17	13	14	17	22	25	103
Касалка.	2	7	10	10	11	12	14	64
Свет.	1	10	15	13	20	20	21	99
Касалка дифер. .	2	3	2	2	2	7	0	16
Касалка.	2	9	12	12	16	18	21	88
Свет.	1	7	11	14	15	15	18	80
Телефон.	2	8	13	16	19	20	22	97

отношения до конца применения бромистого натрия; для иллюстрации этого привожу два протокола опытов, непосредственно предшествовавших прекращению ежедневной дачи брома (табл. 7).

ТАБЛИЦА 7

Ход условного слюноотделения по 5 сек. перед прекращением бромирования

Опыт № 98. 15 марта 1934 г.

46-й день бромирования

Условные раздражители через 5-минутные интервалы	Латентный период (в сек.)	Величины слюнного рефлекса в делениях шкалы						Величина условного рефлекса за 30 сек.
		1—5 сек.	6—10 сек.	11—15 сек.	16—20 сек.	21—25 сек.	26—30 сек.	
Телефон.	1	9	10	15	16	19	20	89
Касалка.	2	4	5	10	10	14	18	61
Свет.	2	5	7	8	9	17	20	66
Касалка дифер. .	1	5	5	8	5	5	1	29
Касалка.	3	4	10	11	11	12	15	73
Свет.	2	6	9	12	13	16	18	74
Телефон.	2	8	10	12	14	16	22	72

Опыт № 99. 16 марта 1934 г.

27-й день бромирования

Телефон.	1	7	13	12	15	18	19	84
Касалка.	2	5	5	9	10	14	17	60
Свет.	2	8	7	11	15	18	18	77
Касалка дифер. .	3	2	3	8	1	1	2	17
Касалка.	3	5	7	13	13	15	17	69
Свет.	2	7	7	15	15	19	20	83
Телефон.	2	7	10	15	16	18	19	85

Как свидетельствуют эти протоколы опытов, ход условного слюноотделения стал к концу периода бромирования собаки совершенно нормальным; правда, слюноотделение начиналось после очень короткого периода полного запаздывания, но величина его за каждые последующие 5 сек. действия условных раздражителей неизменно была больше, чем за предыдущие 5 сек., причем она достигала максимальных величин к концу периода отставления раздражителей; в это время отношение между величиной условного слюноотделения за первые и последние 5 сек. всегда было больше чем 1:2 и доходило при некоторых раздражителях до 1:3,7. Если же произвести сравнение абсолютных величин условного слюноотделения в этот период времени с таковыми до начала ежедневных применений бромистого натрия, то можно отметить, что в конце периода бромирования произошло значительное изменение величины условного слюноотделения за первую половину действия раздражителей, в то время как величина слюноотделения за вторую половину действия их осталась почти без изменений (табл. 5). Однако при детальном анализе хода слюноотделения за вторую половину действия условных раздражителей можно обнаружить, что, несмотря на то, что валовые величины слюноотделения за вторую половину до бромирования и в конце его являются совершенно одинаковыми, на протяжении второй половины действия условных раздражителей произошли сдвиги в том отношении, что в конце периода бромирования наиболее сильное слюноотделение было непосредственно перед началом действия безусловного раздражителя. Достаточно сравнить слюноотделение за четвертые и последние 5-секундные периоды, чтобы заметить отчетливую разницу в этом отношении между величинами до бромирования и в конце его. В то время как до начала применения брома слюноотделение за четвертые 5 сек. (т. е. с 16 по 20 сек.) было совершенно равным тем величинам, которые имелись за последние 5 сек. (т. е. с 26 до 30 сек.), что можно видеть на табл. 3, в конце периода бромирования отмечалась заметная разница между этими величинами; так, если взять соответствующие средние из опытов №№ 98 и 99 (табл. 7), то слюноотделение равнялось за четвертые 5 сек. четырнадцати, а за последние — восемнадцати делениям шкалы. Разобранных данных, на мой взгляд, вполне достаточно для иллюстрации того, что под влиянием бромистого натрия наступили значительные изменения в ходе условного слюноотделения на отставленные на 30-сек. положительные условные раздражители, которые с особой отчетливостью выступили в конце периода бромирования и заключались в запаздывании условных рефлексов в соответствии с отставлением раздражителей, т. е. явились результатом постепенного усиленного вмешательства внутреннего торможения. Было бы, однако, ошибочным утверждать, что развитие торможения произошло исключительно под влиянием бромистого натрия; не подлежит ни малейшему сомнению, что в этом случае другой фактор, а именно постоянная длительная тренировка также повлияла на уточнение условных рефлексов. Какой являлась доля участия каждого из этих моментов, показали дальнейшие опыты, когда ежедневное применение брома было прекращено (с 17 марта 1934 г.). Из приводимых трех протоколов опытов, произведенных в ближайшие дни после прекращения применения бромистого натрия видно, как это отразилось на ходе запаздывания (табл. 8).

В опыте № 100, первом после прекращения дачи бромистого натрия, можно видеть, что та правильность хода слюноотделе-

ТАБЛИЦА 8

Ход слюноотделения по 5 сек. в ближайшие дни после прекращения применения брома (с 17/III 1934 г.)

Условные раздражители через 5-минутные интервалы	Латент- ный период (в сек.)	Величины слюнного рефлекса в делениях шкалы						Величина услов- ного рефлекса за 30 сек.
		1—5 сек.	6—10 сек.	11—15 сек.	16—20 сек.	21—25 сек.	26—30 сек.	

Опыт № 100. 19 марта 1934 г.

Телефон	1	11	11	17	20	19	19	97
Касалка	2	6	15	19	20	20	18	100
Свет	1	10	12	10	15	18	16	77
Касалка дифер.	4	1	10	6	7	12	4	40
Касалка	1	8	15	15	24	17	15	94
Свет	1	9	12	14	15	13	13	76
Телефон	1	10	13	16	20	20	20	99

Опыт № 101. 20 марта 1934 г.

Телефон	1	10	10	12	12	9	13	68
Касалка	1	9	8	15	20	18	20	90
Свет	1	13	14	17	14	12	11	81
Касалка дифер.	2	7	4	8	8	5	6	38
Касалка	1	8	15	12	20	22	23	100
Свет	1	14	21	18	18	17	18	106
Телефон	1	10	11	16	20	18	17	92

Опыт № 102. 21 марта 1934 г.

Телефон	3	8	10	10	12	14	14	68
Касалка	2	6	7	9	11	11	15	59
Свет	2	4	9	14	19	16	3	75
Касалка дифер.	2	1	1	6	8	4	4	24
Касалка	1	6	15	16	16	20	19	92
Свет	1	9	11	12	15	19	18	84
Телефон	1	10	12	13	15	18	17	85

ния, которая наблюдалась во все время бромирования, совершенно отсутствует: совершенно правильный ход имеется только при втором применении телефона. Если же взять средние цифры за этот опытный день, то оказывается, что абсолютная величина условного слюноотделения за первые 5 сек. лишь немного увеличена по сравнению с последними днями бромирования (среднее — 9 против 6—7); что же касается всего хода слюноотделения в целом, то отмечается, что: 1) отношение между первыми и последними 5 сек. равняется 1:1,7 (т. е. примерно той же величине, которая была до начала бромирования); 2) условное слюноотделение за третьи 5 сек. равняется таковому за последние 5 сек. и 3) слюноотделение за четвертые 5 сек. превосходит эту последнюю величину, т. е. что к концу изолированного действия условных раздражителей происходит не увеличение, а, наоборот, некоторое уменьшение условного слюноотделения. Приблизительно те же отношения сохраняются также и в течение последующих опытов (№№ 101 и 102). Если мы возьмем средние суммарные величины условного слюноотделения за эти три дня и притом отдельно за первую половину действия всех условных раз-

дражителей (т. е. с 1—15 сек.) и за вторую половину (т. е. 16—30 сек.), то соответствующие величины равняются 212 и 301. Таким образом видно, что по сравнению с концом периода бромирования произошло значительное увеличение условного слюноотделения за первую половину действия раздражителей при почти полном отсутствии изменений в величине слюноотделения за вторую половину действия условных раздражителей (табл. 5).

Это влияние прекращения ежедневного введения бромистого натрия не ограничилось ближайшими днями, а держалось, хотя и не в столь резкой форме, довольно продолжительное время, причем условное слюноотделение не достигло той степени запаздывания, которая наблюдалась во время бромирования, для иллюстрации чего приводятся табл. 9 и 10.

ТАБЛИЦА 9

Ход условного слюноотделения по 5 сек. по прекращении бромирования

(6—8-й дни)

Условные раздражители через 5-минутные интервалы	Латент- ный период (в сек.)	Величины слюнного рефлекса в делениях шкалы						Величина ус- ловного реф- лекса за 30 сек.
		1—5 сек.	6—10 сек.	11—15 сек.	16—20 сек.	21—25 сек.	26—30 сек.	

Опыт № 103, 22 марта 1934 г.

Телефон	1	10	8	14	14	19	19	84
Касалка	2	8	13	16	15	15	15	82
Свет	2	6	8	11	15	13	15	68
Касалка дифер.	1	6	0	5	0	2	7	20
Касалка	2	4	8	12	16	17	16	73
Свет	1	9	13	15	16	17	21	91
Телефон	1	9	15	16	15	14	18	87

Опыт № 104, 23 марта 1934 г.

Телефон	1	10	12	16	17	18	20	93
Касалка	2	9	13	12	13	17	16	80
Свет	1	7	8	14	15	14	17	75
Касалка дифер.	2	3	10	2	4	0	0	19
Касалка	1	12	11	15	25	25	21	109
Свет	1	10	11	14	20	21	22	98
Телефон	1	12	16	21	20	22	23	114

Опыт № 105, 24 марта 1934 г.

Телефон	2	10	12	15	13	14	13	77
Касалка	2	5	10	11	11	15	17	69
Свет	1	7	10	13	15	13	12	79
Касалка дифер.	1	8	4	7	5	10	7	41
Касалка	1	6	11	15	19	20	19	90
Свет	1	8	12	17	19	18	19	93
Телефон	2	9	10	14	16	19	20	88

При рассмотрении этих таблиц можно отметить, что на 6—8-й дни после прекращения бромирования правильный ход слюноотделения

ТАБЛИЦА 10

Ход слюноотделения по 5 сек. после прекращения бромирования

(26—28-й дни)

Условные раздражители через 5-минутные интервалы	Латент- ный период (в сек.)	Величины слюнного рефлекса в делениях шкалы						Величина ус- ловного реф- лекса за 30 сек.
		1—5 сек.	6—10 сек.	11—15 сек.	16—20 сек.	21—25 сек.	26—30 сек.	

Опыт № 115. 11 апреля 1934 г.

Телефон	1	9	10	11	15	17	16	78
Касалка	2	8	9	15	14	15	16	77
Свет	1	12	10	15	23	23	22	105
Касалка дифер.	4	1	8	5	5	8	1	28
Касалка	1	11	15	16	18	20	23	103
Свет	1	9	12	19	20	21	21	102
Телефон	1	12	16	18	17	20	22	105

Опыт № 116. 12 апреля 1934 г.

Телефон	1	7	11	13	18	17	17	83
Касалка	2	6	13	12	13	14	17	75
Свет	1	8	8	14	17	19	18	84
Касалка дифер.	2	5	5	4	6	8	3	31
Касалка	1	12	17	17	21	24	23	114
Свет	1	6	11	15	19	22	26	99
Телефон	1	10	13	17	20	21	22	104

Опыт № 117. 13 апреля 1934 г.

Телефон	1	6	10	14	16	16	18	80
Касалка	1	9	17	20	20	19	21	106
Свет	1	14	14	18	22	22	22	112
Касалка дифер.	3	3	10	2	0	4	8	27
Касалка	1	14	14	21	20	23	22	114
Свет	1	10	16	21	22	21	21	111
Телефон	1	12	13	12	20	21	22	99

имеет место при применении половины раздражителей, а в прочих случаях то является волнообразным, то несколько уменьшающимся к концу действия раздражителей (например первые применения телефона и света в опыте 105). Если взять средние данные табл. 9 и 10, то оказывается, что отношение между средними величинами слюноотделения за первые и последние 5 сек. стало равным 1:2 и что разница между величиной слюноотделения за третьи и последние 5 сек. постепенно (почти через месяц) достигает, примерно, той величины, которая была при действии брома (15,5 против 20). Средние суммарные величины слюноотделения в первую и вторую половины действия всех условных раздражителей для данных, приведенных в табл. 9, равны 208 и 308 и для данных табл. 10 — соответственно 230 и 353. Если мы сравним эти величины с представленными в табл. 5 данными, полученными до бромирования и на протяжении его, то мы должны сказать, что 1) величина условного слюноотделения за первую половину действия условных раздражителей, в те-

чение которой действует внутреннее торможение, была наименьшей на протяжении бромирования и особенно в конце периода бромирования и что 2) по прекращении ежедневного применения брома она постепенно снова достигла того уровня, на котором была до бромирования в начальной фазе образования условных рефлексов, при 30-секундном отставлении. Вместе с тем мы должны остановиться и на том, что то отчетливое нарастание величины условного слюноотделения к самому концу изолированного действия условных раздражителей, которое имело место в конце периода бромирования, когда между четвертыми и последними 5 сек. была значительная разница в величине слюноотделения (14 против 18), через некоторое время (2—3 недели) после прекращения применения брома стало гораздо менее сильным (18,5 против 20—по табл. 10). Таким образом мы видим, что ход условного слюноотделения на отставленные до 30 сек. раздражители через небольшой срок после прекращения ежедневного введения бромистого натрия снова приблизился к тому, который наблюдался до бромирования; вместе с тем весь приведенный материал показал, что на протяжении периода ежедневного бромирования собаки ход условного слюноотделения представлял ряд существенных изменений, выразившихся в постепенном образовании вполне отчетливого запаздывания. Далее необходимо заметить, что, примерно, через 5—6 недель после прекращения бромирования постепенно снова развилось то запаздывание, которое было выработано к концу периода бромирования и которое на этом уровне осталось у этого подопытного животного стационарным, не увеличивающимся по мере упражнения и тренировки, по крайней мере без помощи бромистых солей.

На основании представленного фактического материала, показавшего, что в течение выработки запаздывания на отставленные до 30 сек. условные раздражители ежедневное применение бромистого натрия на протяжении почти 50 дней оказало весьма значительное влияние на ход постепенной выработки запаздывания, в основе которого лежит усиление процесса внутреннего торможения, противодействующего возбуждению и регулирующего его и таким образом уточняющего соответственную реакцию животного во времени, — мы можем считать, что бромистые соли оказывают значительное влияние именно на процессы внутреннего торможения, усиливая их; это же является новым подтверждением правильности тех лабораторных данных, которые были получены при изучении влияния брома на другой вид внутреннего торможения, на дифференцировочное торможение, и легли в основу современного представления о механизме действия брома на кортикальную деятельность.

Поступило в редакцию
8 марта 1936 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Завадский И. В. Тр. О-ва русск. вр. в СПб. 75, 1908 и Дисс. 1908, СПб.—Купалов П. С. Арх. биол. н., 25, № 4—5, 1925.—Майоров Ф. П. Тр. физиол. лабор. акад. И. П. Павлова, 5, 1933.—Никифоровский П. М. Дисс. 1910, СПб.—Петрова М. К. Тр. физиол. лабор. акад. И. П. Павлова, 5, 1933.—Розенталь И. С. Там же.—Яковлева В. В. Там же.

EIN BEITRAG ZUR FRAGE DES MECHANISMUS DER BROMWIRKUNG AUF DIE GROSSHIRNRINDE

Von Alexander Lindberg

Aus dem Physiologischen Institut der Akademie der Wissenschaften. Vorstand — Akademik

I. P. Pavlov

Bromsalze haben in Prof. I. P. Pavlov's Laboratorium eine sehr grosse Anwendung gefunden bei der Untersuchung der höchsten Nerventätigkeit des Hundes, und die Frage über die Wirkung dieser Salze kann als genügend sichergestellt betrachtet werden. Alle Autoren (Nikiforovsky, 1910; Majorov, 1933; M. K. Petrova, 1933; V. V. Jakovleva, 1933 u. a. m.) sind vollkommen einig, dass durch Bromnatrium „eine raschere Ausbildung von verschiedenen Differenzierungen bewirkt werde“ (Nikiforovsky). Den Mechanismus der Bromwirkung ersieht man in einer Verstärkung und Konzentrierung der inneren aktiven Hemmung.

In der vorliegenden Mitteilung wird ein systematisches Material besprochen, das zur Klarstellung der Frage über den Mechanismus der Bromwirkung beitragen kann; es wird über die Beeinflussung der Ausbildung der Verspätungshemmung durch Bromsalze berichtet.

Bei einem Hunde, der zum starken leichterregbaren Nerventypus gehörte, wurde zur Ausbildung von bedingten Nahrungsreflexen auf Reize verschiedener Intensität geschritten; die Zeit der isolierten Wirkung der Reize betrug 30 Sek.; die bedingte Speichelsekretion wurde für jede 5 Sek. einzeln registriert. Unter diesen Versuchsbedingungen wird stets beobachtet, dass nach einiger Zeit die bedingte Speichelsekretion einen ganz deutlich aufsteigenden Gang aufweist. Dieses wird dadurch erklärt, dass in den ersten Sekunden der Prozess der inneren Hemmung (Verspätungshemmung) dem Erregungsprozess entgegenarbeitet; vom Standpunkte der Anpassung ist dies gut begreiflich. Bei Hunden mit sehr starker Erregung und relativ schwächerer Hemmung geht die Ausbildung der Verspätung sehr langsam vorstatten; dieses war auch bei meinem Hunde der Fall.

a) Nach 60 Versuchstagen (in jedem Versuch wurden drei verschiedene Reize je 2 mal appliziert) wies der Gang der bedingten Speichelsekretion folgenden Charakter auf: 1. Die Speichelmenge während der ersten Hälfte der isolierten Wirkung der bedingten Reize (d. h. 1. — 15. Sek.) war stets etwas geringer als während der zweiten Hälfte (d. h. 16. — 30. Sek.) — entsprechend 230 gegen 291 Teilstriche der Messröhre (auf alle 6 positiven Reize); 2. Das Verhältnis zwischen der Menge des Speichels während der ersten und letzten 5 Sek. war gleich 1:1,6; 3. Der Unterschied zwischen der Speichelmenge während der 11. — 15. und 16. — 20. Sek. einerseits und der 26. — 30. Sek. andererseits war kaum angedeutet; 4. In einigen Versuchen konnte ein wellenförmiger Gang der bedingten Speichelsekretion beobachtet werden.

b) Darauf wurde dem Tiere NaBr in der Menge von 3,0 täglich peroral verabreicht (45—60 Min. vor dem Versuch). Bereits im Laufe der ersten Tage der Bromierung trat eine deutliche Veränderung des Ganges der bedingten Speichelsekretion ein: 1. Die Speichelmenge während der ersten Hälfte der isolierten Wirkung der bedingten Reize wurde bedeutend geringer, während sie während der zweiten Hälfte unverändert blieb — 181 und 288 (vergl. Punkt I in a); — 2. Das Verhältnis zwischen der Menge des Speichels während der ersten und letzten 5 Sek. war gleich 1:2,0; — 3. Der Unterschied zwischen der Speichelmenge während der 11. — 15. Sek.

und 16.—20. Sek. einerseits und der 26.—30. Sek. anderseits wurde ganz deutlich (Verhältnis 1:1,4).

c) Nach 40 Verabreichungen von Bromnatrium wurde die Verspätung der bedingten Speichelsekretion noch deutlicher, wobei der Gang der Speichelsekretion stets ein deutlich aufsteigender war, und die Totalwerte der bedingten Reflexe sehr beständige Werte aufwiesen. Die Speichelmenge während der ersten Hälfte der isolierten Wirkung der bedingten Reize war in jedem Versuch bedeutend geringer als während der zweiten Hälfte — 158 und. 286.

Ein Detail sei hier ganz besonders hervorgehoben: wie man aus der Zusammenstellung der Punkte 1 in a), b) und c) sehen kann, wurde durch NaBr hauptsächlich die bedingte Speichelsekretion in der ersten Hälfte der Zeit der isolierten Wirkung der bedingten Reize beeinflusst, d. h. in der Phase, in welcher die innere Hemmung dem Erregungsprozess entgegenarbeitet, während die zweite Hälfte, als die Erregung sozusagen unbehindert verläuft, durch dieses Mittel unbeeinflusst blieb.

Es musste noch die Bedeutung der beiden Faktoren — einerseits dieses Mittels und anderseits des täglichen Trainings — abgeschätzt werden, da man die Bedeutung des letzteren keineswegs unterschätzen darf; sie ist, wie gut bekannt, ausserordentlich gross. Zu diesem Zwecke wurden die täglichen Bromverabreichungen (nach total 47 Applikationen) unterlassen; es liess sich dabei feststellen, dass die Verspätung der bedingten Reflexe, die zum Ende der Periode der Bromierung einen bedeutenden und sehr beständigen Grad erreicht hatte, bereits in den ersten Tagen nach dem Aussetzen dieses Mittels weitgehend geringer wurde.

Nur etwa 5—6 Wochen nach Beendigung der Bromierung erreichte die Verspätungshemmung den Grad, den sie am Ende der Bromierung aufgewiesen hatte; und die bedingte Speichelsekretion stellte sich auf diesem Niveau dauernd ein.

Das besprochene Tatsachenmaterial* spricht dafür, dass durch Bromsalze die Prozesse der inneren Hemmung — in diesem Falle der Verspätungshemmung — stark beeinflusst werden.

К ФАРМАКОЛОГИИ БРОМА

А. А. Линдберг

Из Физиологического института Академии наук СССР.

Дир. — акад. И. П. Павлов

В связи с тем значением, которое все больше и больше приобретают бромистые соли при лечении самых разнообразных патологических состояний высшей нервной деятельности, наблюдаемых и изучаемых в условиях хронического эксперимента на собаках, лабораториями акад. И. П. Павлова в последние годы проводится особенно интенсивное изучение действия брома на большие полушария головного мозга в целях дальнейшего проникновения в механизм этого действия.

Необходимость применения брома во многих случаях в течение очень длительного времени, т. е. хронического бромирования подопытных животных, заставляет с особой внимательностью относиться к тем явлениям, которые при этом нередко имеют место, а также к тем мероприятиям, которые могут способствовать устранению этих подчас нежелательных явлений. Одно из этих явлений, неоднократно наблюдавшееся в лабораториях и подробно исследованное рядом сотрудников (М. К. Петрова, В. В. Рикман, В. В. Яковлева и др.), заключается в развитии симптомов отравления бромом, которое в некоторых случаях наступает и развивается очень постепенно, а в других развертывается в острой форме и выражается в первую очередь в значительных двигательных расстройствах и в резких нарушениях всей высшей нервной деятельности. При этом наблюдается чрезвычайное разнообразие тех количеств брома, после применения которых развивается картина отравления; можно сказать, что разнообразие различия, которое существует в отношении терапевтических доз для различных собак и установление которого является крупнейшим достижением лаборатории.

Если применение брома в случае различных функциональных расстройств высшей нервной деятельности производится в течение нескольких дней или недель, чего обычно бывает достаточно для получения полного терапевтического эффекта в тех случаях, когда он наступает, то при конституциональной слабости нервной системы подопытных животных, нередко сопровождающейся постоянной гипнотизацией в экспериментальной обстановке, против которой бромистые соли во многих случаях применяются с весьма хорошим успехом (Ф. П. Майоров и др.), является необходимость применения брома на протяжении многих недель и месяцев; эти случаи являются особенно удобными для наблюдения за действием брома при хроническом его применении. Не затрагивая совершенно значения соответствующей дозировки брома для получения надлежащего эффекта,

который возможен только при том условии, что ежедневная доза брома является вполне подходящей для нервной системы данного животного, я хотел бы остановиться в этой статье на тех явлениях, которые наступили у одной из моих подопытных собак, у которой хроническое бромирование производилось как-раз в целях борьбы с постоянной гипнотизацией и у которой оно после правильного установления ежедневной дозы бромистого натрия оказывало очень хорошее действие, совершенно уничтожая гипнотизацию и делая на протяжении многих месяцев высшую нервную деятельность совершенно нормальной.

Кобель „Сатир“ поступил в лабораторию в возрасте около 4 лет в октябре 1931 г., когда ему была произведена операция выведения протока одной околушной слюнной железы; с ноября 1931 г. у него была начата в изолированной звуконепроницаемой камере выработка пищевых условных рефлексов, образование которых представляло некоторые особенности; подробная характеристика высшей нервной деятельности этого животного будет мною дана в другом месте. На основании длительного лабораторного исследования было установлено, что эта собака принадлежит к сильной вариации слабого типа: при достаточной силе раздражительного процесса, выявившейся в ряде специальных проб, у нее наблюдаются значительная слабость активного торможения и полная недостаточность концентрации торможения. В соответствии с этим эта собака отличалась склонностью к гипнотизации в экспериментальной комнате, появившейся у нее с первых недель работы, по временам достигающей очень глубоких степеней и являющейся постоянной помехой вплоть до настоящего времени. При этом гипнотизация выражается главным образом в резком падении условных рефлексов к концу опыта, вплоть до полного исчезновения их, и в более или менее длительной задержке во взятии подаваемой после условных раздражителей пищи; задержка начинается при 2—3 подкреплении, появляется впервые при действии слабых раздражителей и заметно нарастает к концу опыта. В то же самое время собака в той же камере после моего прихода по окончании опыта и после снятия слюнного баллона всегда берет пищу без малейшего промедления и съедает подряд несколько порций. Общий вид собаки всегда бывает совершенно бодрым: она стоит без лямок совершенно спокойно с открытыми глазами, расслабление мускулатуры отсутствует, на подачу пищи поворачивает голову в сторону кормушки, но пищу берет обычно не сразу, а через 3—30 и больше секунд.

Ограничиваясь в настоящем сообщении только теми сведениями, которые имеют отношение к теме настоящего сообщения, я должен сказать, что в течение первых месяцев работы с этой собакой все усилия были направлены на преодоление этого гипнотического состояния и на образование нескольких более или менее стойких положительных рефлексов (на метроном 50 ударов в 1 мин., на бульканье, на касалку и на свет). Однако устранение этого состояния последовало только после применения бромистого натрия, которое было начато с 8 марта 1932 г. и продолжалось до 3 июля 1932 г. За это время собака получила бромистого натрия: с 8 марта по 26 марта по 3 г ежедневно, т. е. 51 г, и с 28 марта по 2 июля ежедневно по 1 г, всего 90 г; итого за весь период 141 г. За этот период времени удалось образовать положительные условные рефлексы на систему различных по силе раздражителей и выработать хотя и весьма нестойкие простые дифференцировки. При этом обратило на себя внимание, что с 50—60-го дня бромирования все условные рефлексы начали очень постепенно падать и равнялись около 60%, тех величин, которых они достигли на 25—30-й дни бромирования. В дополнение должен отметить, что прекращение ежедневной дачи брома сразу же обусловило появление гипнотического состояния: с 3-го дня после прекращения появились задержки во взятии пищи при подкреплении последних двух раздражителей, а на 6-й день задержки были с первого подкрепления и достигли к концу опыта 32 сек., что с совершенной несомненностью свидетельствовало о благоприятном действии брома, как фармакологического вещества, устранившего и в этом

случае гипнотизацию, и не позволяло усматривать причину временного исчезновения гипнотического состояния, имевшего место во время бромирования, в том, что собака за это время привыкла к экспериментальной обстановке и что последняя утратила свое гипнотизирующее действие.

При возобновлении работы после летнего перерыва (19 сентября 1932 г.), когда было испробовано действие всей той системы раздражителей, которая применялась раньше, гипнотизация обнаружилась с первого опыта и продолжала нарастать от опыта к опыту в течение ближайших четырех дней, после чего в целях устранения ее снова было начато хроническое бромирование собаки. Для иллюстрации состояния условнорефлекторной деятельности собаки после летнего перерыва и до начала бромирования привожу табл. 1, в которой представлены протоколы опытов от 19 сентября 1932 г. (первый опыт после летнего перерыва) и от 22 сентября (четвертый опыт).

ТАБЛИЦА 1

Условные раздражители (в течение 15 сек. через 5-минутные интервалы)	Опыт от 19 сентября 1932 г.			Опыт от 22 сентября 1932 г.		
	Латентный период (в сек.)	Величина условных рефлексов (в делениях шкалы)	Продолжительность задержки при взятии пищи (в сек.)	Латентный период (в сек.)	Величина условных рефлексов (в делениях шкалы)	Продолжительность задержки при взятии пищи (в сек.)
Метроном-50	3	14	—	3	18	—
Бульканье	4	22	—	5	12	4
Свет	6	14	3	8	6	10
Бульканье	9	6	7	8	9	18
Касалка	—	0	30	—	0	15
Метроном-50	4	8	17	10	5	10

Примечание. 100 делений шкалы = 20 каплям слюны = 1 см³.

В этих протоколах опытов совершенно отчетливо выступают характерные для „Сатира“: 1) резкое падение условных рефлексов к концу опыта и 2) задержки во взятии пищи, более продолжительные во второй половине опыта и особенно значительные при применении слабых раздражителей (как например кожно-механический раздражитель).

Со следующего опытного дня, т. е. с 23 сентября 1932 г., снова было начато бромирование собаки; бромистый натрий давался в количестве 1 г за 45—60 мин. до опыта ежедневно, не исключая и тех дней, когда опытов не ставилось. На этот раз также последовало быстрое исчезновение гипнотизации (табл. 2 и 3).

Как видно из приведенных табл. 2 и 3, гипнотизация в результате ежедневной дачи бромистого натрия почти совсем исчезла; если сравнить табл. 2 с табл. 3, то можно отметить, что после месяца бромирования условнорефлекторная деятельность собаки заметно улучшилась: латентные периоды условных рефлексов стали короче, условные рефлексы достигли достаточной величины и были более или менее постоянными, задержки во взятии пищи совсем исчезли при подкреплении сильных раздражителей и очень сократились при подкреплении слабых, т. е. что раздражительный процесс проявился с известной

ТАБЛИЦА 2

Условные раздражители течение 5 сек. через 5-минутные интервалы	Опыт 23 сентября 1932 г. (первый день бромирования)			Опыт 3 октября 1932 г. (одиннадцатый день бромирования)		
	Латентный пе- риод (в сек.)	Величина условных реф- лексов (в деле- ниях шкалы)	Продолжи- тельность за- держки при взятии пищи (в сек.)	Латентный пе- риод (в сек.)	Величина условных реф- лексов (в деле- ниях шкалы)	Продолжи- тельность за- держки при взятии пищи (в сек.)
Метроном-50	3	18	2	2	35	—
Бульканье	3	33	2	3	36	—
Свет	5	8	4	6	12	3
Бульканье	9	7	4	5	23	—
Касалка	10	3	38	10	3	10
Метроном-50	4	9	2	5	16	3

ТАБЛИЦА 3

Условные раздражители в течение 5 сек. через 5-минутные интервалы	Опыт 22 октября 1932 г. (тридцатый день бромирования)			Опыт 29 октября 1932 г. (тридцать седьмой день бромирования)		
	Латентный пе- риод (в сек.)	Величина условных реф- лексов (в деле- ниях шкалы)	Продолжи- тельность за- держки при взятии пищи (в сек.)	Латентный пе- риод (в сек.)	Величина условных реф- лексов (в деле- ниях шкалы)	Продолжи- тельность за- держки при взятии пищи (в сек.)
Метроном-50	2	40	—	2	39	7
Бульканье	3	39	—	3	47	2
Свет	4	25	2	5	14	—
Бульканье	3	27	—	4	28	—
Касалка	6	9	4	6	24	—
Метроном-50	2	25	—	2	38	—

силой. Необходимо отметить, что за весь этот период бромирования у собаки применялась стереотипная система раздражителей, и лишь в отдельные опытные дни применялся в течение всего опыта один какой-либо раздражитель. После 40-го дня бромирования началось постепенное падение всех условных рефлексов, задержки во взятии пищи начали возрастать и появляться и при подкреплении сильных раздражителей (табл. 4).

Таким образом при продолжающемся бромировании и при всех прочих равных условиях опытов (вес тела оставался все время без изменений) гипнотизация снова начала усиливаться, т. е. бром стал как бы утрачивать свое действие. То обстоятельство, что перерыв в бромировании (6—9 ноября) не улучшил условнорефлекторной деятельности собаки, говорило против того, что ежедневная доза брома стала в результате постепенного накопления в организме чрезмерно большой; ввиду этого с 15 ноября ежедневная доза бромистого натрия была увеличена до 2 г и в течение следующих 14 дней собака получала эту новую дозу. Однако увеличение ежедневной дозы брома не оказало благоприятного действия (табл. 5).

ТАБЛИЦА 4

Условные раздражители в течение 5 сек. через 5-минутные интервалы	Опыт 12 ноября 1932 г. (сорок седьмой день бромирования)			Опыт 14 ноября 1932 г. (сорок девятый день бромирования)		
	Латентный пе- риод (в сек.)	Величина условных реф- лексов (в деле- ниях шкалы)	Продолжи- тельность за- держки при взятии пищи (в сек.)	Латентный пе- риод (в сек.)	Величина условных реф- лексов (в деле- ниях шкалы)	Продолжи- тельность за- держки при взятии пищи (в сек.)
Метроном-50	2	23	—	2	22	—
Бульканье	4	25	—	3	26	—
Свет	7	14	4	5	18	7
Бульканье	5	17	2	5	15	2
Касалка	8	5	11	10	7	15
Метроном-50	4	13	2	6	10	9

Примечание. 6, 7 и 8 ноября собаке бромистый натрий не был дан.

ТАБЛИЦА 5

Условные раздражители в течение 5 сек. через 5-минутные интервалы	Опыт 24 ноября 1932 г. (пятьдесят девятый день бромирования)			Опыт 28 ноября 1932 г. (шестьдесят третий день бромирования)		
	Латентный пе- риод (в сек.)	Величина условных реф- лексов (в деле- ниях шкалы)	Продолжи- тельность за- держки при взятии пищи (в сек.)	Латентный пе- риод (в сек.)	Величина условных реф- лексов (в деле- ниях шкалы)	Продолжи- тельность за- держки при взятии пищи (в сек.)
Метроном-50	2	33	—	2	21	—
Бульканье	5	18	8	4	22	3
Свет	8	9	16	6	8	15
Бульканье	10	8	15	12	2	27
Касалка	—	0	55	—	0	не взят
Метроном-50	10	7	25	10	6	10

Примечание. С 15 ноября по 28 ноября (вкл.) ежедневно по 2 г бромистого натрия.

Уменьшение дозы бромистого натрия до 0,5 г ежедневно — с 29 ноября до 2 декабря 1932 г. — равным образом не оказало никакого действия; гипнотизация от опыта к опыту усиливалась, и в опытах от 1 и 2 декабря условные рефлексы были только при первых применениях метронома и бульканья, после которых собака, хотя и с длительной задержкой, пищу взяла; при применении всех прочих раздражителей системы условнорефлекторное действие отсутствовало, и собака еды вовсе не брала. С 3 декабря бромирование было прекращено совершенно (за период бромирования собака получила в общем 79 г бромистого натрия), и на протяжении месяца был принят ряд мероприятий, которые во многих случаях оказываются полезными для устранения гипнотического состояния: 3 и 6 декабря было испробовано действие чистого кофеина (первый раз 0,02 г, второй раз 0,05 г), 8 и 9 декабря опыты были поставлены после одно- и двухдневного голодания; это не оказало никакого действия: собака либо не брала пищи при подкреплении условных раздражителей совершенно, либо же брала ее только при подкреплении первых двух раздражителей; с 10 декабря было прекращено применение старой

системы раздражителей и начато применение двух новых раздражителей (гудение телефона и звонок, в чередующемся порядке с интервалами в 5 мин.); и это не изменило положения. Необходимо подчеркнуть, что собака по окончании опыта и после снятия слюнного баллона каждый раз приближалась к чашке и съедала еду, оставшуюся стоять перед нею; с 17—26 декабря при этой новой системе раздражителей собака получала ежедневно по 3 г бромистого натрия, но и это средство, неоднократно оказывавшее у „Сатира“ весьма благоприятное действие, несколько не изменило положения: условный рефлекс был только на первый раздражитель, при подкреплении которого собака брала пищу через 3—14 сек., при подаче пищи после следующих условных раздражителей собака к еде не прикасалась. С 28 декабря бромистый натрий был отменен, и опыты ставились не в камере, а в комнате, причем собака могла совершенно свободно передвигаться по ней. Однако и при этом условии собака брала пищу только после одного-двух раздражителей, в дальнейшем же отказывалась от пищи.

Этих данных достаточно, чтобы видеть, что у собаки развилась крайне глубокая степень гипнотизации, которую не удавалось устранить никакими обычными средствами и на течение которой бромистый натрий больше не оказывал никакого влияния, хотя раньше, как можно было убедиться в течение двух периодов длительного бромирования, гипнотическое состояние устранялось под влиянием этого вещества. Таким образом получалась картина утраты бромом действия при хроническом применении его и, естественно, возникал вопрос о том, каковы причины этого явления. Было высказано предположение, что это явление зависит от перенакопления бромистых солей в организме, от очень прочного соединения их с нервной тканью, что, не вызывая характерных для отравления симптомов, оказывает отравляющее действие на центральную нервную систему и ослабляет ее. В связи с этим было решено способствовать вымыванию и вытеснению брома из организма с тем, чтобы после некоторого периода вновь испытать действие этого вещества. Известным основанием для такого предположения послужило наблюдение, что собака с начала декабря стала очень много пить; это особенно бросалось в глаза во время того периода, когда опыты производились на свободе. В соответствии с этим с 1 по 21 января 1933 г. собака кроме неограниченного количества воды в собачнике и в экспериментальной комнате получала ежедневно: 250 см³ воды, 100 см³ молока и 15 г хлористого натрия. С 1 января 1933 г. опыты снова ставились в изолированной камере, причем применялись новые условные раздражители; гипнотизация была очень глубокой.

С 21 января снова была введена старая система раздражителей; состояние условнорефлекторной деятельности собаки в этот период времени иллюстрируют табл. 6 и 7.

Как видно из табл. 6 и 7, применение старой системы раздражителей после длительного прекращения бромирования, после длительной безуспешной борьбы с гипнотическим состоянием при помощи перечисленных выше средств и после усиленного вымывания брома из организма оказывало в течение первых дней, хотя и слабое, действие; вместе с тем можно отметить, что гипнотизация быстро усиливалась и что уже к четвертому дню (30 января 1933 г.) применения этой системы гипнотизация достигла глубокой степени, т. е. мы имели перед собой, примерно, то же состояние условной деятельности, какое было в конце периода бромирования (табл. 4 и 5).

ТАБЛИЦА 6

Условные раздражители в течение 5 сек. через 5-минутные интервалы	Опыт 21 января 1933 г. (после вымывания брома)			Опыт 25 января 1933 г.		
	Латентный пе- риод (в сек.)	Величина условных реф- лексов (в деле- ниях шкалы)	Продолжи- тельность за- держки при взятии пищи (в сек.)	Латентный пе- риод (в сек.)	Величина условных реф- лексов (в деле- ниях шкалы)	Продолжи- тельность за- держки при взятии пищи (в сек.)
Метроном-50	3	22	—	3	28	—
Бульканье	3	25	4	4	22	3
Свет	9	8	4	7	4	6
Бульканье	6	19	7	10	7	8
Касалка	—	0	23	—	0	25
Метроном-50	8	10	26	5	5	50

ТАБЛИЦА 7

Условные раздражители в течение 5 сек. через 5-минутные интервалы	Опыт 27 января 1933 г			Опыт 30 января 1933 г.		
	Латентный пе- риод (в сек.)	Величина условных реф- лексов (в деле- ниях шкалы)	Продолжи- тельность за- держки при взятии пищи (в сек.)	Латентный пе- риод (в сек.)	Величина условных реф- лексов (в деле- ниях шкалы)	Продолжи- тельность за- держки при взятии пищи (в сек.)
Метроном-50	3	28	—	3	28	—
Бульканье	7	10	7	4	26	9
Свет	12	2	10	9	3	32
Бульканье	8	8	7	—	0	48
Касалка	—	0	68	—	0	44
Метроном-50	—	0	55	12	3	37

С 31 января 1933 г. при той же системе условных раздражителей и при прочих равных условиях было снова начато бромирование собаки: ежедневно по 1 г за 45—60 мин. до опыта; в этих условиях действие бромистого натрия снова проявилось в той же мере, как это наблюдалось в первые два периода бромирования (табл. 8—11).

ТАБЛИЦА 8

Условные раздражители в течение 5 сек. через 5-минутные интервалы	Опыт 31 января 1933 г. (первый день бромирования)			Опыт 4 февраля 1933 г. (пятый день бромирования)		
	Латентный пе- риод (в сек.)	Величина условных реф- лексов (в деле- ниях шкалы)	Продолжи- тельность за- держки при взятии пищи (в сек.)	Латентный период (в сек.)	Величина условных реф- лексов (в деле- ниях шкалы)	Продолжи- тельность за- держки при взятии пищи (в сек.)
Метроном-50	2	28	—	2	34	—
Бульканье	5	16	6	5	17	2
Свет	8	5	23	9	6	9
Бульканье	6	5	8	4	20	6
Касалка	—	0	24	—	0	16
Метроном-50	10	3	17	9	11	16

ТАБЛИЦА 9

Условные раздражители в течение 5 сек. через 5-минутные интервалы	Опыт 11 февраля 1933 г. (двенадцатый день бромирования)			Опыт 13 февраля 1933 г. (четырнадцатый день бромирования)		
	Латентный пе- риод (в сек.)	Величина условных реф- лексов (в деле- ниях шкалы)	Продолжи- тельность за- держки при взятии пищи (в сек.)	Латентный пе- риод (в сек.)	Величина условных реф- лексов (в деле- ниях шкалы)	Продолжи- тельность за- держки при взятии пищи (в сек.)
Метроном-50	2	42	—	2	36	—
Бульканье	4	34	—	3	28	—
Свет	6	13	4	6	13	9
Бульканье	5	21	—	5	18	7
Касалка	5	9	6	11	5	17
Метроном-50	4	23	5	4	16	25

ТАБЛИЦА 10

Условные раздражители в течение 5 сек. через 5-минутные интервалы	Опыт 22 февраля 1933 г. (двадцать третий день бромирования)			Опыт 23 февраля 1933 г. (двадцать четвертый день бромирования)		
	Латентный пе- риод (в сек.)	Величина условных реф- лексов (в деле- ниях шкалы)	Продолжи- тельность за- держки при взятии пищи (в сек.)	Латентный пе- риод (в сек.)	Величина условных реф- лексов (в деле- ниях шкалы)	Продолжи- тельность за- держки при взятии пищи (в сек.)
Метроном-50	2	39	—	2	40	—
Бульканье	3	47	—	5	35	—
Свет	5	18	—	5	14	—
Бульканье	3	36	—	5	34	—
Касалка	6	11	2	7	10	2
Метроном-50	2	31	—	2	26	—

ТАБЛИЦА 11

Условные раздражители в течение 5 сек. через 5-минутные интервалы	Опыт 6 марта 1933 г. (тридцать четвертый день бромирования)			Опыт 7 марта 1933 г. (тридцать пятый день бромирования)		
	Латентный пе- риод (в сек.)	Величина условных реф- лексов (в деле- ниях шкалы)	Продолжи- тельность за- держки при взятии пищи (в сек.)	Латентный пе- риод (в сек.)	Величина условных реф- лексов (в деле- ниях шкалы)	Продолжи- тельность за- держки при взятии пищи (в сек.)
Метроном-50	2	40	—	2	42	—
Бульканье	3	40	—	2	46	—
Свет	5	17	—	5	17	—
Бульканье	5	31	—	4	40	—
Касалка	7	13	3	6	14	—
Метроном-50	3	28	—	5	26	—

Как видно из этих таблиц, действие брома сказалось с первых дней применения, и с 15—16-го дня условнорефлекторная деятельность собаки стала совершенно нормальной, причем это состояние оказалось вполне стойким.

Однако и на этот раз, как и в предыдущие два периода бромирования, было отмечено, что с 50—60-го дня бромирования все условные рефлексы начали постепенно падать; сначала это падение сказывалось главным образом во второй половине опыта; одновременно появились длительные задержки во взятии пищи при подкреплении слабых раздражителей; далее же все условные рефлексы стали постепенно уменьшаться. Уменьшение ежедневной дозы бромистого натрия до 0,75 г (с 28 марта по 3 мая 1933 г., 57—93-й день бромирования) вызвало быстро прошедшее улучшение условнорефлекторной деятельности. К концу периода бромирования падение всех условных рефлексов достигло значительного размера, и задержки во взятии пищи стали весьма длительными (до 10—15 сек.). За весь этот период (с 31 января по 4 мая) собака получила 96,5 г бромистого натрия. При последующей отмене брома на 5 дней (с 4 по 9 мая) последовало дальнейшее углубление гипнотизации; после этого было испытано действие как меньших доз бромистого натрия, чем обычно применявшиеся в течение периода бромирования, а именно 0,5 г ежедневно (с 9—15 мая), так и несколько больших — 1,5 г (с 16 по 26 мая); однако усиление гипнотизации прогрессировало, и с 23 мая наступило полное исчезновение всех положительных условных рефлексов и полный отказ от взятия пищи при подкреплении условных раздражителей. При отмене бромистого натрия с 26 мая последовало некоторое улучшение: полных отказов от взятия пищи не наблюдалось, но задержки имели продолжительность до 13 сек.; однако это имело место только в ближайшие два дня, дальше же гипнотизация снова стала полной, т. е. мы имели перед собой совершенно такую же картину, как в конце детально разобранного выше второго периода бромирования. Усиленное вымывание брома из организма может способствовать тому, что бромистый натрий снова приобретает действие. На этот раз было интересно проследить, можно ли, примерно, равным по продолжительности простым лишением бромистого натрия достигнуть того же эффекта. В этих целях в течение последующих трех недель собака брома не получала, и опыты ставились с 3—4-дневными перерывами (что, как известно, также весьма благоприятно действует в случае гипнотических состояний). В течение всего этого периода положительные слюнные рефлексы были только при применении первого (и несколько раз при применении второго) раздражителя, при подкреплении которого собака брала пищу с большой задержкой (17—60 сек.); в течение дальнейшего опыта условные рефлексы отсутствовали совершенно, и собака пищи не брала. В течение дальнейших двух недель ежедневные дачи бромистого натрия были возобновлены (за 15 дней было дано 22,5 г), однако это никакого действия не оказало, хотя в предыдущих периодах бромирования действие брома к этому времени сказывалось отчетливо; в течение всего этого времени собака продолжала пребывать в состоянии глубокой гипнотизации (до летнего перерыва в работе).

При возобновлении опытов осенью 1933 г. и при применении все той же системы раздражителей при всех прочих равных условиях можно было снова наблюдать глубокое гипнотическое состояние с почти полным отсутствием условных рефлексов и отказами от еды; вследствие этого снова начато бромирование собаки, причем на этот раз ежедневная доза бромистого натрия была взята в 3 г с тем расчетом, чтобы 1) проверить, приобрел ли бром после длительного (3-месячного) перерыва и без специальных мероприятий снова свое обычное действие и 2) ускорить наступление наблюдавшихся в пре-

дыдущие периоды бромирования ослабления и прекращения действия брома и повторить опыты с вымыванием брома из организма при помощи обильного введения жидкостей и хлористого натрия. Однако на этот раз все течение периода бромирования было несколько иным. С 3-го дня бромирования условные рефлексы стали появляться, отказы от еды исчезли и задержки стали менее продолжительными; с 5-го дня рефлексы достигли приблизительно 45% той максимальной величины, которая была им свойственна в предыдущие периоды бромирования до начала упомянутого постепенного падения; с 20 до 30-го дня бромирования рефлексы равнялись 75—80% этих величин, а далее они снова спустились до 45—55% и держались на этом уровне как в течение всего периода бромирования, продолжавшегося 97 дней (за этот период собака получила 291 г бромистого натрия), так и в течение нескольких месяцев после прекращения дачи брома. Таким образом мы на этот раз не наблюдали ни 1) того полного действия брома, которое отмечалось ранее, ни 2) наступления стойкой и глубокой гипнотизации в конце периода бромирования, отличавшегося этот раз очень большой продолжительностью и интенсивностью, ни 3) падения условных рефлексов и дальнейшего развития гипнотизации при отмене бромистого натрия. Как в течение последнего периода бромирования, так и при прекращении дачи бромистого натрия условные рефлексы оставались на значительно более низком уровне, чем тот, на котором они держались на высоте действия брома в предыдущие периоды бромирования, и постоянно наблюдались, правда, не столь длительные, задержки во взятии пищи при подкреплении условных раздражителей, т. е. в результате применения брома гипнотическое состояние не было полностью устранено, но оно не усилилось и после прекращения бромирования.

В соответствии с изложенным фактическим материалом, полученным в результате повторного длительного бромирования „Сатира“, мы можем остановиться на двух отмеченных при этом явлениях. С одной стороны, на том факте, что при весьма длительном применении бромистых солей в целях устранения хронического гипнотического состояния может наблюдаться постепенное ослабление и, наконец, полное прекращение терапевтического действия этого вещества, причем действие брома на центральную нервную систему проявляется снова в полной мере после кратковременного усиленного вымывания брома из организма или после длительного периода прекращения дачи брома. С другой стороны, можно отметить, что после неоднократных длительных периодов бромирования это явление может больше не появляться; вместе с тем наблюдается, однако, что действие брома, которое было ранее очень сильным и достаточным для полного устранения гипнотического состояния, становится несравненно более слабым и что бромирование ведет только к некоторому стойкому ослаблению хронического гипнотического состояния, а не к полному устранению его; при этом может выступить то, что эта умеренная степень гипнотизации, остающейся в течение периода бромирования, может сохраниться и при последующей отмене брома без того, чтобы наступило дальнейшее прогрессирующее усиление ее. Таким образом можно сказать, что в результате повторных длительных бромирований собаки наступают: 1) значительные изменения в отношении организма вообще и центральной нервной системы в частности к бром и 2) постепенное изменение всей условнорефлекторной деятельности в сторону ослабления того гипнотизирующего влияния, которое оказывает экспериментальная обстановка на некоторых подопытных

животных, т. е. что 1) выносливость организма по отношению к бром становится больше и 2) происходит, повидимому, известное постепенное укрепление и усиление корковых нервных элементов. Ввиду того, что последний вопрос, а именно, вопрос о возможности длительного и стойкого укрепления конституционально слабой нервной системы при помощи бромистых солей требует для своего разрешения дальнейшей разработки, я не могу на нем останавливаться подробнее и ограничиваюсь сообщением имеющегося в моем распоряжении материала, говорящего, повидимому, за эту возможность; по поводу же первого наблюдения, т. е. по поводу постепенной утраты бромом терапевтического действия, в столь отчетливой форме выступившей у „Сатира“, мне хотелось бы привести некоторые лабораторные данные, разъясняющие это явление.

То обстоятельство, что бром при длительном применении утрачивает свое терапевтическое действие, которое в полной мере проявлялось в первоначальных стадиях бромирования, и, наоборот, производит на центральную нервную систему ослабляющее действие, можно без натяжки поставить в связь со способностью брома надолго задерживаться в организме и таким образом постепенно накапливаться в отдельных органах и тканях и главным образом в центральной нервной системе.¹ Весьма возможно, что последнее идет параллельно с вытеснением из тканей хлора; с этим обстоятельством мы должны считаться на основании работ школы Ненцкого (а также Нондо и других авторов), показавших, что при длительном применении брома можно добиться такого состояния, когда соляная кислота желудочного сока заменяется бромистоводородной кислотой. Если мы вспомним далее тот нередкий лабораторный факт, что в известных случаях (главным образом у собак, принадлежащих к слабому нервному типу) даже кратковременное применение относительно больших доз бромистого натрия вызывает у собак, повидимому в результате очень быстрого накопления в организме, резкое ухудшение всей рефлекторной деятельности, то возможность того, что такое же ухудшение может наступить в известных случаях и при длительном применении относительно небольших доз брома, обуславливающих, однако, постепенное накопление этого вещества, становится вполне допустимой и не находится ни в каком противоречии с установленными лабораторными фактами. В связи с этим вполне понятным является и тот факт, что после кратковременного, но интенсивного введения жидкостей и хлористого натрия, обуславливающих вымывание и вытеснение брома, бром снова приобретает возможность оказывать свое обычное терапевтическое действие с того момента, когда содержание его в организме достигнет оптимальной степени, и до того момента, пока концентрация его в организме не превзойдет какой-то определенной и для различных собак весьма различной границы; если же выведение брома, после прекращения введения его, должно происходить естественным путем, без участия каких-либо способствующих моментов, то оно оказывается, несомненно, более продолжительным.

¹ Хотя самый факт задержки брома в организме можно считать точно установленным (Ненцкий и Шумова-Симановская, 1894; Fassel. 1899; Wyss, 1905 и многие другие авторы), мне не удалось найти в фармакологической литературе точных указаний на то, в каких именно тканях бром откладывается в наибольших количествах при тех условиях (род животного, доза, продолжительность и пр.) хронического применения его, при которых он применяется в наших лабораториях.

И, наконец, тот факт, что после повторных применений брома в течение продолжительных периодов времени наступает известное увеличение выносливости или устойчивости по отношению к бром у организма вообще и центральной нервной системы в частности, выражающееся в том, что после нескольких длительных периодов бромирования бром, будучи применен даже в больших дозах чем ранее, перестает оказывать в конечном периоде бромирования то токсическое действие, которое наблюдалось ранее, тоже вполне хорошо согласуется с данными фармакологии относительно постепенного увеличения устойчивости организма в отношении других фармакологических веществ.

В ы в о д ы

1. При длительном применении небольших и вполне соответствующих силе нервной системы данного животного доз бромистого натрия у собак может наблюдаться, что бром утрачивает свое терапевтическое действие; последнее объясняется, повидимому, накоплением брома в организме и в центральной нервной системе в частности выше какой-то определенной границы.

2. После прекращения бромирования и усиленного вымывания брома из организма при помощи жидкостей и вытеснения его посредством хлора, бром снова приобретает полное терапевтическое действие; достаточная продолжительность периода вымывания равняется 3—4 неделям.

3. Это наступает и в том случае, если на некоторое время прекращается введение брома в организм; однако в таком случае необходим более длительный перерыв (2—3 мес.), чем при условии, указанном в п. 2.

4. При неоднократном повторении длительных периодов бромирования может наблюдаться постепенное увеличение устойчивости нервной системы по отношению к бром у.

Поступило в редакцию

8 марта 1936 г.

ЛИТЕРАТУРА

Ненцкий М. и Шумова-Симановская Е. О. *Арх. биол. н.*, 1894, стр. 189. — Майоров Ф. П. *Тр. физиол. лабор. акад. И. П. Павлова*, 1933, 5, — Яковлева В. В. Там же.

ZUR PHARMAKOLOGIE DES BROMS

Von Alexander Lindberg.

Aus dem Physiologischen Institut der Akademie der Wissenschaften der UdSSR. Vorstand —
Akademic I. P. Pavlov

Nach langdauernden täglichen Verabreichungen von Bromsalzen können, wie bekannt, Vergiftungserscheinungen eintreten. Diese sind im Tierexperiment in Prof. I. P. Pavlov's Laboratorien oft beobachtet worden an Hunden, bei denen die bedingt-reflektorische Tätigkeit untersucht und denen Bromnatrium täglich verabreicht wurde. Die Symptome der Bromvergiftung sind dabei folgende: mehr oder weniger starke Bewegungsstörungen, Appetitlosigkeit, Herabsetzung der bedingten Nahrungsreflexe usw. Wenn Bromsalze im Fall einer pathologischen Störung der höchsten Ner-

ventätigkeit und speziell bei Störungen des normalen Gleichgewichts zwischen Erregung und Hemmung, d. h. nach akut hervorgebrachten funktionellen Schädigungen, angewandt werden, so genügt gewöhnlich eine kurze Bromierung (1—2 Wochen); werden sie aber bei Tieren angewandt, die zur Hypnotisierung geneigt sind oder sich durch konstitutionelle Schwäche der Grosshirnrinde auszeichnen, so ist man oft genötigt, dieses Mittel im Laufe von vielen Monaten täglich zu verabreichen. Aus dem letzten Grunde wurde Bromnatrium bei einem meiner Versuchshunde angewandt; dabei traten zwar keine Vergiftungserscheinungen auf, es konnte aber eine andere Eigentümlichkeit beobachtet werden, von der in der vorliegenden Mitteilung berichtet wird.

Ein zur Hypnotisation neigender Hund, bei dem die Ausbildung von bedingten Reflexen sehr erschwert war, da er von den ersten Versuchstagen an im Versuchszimmer schläfrig wurde, wurde wiederholt der Brombehandlung unterzogen: er erhielt in der ersten Versuchsreihe NaBr täglich 1,0 im Laufe von etwa 4 Monaten (total—141,0). Unter dem Einflusse dieses Mittels verschwand die störende Schläfrigkeit und alle Reflexe erreichten beständige und grosse Werte. Weiter fiel es aber auf, dass die optimale Wirkung bis zum 50—60. Tage der Bromierung anhielt, worauf die Reflexe geringer zu werden anfangen. Nachdem die Anwendung von NaBr abgesetzt worden war, entwickelte sich der Schläfrigkeitsszustand wieder. Nach einigen Monaten wurde die Bromierung wiederholt (im Laufe von $2\frac{1}{2}$ Monaten erhielt das Tier 79,0 NaBr): auch dieses Mal trat die therapeutische Wirkung deutlich hervor; etwa bis zum 40. Tage der Bromierung wiesen die Reflexe grosse und beständige Werte auf, der Hund ergriff das Futter ohne Verzögerung und stand in den Intervallen vollkommen munter und wach im Gestell. Nach dem 45.—50. Tage der Bromierung fingen die Reflexe an von Tag zu Tag geringer zu werden, im Gestell wurde das Futter vom Hunde nicht sofort ergriffen, manchmal verweigerte er das Futter zu nehmen; im Laufe der weiteren 2—3 Wochen entwickelte sich eine sehr tiefe Hypnotisation—alle bedingten Reflexe blieben aus, das Futter wurde überhaupt nicht berührt, nicht selten legte sich der Hund in der Mitte des Versuchs hin und stand nicht mehr auf, bis ich das Zimmer betrat. In dieser Zeit wurde die tägliche Brommenge wiederholt, geändert und eine Reihe von Massnahmen, die zur Bekämpfung der Schläfrigkeit dienen, wurde getroffen. Doch blieben alle Bemühungen den Hund wach zu machen, ganz erfolglos.

Dass man von einer Gewöhnung an NaBr im eigentlichen Sinne des Wortes nicht hat sprechen können, konnte man daraus ersehen, dass durch Vergrösserung der täglichen Brommenge keine Besserung erzielt werden konnte. Auf diese Weise hatte man das Recht zu schliessen, dass in diesem Falle eine zu starke Anhäufung dieses Mittels stattgefunden hatte, die auf die Grosshirnrinde schädigend gewirkt hatte. Davon ausgehend wurde die tägliche Verabreichung von NaBr abgesetzt, und Massnahmen zu einer rascheren Entfernung des aufgespeicherten Broms wurden getroffen: ausser dem Trinkwasser, das das Tier im Hundestall und im Vorzimmer vor und nach dem Versuch unbeschränkt trinken konnte, erhielt es täglich 250 cm³ Wasser mit 100 cm³ Milch und 15,0 Kochsalz (im Laufe von 3 Wochen). Im Laufe dieser Zeit war die Hypnotisation tief. Darauf wurde das Tier wieder täglich bromiert (täglich 1,0 NaBr im Laufe von etwa 3 Monaten, total 96,5 NaBr). Auch diesmal trat rasch eine völlige Wiederherstellung der bedingten Reflexe ein (etwa nach 8—10 Verabreichungen von NaBr), die Reflexe hielten bis zum 50—55. Tage der Bromierung auf einem beständigen Niveau an, um darauf allmählich geringer zu werden und schliesslich fast gänzlich auszubleiben.

Diesmal wurde die Verabreichung von NaBr unterlassen, die Ausschwemmung von Brom wurde aber nicht erleichtert. Es erwies sich, dass unter diesen Bedingungen eine Frist von 3 Wochen nicht genügend ist, damit das Mittel seine Wirkung wieder erlange. Nach weiteren 4 Monaten (Sommerzeit) wurde der Hund wieder der Brombehandlung unterzogen, da er, als im Herbst die täglichen Versuche wieder aufgenommen wurden, im hypnotischen Zustande war, und wir die zweite Versuchsreihe zu wiederholen beabsichtigten. Die Brombehandlung dauerte diesmal etwa $3\frac{1}{2}$ Monate (total 291,0 NaBr). Doch war das Resultat dieser Behandlung ein anderes: 1. Die bedingten Reflexe erreichten nicht die Werte, die sie im Stadium der optimalen Wirkung des Mittels während der ersten drei Behandlungen aufgewiesen hatten; die Werte der bedingten Reflexe waren etwa um 25% herabgesetzt (20.—30. Tag der Bromierung); — 2. Nach dem 40. Tage wurden die Reflexe noch etwas geringer (45—55% der Maximalwerte in früheren Versuchsreihen); — 3. Sie hielten im Laufe der ganzen Periode der Brombehandlung auf diesem Niveau an und 4. Es trat keine Verminderung der bedingten Reflexe ein, als die Bromverabreichungen unterlassen wurden: im Laufe von vielen Monaten blieben die Reflexe auf diesem mittleren Niveau und der Hund war nur in schwachem Masse hypnotisch.

Auf Grund der erhaltenen Versuchsergebnisse werden nachstehende Schlussfolgerungen gemacht:

1. Bei langdauernder täglicher Anwendung von nicht grossen und der Leistungsfähigkeit und Stärke des Nervensystems des gegebenen Versuchshundes vollkommen entsprechenden Mengen von Bromnatrium können Fälle beobachtet werden, in denen dieses Mittel seine therapeutische (bezw. „schlafzerstreuende“) Wirkung verliert; dieses wird durch eine, einen gewissen optimalen Grad überschreitende, Aufspeicherung von Brom im Organismus und besonders im Zentralnervensystem erklärt.

2. Wird die Bromverabreichung aufgegeben und im Laufe von einigen Wochen das Auswaschen des aufgespeicherten Broms aus dem Organismus unternommen (Verabreichung von grossen Flüssigkeitsmengen und Kochsalz), so erhält dieses Mittel darauf seine wohltuende Wirkung wieder.

3. Dieses tritt auch in dem Falle ein, wenn man nur die Zufuhr von NaBr unterlässt; doch ist in diesem Falle eine längere Zeit (2—3 Monate) erforderlich.

4. Werden die langdauernden Bromkuren mehreremal wiederholt, so wird die Widerstandsfähigkeit des Zentralnervensystems diesem Mittel gegenüber allmählich grösser.

К ФИЗИОЛОГИИ ТЕМПЕРАТУРНОГО АНАЛИЗАТОРА

А. Т. Пшоник и А. А. Рогов

Из физиологической лаборатории (зав. — проф. К. М. Быков) Педагогического института им. А. А. Герцена.

Физиология кожных ощущений до последнего времени строилась на чисто субъективных данных. Большинство авторов (Frey, Blix, Coldscheider, Sommer, Alrutz, Weber и др.) держалось точечной теории со специфичностью воспринимающих кожных аппаратов.

В последнее время в литературе имеются данные, говорящие, что изолированных специфических видов кожной чувствительности не существует, что те или иные качественные окраски являются лишь в результате изменений интенсивности и структуры раздражения. Количество „точек“ является прямым следствием интенсивности, с которой производилось раздражение кожи (Nafe).

Методика сосудистых условных рефлексов дает нам возможность объективного подхода к изучению температурных ощущений.

Известно, что температурное раздражение кожи может вызывать изменение сосудистой реакции: холодовый раздражитель — сужение, тепловой — расширение сосудов. Эти изменения мы можем при помощи плетисмографа графически записать в виде плетисмограммы.

В предыдущих исследованиях было показано, что под влиянием изменения порядка следования сочетаний сосудистых условных рефлексов, выработанных на противоположных безусловных раздражениях — холодовом и тепловом, или при их столкновении, а также при столкновении условных раздражителей — положительного и отрицательного, появляется нулевая плетисмограмма и происходит изменение характера ответной сосудистой реакции: холодовые — условные и безусловные раздражители дают расширение сосудов, тепловые — сужение сосудов и при этом появляются волнообразные колебания объемного пульса (Рогов).

Нашей задачей было: 1. Определение нулевой точки температурных раздражителей, 2. Изучение хода дифференцирования холодовых и тепловых безусловных раздражителей.

Для данной цели была взята обычная методика, применяемая при изучении сосудистых условных рефлексов. Подопытное лицо и экспериментатор изолированы и находятся в двух соседних комнатах. В комнате экспериментатора установлены приборы, регистрирующие моменты действия раздражителей, и здесь же происходит запись плетисмограммы при помощи маленькой мареевской капсулы. В комнате подопытного лица установлены приборы, дающие температурные и условные раздражения, и плетисмограф. Для производства температурного раздражения применялись столик и „температурные коробочки“. Одни коробочки соединялись с сосудом для холодной воды, другие — с сосудом для теплой воды. Каждая из этих коробочек во всех опытах касалась одной и той же поверхности кожи. Площадь воздействия температурного раздражителя на кожу равнялась 19 см^2 . Учет температуры коробочек производился из комнаты экспериментатора. Подопытный удобно усаживался в кресло; правая рука заключалась в плетисмограф, который после этого наполнялся водой температуры около 37°C . Левая рука, обнаженная до локтя, помещалась своей волярной стороной на столик с температурными коробочками. Опыт в среднем длился 35–40 минут.

Расположение кривых, приводимых в работе, одно и то же: 1 сверху — плетисмограмма; 2 — регистрация звонка; 3 — регистрация метронома — 120, света и колодки; 4 — регистрация безусловных раздражителей.

Определение нулевой точки температурных раздражителей

Для определения нулевой точки температурных раздражителей нами были поставлены три серии опытов.

В первой серии опытов тепловой раздражитель (от 42 до 52°С) применялся 5—6 раз в каждом опыте. Интервалы времени между отдельными раздражениями были одинаковы и равны 5 мин. Температура раздражителя в одном и том же опыте колебалась на 1—2°С.

В первых опытах (подопытный 3.) действие всех тепловых раздражителей давало только сосудосуживающую реакцию с ясно выраженным понижением плетисмограммы.

Через несколько опытов такое применение тепловых раздражителей вызвало изменение ответной сосудистой реакции. Несмотря на то, что в опытах применялась одна и та же температура, характер ответной сосудистой реакции изменялся в зависимости от порядкового места теплового раздражителя в опыте, причем изменение сосудистой реакции происходило в определенной последовательности: первое раздражение в опыте попрежнему давало понижение плетисмограммы, второе раздражение, применявшееся через 5 мин., давало также понижение плетисмограммы, только значительно меньшее по величине; третье раздражение по порядку, применявшееся также через 5 мин., почти не оказывало видимого эффекта на сосудистую реакцию: плетисмограмма имела совершенно ровный характер; четвертое раздражение (через 5 мин.) снова вызвало небольшое понижение, и, наконец, пятое — давало уже резко выраженное понижение.

Такой результат опытов, несмотря на широкое вариирование температур (от 42 до 52°С) в различных опытах при сохранении одной и той же температуры в одном опыте, повторялся довольно часто в длительном ряде опытов и на различных подопытных лицах. Отсутствие сосудосуживающей или сосудорасширяющей реакции при температурном раздражении и будет служить показателем нулевой точки температурных раздражителей. Плетисмограмма при таком состоянии сосудистой системы не имеет ни понижения ни повышения. Такая плетисмограмма и была названа нулевой плетисмограммой (Рогов).

Что появление нулевой плетисмограммы не связано с явлением адаптации видно из того, что вслед за нулевой — снова имеется понижение плетисмограммы.

Начиная с 15 опыта наряду с нулевыми плетисмограммами начинают появляться повышения плетисмограмм, соответствующие расширению сосудов, причем в некоторых опытах можно было наблюдать постепенный ход появления сосудорасширяющей реакции, выражающейся в следующем. При применении теплового раздражителя, имевшего одну и ту же температуру в 49°С в течение всего опыта, ответная сосудистая реакция изменялась в зависимости от порядкового места этого раздражителя в опыте. Первое применение теплового раздражителя в опыте давало понижение плетисмограмм, на второе раздражение получалось меньшее понижение, соответствующее менее выраженной сосудосуживающей реакции, третье и четвертое раздражения давали нулевую плетисмограмму, пятое раздражение давало очень небольшое повышение и шестое — значительное повышение. Далеко не во всех опытах наблюдалась такая последовательность появления сосудорасширяющей реакции, но во всех опытах появления повышения плетисмограммы предшествовала нулевая плетисмограмма. Кроме того следует отметить, что в данных опытах стойких и хорошо выраженных сосудорасширяющих реакций получить не удалось.

Следовательно нулевая плетисмограмма не связана с какой-нибудь одной определенной температурой, а появляется в результате многократного воздействия температурного раздражителя, применяемого в определенной последовательности, причем вначале тепловой раздражитель вызывает сосудосуживающие реакции, затем на отдельные раздражения получается уменьшение эффекта, ведущее в дальнейшем к появлению нулевой плетисмограммы. Наконец через большое число сочетаний появляются сосудорасширяющие реакции.

Вторая серия опытов (табл. 1), поставленных при температуре теплового раздражителя от 29 до 49°C, выявила еще более широкие пределы для появления нулевой реакции.

ТАБЛИЦА 1

№ опыта	Дата	Порядковый № сочетаний	Температура раздражителя	Эффект			Примечание
				пониж.	нулев.	повыш.	
13	1934 15/III	4	47°	+			
		5	"		+		
		6	"	+			
15	17/III	1	40°		+		Впоследствии понижение
		3	"	+	+		
		4	"	+			
17	21/III	4	37°			+	
		5	"	+	+		
		6	"				
19	23/III	1	35°		+		
		2	"	+			
20	25/III	4	31°			+	
		5	"		+		
21	26/III	2	29°	+			С повыш. впоследствии С нулев. впоследствии
		3	"		+		
		4	"	+			
22	27/III	5	"		+		С начальным понижением Волнообразн. эффект с незначительным понижением
		1	36°	+			
		2	"		+		
		3	"		+		
24	1/IV	1	42°	+	+		Волнообразная плетисмограмма
		2	"		+		
		3	"		+		
25	7/IV	4	"	+			Небольшое понижение Большое " " Небольшое " "
		1	46°		+		
		2	"		+		
		3	"	+			
		4	"	+			
		5	"	+			
		6	"		+		
27	9/IV	7	"	+			Чувство боли
		5	49°	+			
		6	"	+			
		7	"		+		

Опыты ставились на подопытном В. Опыты были начаты при $t^{\circ} 47^{\circ}\text{C}$; с каждым последующим опытом температура раздражителя постепенно понижалась до тех пор,

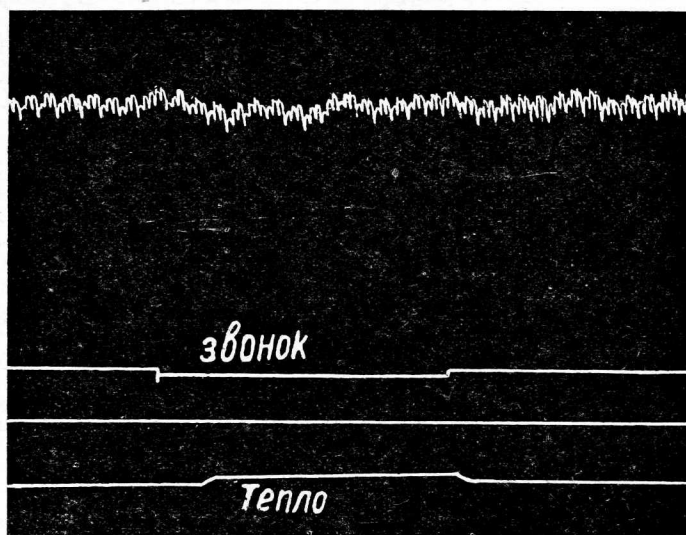


Рис. 1. Нулевая плетисмограмма при действии теплового раздражителя, $t^{\circ} 47^{\circ}\text{C}$. Опыт № 13, сочет. 5.

пока температура в опыте не достигала 29°C ; после этого в последующих опытах температура снова повышалась, и опыты были закончены при температуре раздражителя 49°C . В одном и том же опыте температура оставалась одна и та же. Тепловой раздражитель повторялся в опыте 7—8 раз с одинаковыми промежутками времени (5 мин.) между отдельными раздражениями.

Из приведенной таблицы видно, что нулевая точка передвигается от высоких температур к низким и обратно — от низких к высоким в зависимости от температуры раздражителей, применяемых в данных опытах. Так, если ряд опытов ставился при высокой температуре раздражителей в 47°C , то нулевая плетисмограмма получалась при 47°C (рис. 1). Если затем эти же опыты ставились при более низких температурах раздражителей вплоть до 29°C , то и нулевая точка получалась при этих же температурах (рис. 2). При последующем повышении температуры раздражителей повышалась также и температура, при которой получалась нулевая точка.

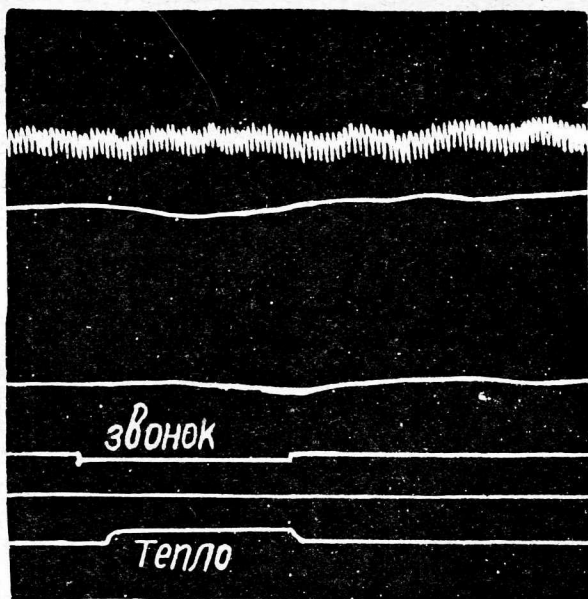


Рис. 2. Нулевая плетисмограмма при действии теплового раздражителя, $t^{\circ} 29^{\circ}\text{C}$. Опыт № 21, сочет. 4.

Следовательно при действии теплового раздражителя нулевая точка для своего проявления имеет широкое температурное поле.

Из табл. 1 видно, что появление нулевой реакции не связано с явлением адаптации, так как в одних и тех же опытах и при одних и тех же температурах, при которых появлялись нулевые плетисмограммы, получались и понижения и повышения плетисмограммы. Эти понижения и повышения плетисмограммы не только предшествовали нулевой плетисмограмме, но и следовали за нею.

В следующей серии опытов наряду с тепловым безусловным раздражителем ($t^{\circ} 45-49^{\circ}\text{C}$) был введен холододовый безусловный раздражитель ($t^{\circ} 7^{\circ}\text{C}$), причем в опытах тепло и холод применялись последовательно. В каждом опыте применялось 4-5 таких пар. Промежутки времени между теплом и холодом в паре (в одном опыте) были одинаковыми, в различных опытах они вариировали от 1 до 6 мин. Между парами промежутки времени оставались одинаковыми.

В первых опытах (подопытный В.) на действие всех раздражителей как тепловых, так и холододовых получалась сосудосуживающая реакция с ясно выраженным понижением плетисмограммы.

В дальнейших опытах на действие отдельных раздражений тепла или холода (главным образом в середине опытов) происходило уменьшение величины сосудосуживающей ре-

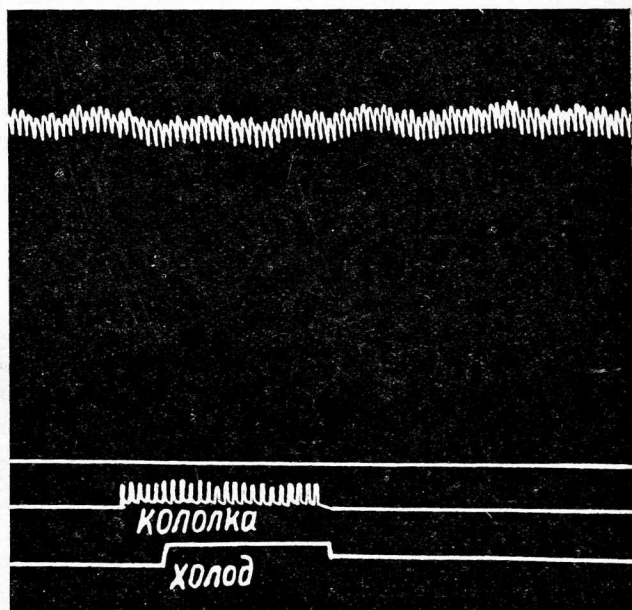


Рис. 3. Нулевая плетисмограмма при действии холододового безусловного раздражителя. Опыт № 35, сочет. 4.

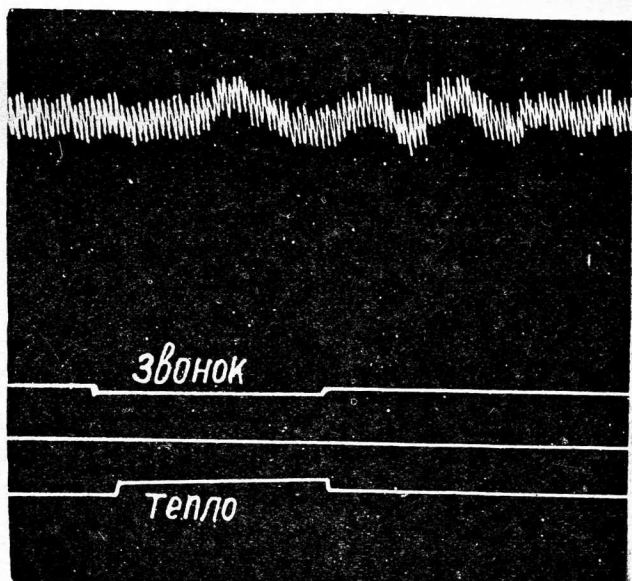


Рис. 4. Волнообразная нулевая плетисмограмма. Опыт № 41, сочет. 5.

акции, соответственно чему понижения плетисмограммы делались менее выраженными. Наконец на эти раздражения сосудистая реакция вовсе не появлялась; что выражалось появлением нулевой плетисмограммы. Нулевая плетисмограмма появлялась в одинаковой степени как на тепло, так и на холод (рис. 3).

Нулевая реакция в этих опытах неустойчива. Часто нулевая плетисмограмма появлялась только к концу действия раздражителя, дававшего вначале слабое понижение; или, появившись в начале действия раздражителя, нулевая плетисмограмма к концу действия этого раздражителя давала повышение. Часто нулевая плетисмограмма носила волнообразный характер (рис. 4).

В дальнейших опытах нулевая плетисмограмма стала появляться не только в середине опытов, но и на первом месте; часто она появлялась в опыте несколько раз, чередуясь с понижениями и повышениями плетисмограммы, причем повышения плетисмограммы в этих опытах получались преимущественно на действие холодового безусловного раздражителя. Следовательно, холод в данных опытах давал извращенную сосудистую реакцию.

В конце данной серии опытов нулевая плетисмограмма как на холод, так и на тепло была хорошо выражена, и раз появившись она не изменялась в течение всего времени действия безусловного раздражителя. Эта нулевая плетисмограмма чередовалась с нормальными реакциями сужения сосудов на холод и расширения сосудов на тепло.

Следовательно, очень близкое сопоставление во времени теплового раздражителя с холодовым ведет к еще большему расширению границ для нулевой точки, которая теперь получается не только на тепло, но и на холод.

Исходя из всего вышеизложенного, мы можем считать, что нулевая точка температурных раздражителей чрезвычайно подвижна и изменяется в широких температурных пределах.

Указать константную температуру для нулевой точки совершенно не представляется возможным, так как эта температура колеблется вместе с колебанием температур, вызывающих сосудосуживающий или сосудорасширяющий эффект.

Нулевая точка появляется в результате не единичного температурного воздействия в данный момент, а она связана со всем комплексом предшествовавших раздражений. Исходя из этого, можно сделать предположение, что появление нулевой точки температурных раздражителей связано как с процессами, протекающими в коре головного мозга, так и с изменениями в состоянии периферических воспринимающих аппаратов. Та сложная и тонкая дифференциация температур, которую нам удалось обнаружить при помощи сосудистых реакций в усложненной обстановке опытов, повидимому, говорит за то, что и в норме у человека существует бесконечное количество градаций температурных ощущений. Эти ощущения не остаются постоянными, а изменяются в зависимости от состояния самого организма, а также и в связи с изменениями в окружающей обстановке. Отсюда делается понятным то обстоятельство, что для одного и того же лица, при различных состояниях организма, а также у различных лиц часто одна и та же температура вызывает различные субъективные температурные ощущения. Следовательно „нулевая точка“ температурных раздражителей не является величиной постоянной, а образуется в процессе дифференциации температурных раздражителей.

II

Ход дифференциации тепловых и холодовых безусловных раздражителей

На первой стадии выработки сосудистых условных рефлексов на различных безусловных раздражителях, при определенной последовательности этих раздражителей в опыте, удается подметить постепенный ход дифференциации тепловых и холодовых безусловных раздражителей. Особенно ярко этот ход дифференциации выявился у подопытного С. У данного подопытного был выработан условный рефлекс на метроном 120 ударов в 1 мин. (M_{120}) в сочетании с холодовым раздражителем температурой от 6 до 8°C. Затем была начата выработка сосудистого условного рефлекса на свет обыкновенной электрической лампочки в 16 свечей (свет) в сочетании с тепловым безус-

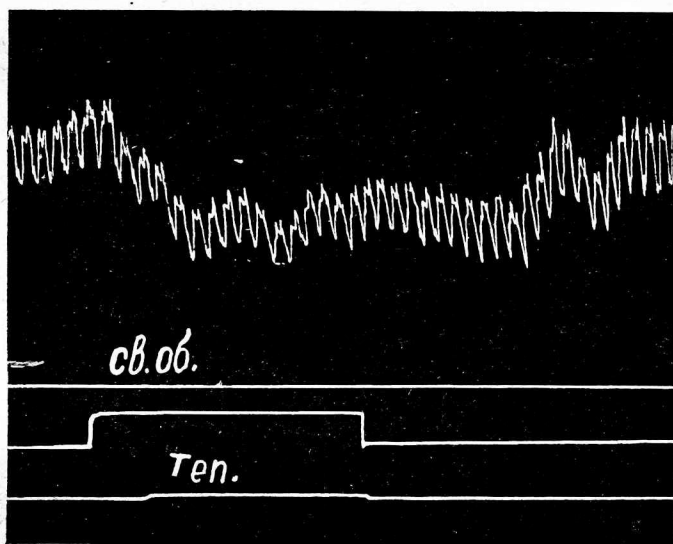


Рис. 5. Сужение сосудов при действии раздражителей свет + тепло. Опыт № 17.

ловным раздражителем с температурой от 46 до 47°C, причем эти сочетания в опыте были поставлены в следующем порядке: сначала 4 сочетания M_{120} + холод, затем после перерыва в 7—9 минут — 2—3 сочетания свет + тепло.

В первых опытах сосудистые реакции на M_{120} + холод оставались нормальными: все четыре сочетания в опыте вызвали сужение сосудов. Сосудистые реакции на сочетание свет + тепло извращены и имеют ярко выраженный сосудосуживающий характер (рис. 5).

В последующих опытах сосудосуживающие реакции на M_{120} + холод продолжают оставаться нормальными, реакции же на свет + тепло изменяются в следующей последовательности: реакции на первое сочетание свет + тепло носят сосудосуживающий характер, реакции же на второе и третье сочетание, наряду с сужением сосудов, дают нулевые, а затем и нормальные реакции расширения сосудов.

Затем и первое сочетание на свет + тепло начинает давать нулевые плетисмограммы и расширение сосудов. Второе и третье сочетания дают уже преимущественно сосудорасширяющие реакции.

В то же время начинается извращение сосудистых реакций на холод: при нормальных сосудистых реакциях на первые три сочетания $M_{120} + \text{холод}$, четвертое сочетание $M_{120} + \text{холод}$ начинает вызывать — наряду с сосудосуживающими реакциями — расширение сосудов.

В дальнейших опытах это извращение сосудистых реакций распространяется на второе и третье сочетания $M_{120} + \text{холод}$, которые, наряду с нормальными сосудосуживающими реакциями, дают нулевые реакции и расширение сосудов (рис. 6). Сосудистая реакция на первое сочетание является более стойкой; во всех данных опытах извращения сосудистой реакции на данное сочетание получено не было, а произошло вначале уменьшение величины сосудосуживающей реакции и затем получились нулевые реакции, которые в дальнейших опытах быстро перешли в нормальные реакции сужения сосудов.

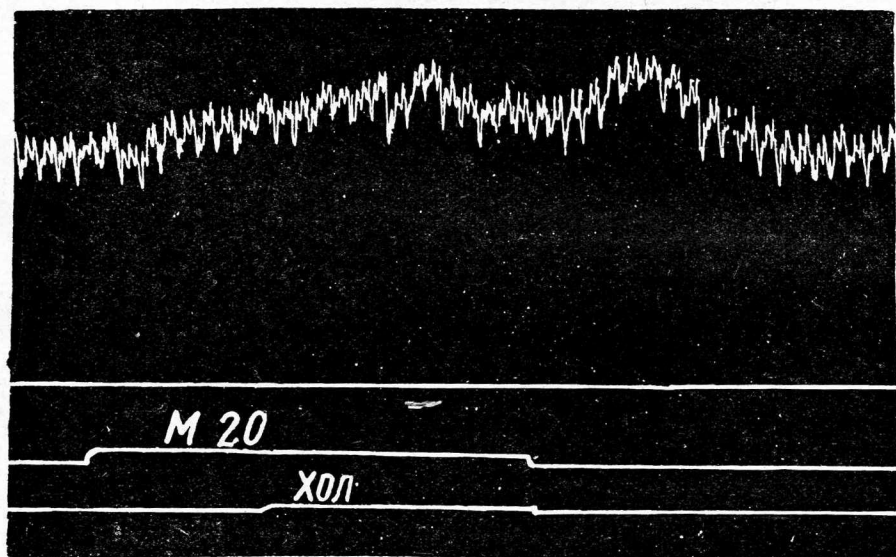


Рис. 6. Расширение сосудов при действии раздражителей $M_{120} + \text{холод}$. Опыт № 31.

Во всех этих опытах часто сосудистая реакция на действие раздражителей приобретала волнообразный характер.

В дальнейших опытах происходит восстановление нормальных сосудосуживающих реакций на $M_{120} + \text{холод}$ в следующем порядке: сначала восстанавливаются нормальные реакции на второе сочетание $M_{120} + \text{холод}$, при продолжающихся извращенных реакциях на третье и четвертое раздражения, затем восстанавливаются нормальные сосудосуживающие реакции на третье сочетание $M_{120} + \text{холод}$, а к концу опытов и на четвертое сочетание $M_{120} + \text{холод}$. В то же время происходит упрочение сосудорасширяющей реакции на тепло. Она делается более постоянной и ярко выраженной. На плетисмограммах данных опытов уже имеются большие и длительные подъемы кривой вверх. Следовательно к концу данной стадии дифференциации температурных раздражителей мы имеем нормальные реакции сужения сосудов на все сочетания $M_{120} + \text{холод}$ и расширение сосудов на все сочетания свет + тепло (рис. 7 и 8).

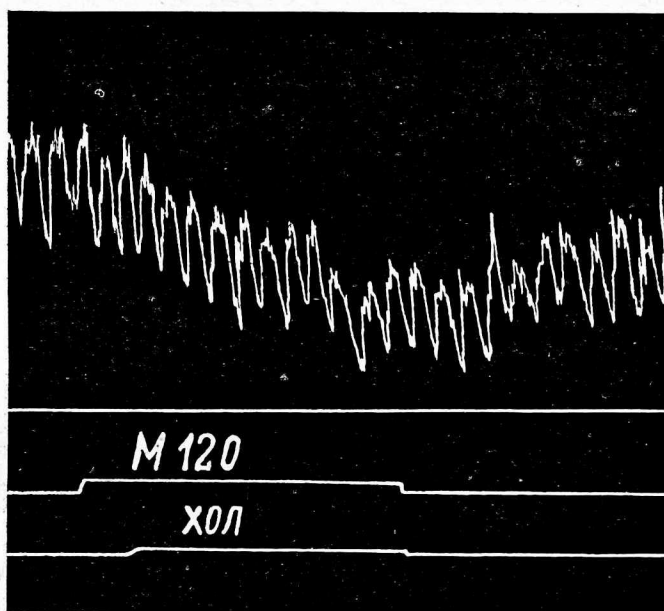


Рис. 7. Сужение сосудов при действии раздражителей M_{120} + холод. Опыт № 48.

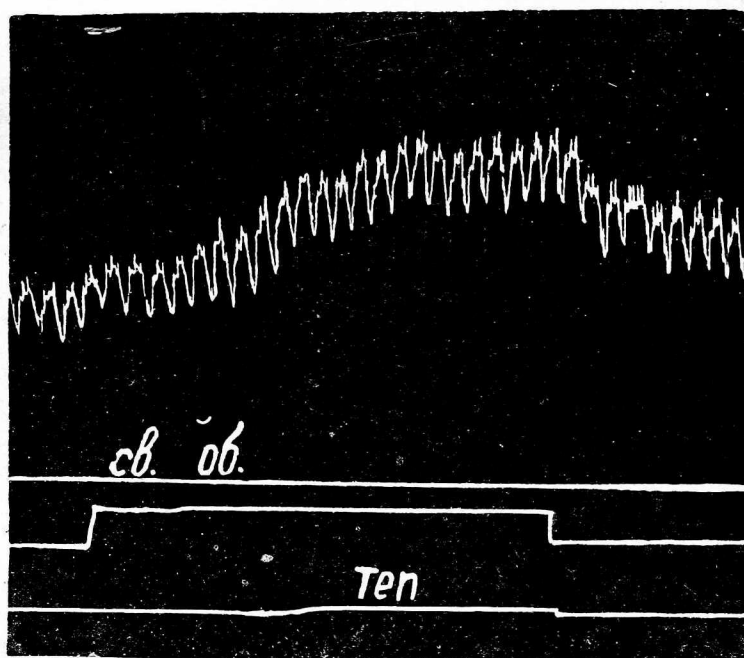


Рис. 8. Расширение сосудов при действии раздражителей свет + тепло. Опыт № 48.

В аналогичных опытах у второго подопытного В при чередовании тепловых и холодовых безусловных раздражителей с короткими интервалами времени между ними были получены те же закономерности в ходе дифференциации тепловых и холодовых безусловных раздражителей, но менее ясно выраженные.

Таким образом на первой стадии дифференциации температурных раздражителей, независимо от температуры действующих на кожу раздражителей, сосудистые реакции всегда носят сосудосуживающий характер. Затем начинают отдифференцироваться тепловые безусловные раздражители, которые в дальнейшем приобретают доминирующий характер. На этой стадии имеются нормальные реакции на тепло — расширение сосудов и извращенные реакции на холод — также расширение сосудов. Особенно характерным для этой стадии дифференциации является волнообразный характер сосудистых реакций как на тепло, так и на холод. В следующей стадии наступает восстановление нормальных сосудистых реакций на холод и упрочение сосудорасширяющей реакции на тепло. К концу этой стадии сосудистые реакции приобретают нормальный характер: расширение сосудов на тепло и сужение сосудов на холод.

Следовательно как появление нулевой точки, так и различие тепловых и холодовых безусловных раздражителей обуславливаются дифференциацией этих раздражителей в процессе многократного воздействия их на кожу.

Если субъективные ощущения тепла могут быть связаны с расширением сосудов, субъективные ощущения холода — с сужением сосудов, то очевидно, что все изменения сосудистых реакций в процессе дифференциации тепловых и холодовых раздражителей будут вызывать различные субъективные температурные ощущения. В таком случае сосудистая реакция может служить объективным показателем для измерения температурного чувства. Отсюда отпадает необходимость, для объяснения тех или иных температурных ощущений, прибегать к „точечной“ теории кожной рецепции, исходя из которой объяснить полученные нами данные совершенно не представляется возможным.

Выводы

1. Плетисмограмма, соответствующая нулевой точке температурных раздражителей, не имеет ни понижения, ни повышения; такая плетисмограмма была названа нулевой плетисмограммой.

2. Возникающая нулевая точка неустойчива, и только в процессе дифференциации температурных раздражителей происходит ее укрепление.

3. Указать константную температуру для нулевой точки не представляется возможным, так как она колеблется вместе с колебанием температурных раздражителей, применяемых в опыте, и может быть получена не только на тепло, но и на холод.

4. Ход дифференциации температурных раздражителей сводится к следующим трем стадиям: на первой стадии все температурные раздражители дают сосудосуживающие реакции; на второй стадии как тепловые, так и холодовые температурные раздражители дают расширение сосудов; на третьей стадии происходит восстановление нормальной реакции сужения сосудов на холод и упрочнение сосудорасширяющей реакции на тепло.

5. Сосудистая реакция может служить объективным показателем для измерения температурного чувства.

В заключение приносим благодарность глубокоуважаемому проф. К. М. Быкову за помощь и руководство при выполнении данной работы.

Поступило в редакцию
13 января 1936 г.

ЛИТЕРАТУРА

Alrytz. Skandin. Arch. f. Physiol., 10, 340, 1901. — Blix. Zeitschr. f. Biol., 20, 141, 1884. — Frey. Berichte d. mathem.-physik. Classe d. Königl. Sächs. Gesellsch. d. Wiss. zu Leipzig, S. 172—181, 1895. — Goldscheider. Monatsch. f. prakt. Dermatol., 3, 1884. — I. P. Nafe. Цит. по статье А. Р. Лурия — „Пути современной психологии“. Журн. Естествознание и марксизм, вып. 2—3, 1930. — Акад. Павлов И. П. Лекции о работе больших полушарий головного мозга. Гиз, 1927. — Акад. Павлов И. П. Двадцатилетний опыт. Гиз, 1932. — Рогов. А. А. Физиол. журн. СССР, 15, № 5, 1932. — Рогов. А. А. Физиол. журн. СССР, 16, № 3. — 1933. — Sommer. Sitzungsberichte d. physik.-med. gesellschaft, Würzburg, 1900. — Weber Arch. f. Anat., Physiol. u. wissenschaftl. Medizin, 1835. — Ухтомский А. А. Парализ и доминанта. Учение о парализо. Изд. Ком. акад., 1927.; Русск. физиол. журн., 6, 1923.

ZUR PHYSIOLOGIE DES TEMPERATURANALYSATORS

Von A. T. Pschonik und A. A. Rogow

Aus dem physiologischen Laboratorium (Leiter—Prof. K. M. Bykow (des pädagogischen Herzen-Instituts))

Die Aufgabe dieser Arbeit war folgende: 1. die Bedingungen zu untersuchen, bei denen Nullpunkte der Temperaturreizung auftreten; 2. zu untersuchen, wie Kälte- und Wärmereize differenziert werden. Zu diesem Ziel wurde die gewöhnliche Methodik benutzt, welche bei der Untersuchung der bedingten Gefäßreflexe verwandt und von dem einen von uns beschrieben worden war (Rogow, Physiol. Journ. d. UdSSR, 15, No. 5. 1932).

Die Versuchsperson setzt sich bequem in einen Sessel. Die rechte Hand wird in dem Pletismographen befestigt, welcher darauf mit Wasser von etwa 37° C gefüllt wird; die linke Hand liegt auf dem Tisch mit den Wärmekästchen. Ein Versuch dauerte im allgemeinen 35—40 Minuten.

Die Anordnung ist auf allen in der Arbeit abgebildeten Kurven die gleiche: die erste von oben ist das Pletismogramm, die zweite Registrierung des Klingelzeichens, die dritte — Registrierung des Metronoms 120, des Lichtes und de eines Stechinstruments, die vierte — Registrierung der unbedingten Reize.

Auf Grund unserer Versuche kamen wir zu folgendem Schluss.

Das Fehlen einer gefäßverengernden oder gefässerweiternden Reaktion bei einer Temperaturreizung soll als Zeichen für den Nullpunkt der Temperaturerreger dienen. Das Pletismogramm wird bei einem solchen Zustand der Gefäße weder einen Abfall noch einen Anstieg aufweisen. Ein solches Pletismogramm wurde als Null-Pletismogramm bezeichnet. (Fig. 1.)

Das Auftreten eines Null-Pletismogrammes ist in keiner Weise mit irgendeiner bestimmten Temperatur verknüpft; man erhält es nach vielmaliger Einwirkung von Temperaturreizen, welche in einer bestimmten Reihenfolge wirken müssen. Hierbei ruft anfangs der Temperaturreiz eine Verengung der Gefäße hervor, sodann wird dieser Effekt auf einzelne Reize geringer und führt im weiteren schliesslich zum Auftreten des Null-Pletismogrammes (Fig. 2). Nach sehr häufiger Wiederholung kommt es schliesslich zu einer gefässerweiternden Reaktion. Das Auftreten des Null-Pletismogrammes ist nicht mit irgendeiner Adaption verbunden, da in ein und denselben Versuchen und bei denselben Temperaturen, bei denen Null-Pletismogramme auftraten, auch Abfall und Anstieg des Pletismo-

grammes beobachtet wurde. Diese Abfälle und Anstiege des Pletismogrammes traten nicht nur vor dem Null-Pletismogramm auf, sondern folgten auch später auf dieses.

Bei sehr dichter, zeitlicher Aufeinanderfolge des Wärme- und Kältereizes tritt der Nullpunkt nicht nur nach Wärme, sondern auch nach Kälte auf (Fig. 3.).

Gleichzeitig lässt sich bei einer solchen Folge von Wärme- und Kältereizen beobachten, wie allmählich eine Nullreaktion ausgearbeitet wird: bei ihrem Auftreten ist die Nullreaktion nicht beständig. Oft trat das Null-Pletismogramm erst am Schluss der Reizwirkung auf, während zunächst ein geringer Abfall vorhanden war; wenn andererseits das Null-Pletismogramm im Anfang der Reizwirkung auftrat, dann ging es gegen Schluss der Wirkung in einer Erhöhung über. Häufig hatte das Null-Pletismogramm eine wellenförmige Form (Fig. 4.). Bei weiteren Versuchen wird die Nullreaktion immer mehr befestigt, und erst nach einer sehr grossen Zahl von Versuchen wird sie beständig, was darin zum Ausdruck kommt, dass das Null-Pletismogramm sowohl bei Kälte wie auch bei Wärme auftritt, und dass es sich, wenn es erst einmal aufgetreten ist, während der ganzen Zeit, in der der unbedingte Reiz wirkt, schon nicht mehr ändert.

Im Verlauf der Ausarbeitung der Nullreaktion kommt es zu einer Verzerrung der normalen Gefässreaktionen auf die Einwirkung von Kältereizen.

Es ist offensichtlich, dass der Ausarbeitung des Nullpunktes von Temperatureizen Prozesse zur Differenzierung von Wärme- und Kältereizen zu Grunde liegen, und dass sich als Ergebniss einer solchen Differenzierung der Nullpunkt der Temperatureize bildet.

Es ist nicht möglich, eine konstante Temperatur für den Nullpunkt anzugeben, da die Temperatur, bei der er auftritt, sich von hohen bis zu niedrigen Temperaturen und umgekehrt ändert, je nach der im Versuch benutzten Reiztemperatur (Fig. 1. u. 2.).

II

Bei der Entwicklung der Differenzierung der unbedingten Wärme- und Kältereize kann man folgende Stadien feststellen.

Im ersten Stadium der Differenzierung haben die Gefässreaktionen unabhängig von der Temperatur der auf die Haut wirkenden Reize immer einen gefässverengernden Charakter (Fig. 5.).

Im zweiten Stadium bekommen die unbedingten Wärmereize das Übergewicht: die Reaktionen der Gefässe auf Wärme haben normalen Charakter, nämlich Gefässerweiterung, während die Reaktionen auf Kälte verzerrt sind und ebenfalls gefässerweiternden Charakter annehmen (Fig. 6.). Die Gefässreaktionen haben häufig wellenartige Form.

Im nächsten Stadium werden die Gefässreaktionen auf Kälte wieder normal.

Im letzten Stadium der Differenzierung bekommen die Gefässreaktionen wieder ihren normalen Charakter: Gefässerweiterung—auf Wärme und Verengung auf Kälte (Fig. 7 u. 8.).

Das Auftreten des Nullpunktes wird also ebenso wie die Unterscheidung von unbedingten Wärme- und Kältereizen durch Differenzierung dieser Reize während ihrer häufigen Einwirkung auf die Haut hervorgerufen.

Wenn das subjektive Gefühl von Wärme mit einer Gefässerweiterung, das subjektive Gefühl von Kälte mit einer Verengung verknüpft sein kann, so ist es ganz klar, dass alle Änderungen der Gefässreaktionen, welche im Prozess der Differenzierung von Wärme- und Kältereizen

auftreten, verschiedene subjektive Temperaturempfindungen hervorrufen werden. In diesem Fall kann die Gefäßreaktion als objektiver Indikator für Änderungen des Temperaturgefühles dienen. Dem entsprechend fällt die Notwendigkeit fort, zu einer „Punkt“ theorie der Hautempfindungen zu greifen, um diese oder jene Temperaturempfindungen zu erklären, denn ausgehend von einer Punkttheorie ist es ganz unmöglich, unsere Versuchsergebnisse zu erklären.

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ ЗАДЕРЖИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ
МЫШЕЧНОЙ РАБОТЫ И БОЛЕВОГО РАЗДРАЖЕНИЯ НА СЕКРЕ-
ЦИЮ ЖЕЛУДОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

М. П. Бресткин]

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

Секреция желудочных желез, вызванная пищевым раздражителем, может быть резко уменьшена или совсем остановлена рядом внешних факторов, действующих в период пищеварения. К наиболее сильно действующим факторам относятся жир, введенный в двенадцатиперстную кишку, мышечная работа и болевое раздражение. Механизм действия жира, окончательно выясненный Л. А. Орбели, представляет собой рефлекс, идущий к желудку по тормозным волокнам блуждающего нерва. Что касается механизма действия мышечной работы и болевого раздражения, то вопрос до сих пор оставался открытым. В наиболее обстоятельных исследованиях, посвященных влиянию на секреторную деятельность желудка мышечной работы (Кадыгров, Аполлонов и Прикладовицкий) и болевого раздражения (Серебренников), авторы пользовались для своих опытов животными с павловским изолированным желудочком. В этих опытах мог иметь место нервный механизм, как и при действии жира, но могла быть задержка, вызванная гуморальным путем или сосудодвигательными эффектами.

Для решения вопроса об участии блуждающего нерва в задерживающем действии мышечной работы и болевого раздражения была произведена настоящая работа.

Для опытов нам служила собака с гейденгайновским изолированным желудочком, специально прооперированная для этой работы. Для того чтобы избежать наличия в желудочке волокон блуждающего нерва, идущих через сальник, желудочек был взят из области дна близко к привратнику (Бресткин и Савич).

Поставленные контрольные опыты с хлебом, мясом, мясом плюс жир, показали отсутствие рефлекторной фазы секреции, а также отсутствие тормозного действия жира, что являлось признаком достаточно полной перерезки волокон блуждающего нерва, идущих к изолированному желудочку.

Опыты с влиянием мышечной работы и болевого раздражения ставились на фоне действия пищевого раздражителя в виде 100 см³ 10% либиховского экстракта, введенного через зонд в желудок за 2-3 мин. перед этим. Величина секреции в предварительных контрольных опытах у нашего животного была довольно устойчива и в отдельных опытах не давала больших колебаний. Это постоянство сохранялось и в контрольных опытах, которые ставились между опытами с мышечной работой и болевым раздражителем.

Мышечная работа заключалась в беге на третбане в течение 15—17 мин. (скорость 160—170 метров в 1 мин.); в качестве болевого раздражителя применялся ток индукционной катушки значительной силы (отношение витков первичной и вторичной катушек было 1:10, питание первичной катушки от аккумулятора в 4 V). Раздражение вызывало резкий болевой эффект, сопровождавшийся мочеиспусканием и дефекацией.

Результат опыта приводим в табл. 1.

ТАБЛИЦА 1
Отделение желудочного сока

Часы опыта	Контрольные опыты			Опыты с мышечной работой			Опыты с болевым раздражител.		
	Средн. из 15 опытов	Предел колебаний	Лат. пер. (в мин.)	Средн. из 6 опытов	Предел колебаний	Лат. пер. (в мин.)	Средн. из 5 опытов	Предел колебаний	Лат. пер. (в мин.)
I	3,8	3,5—4,3	12—14	0,5	1,2—0,2	20—32	0,4	1,0—0,2	22—43
II	0,3	0,5—1,0		0,2 (со слизью)	0,4—0,1		2,2	2,9—1,4	

Как видно из приведенных цифр, влияние мышечной работы и боли, несмотря на отсутствие волокон блуждающего нерва, сказывается необычайно резко, примерно так же, как в опытах авторов, работавших на животных с полным сохранением иннервации изолированного желудочка.

Следовательно механизм задержки желудочной секреции при мышечной работе и при болевом раздражении — другого порядка, чем при жире, и если, осторожности ради, нельзя категорически сказать, что в этих случаях тормозные волокна блуждающего нерва абсолютно не играют никакой роли, то с полной достоверностью можно сделать вывод, что не им принадлежит решающая роль и не они определяют явление.

Поступило в редакцию
28 марта 1936 г.

ЛИТЕРАТУРА

Бресткин и Савич. Сб. к 75-летию И. П. Павлова, 1925. — Кадыгров И. С. Дисс. СПб, 1905. — Орбели Л. А. Арх. биол. н., 12—№ 1, 1906. — Прикладовский и Аполлонов. Арх. медиц. наук, 2, 17. 1928. — Серебrenников С. С. Физиолог. журн. СССР 15, № 4, 301, 1932.

ZUR FRAGE ÜBER DEN MECHANISMUS DER HEMMENDEN WIRKUNG DER MUSKELARBEIT UND DER SCHMERZREIZUNG AUF DIE SEKRETION DER MAGENDRÜSEN

Von M. P. Brestkin

Aus dem Physiologischen Laboratoriums der Kirow'schen Militär-Medizinischen Akademie der Roten Armee (Leiter — Akademiker L. A. Orbeli)

Die Muskelarbeit (Lauf in der Treadbahn im Laufe von 15—17 Minuten mit einer Schnelligkeit von 160—170 Met. in 1 Minute) und die Schmerzreizung der Haut mit dem elektrischen Strom von beträchtlicher Stärke hemmen die Sekretion des isolierten, der Fasern des N. vagus beraubten Magens, im selben Masse, wie die Sekretion des Magens mit beibehaltener Innervation. Diese Versuche zeigen, dass die Wirkung der erwähnten Faktoren mit der Beteiligung der Hemmungsfasern des des N. Vagus in keinem Zusammenhang steht, wie dies bei der Wirkung des Fettes der Fall ist, sondern durch irgend-welchen anderen Mechanismus bedingt wird.



ВЛИЯНИЕ БОЛЕВОГО РАЗДРАЖЕНИЯ КОЖИ НА СЕКРЕТОРНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ИЗОЛИРОВАННОГО ЖЕЛУДОЧКА СОБАКИ

С. М. Дионесов

Из отдела специальной и эволюционной физиологии (зав. — акад. Л. А. Орбели)
Ленинградского филиала ВИЭМ

Угнетающее влияние болевого раздражения на секреторную деятельность желудка было отмечено в 1880 г. Mantegazza. Вслед затем Нечаев экспериментально показал, что раздражение центrostремительных нервов у собаки резко уменьшает секрецию желудочного сока. Влияние боли на желудочную секрецию человека наблюдал Mantelli. Экспериментальному анализу эти факты были подвергнуты Серебrenиковым в лаборатории акад. Л. А. Орбели. Серебrenиков на собаке с павловским изолированным желудочком наблюдал, что при болевом раздражении кожи электрическим током — после кормления собаки хлебом или вливания ей либиховского экстракта — секреция желудочного сока затормаживается. Сопоставление результатов опытов привело автора к заключению о наличии нескольких механизмов торможения секреции, причем „возможность рефлекторного отделения гормонов, ограничивающих работу желудочных желез“ не исключена. Опыты с болевым раздражением кожи при вливании либиховского экстракта были повторены в этой же лаборатории Бресткиным, получившим значительное торможение секреции на собаке с изолированным по Heidenhain'у желудочком.

Анализируя некоторые сдвиги, наступающие в организме под влиянием раздражения афферентных нервов и касаясь, в частности, опытов Серебrenикова, Л. А. Орбели указал, что „здесь невольно напрашивается мысль о вмешательстве питуитринной секреции, которая... может оказывать на желудочную секрецию тормозящее влияние“.

Экспериментальной проверке этого предположения и посвящено настоящее исследование.

Опыты велись на „Черном“, уже упоминавшемся нами в предыдущих работах (а, в) и имевшем изолированный по Heidenhain'у желудочек; оба надпочечника у него были денервированы путем двусторонней спланхнотомии. Назначением последней операции являлось устранение возможности рефлекторной адреналинемии, наблюдающейся при болевых раздражениях (Саппо); адреналин же, как было показано рядом авторов, в том числе и нами (г), оказывает тормозящее влияние на желудочную секрецию, и рефлекторное его отделение мешало бы выявлению питуитринного механизма, если последний действительно играет роль в процессе торможения секреции желудка при раздражении афферентных нервов.

Методика опытов была обычной, принятой школой акад. И. П. Павлова. Опыты ставились почти ежедневно по утрам. Обычную свою пищу „Черный“ получал после окончания опытов. В качестве возбудителя желудочной секреции применялся мясной экстракт Либиха (10 г в 150 см³ воды), вводившийся в слегка подогретом виде зондом в желудок собаки. Мы отмечали латентный период секреции и — каждые 15 мин. — количество сока. Наблюдение велось в течение двух часов после вливания экстракта; вливание предшествовало наблюдению за скоростью секреции, так наз. „контрольный период“. В часовых порциях сока мы определяли общую его кислотность титрованием $\frac{1}{10}$ n NaOH (при индикаторе фенолфталеине) и выражали ее в процентах НСІ.

Болевое раздражение производилось индукционным током, с помощью электродов, приложенных к смоченной коже задних конечностей. Источником тока служили или сухие элементы или аккумулятор. Напряжение источника тока и длительность раздражения вариировали и указаны в каждом случае отдельно.

Экспериментальные данные

В первой серии опытов болевое раздражение производилось незадолго до вливания либиховского экстракта (11 мин.—2 часа 6 мин.) (рис. 1) или тотчас же вслед за ним (рис. 2).

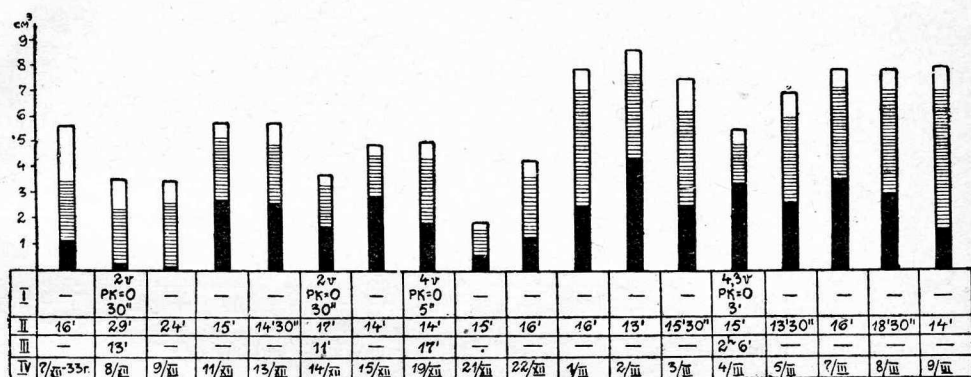


Рис. 1. Отделение желудочного сока после вливания либиховского экстракта. Обозначения: ■ — первые полчаса; ▨ — вторые полчаса первого часа; □ — второй час. I — Болевое раздражение (сила, продолжительность); II — латентный период секреции; III — за сколько времени до вливания либиховского экстракта давалось раздражение; IV — дата опыта.

Во всех случаях после болевого раздражения секреция уменьшалась. Это уменьшение наблюдалось и на следующий день после раздражения. В опыте 19/XII задержка секреции обнаружилась не сразу, повидимому вследствие непродолжительности (5 сек.) болевого раздражения. Однако на следующий день при обычном кормлении животного было отмечено значительное уменьшение секреции (в этот день опыт не ставился), которое наблюдалось нами еще на третий день после раздражения.

Объяснить уменьшение количества сока рефлекторным торможением секреторной деятельности желудка в наших опытах нельзя, так как у „Черного“ изолированный желудочек был денервирован. Нельзя также объяснить его воздействием адреналина, как известно, усиленно поступающего в кровь при болевых раздражениях (Саппон), так как перерезкой nn splanchnicorum была, по-видимому, исключена возможность рефлекторного воздействия на надпочечники. Кроме того, против допущения участия адреналинового механизма в торможении секреции в наших опытах говорит также и то, что на следующий после раздражения день мы наблюдали продолжающееся торможение сокоотделения, в то время как при введении

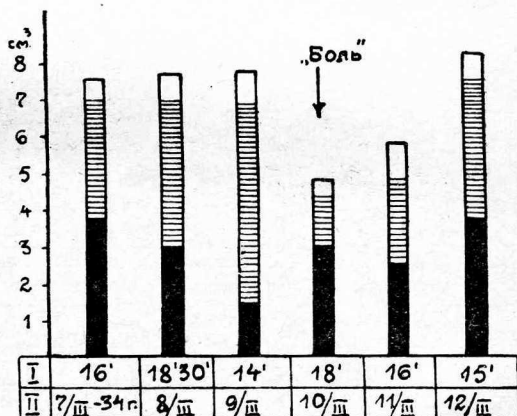


Рис. 2. Обозначения те же, что и на рис. 1. I — латентный период; II — дата опыта (4,2 V; P.K. = 0; 3 1/2 мин.)

Л. А. Орбели, еще более убеждают нас в значительном участии гипофизарного механизма в торможении желудочной секреции в наших опытах. Можно представить себе дело так: раздражение афферентных нервов ведет — через симпатическую нервную систему — к усилению выхода гипофизарных гормонов; последние, поступая через спинно-мозговую жидкость в кровеносное русло, вызывают сужение сосудов желудка и, вследствие этого, уменьшение сокоотделения. Если допустить, что выход гипофизарных гормонов растягивается во времени, можно понять затяжной характер торможения.

В наших опытах был специально устраним один из факторов, имеющих существенное значение в торможении желудочной секреции при

раздражении афферентных нервов — рефлекторная адреналинемия. В условиях обычной жизни животного болевое раздражение ведет, повидимому, к усилению выделения и адреналина и гипофизарных гормонов, и торможение желудочной секреции является в этих случаях результатом их синергитической деятельности. Чтобы воспроизвести картину торможения секреции при наличии этого синергизма, мы поставили опыт, в котором ввели „Черному“ 0,000025 мг адреналина, — дозу, которая для „Черного“ являлась пороговой [Дионесов (а)], и на фоне адреналина (через 30 мин. после инъекции) произвели обычное болевое раздражение (4,2 V; РК=0;5 мин.). В этом опыте (вливание либиковского экстракта произведено через 45 мин. после раздражения) наблюдалось значительное уменьшение сокоотделения со значительным его увеличением на следующий день, повидимому, вследствие влияния адреналина (рис. 5).

Нам остается к этому добавить, что никаких закономерных сдвигов в общей кислотности сока при „болевых“ раздражениях нам обнаружить не удалось.

Заключение

Наши опыты подтверждают, что болевое раздражение афферентных нервов в условиях хронического опыта вызывает торможение желудочной секреции. Существенная роль в осуществлении этого торможения принадлежит, повидимому, гормонам задней доли мозгового придатка, действующим на железистый аппарат желудка гуморальным путем.

Поступило в редакцию
17 декабря 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Бресткин М. П. Физиол. Журн. СССР 20, № 5, 1936 — Дионесов С. М. а) Физиол. журн. СССР, 20, № 3, 1936; б) Русск. физиол. ж., 14, № 1, 26, 1931; в) О гормон. регуляции деятельн. пищеварит. желез. Дисс. 1934 (рукопись); г) Физиол. журн. СССР, 20, № 4, 1936. — Нечаев А. Дисс., 1882. — Орбели Л. А. Лекции по

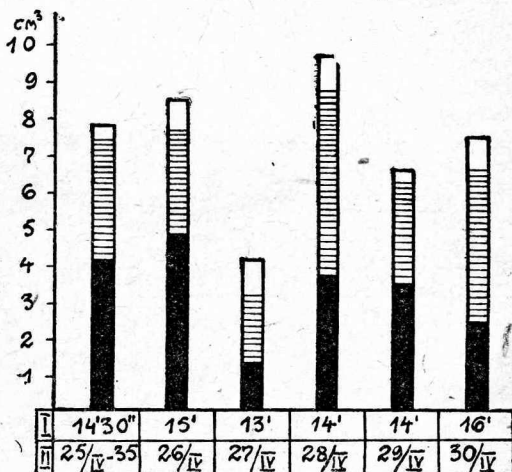


Рис. 5. Опыт с болевым раздражением после введения адреналина. Обозначения те же, что и на предыдущих рисунках. I — латентный период секреции; II — дата опыта.

физиол. нервн. сист. Изд. 2., лекция 14, 1935. — Сребреников С. С. Физиол. журн. СССР, т. XV, в. 4, стр. 301. 1932. — Саппон В. Физиология эмоций (русск. пер.) Лнгр., 1927. — Hoff H. u. Wermer P. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 133, S. 97, 1928. — Mantegazza P. Fisiologia del dolore. Cap. VII, Firenze, 1880. — Mantelli W. m. W., S. 451, 1911.

DER EINFLUSS EINER SCHMERZHAFTEN REIZUNG DER HAUT AUF DIE SEKRETORISCHE TÄTIGKEIT DES ISOLIERTEN HUNDEMAGENS

Von S. M. Dionessov

Aus der Abteilung für spezielle und Evolutionsphysiologie (Leiter — Akad. L. A. Orbeli), der Leningrader Filiale des Unionsinstitutes für experimentelle Medizin

Die hemmende Wirkung einer schmerzhaften Reizung auf die sekretorische Tätigkeit der Magens war von einer Reihe von Autoren angegeben worden. Bei der experimentellen Analyse dieser Wirkung fand Serebrennikow in dem Laboratorium von Prof. L. A. Orbeli an einem Hund mit einem nach Pawlow isolierten Magen eine Sekretionshemmung bei elektrischer Reizung der Haut des Hundes, nachdem ihm mit einer Sonde Liebig'scher Fleischextrakt zugeführt worden war. Eine Betrachtung der erhaltenen Resultate führte Serebrennikow zu dem Schluss, dass einer der möglichen Mechanismen, die zu dieser Hemmung führen, in der Wirkung von Hormonen bestehen könnte, welche bei der schmerzhaften Reizung reflektorisch ausgeschieden werden. Die Befunde von Serebrennikow wurden in demselben Laboratorium von Bresikin an einem Hund mit einem nach Heidenhain isolierten Magen bestätigt. Nach der Analyse einiger Verschiebungen, welche im Organismus unter der Wirkung einer Reizung der affhärenten Nerven auftreten, und mit Berücksichtigung vor allem der Versuche von Serebrennikow wies L. A. Orbeli darauf hin, dass „sich hier unwillkürlich der Gedanke einer Einmischung der Pituitrinsekretion aufdrängt, welche ... auf die Magensekretion einen hemmenden Einfluss ausüben kann“.

Die vorliegende Untersuchung ist der experimentellen Prüfung dieser Annahme gewidmet.

Die Versuche wurden an dem Hund „Schwarzer“ vorgenommen, dessen Magen nach Heidenhain isoliert war; beide Nebennieren waren durch beiderseitige Splanchnikoektomie denerviert, um die Möglichkeit einer reflektorischen Adrenalinämie auszuschalten.

Die Versuche wurden nach der in der Schule des Akademikers I. P. Pawlow üblichen Methode durchgeführt. Zur Erregung der Magensekretion, wurde Liebig's Fleischextrakt (10,0 in 150,0 ccm Wasser) verwendet.

Eine schmerzhaft Reizung wurde durch einen Induktionsstrom hervorgerufen; die Sekundärspule war ganz auf die Primärspule geschoben, die Elektroden wurden an die Haut der hinteren Extremitäten angelegt. Als Stromquelle dienten Trockenelemente oder Akkumulatoren, die Spannung der Stromquelle und die Dauer der Reizung sind für jeden einzelnen Versuch gesondert in den Figuren angegeben. Es wurden folgende drei Serien von Versuchen angestellt: 1) die Reizung wurde nicht sehr lange vor der Eingabe von Liebig's Fleischextrakt vorgenommen (Fig. 1); 2) unmittelbar nach der Eingabe (Fig. 2); 3) am Abend vor der Eingabe (Fig. 4). Zur Kontrolle wurden Versuche mit einer „inszenierten“ Reizung durchgeführt (Fig. 3). In den Figuren ist die Menge Magensaft angegeben, welche im Laufe eines zweistündigen Versuches ausgeschieden wird. (■) — Magensaftsekretion in der ersten halben Stunde, (≡) — in der zweiten halben Stunde, □ — in der zweiten Stunde.)

In allen Fällen liess sich nach einer schmerzhaften Reizung eine Hemmung der Magensekretion feststellen, und zwar hielt diese Sekretionshemmung lange an (zwei Tage und mehr).

Ein Vergleich der erhaltenen Resultate mit früheren Befunden des Verfassers über die Wirkung von Hypophysenpräparaten und Adrenalin auf die Magensekretion sowie eine Reihe von Angaben aus dem Laboratorium von Prof. Orbeli über die Anurie, die bei schmerzhafter Reizung auftritt, führte den Verfasser zu der Annahme, dass der hypophysäre Mechanismus bei der Hemmung der Magensekretion in den in dieser Arbeit mitgeteilten Versuchen einen bedeutenden Anteil hat.

Man kann sich die Sache so vorstellen: die Reizung der affhärenten Nerven führt über das sympathische Nervensystem zu einem verstärkten Austritt des Hypophysenhormons; dieses gelangt durch die Rückenmarksflüssigkeit in den Blutkreislauf, bewirkt eine Zusammenziehung der Magen Gefässe und als Folge davon eine Verringerung der Magensaftsekretion.

ГУМОРАЛЬНАЯ СТОРОНА ПЕССИМАЛЬНОГО И ОПТИМАЛЬНОГО РАЗДРАЖЕНИЯ СИМПАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Л. В. Латманизова

Кафедра физиологии (зав. — проф. Н. А. Подкопаев) Медвуза-больницы им.
Мечникова

Проблема нервно-гуморальных связей в организме получила из опытов Loewi (1) новый толчок к своему развитию.

При изучении обширной литературы, касающейся этой проблемы, создается впечатление, что во мнении ряда авторов вопрос об интимном механизме и сущности нервных отправлений уже решен в сторону признания химической природы нервных стимулов.

Научные концепции авторов идут дальше. Интереснейшая и принципиально исключительно важная проблема взаимоотношения процессов возбуждения и торможения сводится некоторыми исследователями [Cannon a. Rosenblueth (2), Rosenblueth a. Morison (3), Rosenblueth a. Cannon (4), Clark (5)] к существованию для определенных нервных образований нескольких видов, различных по характеру своего действия, гуморальных посредников. Так, Cannon a. Rosenblueth (2) полагают, что при проявлении эффектов симпатической нервной системы может иметь место образование двух видов гуморальных посредников, „медиаторов“:¹ „симпатина возбуждения“ и „симпатина торможения“, причем конечные влияния со стороны симпатической системы на различные органы объясняются авторами разнообразными количественными соотношениями этих „медиаторов“.

Заманчивая простота подобных заключений очевидна, но именно глубокая принципиальность всей проблемы иннервационных взаимоотношений настоятельно диктует дальнейшие тщательные изыскания при учете функциональных сдвигов отдельных звеньев изучаемых приборов. Необходимо также иметь в виду, что химическая природа нервного импульса еще не является окончательно доказанной.

В августе 1935 г. автору настоящей работы была предложена проф. Н. А. Подкопаевым разработка гуморальной стороны процессов возбуждения и торможения, разыгрывающихся в едином нервном субстрате.

Ряд методических соображений заставил меня избрать рабочим прибором нервно-мышечный препарат лягушки с сохраненной симпатической иннервацией, взяв в качестве изучаемого феномена гуморальную сторону оптимальных и пессимальных раздражений п. sympathici в их воздействии на двигательный прибор.

¹ В дальнейшем изложении мы пользуемся термином „медиатор“, придавая ему то значение, которое придавал ему O. Loewi.

Размеры и задачи настоящей статьи не позволяют сколько-нибудь подробно остановиться на истории вопроса о воздействии симпатической системы на поперечнополосатую мускулатуру. Укажем лишь, что убедительность работ школы акад. Орбели [Орбели (6), Гиневский (7, 8, 9, 10), Стрельцов (11, 12), Гершуни (13), Лебединский (14) и др.], а в последние годы и ряда других авторов [Maibach (15), Labhaut (16), Baetjir (17), Некрасов (19, 20), Некрасов и Ковалева (20), Кирзон (21)] позволяют считать вопрос о непосредственном влиянии п. *sympathici* на функциональные свойства периферического двигательного прибора решенным, несмотря на довольно многочисленные возражения, стремящиеся свести действие п. *sympathici* к его влияниям на сосудистый тонус мускулатуры [Wastl (22), Беритов (23), Гедевани (24), Вацадзе (25)].

Литература о гуморальном посреднике в иннервации поперечнополосатой мускулатуры еще бедна.

Dale a. Feldberg (26) выдвигают вопрос о гуморальной передаче возбуждения с двигательного нерва на произвольную мускулатуру. Гольденберг и Ковалева (27), анализируя спектрально жидкость, стекающую от нервно-мышечного препарата лягушки, обнаружили появление адреналиноподобных веществ при раздражении симпатического нерва.

Опыты Ковалевой и Некрасова (28), доложенные на XV Международном конгрессе физиологов, уже с очевидностью говорят о специфическом действии перфузионной жидкости, собранной из сосудов скелетных мышц лягушки при раздражении п. *sympathici*, на работоспособность утомленной мышцы. Наконец в самое последнее время опубликована интересная работа Синицына (29), весьма близкая методически настоящей работе. Все эти исследования, не разрешая окончательно вопроса, позволяют считать изучение невругуморальных отношений в иннервации скелетной мускулатуры оправданным и своевременным.

Стремление к выработке наиболее однозначной и простой методики побудило меня сделать попытку заменить обычно применяющийся прием перфузии питающей жидкости через сосуды изучаемого органа простым вымыванием образуемых „медиаторов“.

Два нервномышечных препарата (всегда от одной лягушки) располагались таким образом, что мышцы одного из них находились точно над мышцей другого. Симпатическая иннервация нижнего (контрольного) препарата тщательно удалялась, для верхнего препарата сохранялся *truncus sympathicus* (начиная от IV шейного ганглия). Все *tam communicantes*, за исключением идущих к IX и X нервам, перерезались. Верхняя мышца обмывалась непрерывной струей раствора Рингера (30 капель в 1 мин.), стекающего затем на нижнюю мышцу. Выявление влияния п. *sympathici* на препарат происходило в условиях обычной установки Гиневского — на фоне утомления мышцы через непрямое раздражение ее индукционным током. Сначала утомление верхнего препарата производилось через двигательные корешки, но вскоре я перенесла место приложения электродов непосредственно на общий ствол п. *ischiadici* [Кирзон (21)]. По ряду наблюдений симпатический эффект при таком расположении был более отчетливым. Утомление нижнего препарата велось, за исключением некоторых специальных опытов, всегда через общий ствол нерва.

Источником электрического тока служил аккумулятор в 4 В, включенный в первичную цепь индукционного аппарата через метроном (60 ударов в 1 мин.). От вторичной катушки через ключ Du Bois Reymond ток шел к платиновым электродам, на которых располагался раздражаемый нерв. В ряде опытов оба нерва были включены в общую вторичную цепь, в другой серии раздражения индукционным током производились от различных катушек (общая первичная цепь, два индукционных аппарата под углом в 90° друг относительно друга). Сколько-нибудь заметных расхождений в показаниях при этих изменениях методики мы отметить не могли. В качестве

раздражающего индукционного тока брались размыкательные удары, дающие первый максимальный ответ свежей мышцы.

Truncus sympathicus раздражался в районе ганглия VIII нерва посредством платинового электрода. Источник раздражения — аккумулятор 4 V, 8 V и даже 12 V (включение через однострунный реохорд). Сила тока в дальнейшем везде указывается в относительных единицах — сантиметрах шкалы реохорда. Для варьирования частоты раздражения в цепь включался прерыватель Bernstein. Всегда применялся восходящий по направлению ток.

Подходя к разрешению выдвинутой выше задачи, я остановилась в особенности на изучении гуморального фактора для феномена *optimi* и *pessimi* частоты раздражения п. *sympathici*.

Сила электрического тока бралась заведомо не вызывающая вредных физических влияний на препарат. Нижний электрод соединялся с землей. Отдельные части цепи экранировались.

Запись сокращения обеих мышц на вращающемся цилиндре велась так, что я имела возможность отмечать все особенности состояния и деятельности мышц как в процессе их нормального утомления, так и на фоне раздражения п. *sympathici* (опыты без влажной камеры).

По данной методике было проведено более 200 наблюдений. В 150 случаях я имела тот или иной, обусловленный характером раздражения, симпатический эффект (С. Э.) на верхней мышце. Эти опыты были приняты за положительные, и по отношению к ним производился анализ поведения нижней мышцы препарата.

Опыты, не давшие симпатического эффекта, падают главным образом на январь и объясняются, повидимому, сезонными сдвигами в функциональном состоянии всего прибора.

Все опыты сопровождались всегда строгими контролями, анализ которых будет дан дальше.

По чисто историческим соображениям мне приходится начать с разбора наименее внешне эффектных опытов. Первые опыты, проведенные в ранние осенние месяцы (20 опытов), дали следующие результаты. Как правило, раздражение п. *sympathici* вело к увеличению высот сокращения нижней контрольной мышцы.

Симпатический эффект на верхнем препарате выражался значительно слабее, проявляясь обычно лишь по прекращении раздражения.

Получалось довольно парадоксальное представление, что феномен Гинецинского легче вызывается через гуморальные посредники, чем непосредственными импульсами симпатического нерва. Одновременно встала задача нахождения *optimi* и *pessimi* раздражения п. *sympathici*. В этих поисках мне большую помощь оказали детальные исследования Кирзона. Снижение частоты раздражения п. *sympathici* до 10—15 в 1 сек. дало сразу ряд ярких симпатических эффектов на верхнем препарате. Напротив, нижняя мышца в этих условиях оптимального раздражения п. *sympathici* положительного симпатиче-

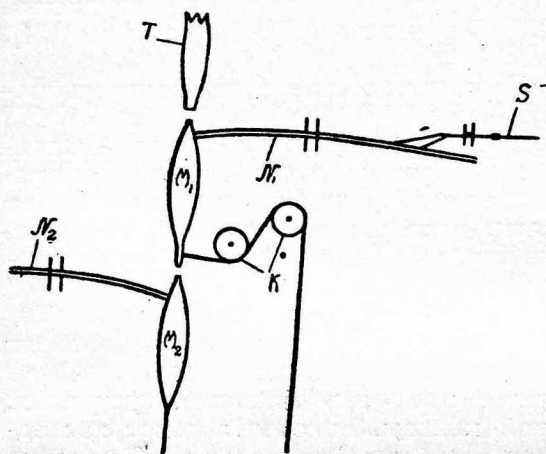


Рис. 1. Схема установки. M_1 — мышца верхнего препарата; M_2 — мышца нижнего препарата; N_1 — п. *ischidiacus* верхнего препарата; N_2 — п. *ischidiacus* нижнего препарата; S — п. *sympathicus*; T — наконечник стеклянной трубки, из которой капает капли; K — блоки системы передачи эффектов сокращения к записывающему прибору.

ского эффекта не давала. Подобный результат отличался большим постоянством — около 80% случаев (всего поставлено 48 опытов).

Оптимальные условия раздражения верхнего п. *sympathici* или со-

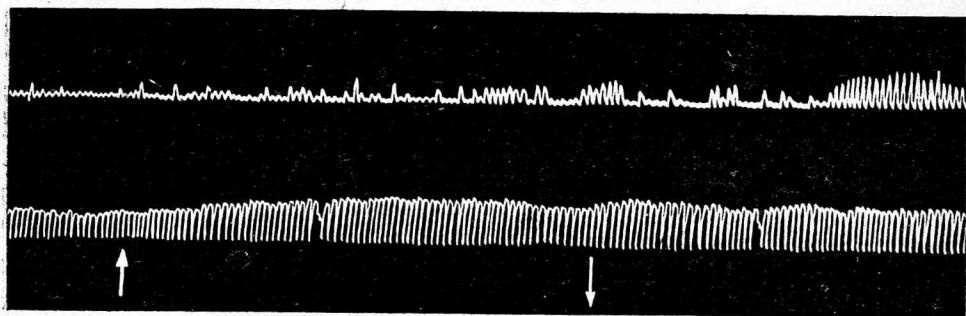


Рис. 2 (сентябрь 1935 г.). *N. sympathicus* раздражается, соответственно указаниям стрелок (1 мин.), восходящим постоянным током — 50 см (4 V); частота — 25 уд. в 1 сек. Читать слева направо. Верхняя запись принадлежит опытной мышце, нижняя — контрольной.

всем не сказывались на нижнем препарате, или сказывались очень слабо. В тех случаях, когда вследствие функциональных сдвигов, верхний препарат давал оптимальные картины симпатических влия-

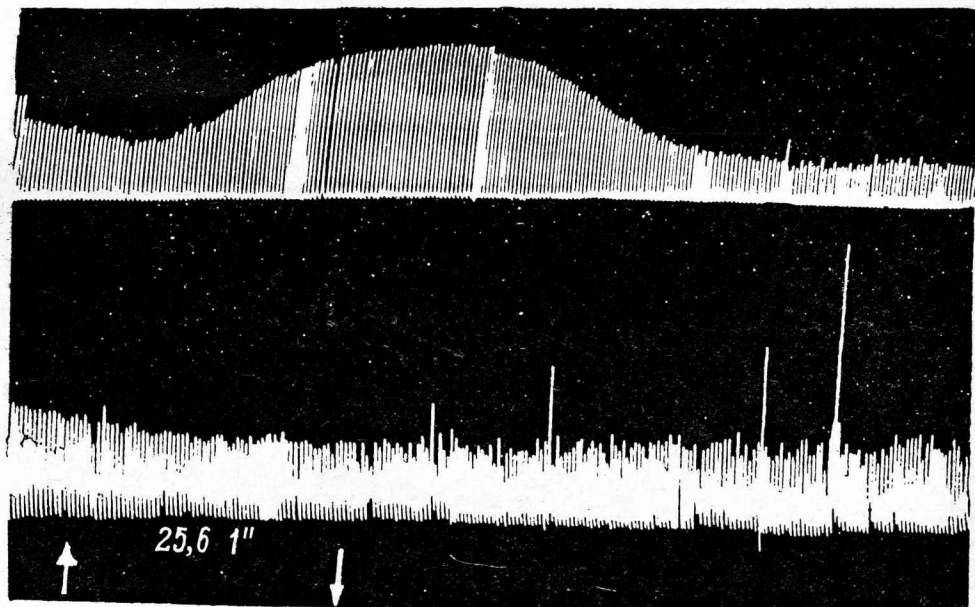


Рис. 3 (ноябрь 1935 г.). Верхняя запись — опытный препарат, нижняя — контрольный. *N. sympathicus* раздражается постоянным током — 50 см (8 V). Частота — 25 в 1 сек. Читать слева направо.

ний при значительно больших частотах, нижний, попрежнему, давал обычную кривую утомления. Я привожу здесь одну такую кривую.

Относительно короткий скрытый период раздражения п. *sympathici*, крутизна подъема и спуска, краткое время последствия, все это го-

ворит о том, что мы имели здесь типичный *optimum* симпатического эффекта.

Нижняя мышца сколько-нибудь отчетливого с. э. не дает.

Сопоставление этой серии опытов с предыдущей дало мысль, что отношения проявления с. э. на обоих препаратах не являются простыми и что искать на нижней кривой отражения эффекта верхней нельзя.

Естественно было перейти в область пессимальных раздражений п. *sympathici*, т. е. как бы углубить эффекты первой серии опытов. Здесь опять пришлось отметить, что стандартной, на всегда данной пессимальной частоты раздражения п. *sympathici* нет. В осенние месяцы, вплоть до октября, явление *pessimi* имело место при частоте 100 в 1 сек. (часто и при значительно меньшей частоте) — отсутствие эффекта при раздражении п. *sympathici*, в то время как контрольное снижение частоты приводило к проявлению с. э.

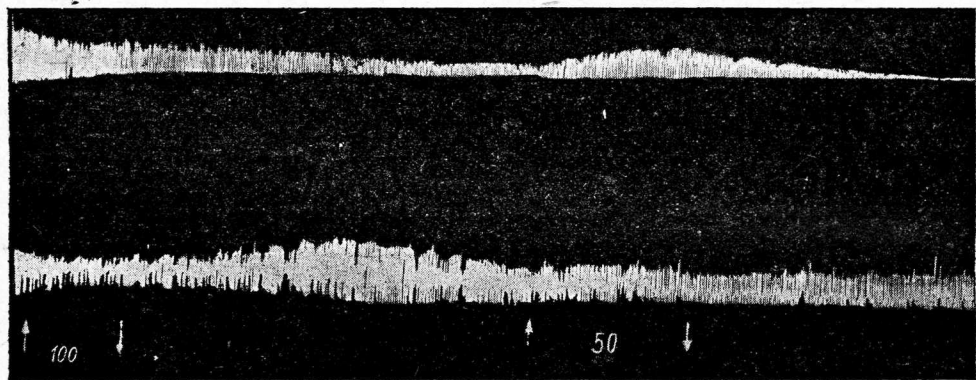


Рис. 4 (октябрь 1935 г.). Обозначения те же, что и на рис. 2. Первое раздражение 100 в 1 сек.; второе — 50 в 1 сек. Сила тока 50 см (8 V).

Колебания лабильности всего прибора, имевшие место иногда в течение опыта и в гораздо большей степени наблюдавшиеся вследствие сезонных функциональных изменений, сдвигали границы пессимальных частот как в ту, так и в другую сторону.

На этом мы остановимся несколько подробнее дальше.

Всего мы имели около 40 бесспорных пессимальных раздражений, в 75% случаев нижняя мышца дала совершенно определенный эффект — отчетливое проявление симпатического влияния.

На рис. 4 первое раздражение нанесено на п. *sympathicus* с частотой 100 в 1 сек. Полное отсутствие с. э. на опытной мышце. Весьма заметное увеличение сокращений контрольной мышцы. Следующее раздражение п. *sympathici* дано с частотой 50 в 1 сек. Обратная картина: с. э. на верхней мышце, приближающийся по характеру к оптимальным, отсутствие эффекта внизу.

Иногда при пессимальном раздражении п. *sympathici* эффекты на нижней мышце приближались по характеру к реакциям верхней мышцы при оптимальном раздражении (рис. 4).

В конце декабря, начале января мне пришлось столкнуться с временным резким сдвигом в функциональных свойствах опытных препаратов (отнесение этих сдвигов исключительно за счет п. *sympathici* не представляется мне правильным).

Пессимальные частоты раздражения п. *sympathici* сдвинулись далеко вверх. Частота 100 в 1 сек. давала здесь яркий с. э. на верхнем препарате, при одновременном отсутствии или слабом проявлении его на нижнем препарате. Увеличение частоты до 250 в 1 сек. (по чисто техническим причинам я не могла использовать промежуточные частоты) вернуло нас к прежним отношениям — *pessimum* на опытном препарате, — отчетливый с. э. на нижнем (5 опытов, все с постоянным результатом).

Выявленные зависимости подвели меня к представлению, что симпатический эффект на нижнем препарате как бы количественно отстает от вызывающего его эффекта верхнего препарата. Отсюда мысль направилась по линии увеличения времени оптимального раз-

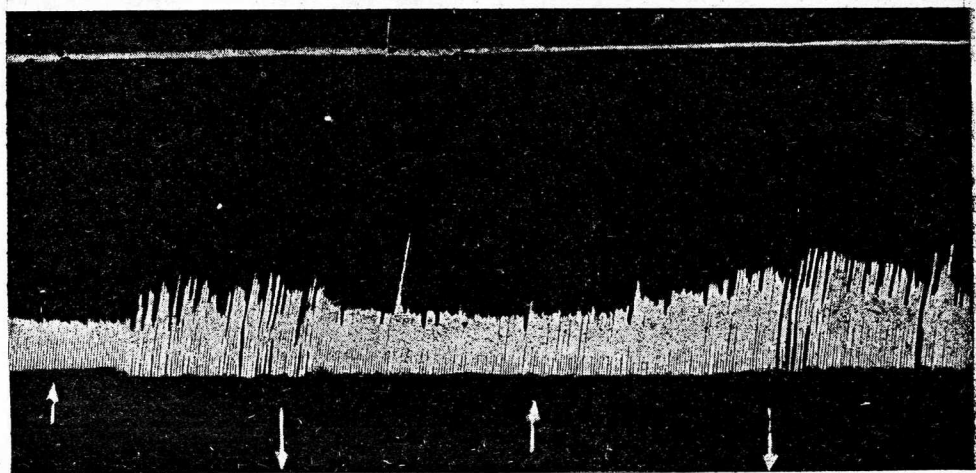


Рис. 5 (октябрь 1935 г.). Обозначения те же, что и на рис. 2. Постоянный ток — 50 см. (8 V). Частота в обоих пробах — 100 в 1 сек.

дражения п. *sympathici*. Во всех предыдущих опытах п. *sympathicus* раздражался в течение 1 мин., вариировались лишь частота и, соответственно методическим требованиям, сила постоянного тока. Последующая серия опытов велась в условиях 3-минутного раздражения п. *sympathici*. Поставлено всего 6 опытов, 5 из них дали совершенно однозначный результат — отсутствие с. э. на нижней мышце в первую минуту и постепенное проявление его, иногда очень резкое, к 3-й минуте.

Кривая на рис. 6 принадлежит к этой серии. Все указанные особенности выступают достаточно заметно.

Даю одновременно полученную кривую при больших частотах раздражения п. *sympathici* (15 и 100 в 1 сек.).

Первая проба, приведенная на кривой, дает типичные отношения для приближающихся к пессимальным раздражениям п. *sympathici*. На второй (частота — 100 в 1 сек.) можно найти намек на дальнейшее углубление процесса — отсутствие с. э. на нижнем препарате переходит как бы в угнетение.

Особняком по своей неожиданности стоит влияние на п. *sympathicus* очень малых частот (2—5 в 1 сек.). В ряде случаев мне пришлось отметить здесь отрицательное влияние п. *sympathici* на кривую утомления. Снижение высот мышечного сокращения, выпадение отдельных сокращений характеризуют симпатические влияния на дви-

тательный прибор в данных условиях раздражения. Наблюдать эту картину на верхнем препарате мне пришлось 8 раз и именно при этих частотах раздражения. Вряд ли это может быть простой случайностью эксперимента. Создается впечатление как бы о переходе с. э.

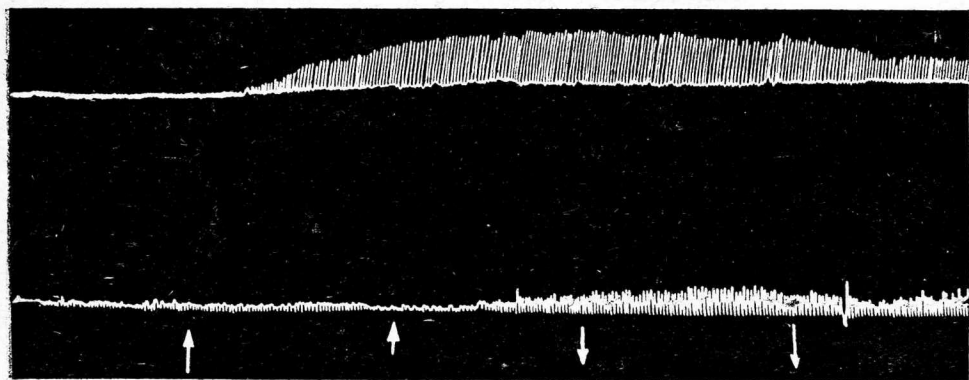


Рис. 6 (конец января 1936 г.). Обозначения те же, что и на рис. 2. Раздражение п. sympathici в течение 3 мин. Первая стрелка указывает начало раздражения п. sympathici, последующие каждую минуту раздражения вплоть до прекращения его по истечении третьей минуты. Постоянный ток — 50 см (8 V). Частота 5 в 1 сек.

на поперечнополосатой мышце от угнетения к экзальтации с постепенным увеличением частоты раздражения п. sympathici от отрицательных влияний через нулевые к положительным и затем, на новом уровне отношений раздражения к функциональному состоянию всего прибора, снова к нулевым и отрицательным эффектам (рис. 8).

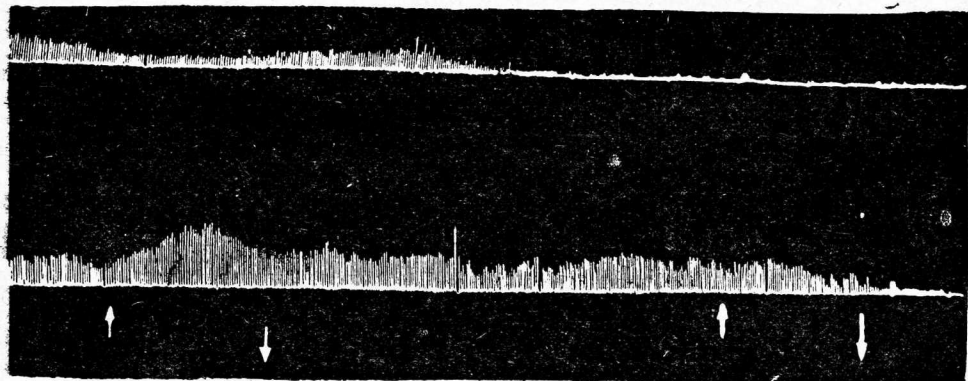


Рис. 7 (конец января 1936 г.). Обозначения те же, что и на рис. 2. Раздражение п. sympathici постоянным током — 50 см (8 V). Частота первой пробы — 15 в 1 сек., второй пробы — 100 в 1 сек.

Особенно интересно то, что эта особенность симпатической иннервации может быть получена гуморальным путем. При раздражениях, несколько превышающих предыдущие частотой 4—15 в 1 сек., я наблюдала описанный выше отрицательный эффект на нижнем препарате (12 случаев). На верхнем препарате мы имеем в этих случаях или нулевой с. э., или значительно чаще (9 случаев) уже положительный с. э., иногда очень яркий.

Заканчивая изложение экспериментальной части, необходимо остановиться на контрольных опытах. Эти последние шли в двух направлениях: 1) выяснения возможности забрасывания физических влияний при раздражении п. *sympathici* на двигательные элементы препаратов и 2) выяснения характера кривой утомления в наших обычных условиях воздействия на верхнюю мышцу чистого раствора Рингера и на нижнюю раствора Рингера, промывшего верхнюю мышцу.



Рис. 8 (февраль 1936 г.). Опытный препарат. Обозначения см. на рис. 2. Раздражение п. *sympathici*. Сила — 50 см (8 V). Частота первой пробы — 5 в 1 сек., второй — 100 в 1 сек.

Возможность чисто механического объяснения влиянием стекающих капель была исключена, во-первых, тем, что капли плавного стекания с одного звена установки на другое и вследствие малых расстояний от одного звена до другого момент механического воздействия капель был сведен к минимуму; во-вторых, стекание капель было постоянным и неизменным фоном всего времени опыта.

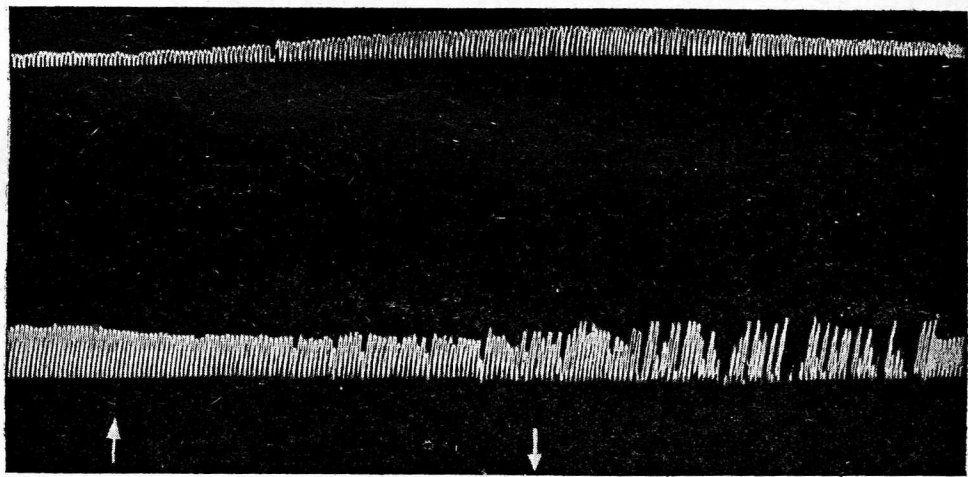


Рис. 9 (ноябрь 1936 г.). Обозначения см. на рис. 2. Раздражение п. *sympathici* постоянным током — 25 см (8 V). Частота — около 10 в 1 сек.

Исследования, проведенные в первом направлении, были разъяснены сравнительно легко и быстро. Многочисленные контроли показали, что введенные нами методические предосторожности — заземление ближайшего к двигательному проводнику электрода, служащего для раздражения п. *sympathici*, экранирование отдельных деталей цепи установок, большое расстояние между электродами, раздражающими общий ствол п. *ischiadici* и п. *sympathicus* — все это делало сомнительным забрасывание петель тока на двигательный проводник. Говорить же о распространении физических влияний на нижний пре-

парат тем менее оснований. Кроме того и прямые контроли в виде раздражения п. *sympathici* верхнего препарата при отсутствии химико-гуморальной связи между мышцами во всех случаях без исключения дают отрицательный ответ.

Тут же можно добавить, что мною было проведено несколько опытов с раздражением п. *sympathici* в обычной обстановке кристаллами поваренной соли. Полученные и здесь прямые и „гуморальные“ эффекты (правда, менее яркие) исключают возражение о „физическом“ объяснении наблюдаемого феномена.

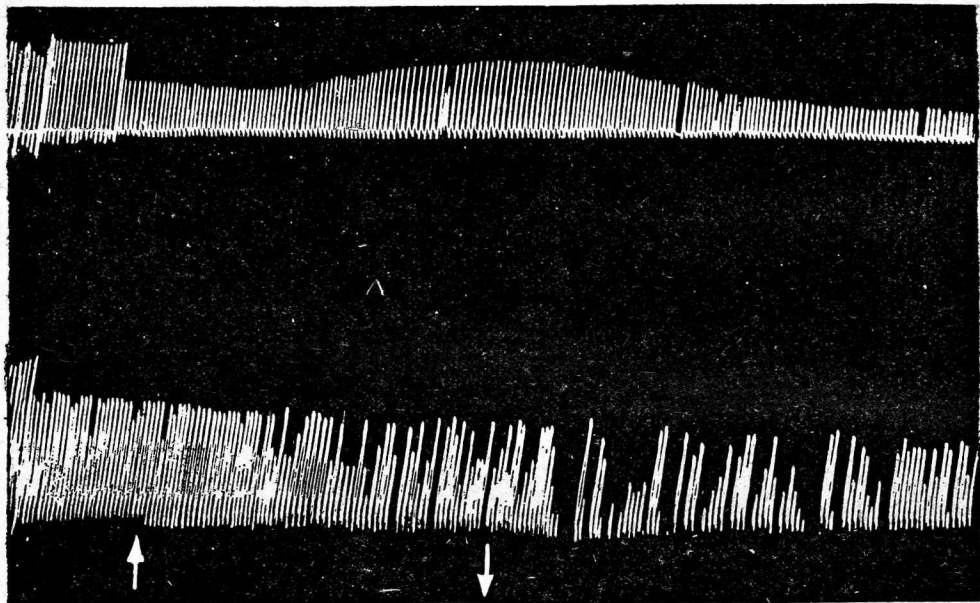


Рис. 9а. (ноябрь 1936). Раздражение п. *sympathici* постоянным током 50 ом (8 V). Частота — около 15 в 1 сек.

Гораздо сложнее обстоит дело, когда мы касаемся вопроса о возможности спонтанных всплесков повышенной работоспособности на утомленной мышце. Правда, огромное большинство контрольных опытов дало весьма плавное снижение мышечного сокращения до нулевой линии, но тем не менее в некоторых случаях я наблюдала волнообразные подъемы на кривых утомления, иногда с большой правильностью повторяющиеся несколько раз (3 опыта).

Создается впечатление, что дело заключается здесь в периодических колебаниях функциональных свойств препарата, заданных то ли собственной ритмикой внутренних процессов данного прибора, то ли особенностями стекающей с верхней мышцы жидкости. Это последнее объяснение приемлемо лишь для нижнего препарата. Отмечу, что в двух случаях из трех эта правильная волнообразность кривой отмечалась именно на нижнем препарате и была выражена значительно резче.

Чаше мы наблюдаем одиночные волнообразные подъемы (в 5 случаях) или уже утерявшие волнообразный характер изменения высот сокращения. Мне пришлось несколько раз отметить такое нарушение плавности хода, идущее, как правило, за счет того участка кривой, где сокращения являются уже минимальными.

Трудно, конечно, предположить, исходя из процента отрицательных случаев в контролях, что наши результаты можно объяснить исключительно случайным совпадением подобных всплесков работоспособности мышцы с моментом раздражения п. *sympathici*, но, тем не менее, учитывать эту возможность необходимо. Чтобы избежать возможности сомнения в этой области, я воспользовалась длительной записью кривых утомления на кимографе до первой пробы раздражения п. *sympathici*, которая производилась мною лишь в том случае, если обе кривые утомления не проявляли тенденции к спонтанной изменчивости кривой.

Возражения, идущие по противоположному пути — сомнения в вероятности вымывания необходимых количеств „медиаторов“ при на-

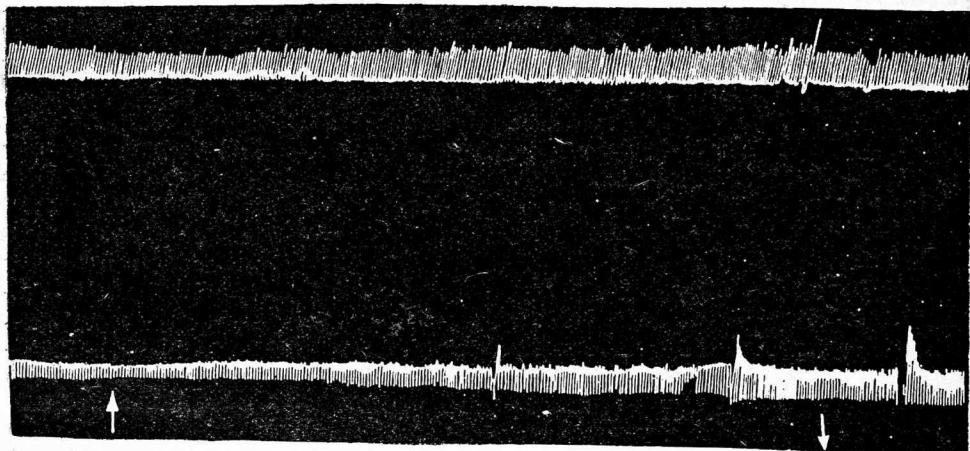


Рис. 10 (февраль 1936 г.). Раздражение симпатического ганглия VIII спинного нерва кристаллами NaCl (в течение 2 мин.).

шем методе работы, получили разрешение в недавно опубликованных опытах Синицына, проведенных в условиях, значительно более „физиологических“ и давших в основном тот же результат.

Если признать за приведенным материалом определенную убедительность, то встает необходимость его анализа.

Прежде всего, подтверждено еще раз наличие гуморальных зависимостей в иннервации поперечнополосатой мускулатуры. Дальше намечается определенная возможность подхода к основному вопросу темы — рассмотрению особенностей гуморальной стороны процессов возбуждения и торможения, складывающихся в пределах одного и того же образования, процессов, переходящих один в другой при изменении условий внешнего раздражения и собственных функциональных особенностей данного субстрата.

Разумеется, экспериментальный материал настоящей работы не позволяет нам прямо судить о качественной стороне выявленных „медиаторов“, но косвенный путь рассуждения нам доступен. В самом деле, все приведенные выше особенности взаимоотношений „поведения“ обоих препаратов в условиях различного раздражения п. *sympathici* — отсутствия с. э. на нижнем препарате при оптимальном раздражении верхнего, *pessimum* верхнего и приближение к оптимальному эффекту нижнего, переходная стадия отношений при промежу-

точных частотах и, наконец, гуморальный вызов загадочного феномена симпатического угнетения, наблюдаемые на верхнем приборе при очень малых частотах и на нижнем при несколько больших (своеобразная установка лабильности и возбудимости) — все это говорит, что естественнее здесь допустить наличие различных количественных зависимостей для гуморального влияния, а не искать каждый раз качественно новых тормозящих или возбуждающих гуморальных субстанций.

Наиболее простое и логичное объяснение количественного отставания феномена с. э. на нижнем препарате заключается в том, что при нашем методе из верхней мышцы вымывается и на нижнюю мышцу действует лишь какая-то, вероятно, ничтожная часть соответствующего „медиатора“. (В этом, повидимому, и лежит причина более ярких гуморальных эффектов при симпатическом раздражении в работе Синицына.)

Несет ли этот „медиатор“ специфическую функциональную характеристику или же мы имеем здесь лишь осложненные вмешательством п. sympathici продукты естественного метаболизма утомленной мышцы — еще неясно. Но целый ряд наблюдений по ходу настоящей работы заставляет автора высказаться в духе концепций А. А. Ухтомского (30), данных на страницах его отчета о XV Международном конгрессе физиологов. Действительно, смотря на состояние вопроса о нервногуморальных зависимостях в исторической перспективе и учитывая сложный ход филогенетического развития животных форм, координаций и связей в организме, естественно думать, что более древний гуморальный фактор не заменяет собой нервные импульсы, но сопутствует им, образуя для них фон, на котором разыгрываются собственно нервные координации во всей их специальной срочности. По отношению к высокоорганизованным нервным образованиям роль гуморальных „медиаторов“ прежде всего в создании условий, облегчающих воспроизведение нервных импульсов и их ритмов или, напротив, препятствующих ему. „Медиатор“ выступает, как агент, меняющий лабильность, т. е. помогающий звеньям нервного механизма настраиваться на единый темп работы или, напротив, содействующий их диссоциации. (Прямые экспериментальные указания для этого уже имеются в моем распоряжении).

Проблема заранее данного гетерохронизма, как биологически оправданного (защитного) момента, и изохронизма, устанавливающегося в процессе рабочей реакции прибора, получает с этой точки зрения добавочные яркие штрихи.

В перестройке же лабильности отдельных звеньев двигательного аппарата по ходу утомления и вновь при воздействии „медиаторов“ надо искать и расшифровку „гуморального“ феномена Гинецинского.

Настоятельно чувствуется необходимость дальнейшего углубления поднятого вопроса при новом обогащении методики.

Выводы

1. Симпатические эффекты на периферическом нервномышечном приборе могут быть получены путем непосредственного химического влияния гуморальных материалов, вымываемых из другого нервномышечного препарата, в котором развивается симпатический эффект вследствие раздражения симпатического нерва.

2. Optima и pessima симпатического эффекта как при раздражении п. sympathici, так и при гуморальном переносе стимула на другую мышцу, обнаруживают типичные количественные зависимости от дозировки стимулирующего агента.

Считаю приятным долгом выразить благодарность проф. Н. А. Подкопаеву за постоянный интерес, проявляемый им к настоящей работе.

Поступило в редакцию
17 марта 1936 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Loewi. Pfl. Arch., 189, 238, 1921. — 2. Cannon a. Rosenblueth. Am. J. Physiol. 104 557, 1933. — 3. Rosenblueth a. Morison. Ibid., 109, 209, 1934. — 4. Rosenblueth a. Cannon. Ibid., 105, 373, 1933. — 5. Clark. J. of Physiol., 80, 1934. — 6. Орбели. Изв. Петрогр. научн. ин-та им. Лесгафта, т. VI, стр. 187, 1928. — 7. Гинецинский. Рус. Физиол. журн. 6, в. 1—3, 136, 1923. — 8. Он же. Русск. Физиол. журн., 7, 225, 1924. — 9. Он же. Русск. физиол. журн., 10, в. 6, 435, 1927. — 10. Гинецинский, Нехорошев и Тетяева. Русск. физиол. журн., 10, 483, 1927. — 11. Стрельцов. Ibid, 7, в. 1—6, 193, 1924. — 12. Он же. Ibid 9, в. 2, 335, 1926. — 13. Гершуни. Ibid, 8, в. 6, 667, 680, 1925. — 14. Лебединский, Ibid, 9, 183, 1926. — 15. Maibach. Zschr. f. Biol. 88, 207, 1928. — 16. Labhart. Id., 89, 217, 1929. — 17. Baitjer. Am. J. Physiol., 93, 41, 1930. — 18. Некрасов. Гигиена труда, № 11, 1927. — 19. Он же, Физиол. журн. СССР, 12, 6, 5, 380, 1932. — 20. Ковалева и Некрасов, 18, в. 3, 398, 1934. — 21. Кирзон. Тр. Физиол. научно-иссл. ин-та Лгр. Г. У., № 14, 1934. — 22. Wastl J. of Physiol, 60, № 3, 109, 1925. — 23. Беритов. Тр. IV Всесоюзн. съезда физиолог., 25, 1930. — 24. Гедевани. Физиол. журн. СССР, 16, в. 3, 484, 1933. — 25. Вацадзе. Журн. эксп. биол., № 8, 1926. — 26. Dale a. Feldberg J. of Phys., 80, 1933; 81, 320, 82, 121, 1934. — 27. Гольденберг и Ковалева. Цит. по обзорной ст. Конради и Михельсон. Усп. совр. биол., 4, 2, 1935. — 28. Ковалева и Некрасов. Тез. и сообщ. XV Межд. физиол. конгр., стр. 208, 1935. — 29. Синицын. Физиол. журн. СССР, 19, в. 5, 1062, 1935. — 30. Ак. Ухтомский. XV Междунар. конгресс физиологов, 1935.

DIE HUMORALE SEITE DER PESSIMALEN UND OPTIMALEN REIZUNG DES SYMPATHICUS-SYSTEMS

Von L. W. Latmanisowa

Aus der physiologischen Abteilung (Leiter — Prof. N. A. Podkopajew) der medizinischen Hochschule am Metschnikow-Krankenhaus, Leningrad.

Der Verfasser der vorliegenden Arbeit stellte sich die Aufgabe, die Frage nach der humoralen Seite der Reizungs- und Hemmungsprozesse, welche sich innerhalb ein und desselben Substrates abspielen, zu bearbeiten. Bekanntlich wird diese Frage in der bestehenden Literatur in der Weise entschieden, dass man qualitativ verschiedene humorale Substanzen für die verschiedenen Tätigkeitsformen einer bestimmten Bildung annimmt.

Zur Erforschung der gestellten Aufgabe benutzte der Verfasser folgende Methodik: zwei Nerven-Muskel-Präparate vom Frosch werden so angeordnet, dass der Muskel des einen sich auf dem Muskel des anderen befindet.

Das obere Präparat ist dadurch kompliziert, dass in ihm noch der Sympathicusstamm vorhanden ist. Der obere Muskel wird mit Ringerlösung gespült, welche auf den unteren Muskel fließt. Die Erregung wird durch maximale Induktionsstöße beider Nervenstämmе hervorgerufen. Bei Eintritt einer Ermüdung wird der Sympathicus des oberen Präparates durch Gleichstrom gereizt. Der humorale Einfluss dieser Reizung auf das untere Präparat wird eingehend untersucht.

Es ergab sich dabei folgendes: bei optimaler Reizung des Sympathicus (10—20 Reizungen pro Sekunde) zeigt das ober Präparat deutlich das Phänomen von Ginezinski (ausgeprägte Wiederherstellung der Arbeits-

fähigkeit des ermüdeten Muskels), während das untere Präparat in der Regel keinerlei Veränderungen aufweist. Bei pessimaler Reizung des Sympathicus (Frequenz 100 und mehr) lassen sich an dem oberen Präparat entweder gar keine Änderungen im Verlauf der Ermüdungskurve oder eine deutliche Herabsetzung feststellen. Das untere Präparat weist unter diesen Bedingungen eine merkliche Erhöhung der Arbeitsfähigkeit des ermüdeten Muskels auf. Vergrössert man die Zeit der optimalen Reizung des oberen Sympathicus (drei Minuten statt wie gewöhnlich eine Minute), so führt dies zum Auftreten eines positiven Effektes an dem unteren Präparat auch bei diesen Bedingungen.

Bei sehr kleinen Frequenzen der Sympathicusreizung (2—5 pro Sekunde) kann man an dem oberen Präparat ein „negatives“ Phänomen von Ginezinski feststellen (Herabsetzung der Arbeitsfähigkeit des ermüdeten Muskels). Erhöht man die Frequenz um ein geringes (5—10 pro Sekunde), so erhält man denselben negativen Sympathicuseffekt auch an dem unteren Präparat.

Alle diese Ergebnisse führen den Verfasser zu dem Schluss, dass die humorale Seite der Erregungs- und Hemmungsprozesse in ein und demselben Substrat nur die quantitativen Variationen eines qualitativ einheitlichen Vorganges wiedergibt.

Weiter äussert der Verfasser die Ansicht, dass der humorale Faktor nicht an die Stelle von Nervenimpulsen tritt, sondern, da er eine sehr viel ältere, phylogenetische Form der Wechselbeziehungen und Verbindung im Organismus darstellt, lediglich die Nervenimpulse begleitet und für sie den Boden vorbereitet, auf dem sich dann eigentlich die Nervenkoordinationen in all ihrer Spezifität abspielen.

Die Hauptrolle des humoralen Faktors besteht in der Zustandsänderung des Arbeitsapparates, die Hauptrolle des Nervenimpulses in der In-Gang-Setzung. Der Charakter der Arbeitsreaktion wird durch die wechselseitige Wirkung dieser beiden führenden Momente bestimmt.

К ИЗУЧЕНИЮ ПРИРОДЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ТОРМОЖЕНИЯ

Н. П. Резвяков

Из физиологической лаборатории Ивановского гос. мединститута

Исходя из любой теории торможения, можно принять, что под влиянием тормозящих факторов происходит снижение физиологической деятельности данного прибора, уменьшение его возбудимости и функциональной подвижности или лабильности. Разногласие между защитниками той или иной теории зависит лишь от различного толкования механизма развития торможения и в конце концов от различного понимания того состояния, в котором находится тормозимый аппарат. С точки зрения школы Введенского (1), какие бы факторы ни вызвали заторможенное состояние, последнее должно представлять собой состояние некоторого угнетения, как особой модификации возбуждения — возбуждения стойкого, неколебательного.

Среди факторов, могущих вызывать состояние угнетения, на первом месте будут известная сила, частота и длительность внешнего раздражения (2, 3). Затем, после открытия Лоеви (4) вагусного вещества, появляющегося при тормозящем действии п. vagi на сердце, мы должны признать, что и гуморальный фактор может вызывать состояние торможения. Высказанная в свое время Sherrington (5) химическая теория торможения, таким образом, получает хорошее подтверждение в данных Лоеви.

Возможно, что при центральном торможении и фактор Введенского и химический фактор Sherrington одновременно могут действовать, снижая лабильность данного центра. Однако все же приходится усматривать и возможное значение третьего фактора, в особенности при реципрокных иннервациях — фактора, который тоже может вызывать понижение возбудимости и который заставляет многих авторов признавать центральное торможение sui generis [Сеченов (6), Sherrington (7), Беритов (8)].

После открытия Введенским (9) „периелектротона“ при действии постоянного тока на нерв и после того как мне (10) в свою очередь пришлось убедиться в возможности возникновения „периелектротона“ нерва под влиянием центров, вопрос о центральном торможении как явлении sui generis получает некоторую почву для своей разработки. Как бы загадочна ни была внутренняя природа „периелектротона“, во всяком случае это явление заслуживает особого внимания, так как периелектротоническое понижение возбудимости в одних элементах нерва, при реципрокном повышении возбудимости в других его частях, действительно напоминает отношения в центрах при реципрокных иннервациях. Повидимому в динамике центральной координации „периелектротон“ действительно играет существенную роль. Можно себе представить, что действие этого третьего фактора sui generis, понижая возбудимость данного центра, может таким образом усиливать угнетающее действие известной силы, частоты и длительности раздражения, поступающего в тот же центр. В этом отношении представляя некоторый интерес факты, описанные в моей работе (11), которые доказывают, что реципрокное торможение действительно содействует развитию „тормозного прогресса по Введенскому“. Эти факты невольно приводят к мысли, нет ли в торможении Введенского некоторых черт центрального торможения sui generis; или, также, нет ли в этом последнем сходства с торможением Введенского.

Возвращаясь к вопросу о природе центрального торможения, можно сделать допущение, что в одних случаях развития центрального торможения превалирует значение фактора Введенского, в другом же случае большее влияние оказывает гуморальный фактор и в третьем случае главную роль имеет торможение „периелектротонической“ природы с его дальнедействием очага возбуждения на лабильность участков проводящей сети.

В настоящей работе мы стремились еще раз сопоставить между собой два фактора торможения: фактор Введенского и фактор, вызывающий реципрокное торможение в их взаимодействии. Затем мы считали необходимым проследить, может ли сопровождаться реципрокным повышением возбудимости в антагонистической рефлекторной дуге искусственно вызываемое центральное торможение при известной силе и длительности раздражения какого-либо афферентного нерва. Если это имеет место, то перед нами было бы новое доказательство того, что торможение Введенского и реципрокное торможение весьма близки по своей природе, так как вместе они развивают понижение лабильности и возбудимости данного центра с одновременным повышением возбудимости в антагонистическом центре.

Методика

Опыты были поставлены на спинальном препарате зимней лягушки (*Rana temporaria*). Во избежание потери крови в некоторых случаях производилось прижатие термокаутером больших полушарий и ниже продолговатого мозга в области *foramen occipitale*. Далее отпрепаровались п. *peron. sin.* и пп. *peron. et tibial. dext.* и в некоторых случаях — п. *brach. dext.* Лягушка фиксировалась на пробковой пластине. На кимографе записывались сокращения одного или обоих *mm. semitendinos*. Под нервы подводились платиновые электроды. Раздражение производилось индукционным током средней частоты (30 в сек.). В некоторых опытах торможение Введенского развивалось при одновременном раздражении двух чувствующих нервов: п. *peron. et tibial. dext.* с расчетом, чтобы торможение раньше всего могло бы вызываться не в чувствующем нерве, а интраспинально на общем конечном пути в правом центре флексии. На фоне развития угнетающего действия указанного раздражения производилось раздражение п. *peron. sin.* или п. *brach. dext.* Время в секундах отмечалось при помощи хронометра Jaquet. Подробности будут указаны при описании самих опытов.

Описание опытов

А. Влияние реципрокного торможения на центр с постепенно понижающейся лабильностью.

В этой серии опытов мы изучали тормозное влияние раздражения п. *peron. sin.* на правый центр флексии в условиях постепенного изменения его состояния. Мы полагали, что при длительном раздражении п. *peron. dext.* должна постепенно понижаться лабильность правого флексорного центра, и при этом нас интересовал вопрос, как реципрокное торможение будет влиять на изменяемый таким образом центр. Оказывается, если на фоне раздражения п. *peron. dext.* и рефлекторного сокращения *m. semitend. dext.* несколько раз пробовать возбуждать п. *peron. sin.* при одной и той же силе раздражения, то часто вначале совершенно не замечалось соответствующего влияния на центр флексии, и только при следующих пробных раздражениях того же п. *per. sin.* можно было видеть определенный намет на развитие реципрокного торможения правого центра флексии (рис. 1).

Эксперимент показывает, что реципрокное торможение тем скорее может обнаруживаться, чем меньшей становится лабильность тормозимого центра.

На рис. 1 видно, что при втором пробном раздражении п. *peron. sin.* реципрокное торможение быстрее развивается и сильнее выражено соответственно понижению правого центра флексии от длительного раздражения п. *peron. d.*

В. Развитие торможения Введенского на фоне непрерывного раздражения антагонистической дуги.

Задача экспериментов этой серии заключалась в том, чтобы проследить, как кривая развития торможения Введенского может изменяться, если в одном случае угнетающее действие раздражения *nn. peron. et tibial. dextr.* происходит на фоне непрерывного раздражения антагонистической рефлекторной дуги и в другом случае без влияния последнего. Как я потом узнал, полученные мною данные в известной мере сходны с таковыми Forbes (12) с тем лишь различием, что указанный автор брал для опыта другие рефлекторные дуги и следовательно имел дело с другими координирующими центрами. Так, оказывается, что угнетение является более выраженным и развивается более быстро на фоне раздражения антагонистической дуги, чем без участия последней, что дает повод считать что реципрокное торможение само развивает угнетение и следовательно по своей интимной природе оно близко к торможению Введенского. И то и другое снижают лабильность центра. Пример опытов этого рода представлен на рис. 2.

В этом эксперименте бросается в глаза то обстоятельство, что *n. brach. dextr.* с самого начала его раздражения повидимому производит чисто тормозящее действие на правый центр флексии задней конечности. С точки зрения теории Введенского можно было бы считать, что при этом лабильность данного центра приближается к нулю. Между тем раздражение *nn. peron. et tibial. dextr.* на фоне тормозящего действия *n. brach. dextr.* все же еще дает вначале значительный эффект рефлекторного возбуждения. Очевидно, под влиянием раздражения *n. brach. dextr.* происходит лишь неполное снижение возбудимости правого центра флексии без предварительного его возбуждения. Однако такое „периелектротоническое“ или реципрокное снижение возбудимости все же содействует развитию торможения Введенского. В данном случае два различных по характеру фактора торможения в конечном итоге дают вместе один и тот же эффект торможения с понижением лабильности данного центра.

С. Торможение Введенского и развитие реципрокного повышения возбудимости в антагонистическом центре.

Во время работы у нас часто возникала мысль, что быть может угнетение, развиваемое нами при известной силе, частоте и длительности раздражения представляет собою обычное утомление и ничего общего с центральным торможением не имеет. Какие признаки цен-

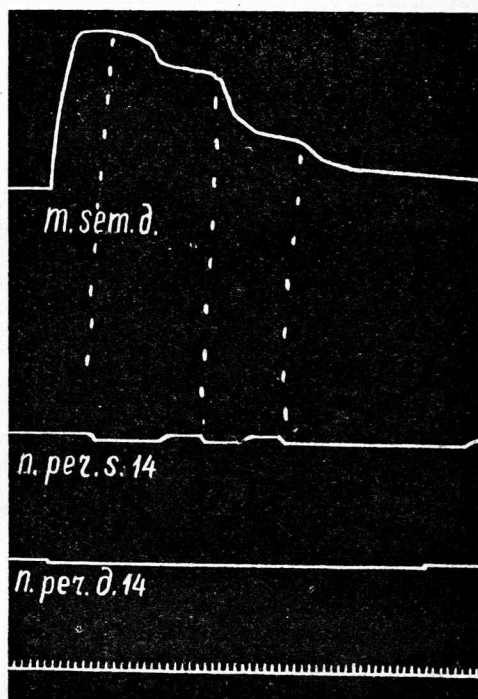


Рис. 1. Кривая соответствует сокращению *m. semit. dextr.* Нижняя сигнальная линия отмечает начало и конец раздражения *n. peron. dextr.* Верхняя сигнальная линия указывает на моменты пробного раздражения *n. peron. s.* Цифры обозначают расстояния катушек индуктория. Читать слева направо.

трального торможения имеются в торможении Введенского? В вышецитированной работе (11) мы имели случай показать, что как при реципрокном торможении, так и при „торможении по Введенскому“, прекращение угнетающего раздражения часто сопровождается положительными последствиями в форме экзальтаций и увеличения сокращений. Это — „экзальтации вслед за торможением“, являющиеся, наряду с „торможениями вслед за возбуждением“ столь типичными для реакций в центрах и, — как показано неоднократно В. С. Русиновым, — не менее типичными для развивающегося парабиоза в нерве (12).

Теперь нас интересовал другой вопрос. Если в правом центре флексии в условиях нашего раздражения вызванное нами состояние

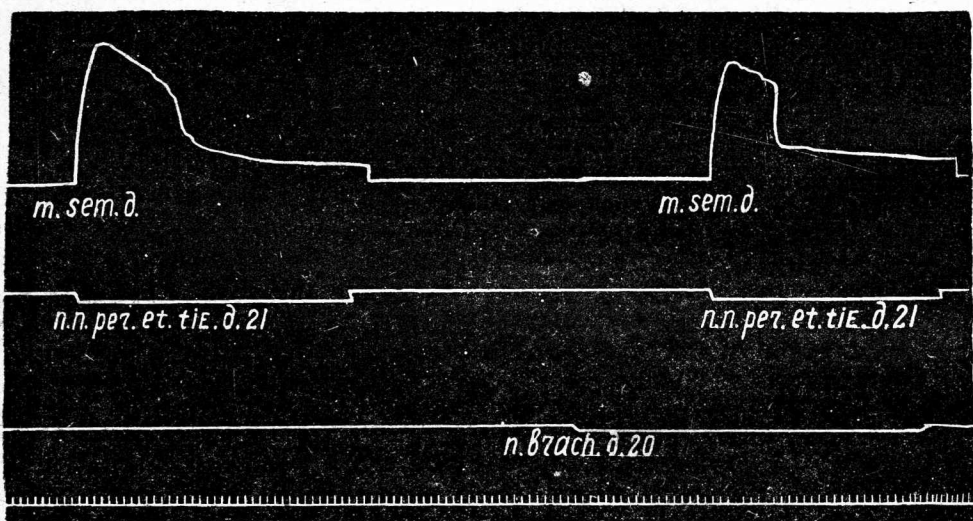


Рис. 2. Кривые изображают ход рефлекторного сокращения *m. semit. dext.* Верхняя сигнальная линия отмечает начало и конец раздражения *nn. peron. et tibial. dextr.* Оба нерва положены на одну и ту же пару электродов. Нижняя сигнальная линия показывает начало и конец раздражения *n. brach. dext.* В первичной цепи обоих индукториев — прерыватель Halske. Цифры обозначают расстояния катушек. В промежуток времени от записи одной кривой до записи следующей (7—8 мин.) кимограф останавливался. В течение этого времени обычно центры вполне оправлялись от длительного раздражения. Читать слева направо.

угнетения действительно мало чем отличается по своей сущности от центрального реципрокного торможения, то следует ожидать, что в момент развития здесь торможения по Введенскому в центре флексии противоположной стороны может иметь место реципрокное повышение возбудимости. Примером подобного рода отношений является рис. 3.

Описанные в настоящей работе эксперименты дают дополнительные факты, сближающие торможение Введенского с центральным реципрокным торможением. Последнее, возникая в порядке центральной координации, может ускорять и углублять торможение Введенского. И с другой стороны, что особенно важно, при развитии торможения Введенского мы можем иметь повышение возбудимости в антагонистическом центре. Последнее является характерным признаком реципрокного торможения, с которым и в этом отношении сходно торможение Введенского.

Если данная работа и предыдущие мои наблюдения (11, 14, 15) сами по себе достаточно доказывают плодотворность критериев

Введенского в деле изучения центрального торможения, тем не менее все же необходимо пока соблюдать известную осторожность в конечных выводах относительно природы центрального торможения. В настоящее время есть возможность подойти к изучению поставленного вопроса с новой стороны. Дело в том, что различным авторам и мне лично привелось наблюдать понижение возбудимости в двигательном нерве под влиянием центров, когда последние впадают в состояние торможения. Это явление заслуживает самого тщательного изучения ввиду того, что нервный проводник в известной мере отражает в себе природу подлинного центрального торможения. И здесь важно знать, в каком отношении друг к другу находятся обычное парабиотическое понижение возбудимости нерва (Введенский) и понижение его возбудимости под влиянием тормозного состояния в центрах. На эту сторону дела обращены сейчас наше внимание и исследование. Самый первый из очередных вопросов здесь: не сводится ли это влияние тормозного состояния центров на соответствующую периферию к эффектам периелектротонической природы? По всем признакам и парабиотическое торможение и торможение вследствие периелектротонического дальнедействия связаны со снижением лабильности в проводящих участках. Для нас важно, далее, учесть данные школы Орбели (15), которые указывают на роль и значение симпатической нервной системы при развитии центрального торможения. Возможно, что гуморальный фактор торможения обязан своим происхождением функциональной деятельностью автономной системы.

Останавливаясь пока на результатах всех наших опытов по изучению центрального торможения, можно выдвинуть вопросы следующего порядка. Парабиотическое торможение по Введенскому в наших экспериментах не переходит ли в периелектротоническое торможение само по себе под влиянием работы координирующего центрального механизма? Возможно, что в центрах нормально имеет место лишь одно торможение, зависящее от функциональной установки координирующего центрального аппарата. Другими словами, торможение по Введенскому, обязанное своим происхождением раздражению известной частоты и силы на периферии, в пределах центральной нервной системы преломляется в сложной координационной работе центров, переходя в нормальные межцентральные торможения. Этим можно объяснить, почему торможение по Введенскому поддерживается центрами, или ему содействует реципрокное торможение; и почему при

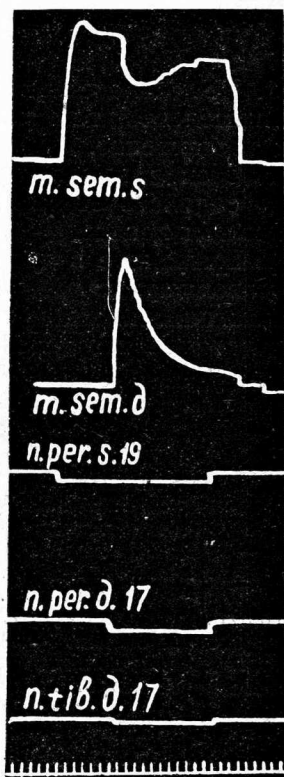


Рис. 3. Верхняя кривая соответствует рефлекторному сокращению *m. semit. sin.* Нижняя кривая относится к сокращению *m. semit. dext.* Верхняя сигнальная линия отмечает начало и конец раздражения *n. peron. s.* Средняя сигнальная линия указывает начало и конец раздражения *n. peron. d.* Нижняя сигнальная линия отмечает начало и конец одновременного раздражения *n. tibial. dext.* Цифры соответствуют расстоянию катушек трех индуктиумов с одним общим прерывателем Halske в первичных цепях.

другой обстановке в центрах в тех же условиях раздражения мы можем наблюдать эффекты растормаживания, ослабления того же торможения по Введенскому, как это мне пришлось наблюдать раньше (11).

Выводы

1. Чем больше снижается лабильность центра при предварительном его изменении, тем сильнее может быть выражено в нем реципрокное торможение.

2. Непрерывное раздражение антагонистической рефлекторной дуги содействует развитию торможения по Введенскому в соответствующем центре.

3. Вызванное в данном центре торможение по Введенскому может сопровождаться развитием реципрокного повышения возбудимости в антагонистическом центре, что еще более сближает между собой реципрокное торможение с торможением по Введенскому.

Поступило в редакцию
10 августа 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Введенский. Возбуждение, торможение и наркоз. СПб, 1901. — 2. Введенский. О соотношениях между раздражением и возбуждением при тетанусе. СПб, 1886. — 3. Введенский. Труды СПб о-ва естеств. XXXVI, 2, 62. — 4. Loewi O. Pflüg. Arch., B. 189, 1921; B. 203, 14. 1924. — 5. Sherrington p. Proc. roy. soc. Lond., B. 97, 519. — 6. Сеченов. Об электр. и химич. раздражении чувствующих спинномозговых нервов лягушки, Петербург, 1868. — 7. Sherrington p. The Integrative Action of the Nervous System. New-York, 1906. — 8. Беритов. Учение об основных элементах центральной координации скелетной мускулатуры, стр. 61, 1916. — 9. Введенский. Изв. Ак. наук. Петроград, 1920. — 10. Резвяков. Мат. к V Всесоюзному съезду физиологов, 1934. — 11. Резвяков. Z. f. Biologie, Bd. 94, S. 47. — 12. Русинов. Сб. работ Лен. гос. ун-та, стр. 30, 35—37, 1930; Труды Лен. о-ва естеств., т. LXII, стр. 28—29, 1933. — 13. Forbes. Quart. J. of exp. phys., Vol. 5, P. 149, 1912. — 14. Резвяков. Труды Лен. о-ва естеств., т. LIV, вып. 2. — 15. Резвяков. Сб. трудов Ивановского гос. мед. ин-та, 1935 (печ.). — 16. Орбели. Лекции по физиологии нервной системы. Ленмедгиз, 1934.

ON THE CHARACTERISTICS OF CENTRAL INHIBITION

By N. Resviakov

Physiological Laboratory of the State Medical Institute, Ivanovo

Summary

1. The more the lability of the center is lowered due to previous change the stronger will reciprocal inhibition be expressed.

2. Continuous excitation of the antagonist reflex arc stimulates the growth of inhibition, as described by Wedensky, in the corresponding center.

3. The Wedensky's inhibition being provoked in a given center, a reciprocal raising of excitation will occur in the antagonist center, which gives an obvious proof as to the close connection existing between the reciprocal and the Wedensky's inhibition.



К АНАЛИЗУ ДЕЙСТВИЯ N. SYMPATHICI И СОЛЕЙ КАЛИЯ И КАЛЬЦИЯ НА СКЕЛЕТНУЮ МЫШЦУ

Сообщение 1. Действие симпатического нерва и солей калия и кальция на мышцу, отравленную моноиодуксусной кислотой¹

П. А. Некрасов

Из физиологической лаборатории Ин-та организации и охраны труда

В проблеме симпатической иннервации скелетной мышцы наиболее твердо установленными фактами являются факты физиологического влияния симпатического нерва на деятельность мышцы. Механизм же этого физиологического влияния до сих пор еще не достаточно освещен, и попрежнему на природу его различные авторы смотрят по-разному.

Если не считать старой точки зрения о сводимости всего явления на сосудистые изменения в мышце, от которой за последнее время отказался даже один из самых горячих защитников ее — проф. И. С. Беритов,² и если принять, что однозначное связывание симпатического влияния с тономус теперь всеми или почти всеми оставлено, то все же остается еще выбор между рядом возможных механизмов осуществления этого действия.

По теории проф. Л. А. Орбели, которому вместе с его учениками принадлежит заслуга первых безупречных доказательств самого влияния п. sympathici на мышцу и огромная заслуга поднятия всей проблемы на большую теоретическую высоту: распространение сферы влияния п. sympathici на все звенья рефлекторного аппарата, — роль симпатического нерва как в отношении мышцы, так и рецепторов и центров усматривается во влиянии его на общее функциональное состояние аппарата (1).

Представленные Орбели и его школой экспериментальные данные, неоднократно проверенные и подтвержденные в ряде других лабораторий, в настоящий момент не оставляют сомнения в том, что эта основная концепция адаптационной теории правильна. Трудности понимания симпатического влияния на мышцу встанут тогда, когда мы попытаемся углубить наши представления и разрешить вопрос о более интимной природе этого влияния. Проф. Орбели склоняется к той мысли, что „параллельно с этими (функциональными) изменениями идут, а может быть, и даже вероятно, их обуславливают определенные химические и физико-химические изменения в мышечной ткани“ (2). При этом следует отметить, что проф. Орбели на основании ряда работ, выполненных им самим и его сотрудниками, а также и независимо от него, приходит к выводу, что эти глубокие сдвиги в мышце касаются окислительных процессов [Г. И. Степанов (3), Л. А. Орбели (1), А. Н. Крестовников (4)], углеводного и фосфорного обмена [Е. М. Крепс и В. В. Стрельцов (5), Крепс, Борсук, Стрельцов и Михельсон (6)], теплообразования [Орбели и Тонких (7), А. А. Ющенко (8)], проницаемости мышечной оболочки [Е. М. Крепс и В. В. Стрельцов (5), М. Б. Тетяева (9)], омического и емкостного сопротивления мышечной ткани [А. В. Лебединский (10)] и упругих свойств мышцы [А. В. Лебединский (11)], причем изменение в химических реакциях „носит характер могущественных скоростных сдвигов в течении химических процессов“ (12).

¹ Доложено на заседании научной конференции отдела общей физиологии ВИЭМ 10/IV 1934 г. и на V Всесоюзном съезде физиологов в Москве в июне 1934 г.

² Проф. Беритов сделал это на одном из секционных заседаний V Всесоюзного съезда физиологов в прениях по докладам ряда сотрудников проф. Л. А. Орбели и по докладам Д. Гедевани и П. А. Некрасова и Г. А. Ковалевой.

Исходя отсюда, Орбели полагает, что представленный им и его учениками материал подводит экспериментальную базу под теоретические представления акад. И. П. Павлова о трофической иннервации.

L. Ascher (13) на основании собственных работ и работ своих сотрудников приходит к точке зрения, близкой Орбели, ибо и он признает, что наблюдающиеся в мышце изменения возбудимости и работоспособности обусловлены глубокими не только физико-химическими, но и химическими изменениями в ней.

Воззрения Кеп-Куге, исходящие из старых представлений о роли п. sympathici как нервного проводника, участвующего в осуществлении тонуса скелетной мышцы, в конечном итоге близко примыкают к теоретическим представлениям Орбели и Ascher, ибо эти авторы полагают, что п. sympathicus регулирует „химический тонус“ мышц.

Имеется целый ряд и других высказываний, которые отводят п. sympathico роль регулятора или всего мышечного химизма, или отдельных его сторон.

Ряд авторов однако отводит п. sympathico более скромную роль. Так L. et M. Lapicque (14) полагают, что сущность симпатического влияния на мышцу сводится к изменению мышечной хронаксии. По их представлениям, п. sympathicus всегда укорачивает мышечную хронаксию, а конечный результат этого сдвига может быть то положительным, то отрицательным в зависимости от исходного соотношения хронаксий мышцы и нерва. Таким образом, по представлениям Lapicque, действие п. sympathici ограничивается функцией регуляции проведения возбуждения с нерва на мышцу. К этой же точке зрения склоняются также Wouman (15), Corkill a. Tieg (16) и др.¹

Наряду с попытками разобраться в природе тех интимных изменений в мышце, которые наступают под влиянием симпатического нерва и которые обуславливают внешне наблюдаемый эффект, мы имеем все большее привлечение внимания к вопросу о химической природе передачи самих нервных импульсов на эффектор. Успехи в развитии этих представлений были естественно использованы и для разбираемого нами случая, и рядом авторов учение о Sympathicusstoff или симпатине было положено в основу толкования самого механизма действия симпатического нерва на мышцу (Ascher, Corkill, a. Tieg).

Так как в настоящее время считается весьма вероятным, что симпатин тождествен с адренадином, то проблема механизма симпатического действия на мышцу начинается сводиться к проблеме действия на мышцу этого гормона.

Однако и в отношении механизма действия адреналина на мышцу дело обстоит таким образом, что дальнейшее изучение для проникновения в сущность его влияния совершенно необходимо.

Данная работа, представляющая, по моему мнению, некоторый интерес для решения затронутого вопроса, была выполнена еще в 1931/32 г. Она была естественным продолжением моей предыдущей работы, доложенной на III Съезде физиологов в 1928 г. (17). Еще в этой старой работе я пришел к выводу, что сущность действия п. sympathici на мышцу не связана непосредственно с влиянием его на собственно мышечный химизм, что его вероятнее всего нужно видеть во влиянии на коллоидные структуры мышечного волокна, участвующие в возникновении и проведении возбуждения.

Один ряд опытов этой работы был посвящен выяснению того влияния, которое могло оказать на симпатические эффекты затруднение, ограничение углеводного распада путем понижения рН омывающего мышцу раствора. Так как подавление углеводного распада в этих опытах не могло быть сколько-нибудь полным и даже значительным, то, по опубликовании работы Lundsgaard (18), возникло естественное желание использовать для этих целей моноиод — или бром-уксусную кислоту. Очевидно, что с применением этой кислоты мы исключаем возможность влияния п. sympathici на углеводный обмен. Использование такого фона представляло определенный интерес для

¹ Первые фактические данные, показывающие, что п. sympathicus действует преимущественно на мионевральную связь, были получены еще А. Г. Гинединским, однако дальнейшие исследования склонили Л. А. Орбели к мысли, что влиянием на мионевральную связь дело не ограничивается, и в сферу действия п. sympathici вовлекается весь мышечный химизм.

изучения механизма симпатического эффекта, особенно если мы примем во внимание, что результаты этих опытов могли быть сопоставлены с опытами, применявшими другую „химическую экстирпацию“ в мышце — задушение [опыты Гинецинского (19)], а также мои собственные опыты с KCN (17).

Мне представляется, что для решения вопроса о механизме действия п. sympathici на мышцу подобные „химические экстирпации“ должны сыграть существенную роль. Как бы важны ни были опыты с прямым изучением мышечного химизма, мы никак не можем в этих опытах вычленить в чистом виде поперечнополосатые волокна и должны всегда считаться с тем, что, раздражая симпатический ствол, мы помимо изменений в собственно скелетной мышце получаем определенные, не вызывающие никакого сомнения изменения в гладких мышечных клетках сосудов. Если принять во внимание, что общий характер химической динамики в гладкой мышце тот же самый, что и в скелетной, и если считаться с тем, что с одной стороны общее количество мышечных капилляров и артериол огромно, а с другой, что наблюдающиеся при раздражении п. sympathici изменения в химизме скелетной мышцы очень невелики, трудно доказать, что эти изменения имеют место действительно в самих поперечнополосатых волокнах. Только сопоставления прямых наблюдений за химической динамикой с данными физиологических опытов и в частности опытов с „химическими экстирпациями“ могут помочь решить этот трудный и сложный вопрос о природе симпатического влияния.

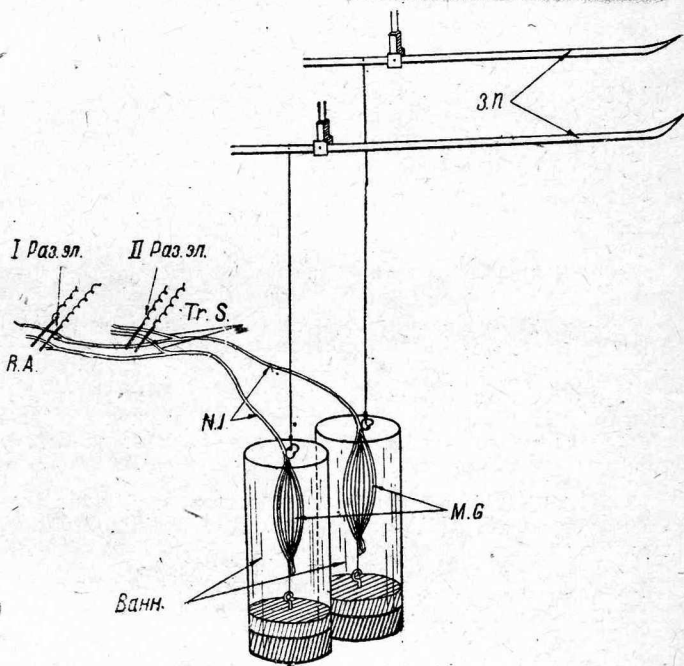


Рис. 1. Схема установки для опытов с растворами. З. п. — записывающие перышки; Раз. эл. I и II — первая и вторая пары раздражающих электродов; R.A. — передние корешки; Tr.S. — симпатические стволы; N.I. — седалищные нервы; M.G. — икроножные мышцы; Ванн. — ванночки.

Опыты с симпатическими эффектами

1. Методика.

Для опытов с симпатическими эффектами служили обычные симпатико-корешковые нервно-мышечные препараты по Орбели — Гинецинскому. Методика электрического раздражения симпатических стволов и двигательных корешков ничем существенным не отличалась от методики, применявшейся мною в моих прежних опытах (20). Отмечу лишь, что когда опыт ставился на двух препаратах, передние корешки той и другой стороны раздражались с одних электродов, симпатические же стволы иногда раздражались с одной пары электродов (как это намечено на схеме рис. 1), иногда

же с двух пар отдельных самостоятельных электродов, которые по очереди соединялись с одной и той же индукционной катушкой при посредстве коммутатора. Отравление мышц производилось следующим образом. Сначала приготавливались препараты и устанавливались во влажной камере, где мышцы подвешивались в маленьких ванночках (рис. 1). В одну из ванночек наливался рингеровский раствор, содержащий

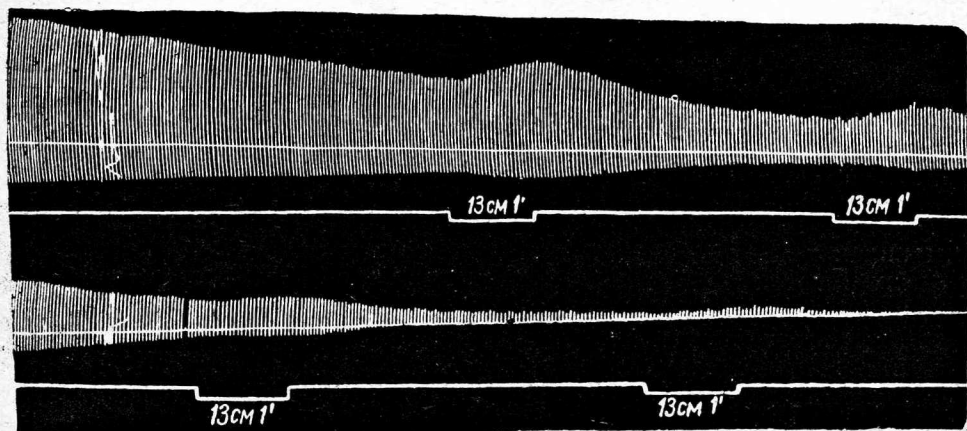


Рис. 2. Из опыта 31/V 1931 г. Вверху запись нормальной мышцы, внизу — отравленной CH_3JCOOH . Линия отметчика указывает, когда раздражается симпатический нерв на отравленной мышце и когда — на контрольной. Читать слева направо.

0,05% CH_3JCOOH , в другую же обыкновенный рингеровский раствор. В растворах обе мышцы выдерживались 20 мин., затем растворы сливались, и начиналось утомление препаратов.

Я остановился на таком способе отравления мышц потому, что приготовление препарата занимает довольно много времени, а следо-

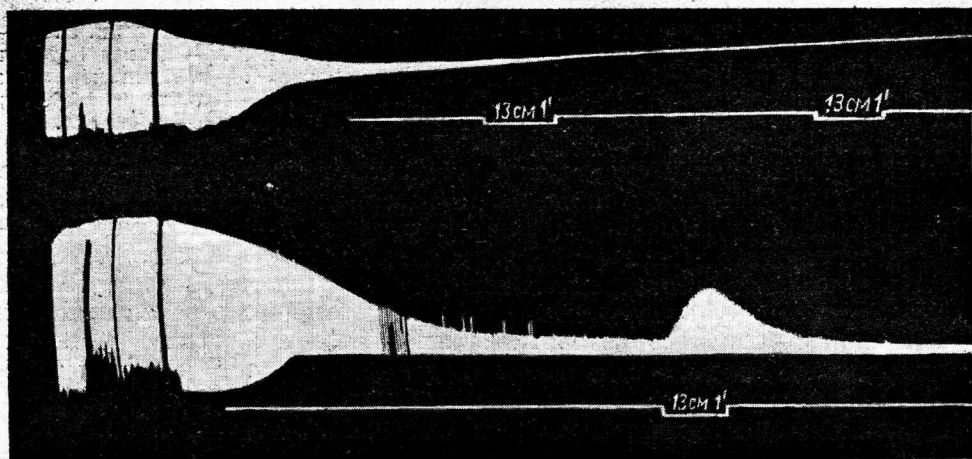


Рис. 3. Из опыта 28/VI 1931 г. Внизу запись нормальной мышцы, вверху — отравленной CH_3JCOOH . Линия отметчика указывает, когда раздражается симпатический нерв на отравленной CH_3JCOOH мышце и когда — на контрольной. Читать слева направо.

вательно при отравлении мышц путем впрыскивания яда в кровь или под кожу к моменту постановки опыта может развиваться полная невозбудимость [E. Fischer (21)].

2. Результаты опытов

Поставленные опыты с ясностью обнаружили, что на отравленных мышцах симпатические эффекты или полностью отсутствовали, или сохранялись в сильно ослабленном виде. На контрольных же препаратах симпатические эффекты имели свой обычный вид. Кривые рис. 2 и 3 иллюстрируют наблюдающуюся при отравлении картину. Более быстрое развитие утомления по сравнению с контролем и более низкий уровень сокращений, на фоне которого производилось раздражение п. sympathici опытной стороны, сами по себе отнюдь не являются основанием к уменьшению симпатических эффектов. При

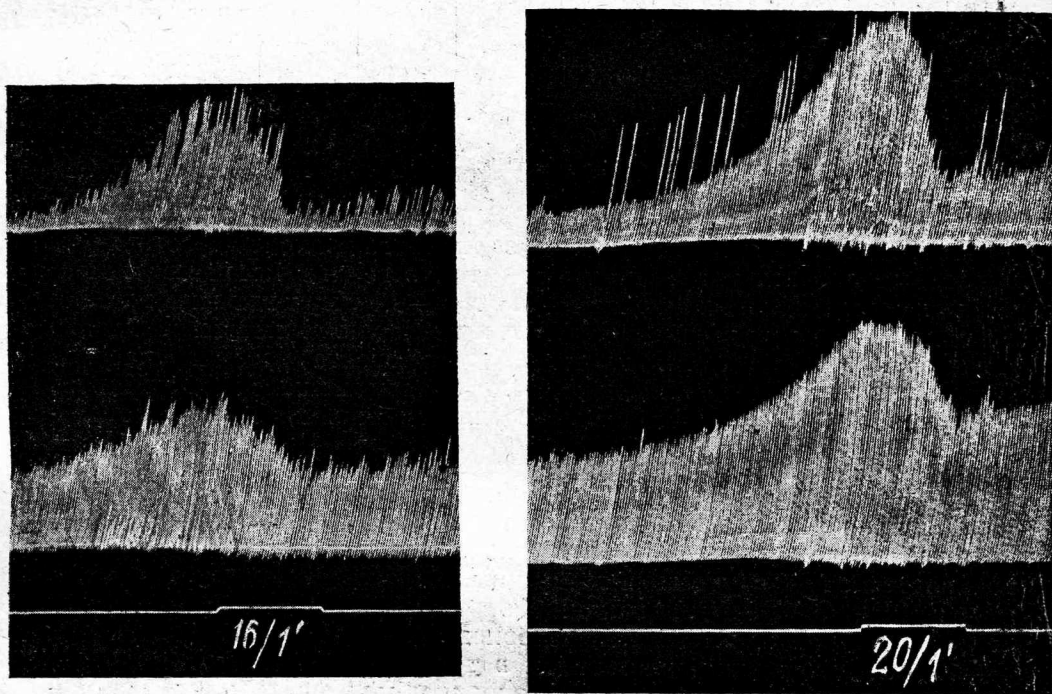


Рис. 4. Из опыта 11/XII 1928 г. Правая мышца (верхняя запись) в рингеровском растворе с KCN, левая мышца (нижняя запись) в нормальном рингеровском растворе. Все время через ванночки пропускается O_2 . Между отрезками кривой — промежуток в 10 мин. Читать справа налево.

отравлении мышцы KCN сплошь и рядом наблюдается такое же отставание в сокращениях опытной мышцы от контрольной, как и на приводимых кривых, и тем не менее симпатические эффекты на задушенных мышцах бывают не только не хуже, но даже обычно значительно лучше выражены, чем на мышцах нормальных (рис. 4).

Из приведенной кривой мы видим, что, начинаясь с разных уровней, эффекты достигают практически одного и того же предела как на нормальной, так и на задушенной мышце, благодаря чему и абсолютная и, особенно, процентная величина эффекта больше на отравленной мышце.

Из поставленных с иодусусной кислотой двенадцати опытов только в половине их наблюдались эффекты, да и то в сильно ослабленном виде. На семи же контрольных препаратах во всех случаях имелись хорошо выраженные эффекты (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

Опытные отравленные препараты				Контрольные нормальные препараты				Примечание
Общее количество препаратов	Симпатические эффекты			Общее количество препаратов	Симпатические эффекты			
	хорошо выражены	слабо выражены	отсутствуют		хорошо выражены	слабо выражены	отсутствуют	
12	—	6 ¹	6	7	7	—	—	¹ В одном из 6 положительных случаев эффект был так слаб, что замечен был только при непосредственном наблюдении, но не отразился в записи. Этот случай представлен на рис. 3

¹ В одном из 6 положительных случаев эффект был так слаб, что замечен был только при непосредственном наблюдении, но не отразился в записи. Этот случай представлен на рис. 3

Полученные результаты уже без всякого дальнейшего анализа позволяют сделать тот вывод, что отравление мышцы моноидуксусной кислотой создает в ней ухудшенные условия для обнаружения симпатического влияния. Однако можно было думать, что действие этого агента на симпатические эффекты еще более радикально, что обнаружившаяся сохранность эффектов в части опытов есть результат неполноты самого отравления.

Опыты с кальцием и калием

Для проверки этого предположения я воспользовался кальцием, который действует вполне аналогично *p. sympathicus*, вызывая временное восстановление утомленной мышцы [Некрасов (17, 22), Kikuo Toda (23), G. Taubmann и Kogoro Nikiji (24) и др.]. Если симпатический эффект в наших условиях сохранялся только благодаря неполноте отравления, понимаемой в том смысле, что внутри мышцы сохранялись нормальные волокна; то нужно было ожидать, что использование вместо *p. sympathicus* подобно ему действующего кальция приведет к совершенно отрицательным результатам. Я имею в виду, конечно, наружное применение раствора кальция в виде поливания им мышцы или в виде погружения мышцы в раствор. При таком способе нанесения кальция на мышцу само собой понятно, что в первую очередь подвергнется воздействию периферический слой мышечных волокон, в которых при выбранном мною способе отравления мы имеем все основания ожидать достаточно полного действия яда, и, следовательно, достаточно полного подавления распада углеводов.

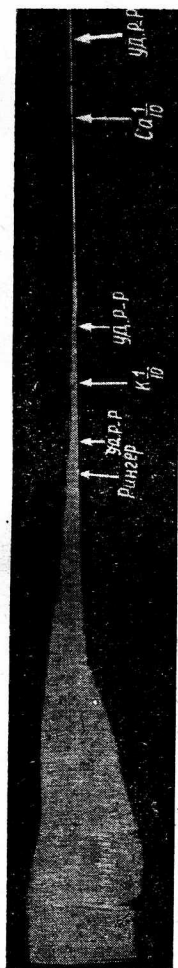
Представляло интерес наряду с кальцием испробовать также действие калия, который тоже вызывает своеобразное временное восстановление утомленной мышцы [Некрасов (17, 22)].

Опыты с CaCl_2 и KCl отличались от только что описанных, во-первых, тем, что они были поставлены на простом нервно-мышечном препарате и, во-вторых, тем, что в стадии развитого утомления вместо раздражения симпатического ствола применялись растворы солей, которые или наливались через систему резиновых и стеклянных трубочек в ванночки, где находились мышцы, или наносились на мышцу каплями из пипетки.

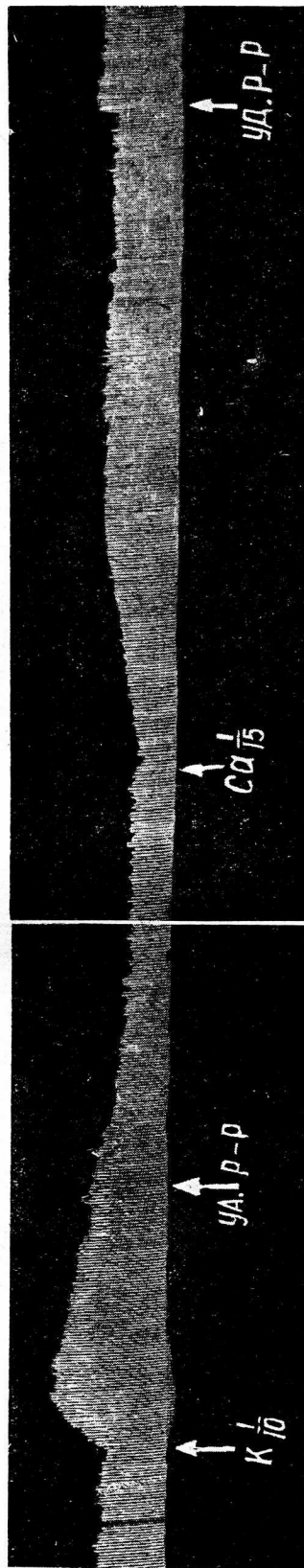
С первых же опытов четко обнаружилось полное исчезновение как кальциевых, так и калиевых эффектов. На рис. 5 приведена типичская кривая, наблюдающаяся в этих условиях.

В части опытов, однако, где применялось наливание растворов в ванночки, наблюдалось скачкообразное повышение сокращений, сменявшееся таким же скачкообразным понижением в момент сливания растворов. На приведенном рис. 5 мы как раз имеем такой случай скачкообразного, здесь, правда, едва заметного, повышения сокращений при наливании в ванночку калия (табл. 2, опыты 1-й серии). Но что это явление ничего общего не имеет с обычным физиологическим действием солей на нормальную утомленную мышцу, это явствует из тех опытов, где мышцы только поливались небольшим количеством растворов. Из шести опытов этот „эффект“ на отравленных мышцах не наблюдался уже ни в одном случае (таблица 2, опыты 2-й серии). Для иллюстрации привожу кривую одного такого опыта (рис. 6).

Как видно из сопоставления данных 1 и 2 серий, при по-



а

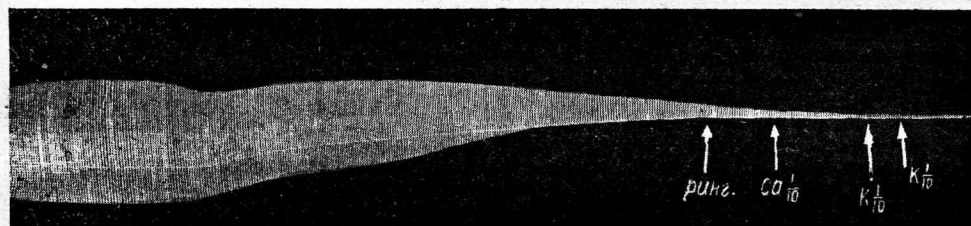


б

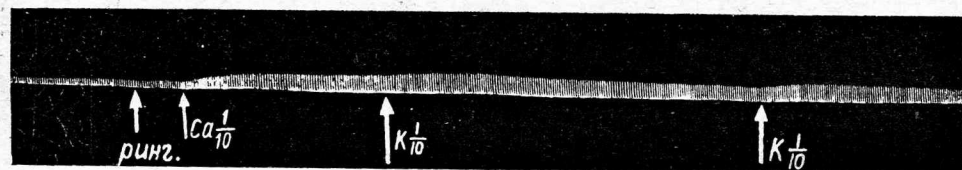
Рис. 5. Из опыта 15/IX 1932 г. Кривая а — запись отравленной мышцы; кривая б — запись нормальной мышцы. Стрелками отмечены моменты наливания и удаления растворов. $\text{Ca } \frac{1}{10}$ и $\text{K } \frac{1}{10}$ — изотонические растворы кальция и калия, разбавленные „рингером“ в 10 раз. Читать слева направо.

ТАБЛИЦА 2

Название опытных серий	Количество опытов	Повышение сокращений при действии растворов						Примечание
		на опытной мышце			на контрольной мышце			
		постепенное	скачком	отсутствует	постепенное	скачком	отсутствует	
1-я серия								В 2 опытах с кальцием и в 2 с калием контроль отсутствовал
Опыты с наливанием растворов в ванночки								
а) с кальцием	7	—	3	4	5	—	—	
б) с калием	8	—	6	2	6	—	—	
2-я серия								
Опыты с поливанием мышц растворами								
а) с кальцием	3	—	—	3	3	—	—	
б) с калием	3	—	—	3	2	—	1	
Всего	21	—	—	—	—	—	—	



а



б

Рис. 6. Из опыта 22/IX 1932 г. Кривая *а* — запись отравленной CH_3JCOOH мышцы, кривая *б* — нормальной. Стрелки отмечают моменты поливания мышц растворами из пипетки. Читать слева направо.

гружении отравленных мышц в растворы солей скачкообразное повышение сокращений наблюдается очень часто, в то время как на нормальных мышцах в данных опытах оно совершенно отсутствует. Не пытаясь дать этому явлению сколько-нибудь надежное объяснение и не останавливаясь на нем подробно, ибо это не имеет прямого отношения к нашей теме, отмечу лишь, что оно не связано именно с данными солями. Применение простого „рингера“ и даже дистиллированной воды дает иногда такой же „эффект“. Быть может эти подскоки в сокращениях аналогичны тем изменениям в высотах сокращений, которые были отмечены Черновым (25), Келером (26), Туром (27) и др. при увеличении нагрузки на утомленных мышцах, так как наливание раствора или воды в ванночку, окружающую мышцу, равнозначно скидыванию с короткого плеча записывающего

перышка веса самой мышцы, т.е. аналогично некоторому увеличению поднимаемого мышцей груза.¹ Это предположение согласуется и с тем обстоятельством, что оно регулярнее наблюдается именно на отравленных иодуксусной кислотой мышцах (иногда оно наблюдается и на нормальных мышцах), так как эффект от догрузки можно поставить в связь с растягиванием впавшей в более или менее выраженную контрактуру утомленной мышцы. Отравленные же моноиодуксусной кислотой мышцы обнаруживают, как известно, особенно сильную контрактуру.

Возвращаясь к основной занимающей нас теме, мы можем теперь сказать, что не вызывает никакого сомнения тот своеобразный факт, что предварительное отравление мышцы CH_3JCOOH полностью подавляет кальциевые и калиевые эффекты.² В свете этих данных данные с *sympathicus* получают еще большую достоверность, и полное подавление симпатических эффектов при отравлении моноиодуксусной кислотой делается теперь в высокой степени вероятным.

Возникает однако естественный вопрос: как объяснить такой своеобразный факт, в чем видеть причину отсутствия при этих условиях симпатического эффекта, а также эффектов кальция и калия?

Логически допустимы два основных объяснения: или нужно признать, что п. *sympathicus* нормально осуществляет свое действие через первичное вмешательство в химический обмен мышцы и в частности в углеводный обмен, и уже через него улучшает внешнюю работу мышцы, или необходимо допустить, что симпатических эффектов нет в данном случае в силу отсутствия какой-то физико-химической дискоординации в мышце, которую п. *sympathicus* (и соли) корригирует. На основе всего своего экспериментального опыта и исходя из общетеоретических соображений я склонен отдать предпочтение второму предположению, которое можно детализировать таким образом, что при отравлении мышцы CH_3JCOOH к моменту прекращения работы не развивается ухудшенных условий передачи возбуждения с нерва на мышцу, в то время как сама способность восстановления утомленной мышцы п. *sympathicus* заключается по этой концепции в улучшении физико-химического состояния структурных элементов, участвующих в передаче возбуждения, в улучшении „сонастройки“ нерва и мышцы. Раз нет нарушения этой „сонастройки“, то п. *sympathicus* и солям нечего корригировать, и их вмешательство остается практически бездейственным, как и в случае неутомленной мышцы. Это предположение подтверждается тем, что при отравлении моноид- или бромуксусной кислотой раздражение вызывает полное истощение запасов фосфагенов, т.е. имеющихся в мышце энергетических ресурсов, в противоположность тому, что наблюдается на нормальной мышце, где никогда не удает-

¹ По закону Архимеда, мышца должна в воде терять столько в своем весе, сколько весит вытесненная вода, т.е. практически весь свой вес.

² В вышедшей не так давно работе Gellhorn (28) однако утверждается, что и отравление мышцы монобромуксусной кислотой не препятствует действию кальция, выражающемуся в замедлении утомления. Такое разногласие наших данных, возможно, объясняется совершенно разными методическими условиями наших работ. Так как Gellhorn все внимание уделяет действию кальция на мышечную проницаемость и ставит опыты с раздражением мышцы, периодически погружаемой в испытываемые растворы, то возможно, что в этих условиях кальций оказывает улучшающее действие на мышцу, препятствуя проникновению яда внутрь волокон и в большей мере сохраняя в мышце вещества, обеспечивающие ее работу.

ся получить полного истощения энергетических запасов и где отказ от работы является результатом отравления мышцы продуктами рабочего распада.

Однако весь изложенный материал не может дать никакого ответа по существу поставленного вопроса, и высказанные предположения необходимо подвергнуть дальнейшей экспериментальной проверке.

Выводы

1. Симпатический эффект на отравленной моноиодуксусной кислотой мышце, приведенной в состояние утомления, или отсутствует совсем или очень слабо выражен.

2. Избыток кальция в рингеровском растворе в этих же условиях не дает никакого эффекта как при поливании мышцы, так и при погружении ее в раствор.

3. Совершенно бездейственным оказывается в этих же условиях и избыток в „рингере“ солей калия.

4. Из сопоставления второго результата с первым и исходя из признания, что симпатический нерв и кальций действуют на утомленную мышцу вполне аналогично, можно сделать вывод, что наличие симпатического эффекта в части случаев объясняется неполным отравлением мышцы с сохранением внутри ее нормальных волокон.

Поступило в редакцию

17 марта 1936 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орбели Л. А. Известия Ин-та им. Лесгафта, 1923, 6; Сборник к 75-летию И. П. Павлова, 1924; Успехи Эксперим. биологии, 1926, 5, в. 3—4; Физиол. журн. СССР, 1932, 15, в. 1—2.—2. Он же. Физиол. журн. СССР, 1932, 15, 12.—3. Степанов Г. И. Известия Ин-та Лесгафта, 1923, 6.—4. Крестовников А. Н. Там же, 1927, 8, в. 1.—5. Крепс Е. М. и Стрельцов В. В. Журн. exper. биол. и мед. 10, № 27. 6. Крепс, Борсук, Стрельцов и Михельсон Н. И. Цитир. по Орбели, Физиол. ж. СССР, 1932, 15, в. 1—2.—7. Орбели Л. А. и Гонки А. В. Цит. по Орбели, Физиол. Журн. СССР, 1932, 15, в. 1—2.—8. Ющенко А. А. Арх. биол. наук, 1930, 30, 283.—9. Тетяева М. Б. Труды III Всесоюз. съезда физиол., 1928, стр. 242.—10. Лебединский А. В. Рус. физиол. журн., 1926, 9, № 2.—11. Лебединский А. В. и Михельсон Н. И. Труды V Съезда физиологов, 1934, стр. 26.—12. Орбели. физиол. ж. СССР, 1932, 15, стр. 8.—13. Ascher. L.,—Klin. Wschr., 1931 № 1, S. 865—869; Schweiz. med. Wschr., № 6, S. 852—853.—14. Lapicque L. et M. Compt. rend. de la Soc. biolog. 1930, 103, № 6.—15. Bouman H. D. Arch. néerl. physiol., 1931, 16, 350.—16. Corkill a. Tiegs. Journ. of Physiol. 1933, 78, 161.—17. Некрасов П. А. Труды III Съезда физиолог. 1928.—18. Lundsgaard E. Bioch. Z. 1930, 217, 162.—19. Гинецинский А. Г. Русск. физиол. ж., 1926, 9, № 1, 93.—20. Некрасов П. А. Гигиена труда № 11, 1927, Физиол. жур. СССР, 15, в. 4 и 5, 1932.—21. Fischer E. Pfl. Arch., 226, S. 500, 1931.—22. Некрасов П. А. Арх. биол. наук, 33, в. 5—6, 1933.—23. Kikuo Toda. Pfl. Arch., 224, S. 403. 1930.—24. Taubmann G. u. Cogoro-Hikiji, Naunyn u. Schmied. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 161, 621, 1931.—25. Чернов. Записки Акад. наук, стр. 14, 1888.—26. Келер Н. Там же, 1890.—27. Тир Ф. Е. Там же, 1891.—28. Gellhorn E. Amer. journ. of physiol., 100, 452. 1932.

ZUR ANALYSE DER WIRKUNG DES N. SYMPATHICUS UND VON KALIUM-UND CALCIUMSALZEN AUF SKELETTMUSKEL

1. Mitteilung. Die Wirkung des n. sympathicus und von Kalium- und Calciumsalzen auf den mit Monojodessigsäure vergifteten Muskel

Von P. A. Nekrassow.

Aus dem physiologischen Laboratorium des Leningrader Instituts für Ökonomie, Organisation und Arbeitsschutz

In einer früheren Arbeit hatte der Verfasser die sympathischen Effekte an einem ermüdeten Muskel bei vollständiger Unterdrückung der Oxyda-

tionsprozesse untersucht und hatte versucht, an diese Untersuchung so heranzugehen, dass er den Kohlehydratabbau in dem Muskel verhinderte. (Die Versuche wurden an Muskeln vorgenommen, die mit einer sauren Lösung gespült waren.) Der Umstand, dass bei Ansäuerung der Spülflüssigkeit des Muskels der Kohlehydratabbau nicht vollständig unterdrückt wird, veranlasste den Verfasser, die von Lundsgard entdeckte Methode zu benutzen, welche in einer Vergiftung des Muskels mit Monojodoessigsäure besteht. In den Versuchen wurde die Vergiftung so vorgenommen, dass die Muskeln in eine 0,05%-ige Lösung von Monojodoessigsäure gelegt wurden. Zu den Versuchen wurde ein Nerven-Muskel-Präparat vom Frosch verwandt.

In einer anderen Versuchsserie wurde die Wirkung eines Überschusses von Calcium auf den vergifteten, ermüdeten Muskel untersucht, das heisst eines Stoffes, der analog dem Sympathicus wirkt. Ferner wurde auch ein Kaliumüberschuss genommen. In diesem Falle wurde ein gewöhnliche Nerven-Muskel-Präparat verwandt.

Die Versuche führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Ein sympathischer Effekt ist an einem mit Monojodoessigsäure vergifteten Muskel, welcher sich im Zustand der Ermüdung befindet, entweder garnicht vorhanden oder nur sehr schwach ausgeprägt.

2. Calcium und Kalium geben in der Konzentration von $\frac{1}{10}$ isotoni-scher Lösung (ein Teil isotonische Kalium- oder Calciumchloridlösung und neun Teile Ringerlösung) gar keinen Effekt, und zwar weder wenn man damit den Muskel besprengt noch wenn man ihn in die Lösung hineinlegt, das heisst, wenn man die Lösungen in die kleine Wanne giesst, in welcher sich der Muskel befindet.

Eine Gegenüberstellung des zweiten Resultates mit dem ersten zeigt, dass sich das Vorhandensein eines Sympathicuseffektes in einem Teil der Fälle am ehesten durch eine unvollständige Vergiftung des Muskels erklären lässt, wobei in seinem Innern noch normale Fasern erhalten bleiben. Denn trotz voller Übereinstimmung in der Wirkung auf den normalen, ermüdeten Muskel unterscheidet sich der Sympathicus dadurch von Calcium, dass er in der ganzen Tiefe des Muskels wirken kann, während Calcium, das an sich ein stärkeres und gleichmässiger angreifendes Mittel ist, seinen Einfluss im wesentlichen nur auf peripheren Fasern geltend macht. Dasselbe gilt für den Wirkungsbereich des Kaliums.

Den Grund für das Fehlen von Sympathicus- und Salzeffekten an dem mit Monojodoessigsäure vergifteten Muskel sieht der Verfasser entsprechend allen Literaturangaben und eigenen Beobachtungen doch nicht in einer spezifischen Beziehung dieser Agenten zu dem Kohlehydratumsatz oder dem chemischen Stoffwechsel überhaupt, sondern sehr wahrscheinlich darin, dass die Übertragung des Reizes vom Nerven auf den Muskel bei der Entwicklung der Ermüdung unter diesen Umständen sehr erschwert ist, oder um es mit den Worten von Lapique auszudrücken, weil die Entwicklung eines Heterochronismus zwischen dem Nerv und dem Muskel fehlt. Es ist jedoch erforderlich, diese Annahme durch genauere Analyse und weiteres Material zu stützen.

ВЛИЯНИЕ УКВ НА ФУНКЦИЮ СЕРДЦА ЛЯГУШКИ

Д. Я. Глезер.

(Ленинград)

Прошло не более 8—9 лет с того времени, как, благодаря успехам производства электронных ламп, радиотехника дала в руки биологам и врачам генераторы ультракоротких колебаний такой мощности, что в их конденсаторном поле стало возможным обнаружить влияние на биологические объекты. С тех пор в иностранной печати обнародовано свыше 300 работ и сообщений, посвященных биологическому действию УКВ и их терапевтическому применению.

Большинство авторов, повидимому, является лицами, которые получают от техников готовое электромагнитное поле и физическим процессам, которые имеют место при облучении, не уделяют достаточного внимания.

Вследствие этого констатируемые ими факты едва ли во всех случаях должны и могут иметь практическое значение, пока они не будут и физически и биологически достаточно оценены и обоснованы.

К настоящему времени и у нас в СССР отмечается интерес к работам с УКВ и попытки перейти к широкому использованию их „специфического“ действия с лечебной целью.

Предлагаемая работа „Влияние УКВ на функцию сердца лягушки“ была выполнена в 1932 г. по предложению академика Л. А. Орбели. Полученные тогда данные сейчас пополняются некоторыми новыми, и кроме того они получают несколько иное освещение в связи с другими, выполненными после этого работами. На примере данной работы освещаются некоторые существующие, но непроверенные представления об УКВ.

Сердце лягушки является благодарным объектом для изучения УКВ.

Оно, во-первых, является жизненно важным органом, и изучение влияния на него нового реагента представляет самостоятельный интерес. Во-вторых, изучая влияние УКВ на возникновение и проведение возбуждения по сердечной мышце, можно получить представление об их воздействии на наиболее интимные процессы в живых тканях. Наконец, так как сердечная деятельность регулируется рефлекторным и гуморальным путем, то по ходу изменений сердечной деятельности можно судить об изменениях, имеющих место в других органах (центральной нервной системе, эндокринной системе и т. д.).

С целью выяснения интересующих нас вопросов были поставлены три серии опытов: 1) на изолированном сердце лягушки, 2) на лягушке с разрушенной центральной нервной системой и 3) на лягушке с неповрежденной ц.н.с.

Все эти опыты сопровождались измерением температуры сердца и тела лягушки при помощи дифференциальной термопары. Шарик термопары — константан-медь — во избежание поляризации оплавлялся стеклом или покрывался изолирующим лаком. Холодный спай

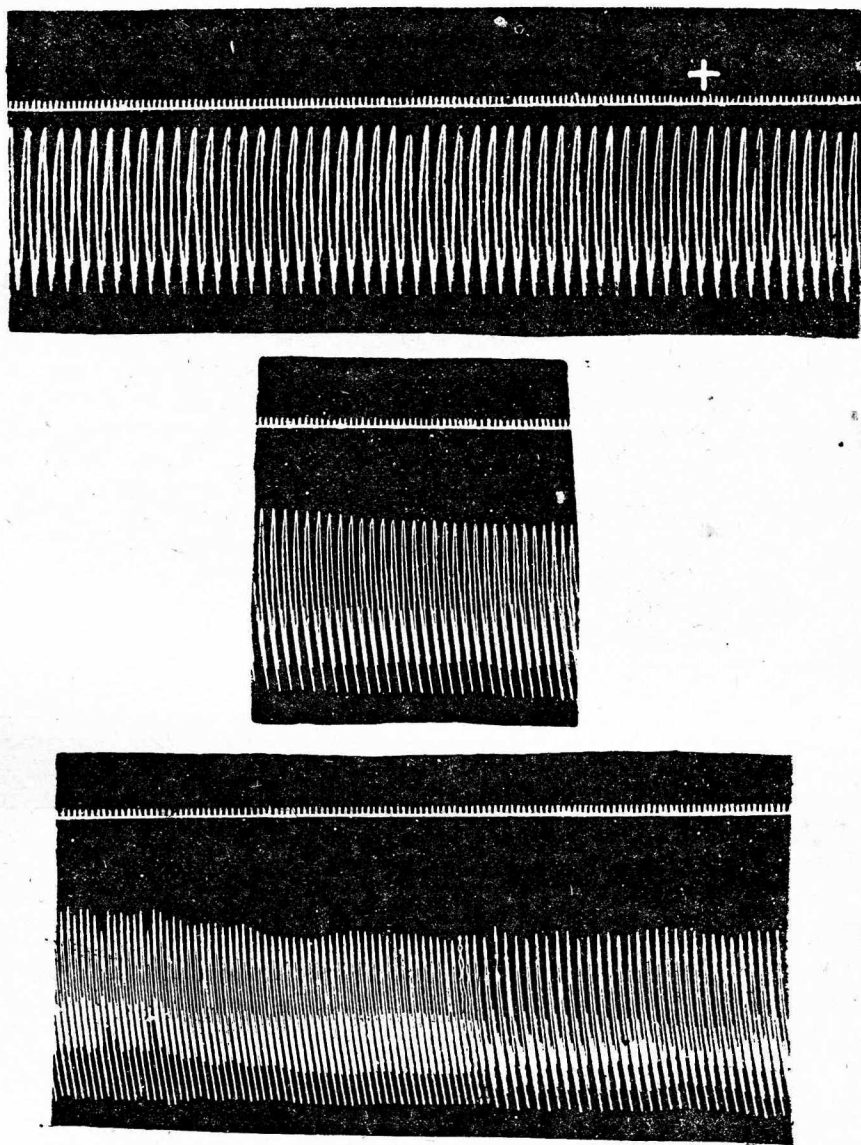


Рис. 1. Опыт № 65. Кимограмма изолированного сердца лягушки. + — генератор включен. Температура сердца 18° . После включения — постепенное ускорение сердечных сокращений — генератор выключен. Температура сердца $21,5^{\circ}$. Учащение на 130% . После выключения начинается замедление по мере охлаждения сердца.

погружался в керосин. Измерения делались при помощи гальванометра (чувствительность 10^{-8}). Так как во время действия генератора УКВ в проводах термопары индуктируются токи, то показания гальванометра не соответствуют действительности. Вследствие этого

приходится довольствоваться измерением температуры немедленно после выключения генератора, что является источником ошибки измерения, особенно в отношении истинной температуры сердца: вследствие своих малых размеров оно успевает потерять часть своего тепла путем теплоизлучения во время приспособливания термодпары. Но так как опыты с измерением температуры всегда производились по возможности в одинаковых условиях, то недостатки этого способа (другого способа измерения t° при действии генератора не имеется) существенного значения для результатов не имеют.

А. Опыты с изолированным сердцем.

Сердце вырезалось целиком вместе с синусом. Оно ниткой укреплялось за аорты неподвижно, верхушка соединялась серфином с рычажком Энгельмана, который производил запись на движущемся

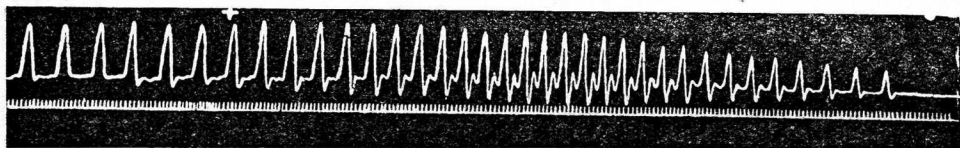
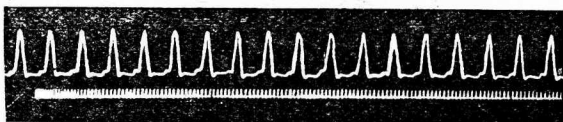


Рис. 1а. Кимограмма изолированного сердца в сильном поле. Температура 24° . + — включен генератор. Кратковременное учащение ритма с небольшим увеличением амплитуды. За этим следует замедление и остановка. Температура за 30 сек. поднялась до 30° .

барабане кимографа. Сердце помещалось в середине между двумя пластинами конденсатора.

а) Слабое конденсаторское поле.

Расстояние между пластинами и их размеры значительно превосходят размеры сердца. Градиент поля мал. Обнаружить заметного повышения температуры сердца термодпарой не удастся. При таких условиях сердце не меняет своего ритма и ведет себя совершенно так же, как необлучаемое.

б) Конденсаторное поле средней напряженности.

Размеры пластин и расстояние между ними такое же, как в предыдущем случае. Температура сердца после включения генератора начинает повышаться. Параллельно с повышением температуры идет учащение сердечных сокращений. После выключения генератора отмечается возвращение к прежнему ритму (рис. 1).

в) Сильное конденсаторное переменное поле.

Остальные условия, как в предыдущих опытах. После включения генератора небольшое кратковременное учащение (с увеличением амплитуды), вслед за которыми наступает замедление с быстрой окончательной остановкой сердца (рис. 1а и табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

Учащение сокращений изолированного сердца в связи с увеличением начальной температуры

№№ опытов	Начальная температура	При повышении температуры сердца на	Наблюдается учащение (в % к исходному ритму) на	Примечание
65	18	3,5°	130	Изолированное сердце Поле средней мощности Разрушен. ц. н. с. и перевязка сосудов сердца —
69	17	3°	110	
78	18	4°	80	
79	18	3,5°	90	

Б. Опыты с лягушкой, лишенной центральной нервной системы.

а) Слабое поле, не дающее повышения температуры при измерении ее термпарой в желудочно-кишечном тракте лягушки, а также у основания сердца, не дает изменений характера сердечных сокращений.

б) В поле средней напряженности на кимограммах, полученных от лягушек, лишенных центральной нервной системы, мы можем отметить следующие стадии изменений со стороны сердечной деятельности: 1) учащение (табл. 2), 2) нарушение нормального соотношения в деятельности различных отделов сердечной мышцы и 3) переход к новому ритму. Отмеченные явления обнаруживаются, как правило, в нашем материале у препаратов, лишенных центральной нервной системы, но сохранивших ток крови через сердце. Явления заключаются в постепенном уменьшении величины сокращений желудочков при относительно меньшем поражении или даже увеличении систолы предсердий. Таким образом две волны кимограммы, одна из которых соответствует систоле предсердий, другая — желудочков, почти что выравниваются между собой по своим величинам (рис. 2). В случае наличия с самого начала заметно вы-

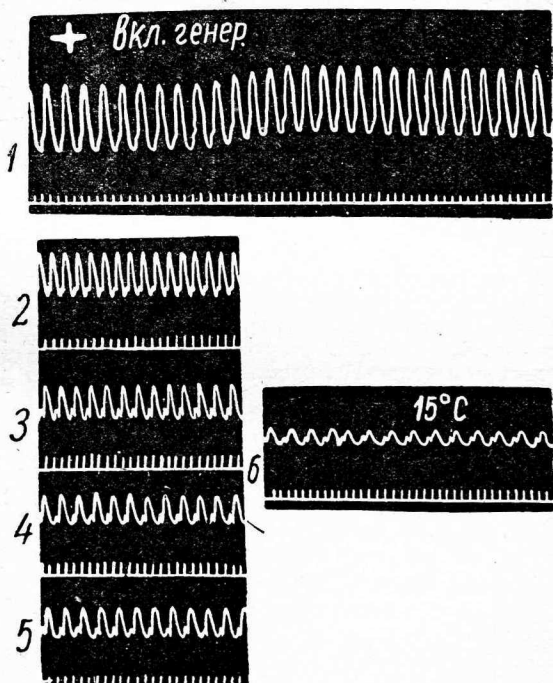


Рис. 2. Кимограмма сердца лягушки с разрушенной центральной нервной системой и сохраненным кровотоком. Начальная температура 12°. После небольшого учащения отмечается усиление сокращений предсердий.

раженных отдельных сокращений разных отделов сердца, эта разность не только не сглаживается, как это имеет место на кимограммах с неразрушенной ц. н. с., но и увеличивается. На сокращающемся сердце *ad oculos* можно видеть резко выраженные сокращения предсердий (рис. 3).

Часть опытов этой серии производилась также при условии перевязки *en masse* всех сосудов, приносящих кровь к сердцу. Сердце в таком случае ведет себя совершенно так же, как в опытах первой серии: значительное учащение сердечных сокращений с резко выраженным повышением тонуса сердечной мышцы и ослаблением амплитуды ее сокращения. Повышение температуры и параллельно с ним идущее учащение ритма наступают заметно скорее в связи с добавочной концентрацией силовых линий вокруг сердца телом лягушки (рис. 4, табл. 2).

В. Третья серия опытов была поставлена на лягушках с неповрежденной центральной нервной системой в двух вариантах: с сохраненным током крови и с остановленным — путем перевязки вен у синуса.

Всего опытов первого варианта в поле средней напряженности было поставлено 16 (№№ 11, 12, 13, 14, 15, 21, 23, 24, 25, 31, 32, 34, 48, 49, 82, 83).

При просмотре наших кимограмм можно убедиться в большом однообразии результатов.

Непосредственно вслед за включением генератора наблюдается учащение сокращений, причем частота увеличивается с продолжением облучения (рис. 5).

Ставя наблюдаемые величины в параллель с ростом температуры, мы можем отметить иногда практически прямолинейную связь между обеими величинами (опыты №№ 49, 48, 15, 34, 21, 40, 34, 11, 14, 13, 31) (рис. 6).

Однако в известный момент начинается перелом кривой (рис. 7), которая идет с этого момента некоторое время параллельно оси абсцисс, после чего, при продолжающемся облучении, начинает опускаться. Этот переломный момент начинается при различных температурах (табл. 4).

С этим моментом перелома связано очень типичное изменение в характере сокращений: появляются выпадения отдельных сокращений, временами — замедления ритма (рис. 8). Одновременно удается отметить очень повышенную возбудимость: дотрагивание стеклянной палочкой до поверхности кожи брюшной стенки ведет к замедлению сердечных сокращений.

Вслед за этой переломной стадией почти во всех наших опытах мы наблюдали наступление перехода к „новому ритму“ сердечной деятельности, который выражается прежде всего в том, что сердечные сокращения становятся значительно более редкими, несмотря на

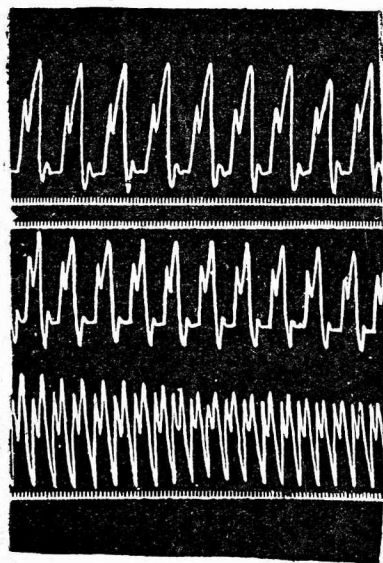


Рис. 3. Кимограмма сердца лягушки с разрушенной ц. н. с. и сохраненным током крови. Верхний ряд до облучения. Начальная температура в желудочно-кишечном канале 19°. Второй и третий ряды — при облучении. В конце облучения температура измерена там же — 35°. Резкое усиление сокращений предсердия с учащением ритма на 100%.

ТАБЛИЦА 2

Учащение сокращений сердца (разрушенная ц. н. с. с сохраненным кровотоком) в связи с повышением температуры (термопары в желудочно-кишечном тракте)

№№ опытов	Учащение (в ‰ к исходному ритму)		Максимальная величина температуры (в градусах Цельсия)
	При повышении температуры на 5°	При повышении температуры на 10°	
16	100	180	23
19	14,3	33	25
27	47,0	85,5	23
54	54,5	—	15
55	58,0	88,5	21
56	89,0	185,5	21
58	50,0	—	19

ТАБЛИЦА 3

Изменение частоты сокращений сердца (при облучении „целой лягушки“) в связи с повышением температуры (термопары в желудочно-кишечном тракте)

№№ опытов	Учащение (в ‰ к исходному ритму)		Максимальная величина температуры (в градусах Цельсия)
	При повышении температуры на 5° С	При повышении температуры на 10° С	
11	67,0	181,5	26
13	87,5	125,0	21
14	87,0	—	20
15	80,0	—	16
21	110,0	123,5	25
24	33,4	80	26
25	55,5	243	26
32	111,0	155	23
34	25	56,5	23
40	28,6	65	23
48	67	119,5	26
49	109,0	236	22

ТАБЛИЦА 4

Наступление перелома в изменении ритма сердечных сокращений при облучении УКВ

№№ опытов	Перелом при температуре	При частоте сердечных сокращений в 30 сек.
11	34	43
13	23	33
14	21	30
15	20	20
21	24	32
24	37	44
25	25	29
32	23	23
31	23	17
34	28	29
40	30	39
48	29	34
49	24,5	37

продолжающийся рост температуры. Вместе с тем часто оказывается измененным и самый характер сердечного сокращения: предсердия перестают сокращаться, сердце „работает“ за счет сокращения одних желудочков.

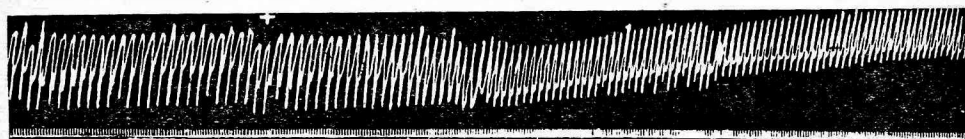
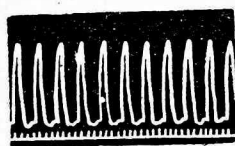
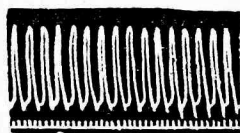


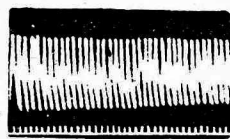
Рис. 4. Кимограмма сердца лягушки с разрушенной центральной нервной системой и остановленным кровотоком. Начальная температура сердца 18° , после облучения 22° . Ускорение на 80% .



$16,5^{\circ}$



23°



$27,7^{\circ}$

Рис. 5. Кимограмма сердца лягушки с неповрежденной центральной нервной системой с сохраненным кровотоком. После включения генератора — ускорение ритма. Температура повысилась в желудочно-кишечном тракте с $16,5$ до $27,7^{\circ}$.

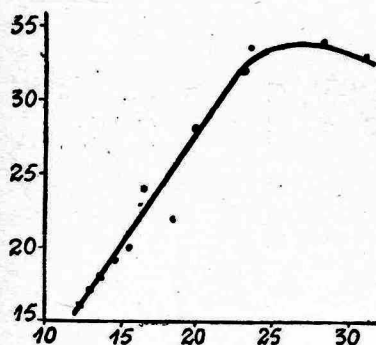


Рис. 6. На оси абсцисс — температура в желудочно-кишечном тракте. На оси ординат — число сердечных сокращений в 30 сек.

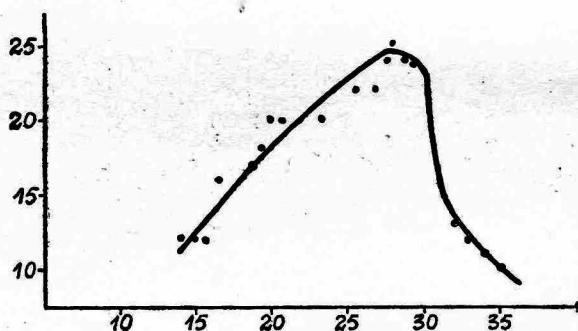


Рис. 7. Перелом кривой при данной температуре (29°) и замедление сердечных сокращений.

ТАБЛИЦА 5

Наступление перехода к измененному ритму сердечных сокращений при облучении УКВ

№№ опытов	Температура при переходе к новому ритму
14	
15	22,3
13	24,5
21	31
32	23
40	30
49	23

Этот переход к новому ритму иногда наступает очень остро, как например в опыте № 15 (рис. 9). Мы наблюдаем его наступление опять-таки при различных величинах температуры.

Во втором варианте этой серии, когда производилась перевязка вен, приносящих кровь к сердцу, картина изменений сердечных сокращений сходна с опытами предыдущего варианта, но имеет

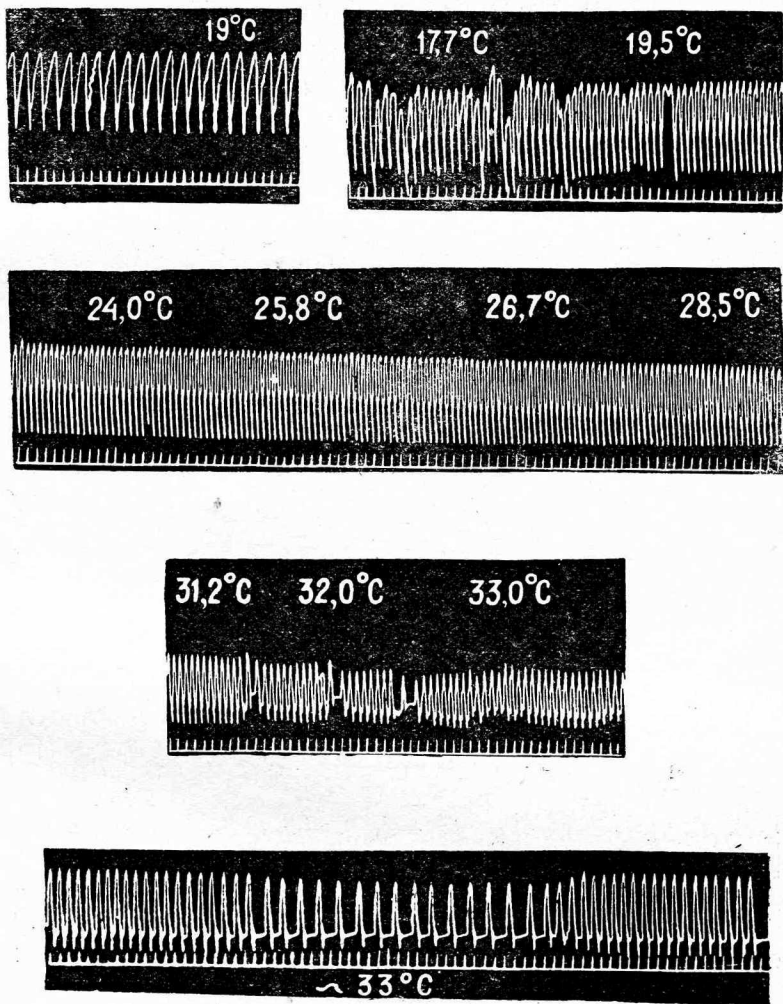


Рис. 8. Кимограмма сердца лягушки с неповрежденной центральной нервной системой и сохраненным кровотоком. Генератор включен при температуре в желудочно-кишечном тракте в 15° . При повышении температуры идет ускорение ритма до температуры в 32° , когда начинается замедление.

постоянно более отчетливо выраженный характер: вслед за резко выраженным учащением ритма наступает замедление, которое переходит в остановку. Это замедление снимается атропином (рис. 10).

Все опыты этой серии производились в поле средней напряженности. В сильном поле УКВ характер воздействия другой: в зависимости от силы и скорости нарастания температуры мы либо вовсе не получаем ускорения ритма, либо получаем небольшое ускорение, либо сразу получаем замедление, но всегда с резким увеличением амплитуды сокращений (рис. 11 и 12).

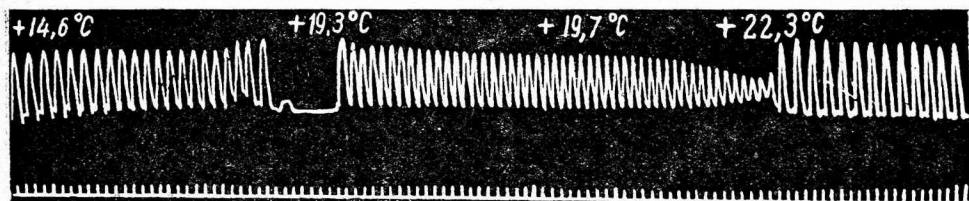
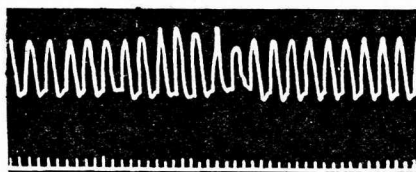


Рис. 9. Кимограмма сердца лягушки с неповрежденной центральной нервной системой и сохраненным кровотоком. После включения генератора температура с $14,6^{\circ}$ в желудочно-кишечном тракте поднялась до $22,3^{\circ}$, когда наступил переход к новому замедленному ритму.

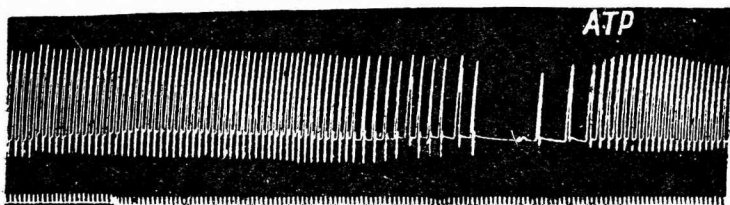
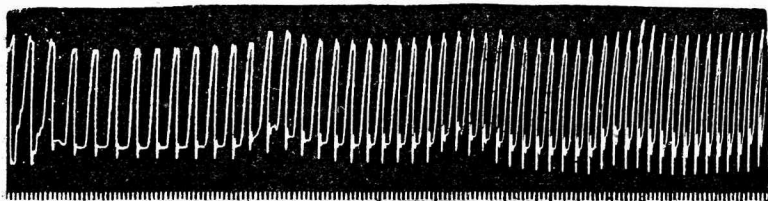
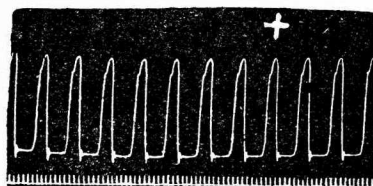


Рис. 10. Кимограмма сердца лягушки с неповрежденной центральной нервной системой и остановленным кровотоком. После включения генератора (+) учащение сердечной деятельности. Через $1\frac{1}{2}$ минуты после включения начинается замедление. На сердце нанесены 2 капли раствора атропина, после чего сразу начинается ускорение (АТР).

Анализ полученных результатов

При анализе полученных результатов мы должны в первую очередь отметить, что пока мощность поля недостаточна, чтобы поднять температуру лягушки или изолированного сердца, никаких изменений сердечной деятельности, специфических для поля УКВ, мы не наблюдаем. При достаточной мощности поля, по мере роста температуры

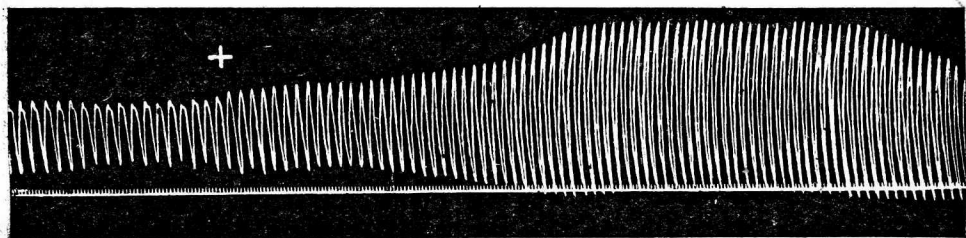


Рис. 11. Кимограмма сердца лягушки с неповрежденной центральной нервной системой. Начальная температура в желудочно-кишечном тракте 21° , в конце опыта $28,5^{\circ}$. После включения генератора (+) ускорение незначительное, но резкое увеличение амплитуды сокращений.

объекта, происходит рост учащений сердечных сокращений изолированного сердца, причем рост этот идет прямолинейно до тех пор, пока не наступают необходимые изменения в автоматизме сердечной мышцы под влиянием температуры.

В случае опытов с сердцем, лишенным иннервации, мы имеем постоянный приток к сердцу крови, температура которой повышается

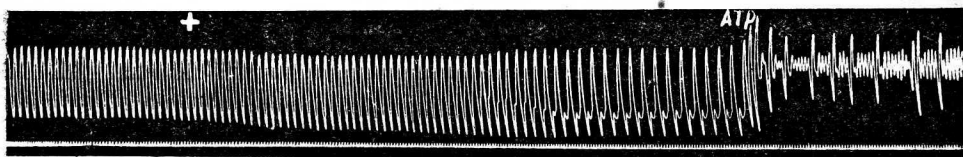


Рис. 12. Кимограмма сердца лягушки с неповрежденной центральной нервной системой. Начальная температура опыта 18° , в конце — 34° . Ускорения сердечных сокращений после включения генератора нет (+). Через 16 сек. начинается замедление при все возрастающем увеличении амплитуды сокращений. После атропина (АТР) ускорение.

в теле лягушки под влиянием поля. Тем не менее ускорение сердечных сокращений несравненно меньше, чем в изолированном сердце, и еще меньше, чем в сердце с сохраненной центральной иннервацией. Отмечаемое одновременно в этих опытах своеобразное изменение в соотношении между сокращениями разных отделов сердечной мышцы заставляет предполагать, что, с одной стороны, температура крови действует менее ускоряюще, чем непосредственное действие УКВ на мышцу, а, с другой стороны, что, возможно, в крови оказываются какие-то вещества, которые вызывают отмеченные на кимограммах изменения.

При облучении целой лягушки изменения сердечной деятельности указывают на вмешательство нервов сердца. Сначала возникают условия для вмешательства ускоряющих нервов сердца. Но в известный момент, когда температура достигает определенной высоты,

являющейся для данного случая критической, перевес берет тормозящий нерв сердца. Это доказывается тем обстоятельством, что в этот момент замедления или остановки сердца можно получить учащение сокращений сердца нанесением на него двух капель 0,05% раствора атропина (рис. 10 и 12).

Известным доказательством правильности толкования ускоряющего действия УКВ вследствие раздражения симпатического нерва сердца является результат наших опытов с перерезкой смешанного ствола *vago-sympathici*, а также нанесением на *gangl. stellatum* раствора никотина (0,2%). В этих случаях центральная нервная система цела,



Рис. 13. Кимограмма сердца лягушки с неповрежденной ц. н. с., у которой перерезан ствол *vago-sympathici*. После включения генератора, учащение сердечных сокращений вплоть до остановки относительно небольшое.

но нарушены симпатические пути, по которым мог бы быть передан ускоряющий импульс (табл. 6 и рис. 13). В этих вариациях эксперимента учащения оказываются относительно небольшими.

ТАБЛИЦА 6

Учащение ритма сердечной деятельности при облучении „целой лягушки“ УКВ после предварительной перевязки смешанного ствола блуждающего и симпатического нервов (А) и нанесения на оба *gg. stellata* 0,2% раствора никотина (В)

№№ опытов	Учащение (в % к исходному ритму)		Максимальная величина температуры (в градусах Цельсия)
	при повышении температуры на 5° С	при повышении температуры на 10° С	
А. 20	12,5	39	28
„ 26	30	50	25
„ 17	90	—	20
„ 18	25	—	20
В. 31	25	34,5	25

С другой стороны, как показывает табл. 7, таламические препараты дают особенно высокие цифры частоты сердечных сокращений при их облучении (рис. 14).

ТАБЛИЦА 7

Учащения ритма сердечных сокращений при облучении „таламических“ препаратов¹

№№ опытов	Учащение (в % к исходному ритму)			Максимальная величина температуры (в градусах Цельсия)
	при повышении температуры на 5° С	при повышении температуры на 10° С	при повышении температуры на 15° С	
30	100	135,8	157	24
29	100	131,0	182,0	22
28	220	144,0	219	23

¹ У таких лягушек удалены обонятельные доли и передний мозг, но сохранены зрительные чертоги (*thalami optici*), считающиеся центрами вегетативной нервной системы.

Лишним доводом в пользу того, что в картине изменения сердечной деятельности мы должны усматривать влияние УКВ на центральную нервную систему, а не на сердце, являются опыты с охлаждением сердца во время действия генератора. Охлаждение достигалось тем, что основание сердца, подтянутого за верхушку, окружалось спирально изогнутой стеклянной трубкой, по которой циркулировала

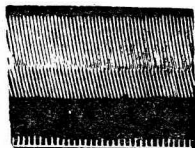
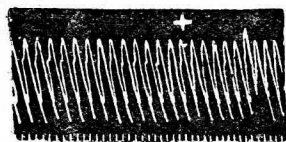


Рис. 14. Кимограмма сердца лягушки, у которой удалены оба полушария мозга до таламической области. Резкое учащение после включения генератора.

охлажденная вода. При этом мы все же наблюдаем эффект изменения ритма сердечной деятельности — ускорения и последующего замедления. В другом аналогичном опыте, но с предварительно разрушенной ц. н. с., мы получаем обычную картину

предсердий и желудочка, но значительное ускорение сердца отсутствует (рис. 15).

Таким образом мы вправе сделать вывод, что центральные образования симпатической нервной системы представляются первым, наиболее уязвимым местом в ц. н. с. уже при сравнительно небольшой мощности поля. Но наряду с действием на центры симпатической нервной системы имеется влияние УКВ на центры парасимпатической нервной системы. Замедления ритма, которые мы видим на кимограм-

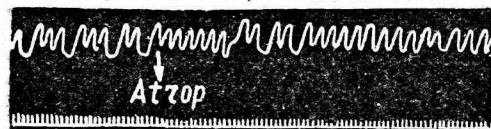
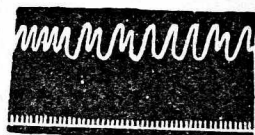
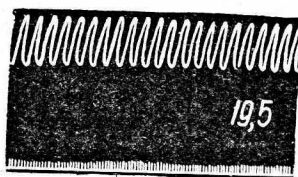
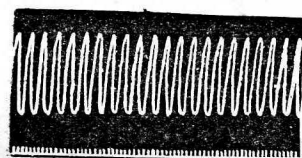


Рис. 15. Кимограмма сердца лягушки с разрушенной центральной нервной системой. Основание сердца охлаждалось.

мах облучаемых лягушек с неповрежденной центральной нервной системой, мы относим за счет вмешательства в деятельность сердечной мышцы блуждающего нерва, так как это замедление устраняется атропином.

Интересно сопоставить с фактом вмешательства в известный момент (критический температурный момент) в сердечную деятельность парасимпатической нервной системы явление высокой рефлекторной возбудимости системы блуждающего нерва. В известные моменты облучения легкое прикосновение стеклянной палочкой к поверхности кожи вызывает остановку сердечных сокращений, в то время как при обычных условиях для подобного эффекта требуется

энергичное механическое раздражение чувствительных нервных окончаний брюшной полости (опыт Goltz'a).

С другой стороны, представляет интерес то обстоятельство, что вышеописанные изменения мы наблюдаем в поле УКВ среднего напряжения. При сильном поле мы получаем совершенно другую картину. Вслед за включением генератора наступает замедление сердечных сокращений (отрицательное хронотропное влияние), которое сопровождается усилением сокращений (положительное инотропное влияние). При некотором уменьшении напряжения такого поля получаем небольшое (20%) ускорение, но такое же увеличение амплитуды. Получается состояние, когда одновременно как бы возбуждены обе системы — симпатическая и парасимпатическая, причем в отношении ритма перевес имеет последняя, а в отношении силы сокращений — первая.

Таким образом, меняя только напряжение поля, можно получить с самого начала желательное изменение сердечных сокращений: ускорение или замедление.

Эти последние факты, которые наблюдаем на лягушках с сохраненной центральной нервной системой, дают основания предполагать, что изменения сердечной деятельности могут быть отчасти рефлекторного происхождения, отчасти же являются результатом непосредственного воздействия УКВ на определенные отделы центральной нервной системы. Но у нас имеются прямые данные с облучением разных отделов центральной нервной системы лягушки, которые дают то же, что и облучение целой лягушки. Опыт ставится следующим образом. Образуется конденсаторное поле при помощи двух полусферических электродов диаметром в 0,5 см. Между ними помещается голова лягушки, у которой головной мозг сохранен в целости или удалены определенные отделы его. При целости головного мозга имеют место такие же изменения сердечной деятельности, как при облучении целой лягушки. При удалении обоих полушарий до таламической области получается большее учащение, чем в первом случае, и совершенно такое же, как при облучении целой таламической лягушки. После удаления *thalami optici* облучение оставшихся отделов головного мозга дает замедление сердечного ритма.

В 1931 г. E. Pflo m t опубликовал обстоятельную работу с обильным экспериментальным материалом.

Он наблюдал под влиянием УКВ стойкое расширение артерий, вен и особенно капилляров в плавательной перепонке лапки лягушки и установил, что адреналин и фарадическое раздражение симпатического нерва соответствующей стороны не дают после облучения сужения этих сосудов. На сердце он получил замедление и ослабление сердечных сокращений. Установив также усиление перистальтики кишечника лягушки в поле УКВ, Pflom t пришел к заключению, что поле УКВ приводит к параличу симпатического нерва и усилению тонуса системы *p. vagi*. Такое представление о влиянии УКВ на вегетативную нервную систему получило до сих пор полное признание. Считается установленным, что и у человека происходит под влиянием УКВ расширение сосудов. Между тем наши вышеприведенные опыты над сердцем лягушки показывают, что в зависимости от напряжения поля и продолжительности облучения мы получаем симпатический или парасимпатический эффект на сердце. Наши опыты на животных дают постоянно при облучении повышение кровяного давления, и только с известного момента или при особо высоком напряжении поля можно получить падение кровяного давления.

Весь вышеприведенный экспериментальный материал получен в поле разной длины волны. В нашем распоряжении были генераторы с длиной волны в 2, 4, 6, 8 и 12 метров. В основном опыты велись на длине в 4 и 8 метров, но получаемые результаты проверялись на более длинной и более короткой волнах. И нужно отметить, что в основном длина волны в пределах, которыми мы пользовались, влияния на ход воздействия на наш объект не оказывала.

Объяснение нашему экспериментальному материалу мы можем найти на основании суммы фактов и теоретических соображений, которые установлены неоспоримо группой авторов, одинаково учитывающих в своих работах по УКВ как состояние внешнего электромагнитного поля, так и внутреннее молекулярное поле биологического объекта, подвергнутого облучению в пространстве между конденсаторными пластинами.

Эти факты и теоретические соображения сводятся в основном к следующему:

1. Электромагнитные колебания в диапазоне волн, обозначаемых, как УКВ, т. е. от 10 до 1, обладают по отношению к биологическому объекту тем особенно выраженным свойством, что свободно проходят через толщу его и сразу во всех его точках создают своеобразное молекулярное поле.

2. Молекулы биологического объекта электрически относятся к полупроводникам (растворы солей) и к диэлектрикам (коллоиды, жиры), и поэтому поле УКВ развивает в них джоулево тепло в зависимости от их электропроводности (ток проводимости) и обуславливает диэлектрические потери в зависимости от их диэлектрической постоянной (ток смещения).

3. Биологический объект, обладающий диэлектрической постоянной ϵ и электропроводностью χ , получит максимальное нагревание в конденсаторном поле, когда его ток проводимости будет равен току

смещения, или $R = -\frac{1}{\omega C}$, где R — сопротивление, ω — угловая ча-

стота и C — емкость, — откуда следует, что $V = \frac{2\chi}{\epsilon}$, где V — частота переменного поля.

Вывод из этой формулы сводится к тому, что, теоретически рассуждая, мы можем в конденсаторном поле УКВ иметь разное нагревание в каждом органе, каждой ткани, даже каждой клетке не только в зависимости от частоты поля, но и от их физических констант (проводимости и диэлектрической постоянной) (селективное действие).

Что действительно так бывает, подтверждается гистологическими исследованиями центральной нервной системы и других органов животных, подвергнутых облучению сильным полем УКВ (Mortimer, Гольман).

4. Электропроводность и диэлектрическая постоянная тканей не остаются неизменными в поле УКВ, а меняются. Электропроводность с возрастанием напряжения поля возрастает, сначала почти прямолинейно, затем наступает загибание кривой (рис. 16) — эффект *Wieп*.

Равным образом возрастает электропроводность с уменьшением длины волны — эффект *Debye—Falkenhagen*. Диэлектрическая постоянная уменьшается с уменьшением длины волны.

5. Практически использовать все эти данные в их математической обработке мы не в состоянии, потому что:

а) не знаем физических констант тканей и клеток организма в поле УКВ;

б) на границе двух сред создаются условия для „температурного скачка“, который до сих пор не поддается никакому учету;

в) нагревание зависит в сильнейшей степени не только от мощности поля, но и от формы объекта, от величины и расстояния пластин конденсатора от самого объекта;

г) нагревание в живом организме в известной мере выравнивается циркулирующими жидкостями (кровью, лимфой).

б. Какие бы физико-химические эффекты ни имели места в объекте, находящемся в поле УКВ, их энергетическим эквивалентом всегда будет тепло.

Внешнее электрическое поле действует на молекулу таким образом, что отдельные электроны внутри нее смещаются под воздействием приложенного поля.

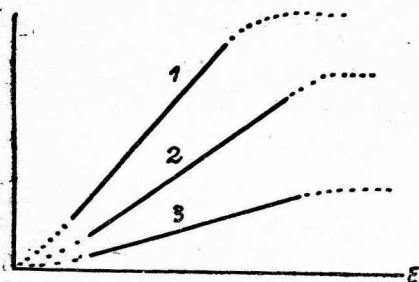


Рис. 16. Схематический ход изменения электропроводности в зависимости от напряженности поля для трех различных типов электролитов (из Фалькенгагена): 1—3-валентный, 2—2-валентный и 3—1-валентный раствор.

Смещая электрон по направлению силовой линии, поле создает электрический момент, если электрический момент молекулы был равен первоначально нулю, и создает добавочный момент, если молекула сначала являлась дипольной (теория Debye).

Трение электронов, возникающее при их смещении и пропорциональное скорости смещения, объясняет поглощение энергии и развитие тепла.

Но кроме неизбежного при действии поля УКВ развития тепла возможны другие явления, например ускорение и повышение диссоциации ионов. Так, в последнее время установлен так называемый эффект диссоциации под напряжением. Он заключается в том, что при сильных полях слабые кислоты и соли обнаруживают повышение диссоциации, причем оба эффекта — эффект напряжения Wien и эффект диссоциации под напряжением идут одновременно: преобладающий при низких напряжениях эффект напряжения переходит непрерывно в преобладающий при высоких полях эффект диссоциации под напряжением (Wien). Мы можем себе представить, что до известного момента и при известном напряжении преобладает эффект Wien, следовательно, рост тепла и одна физиологическая реакция, как влияние на симпатическую систему, а с известного момента начинает превалировать эффект диссоциации под напряжением и отсюда другое физиологическое влияние на парасимпатическую систему.

Выводы

1. Слабое конденсаторное поле УКВ, которое не в состоянии повысить температуру объекта, не влияет на функцию сердца лягушки даже при продолжительном и повторном воздействии.

2. Среднее конденсаторное поле на сердце, лишенное центральной иннервации, оказывает ускоряющее действие в зависимости от развиваемого полем тепла в объекте.

3. Центры симпатической и парасимпатической нервной системы под влиянием УКВ меняют деятельность сердца. При слабом поле

и до определенной температуры возбуждаются симпатические центры, при нарастании температуры или при большем напряжении возбуждается парасимпатический центр.

4. Термин „специфическое“ влияние УКВ должен быть оставлен, поскольку без развития тепла и других физико-химических процессов реакции живого объекта в поле УКВ не бывает. В каждом случае эти процессы должны быть обнаружены.

5. Можно предположить, что в поле УКВ возбуждение симпатической системы связано с меньшим развитием тепла в нервных центрах и с меньшей скоростью диссоциационных процессов; возбуждение парасимпатического центра связано с большим развитием тепла или с большими диссоциационными процессами.

Поступило в Редакцию

11 марта 1936 г.

ЛИТЕРАТУРА.

Гольман. Гистологич. исслед. п.н.с. кошки, подвергшейся действию УКВ (рукопись). — Groag u. Tomberg. Wien. kl. W., 1934, № 1, s. 207. — Mortimer, Radiology, 1931, 16, 705. — Pätzold. Jahrb. d. drahtl. Telergaphie u. Telephonie. Zeitschr. f. Hochfrequenz, 1930, 36, 85. Zeitschr. f. techn. Physik, 1932, 13, 212. — Pilom. Arch. klin. Chir., 1931, 16, 251. — Schliephake, Kurzwelletherapie, 1935, 2 Aufl. — Фалькенгаген. Электролиты, 1935.

DER EINFLUSS VON ULTRAKURZWELLEN AUF DAS FROSCHHERZ

Von D. J. Gleser

(Leningrad)

Die vorliegende Arbeit wurde im Jahre 1932 auf Vorschlag von Akademiker L. A. Orbeli ausgeführt. Die damals erhaltenen Resultate sollen jetzt etwas anders behandelt werden zu dem Zweck, um an Hand des Froschherzens einige unrichtige Vorstellungen über die Ultrakurzwellen, welche in der Literatur angegeben sind, zu betrachten. Das Froschherz ist ein bequemes Objekt zum Studium der Ultrakurzwellen. Erstens ist es an sich von Interesse zu wissen, wie die Ultrakurzwellen auf dieses lebenswichtige Organ wirken. Zweitens kann das Herz als Indikator für Wirkungen dienen, die die Ultrakurzwellen auf andere Systeme des Organismus ausüben, z. B. auf das Zentralnervensystem oder das endokrine System.

Die Versuche wurden im wesentlichen mit einer Wellenlänge von 4 bis 6 m vorgenommen, es wurden jedoch auch kürzere Wellen bis 2,8 m und längere Wellen bis 1,2 m verwandt.

Die Versuche wurden serienweise bei kleiner, mittlerer und grosser Feldstärke vorgenommen. Unter kleiner Feldstärke verstehen wir, dass bei bestimmter Stellung der Instrumente das Untersuchungsobject während der ganzen Zeit, während der es sich im Feld befindet, keine Temperaturerhöhung aufweist; von mittlerer Feldstärke sprechen wir, wenn bei bestimmter Stellung der Instrumente die Zeit, die zur Erhöhung der Temperatur des Objektes (des Froschherzens) um 1° erforderlich ist, etwa 2—3 Minuten beträgt; bei grosser Feldstärke ist diese Zeit gleich Sekunden.

Die erste Versuchsserie wurde an isolierten Froschherzen ausgeführt.

Bei geringer Feldstärke ändert sich der Rythmus und der Charakter der Herzverkürzungen nicht im Vergleich zu isolierten Herzen, welche der Bestrahlung nicht ausgesetzt wurden.

In einem Feld mittlerer Stärke tritt bald nach Beginn der Bestrahlung gleichzeitig mit Erhöhung der Temperatur eine Beschleunigung des Rythmus der Herzverkürzungen ein. Wird der Generator ausgeschaltet, so lässt

sich eine Rückkehr zu dem alten Rythmus feststellen. Bei grosser Feldstärke tritt erst Beschleunigung und dann Verlangsamung ein, welche bald in Herzstillstand übergeht. (Fig. 1 u. 1a.)

Die zweite Versuchsserie wurde an Fröschen durchgeführt, bei denen das zentrale Nervensystem gestört war. Bei Bestrahlung tritt in einem Feld mittlerer Stärke eine Beschleunigung ein, sowie eine Störung der Beziehungen in der Tätigkeit der einzelnen Herzabschnitte (Fig. 2 u. 3.).

Die dritte Versuchsserie wurden an Fröschen vorgenommen, deren zentrales Nervensystem unversehrt war. Es bestanden zwei Varianten: der Blutstrom durch das Herz ging normal vor sich oder der Blutstrom wurde unterbrochen dadurch, dass die Gefässe, in welchen das Blut zum Herzen fliesst, en masse abgebunden wurden.

Bei der ersten Variante dieser Serie ergab sich bei mittlerer Feldstärke eine Beschleunigung des Rythmus der Herzverkürzungen und zwar nimmt diese Beschleunigung zunächst linear mit der Temperatur zu. Diese Beschleunigung ist grösser als die in den Versuchen der ersten beiden Serien. Von einem gewissen Moment ab (kritische Temperatur) tritt jedoch häufig eine Verlangsamung der Herzverkürzungen ein (Fig. 7.). Wenn der Blutzufluss zum Herzen durch Abbinden der Gefässe unterbrochen ist (zweite Variante), so ergeben sich am Herzen dieselben Erscheinungen, sie sind nur sehr viel stärker ausgeprägt (Fig. 12.).

Die Versuche mit den Fröschen dieser Serie in einem starken Felde zeigen eine ganz andere Art von Veränderungen der Herztätigkeit: eine Beschleunigung des Rythmus gibt es nicht, es kommt sehr bald zu einer Verlangsamung und zu einer bedeutenden Erhöhung der Amplitude der Verkürzungen (Fig. 12 und 13.).

Nach einer Durchtrennung des Nervenstammes von n. vago-sympathici bewirkt eine Bestrahlung nicht die übliche Beschleunigung der Herzverkürzungen. Das Bild ist in diesem Fall ähnlich dem bei den Versuchen der zweiten Serie (Fig. 13.). Bestrahlt man mit kleinen, halbkugelförmigen Elektroden das Gebiet des Gehirnes bei einem Frosch, bei dem das Grosshirn entfernt, das Regio thalamica jedoch erhalten war, so tritt eine sehr starke Beschleunigung des Herzrythmus ein (Fig. 14.).

Diese Versuche an Fröschen (und ebenso an Tieren) führten zu folgendem Schluss.

Falls keine Temperaturerhöhung eintritt, gibt ein Feld von Ultrakurzwellen keinerlei physiologischen Effekt hinsichtlich der Herztätigkeit.

Auf das isolierte Froschherz wirken Ultrakurzwellen beschleunigend infolge Erhöhung der Temperatur; bei Störung des zentralen Nervensystems kommt es zu einer Beschleunigung und einer Veränderung in den Beziehungen zwischen den Verkürzungen einzelner Teile des Herzmuskels. Die Ursache dafür ist die Erwärmung des zum Herzen fliessenden Blutes, in dem möglicherweise noch Substanzen vorhanden sind, welche die auf den Kymogrammen beobachteten Veränderungen hervorrufen. Bestrahlt man einen ganzen Frosch, so weisen die dabei auftretenden Veränderungen der Herztätigkeit auf eine Einmischung der Herzerven hin. Zuerst werden die Bedingungen für eine Einmischung der beschleunigenden Nerven (Sympathicus) geschaffen. In einem bestimmten Moment jedoch, wenn die Temperatur eine gewisse Höhe erreicht hat, bekommt der hemmende Nerv des Herzens das Übergewicht. Derartige Erscheinungen lassen sich bei mittlerer Feldstärke beobachten. Bei grosser Feldstärke kommt es sofort zu einer Verlangsamung der Herzverkürzungen (negative chronotrope Wirkung) und zu einer Vergrösserung der Amplitude (positive und inotrope Wirkung), was auf eine gleichzeitige Reizung des parasympathischen und sympathischen Systems hinweist.

Man kann also je nach der Feldstärke die eine oder die andere Wirkung auf das zentrale Nervensystem erhalten, das heisst einen Sympathicus- oder Parasympathicuseffekt.

Eine solche verschiedenartige Wirkung der Ultrakurzwellen je nach der Feldstärke lasst vermuten, dass hierbei ausser der Wärme auch noch andere Faktoren physikalisch-chemischer Natur von Bedeutung sein können. Unter der Wirkung hoher Spannungen kann es zu dem Wien'schen Effekt kommen, das heisst zu einer erhöhten elektrischen Leitfähigkeit, sowie zu einem anderen Effekt, nämlich zu einer durch hohe Spannungen hervorgerufenen stärkeren Dissoziation schwacher Säuren und Salze.

ОБ АММИАКЕ У БЕСПОЗВОНОЧНЫХ

Е. Я. Гейман

Из отдела биохимии Ленингр. филиала ВИЭМ (зав. отд. — проф. Ю. М. Гефтер) и физиологической лаборатории Севастопольской биологической станции Академии наук (зав. лабор. — проф. Е. М. Крепс)

Мышцы беспозвоночных представляют в отношении изучения аммиогенеза мало исследованную область (см. работы Lohmann, 26, 27). Между тем изучение этого процесса в мышцах беспозвоночных может оказаться полезным для выяснения взаимосвязи химических превращений при работе и покое. Кроме того, как показали работы Delaunay (5) и других, роль аммиака в биологии беспозвоночных особенно значительна.

Водные беспозвоночные (а также и некоторые водные позвоночные), в отличие от наземных животных, выделяют большую часть введенного азота именно в форме аммиака. NH_3 выделяется как таковой низшими водными животными в результате быстрой циркуляции в них воды, создающей условия для вымывания его из организма (Delaunay). Needham показал, что и в эмбриональной жизни водные условия существования связаны с преимущественным выделением аммиака. Таким образом и в филогенезе и в онтогенезе аммиак является наиболее ранним конечным продуктом белкового обмена, за ним следует мочевины. Урео- и урикогенез у наземных беспозвоночных и позвоночных должны рассматриваться лишь как адаптационный механизм, предупреждающий накопление токсического продукта — аммиака — в условиях, где вымывание его затруднено (наземный образ жизни).

В полостной жидкости разных морских беспозвоночных (иглокожих, червей, ракообразных, моллюсков и др.) обнаружен аммиак в количествах, превышающих содержание NH_3 в крови позвоночных [Delaunay; Cohnheim, Myers (по Delaunay)].

Цифры этих сравнительно старых работ к сожалению не вполне достоверны, так как применявшаяся методика не удовлетворяет современным требованиям, рекомендуя особую тщательность при работе с аммиаком ввиду легкости его новообразования. Тем более оснований во всеоружии современной техники заняться изучением тканевого, в частности мышечного аммиогенеза.

Meyerhof и Lohmann обнаружили в мышцах ряда беспозвоночных соединения, оказавшиеся аргинин-фосфатом (29, 30).

В дальнейшем рядом исследователей (Needham, Needham, Baldwin, Judkin [6, 7 (цит. по Крепсу)] с одной — и Крепс, Вержбинской, Борсук, Жуковым (8—13) с другой стороны, накоплен довольно обширный и ценный материал о химизме мышечных превращений у беспозвоночных, в частности о распределении фосфагенов и других фосфорных фракций, и о течении гликолиза.

Оказалось, что в мышцах первичноротых беспозвоночных (червей, моллюсков, членистоногих) фосфаген является аргининовым, у вторичноротых (щетиночелюстных, кишечно-жаберных, иглокожих, хордовых) — креатиновым. Некоторые иглокожие (морской еж, голотурия) содержат одновременно оба фосфагена. Как можно видеть, сравнительно-биохимические исследования подкрепляли морфологическую систематику. Lohmann (26) нашел в мышцах беспозвоночных аденилпирофосфорную кислоту. Крепс и сотрудники обнаружили в мышцах ряда беспозвоночных лабильное фосфорное соединение, расщепляющееся в тех же условиях, что и аденилпирофосфат лягушки. Производное аденилпирофосфата — адениловая кислота — считается Раггас главным источником NH_3 в мышцах позвоночных.

Предметом настоящей работы, выполненной летом 1935 г. в составе экспедиции Ленинградского филиала ВИЭМ на Севастопольской биологической станции (руководитель экспедиции — проф. Е. М. Крепс), явилось изучение распространения в мире морских беспозвоночных — фауны Севастопольской бухты (в мышцах и отчасти в других тканях) так называемого преформированного аммиака и способности к „травматическому“ его отщеплению. Раздражая и утомляя мышцу, отравляя ее моноиодацетатом мы пытались уяснить значенные реакции отщепления аммиака для мышцы. Работа является первым ориентировочным звеном в намеченном цикле исследований.

Были обследованы следующие объекты: кишечнотолостные — медуза (*Aurelia aurita*) и актиния (*Act. equina*); аннелиды-полихеты: *Nereis cultrifera*, *Arenicola grubis*, двустворчатые моллюски — гребешок (*Pecten ponticus*), мидия (*Mytilus galloprovincialis*), устрица (*Ostrea taurica*); ракообразные — краб (*Carcinus maenas*); оболочники — асцидия (*Fallusia spec.*). (Иглокожие бедно представлены в Черном море.) Материалом служили мышцы; там, где изолирование мышцы было сопряжено с большой травматизацией, животное бралось для опыта целиком (полихеты, актинии). Для опыта брались только свежие животные, содержавшиеся в аквариуме под протоком не больше нескольких дней. От предварительного охлаждения животных для исследования так наз. покойных мышц мы отказались, так как такой метод не дал нам никаких преимуществ. Контролем точности работы служило совпадение параллельных цифр (парные мышцы краба).

Методика

Изолированная мышца (подход к каждому объекту особый) бросается в помещенную в охлаждающую смесь подмороженную и предварительно взвешенную широкогорлую, на 20—30 см³, эрленмейеровскую колбочку с точно били 8 см³ насыщенного раствора буры. Мышца замерзает в буре, после чего колбочка взвешивается повторно. Лед в колбочке разбивают тонкой стеклянной с заостренным и загнутым концом палочкой; кусочки его вместе с вмерзшей в бурю мышцей переводят в фарфоровую ступку с кварцевым песком и быстро растирают пестиком. Все содержимое ступки по стеклянной палочке переводят в колбочку аппарата Parnas и Weber. Ступки с песком, раствор буры вместе с колбочками Эрленмейера помещены в охлаждающую смесь льда с солью. Метод обработки заимствован из работ Крепса и сотрудников (15) с заменой трихлоруксусной кислоты — согласно новым заданиям — раствором буры, фиксирующей отщепление аммиака.¹ Колбочка с взвесью мышечной кашицы в буре присоединяется к аппарату. Дальнейшее определение идет по описанной нами методике (14) — перегонка в вакууме в аппарате Parnas, улавливание NH₃ в N/300 серную кислоту, титрование N/300 щелочью по Embden с индикатором Tashiro.

ТАБЛИЦА 1*

№№ определений	H—NN ₃ в мг%
1	4,2
2	6,41
3	4,1
4	3,46
5	3,7
6	2,2
Среднее	4,01

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

I. Кишечнополостные

1) *Actinia aquina*. Актинии интересовали нас как представители чрезвычайно примитивно построенных животных, остановившихся на

¹ Цифры N—NH₃ при обработке бурой мышцы лягушки на 10—15% превышают цифры, полученные на симметричной мышце, фиксированной жидким воздухом. На мышце беспозвоночного, где ферментативные процессы замедлены, влияние быстроты фиксации вероятно сказывается меньше.

стадии, отвечающей стадии гастролы. Для опыта бралось животное целиком.

Во всех экземплярах исследованных „покойных“ актиний обнаружен в разных количествах преформированный аммиак. Количество аммиака при расчете на влажный вес весьма значительно (табл. 1).

Это соответствует наблюдениям Крепса, Борсук и Вержбинской (10), согласно которым у *Actinia aquina* обнаружено сравнительно мало аргинин-фосфата (Needham вообще не нашел его) и сравнительно много — до двух третей всего Р-соединения, ведущего себя по типу аденил-пирофосфата. Интересно, что только у *Actinia aquina* обнаружен тетраметиламмонийгидроксид, единственное четвертичное аммониевое основание в животном мире (Аккерман, 15). Обмен этого соединения не изучен. Может быть оно может служить источником отщепления NH_3 .

2) Медуза *Aurelia aurita*. В отличие от актинии медуза чрезвычайно подвижна, обладает дифференцированной особым строением мускулатурой. Это животное, пока единственное из всех изученных беспозвоночных с дифференцированной мышечной тканью, не содержит, согласно исследованиям Вержбинской (12), ни одного из обычных фосфагенов. При сокращении медузы распадается соединение, которое по своим свойствам напоминает аденилпирофосфат.

К сожалению мы лишены были возможности исследовать тот же вид медуз, с которой работала Вержбинская, так как *Pilema pulmo* появляется только к осени, а наше исследование заканчивалось в июле. Мы воспользовались меньшей по размерам (10—15 см диаметром) сцифомедузой *Aurelia aurita*.

Вогнутая поверхность зонта обливалась 10—15% трихлороуксусной кислотой, после чего мышечная пленка легко снимается пинцетом (16). Пленка погружалась во взвешенную колбочку с бурой. Взвешивание повторялось. При переводе кашицы из ступки в колбу аппарата брался избыток буры для нейтрализации трихлороуксусной кислоты до ясно щелочной реакции. В дальнейшем методика была обычной. Часть медуз исследовалась в покое, другие сокращались в условиях анаэробноза ($2\frac{1}{2}$ часа в токе водорода), третьи, наконец, отравлялись моноиодацетатом (16). Медузы, ввиду их исключительной неустойчивости, исследовались в самый день улова (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2
Медуза *Aurelia aurita*

№№ определений	Условия опыта	N— HN_3 в мг/о
1	Покой	0,17
2	"	0,19
3	"	0,22
4	"	0,27
5а	Анаэробноз	0,17
5в	Контроль (покой)	0,08
6а	Анаэробноз	0,32
6в	Контроль (покой)	0,18
7а	Анаэробноз	0,31
7в	Контроль (покой)	0,22
8а	Анаэробноз	0,28
8в	Контроль (покой)	0,25
9а	1 час в N/600 моноиодацетате	0,25
9в	Контроль (покой)	0,26
10а	1 час в N/300 моноиодацетате	0,41
10в	Контроль (покой)	0,38

В мышцах медузы *Aurelia aurita* обнаружен преформированный аммиак; количество его не так уже мало, если принять во внимание громадное содержание воды в теле медузы. Содержание аммиака в

медузах разного улова колеблется в значительных пределах. Поэтому для изучения влияния анаэробноза и отравления мы брали всегда в качестве контроля животных того же улова, что и подопытные. Работа в условиях анаэробноза, когда пузырьки водорода служат раздражителями и мышца в течение 2—2½ часов оживленно сокращается, повидимому, стимулирует отщепление аммиака. Отравление моноиодацетатом не дает видимого эффекта аммонификации, как в опытах Вержбинской оно не меняет содержания фосфорной фракции. Количество экспериментов очень мало, и мы рассматриваем их как предварительную ориентировку. Исследование не могло быть продолжено из-за прекращения поступления материала (медуз).

Намечающееся усиление отщепления аммиака под влиянием работы в анаэробнозе является вероятно результатом выключения окислительных процессов, что затрудняет ресинтез аденилтрифосфорной кислоты. Известно, что в анаэробнозе у *Pileo pilino* наблюдается усиленный распад пирогосфорной фракции (Вержбинская). Следовательно, можно предположить, что при анаэробнозе, вследствие превалирования распада над ресинтезом, накапливается адениловая кислота, которая и подвергается дезаминированию. Это тем более вероятно, что в медузе, как сказано, роль отсутствующих фосфагенов может быть играет соединение типа аденилпирогосфата.

II. Аннелиды

Свеже-выловленные морские полихеты — *Nereis cultrifera*, *Nereis succina* и *Arenicola grubis* исследовались целиком, по 3—4 экземпляра на навеску (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3

№№ определений	Животное	N-NH ₃ в мг/о
1	<i>Nereis cultr.</i> + <i>Nereis succina</i>	2,1
2	" " " "	2,04
3	" " " "	2,8
4	" " " "	0,8
5	<i>Arenicola grubis</i>	3,8
Среднее ..		2,31

Морские аннелиды содержат в своих тканях свободный аммиак. Особый интерес, который, представляет группа аннелид, связан с тем, что повидимому аннелид надо считать за предков огромной и разнообразной группы артропод. Мускулатура аннелид по своему строению является гладкой.

III. Пластинчатожаберные моллюски

Устрица (*Ostrea taurica*) — исследовалась мощная запирательная мышца; мидия (*Mytilus galloprovincialis*) — исследовалась задняя запирательная мышца и крупная крестообразная m. *Retractor byssi* (биссус — волоски, выделяемые биссусовой железой, которыми животное прикрепляется к субстрату). Обе мышцы гладкие. Препарат мышцы добывался скалыванием части раковины и удалением мантии и внутренних органов. Мышца отделялась от своих прикреплений острым скальпелем и опускалась в буру (табл. 4).

ТАБЛИЦА 4

Ostrea taurica		Mytilus galloprovinc.		
№№ определений	N—NH ₃ в мг ⁰ /о	№№ определений	N—NH ₃ в мг ⁰ /о	
			Adduct.	Retr. biss.
1	0,61	1	2,33	1,49
2	0,55	2	2,05	2,9
3	0,91	3	0,59	1,7
4	0,42	4	0,66	1,11
Среднее. . .	0,62	Среднее. .	1,41	1,8

В мышцах устриц и мидий обнаружен преформированный аммиак. Содержание его в мышцах устриц относительно мало. Две гладких тонических мышцы мидии содержат неодинаковые количества аммиака: аммиониогенез в *m. retr. biss.* видимо несколько выше. Дважды, кроме того, определялся аммиак в жабрах мидии — обнаружено 0,99 и 0,91 мг⁰/о N—NH₃. Аммиак либо сопутствует мерцательному движению, либо, согласно предположению Delaunay (5), жабры моллюсков могут служить органом экскреции NH₃, подобно жабрам костистых рыб.

Гребешок — *Pecten ponticus*. Этот моллюск представляет некоторые особенности. Его запирательная мышца состоит из двух легко изолируемых частей: большая поперечнополосатая мышца служит для быстрых замыканий раковин. Ею обуславливается хлопанье раковин, позволяющее животному передвигаться своеобразными плавательными толчками. Ее называют клонической. Меньшая, гладкая, так наз. тоническая мышца развивает длительное и сильное напряжение (Dakin, 16).

Изучение химических превращений в мышцах *Pecten islandicus* и *Pecten opercularis* показало, что мышцы эти очень богаты гликогеном [2—3% — Boyland (17), цит. по Крепсу] и фосфатами (Борсук, Вержбинская, Крепс, 15). Поперечнополосатая мышца содержит аргинин-фосфат [Meyerhof (29), Крепс (11)], в гладкой его содержание ничтожно. Нарастание ортофосфата при сокращении поперечнополосатой части идет главным образом за счет отщепляющегося пирофосфата.

Наши опыты показали, что обе мышцы, составляющие adductor моллюска *Pecten ponticus*, содержат довольно значительные количества преформированного аммиака. Аммиониогенез в тонической части мышцы совершается гораздо интенсивней, чем в клонической (табл. 5).

ТАБЛИЦА 5

Pecten ponticus (покой)

№№ определений	N—NH ₃ в мг ⁰ /о в тонической мышце	Клоническая мышца
1	5,23	1,5
2	4,33	0,78
3	2,66	0,57
4	2,66	0,98
5	2,33	0,49
6	5,02	0,93
7	4,08	0,77
8	1,8	1,14
9	1,46	1,12
10	1,24	1,25
11	0,62	0,57
12	1,47	1,54
Средн.	2,74	0,97

Изменяется ли аммиогенез в работающей мышце *Pecten*?

Мы давали животному некоторую нагрузку (груз варьировал от 5 до 20 г в зависимости от размеров животного), приоткрывали створки раковины и подрезали прикрепление одной из запирательных мышц; рефлекторно раздражали мышцы пощипыванием мантии пинцетом. В некоторых случаях применяли прямое раздражение мышцы индукционным током на целом животном или на изолированном отдохнувшем мышечном препарате. Раздражение длилось до прекращения хлопания, что обычно происходило через 15—20 сокращений клонической мышцы. Раздражение тонической мышцы прекращалось минуты через три. В одном опыте раздражение было заменено помещением животного в условия анаэробноза (табл. 6).

ТАБЛИЦА 6
Pecten ponticus; работа

№№ опреде- лений	Условия опыта	N-NH ₃ в мг/о	
		Тонич. мышца	Клонич. мышца
А. Прикреплен. клон. мышцы подре- зано; раздраж. тонич. мышцы			
1	Рефлекторное раздражение с мантий; на- грузка 5 г	5,28	1,78
2	Прямое раздражение индукционным то- ком; нагрузка 20 г	2,57	1,08
3	То же	7,77	3,33
Среднее		5,21	2,06
В. Прикреплен. тонич. мышцы подрезано; раздражение клонической мышцы.			
1	Рефлекторное раздражение мантии. На- грузка 10 г	5,08	2,33
2	Прямое раздражение индукционным то- ком изолированного препарата, 2 часа отдыхавшего под протоком — 10 г	3,9	1,23
3	Прямое раздражение индукционным то- ком изолированного препаратом сразу 10 г	4,25	0,51
4	То же	3,29	1,7
Среднее		4,13	1,44
С. Анаэробноз			
1	Анаэробноз целого животного 2¼ ч.	3,6	1,37

Из этих опытов очевидно, что аммиогенез в мышцах *Pecten pont.* тесно связан с деятельностью мышцы. Раздражение любым из испытанных способов вызывает в мышце дополнительное отщепление аммиака.

Parnas, Bethe, Buddenbrock, Uexküll и др. (18—21, цит. по 8 и 9) защищают взгляд, согласно которому тонические мышцы являются совершенно особым типом мышц, работающих без повышения расхода энергии и без утомления. Этот взгляд подвергается в настоящее время резкой критике [Ritchie (12), Bozler (23), Hill (24) (цит. по 8 и 9), Крепс, Вержбинская, Жуков (8)]. Последние авторы не склонны видеть какого-либо принципиального различия между гладкими мышцами моллюсков и скелетной мускулатурой позвоночных. Согласно взглядам Крепса и сотрудников, одна и та же мышца способна переходить от клонического типа деятельности к тоническому и обратно. Отличия между типами мышц сводятся в основном к 1) различным временным отношениям (длительность сокращения и расслабления, частота импульсов) и 2) к различному относительному значению изменения вязко-упругих свойств в мышце, совершающихся под влиянием нервной системы.

Перестройка в тонических мышцах беспозвоночных происходит много резче, чем в скелетных мышцах позвоночных, где тоже совершается переход от тонуса к клоническим сокращениям. Мышца в состоянии тонуса является чрезвычайно упругим телом и не нуждается в столь большом расходе энергии. Но на перевод ее в состояние тонуса, в момент сокращения, затрачивается энергия. Расходование энергии тонической мышцей доказано *Bozleg*. В тонической нагруженной мышце *Taraxacum* повышается потребление кислорода [Жуков, Вержбинская (28)].

Нами обнаружено усиление реакции отщепления аммиака при деятельности мышц *Pecten ponicus*, особенно резко выраженное в тонической мышце.

Наряду с этим известно [Борсук, Крепс, Вержбинская (11)], что тоническая мышца животного чрезвычайно бедна фосфагеном по сравнению с поперечнополосатой мышцей (0,01—0,1 мг на 1 г в гладкой, 0,3 мг на 1 г в поперечнополосатой).

Это позволяет предполагать, что химическая динамика обеих мышц неоднородна, что тонической деятельности свойственно усиление аммиониогенеза наряду с ослаблением фосфорогенеза. Так как при работе до утомления поперечнополосатой мышцы *Pecten Крепс* и сотрудники наблюдали усиленный распад пирофосфатной фракции, то аммиониогенез, наблюдаемый нами, может быть идет хотя бы отчасти за счет того же соединения, которое является источником NH_3 в мышцах позвоночных. Такое предположение до подтверждения его аналитическими данными высказывается с большой осторожностью.

Вместе с тем мы считаем, вместе с Крепс, Жуковым, Вержбинской и др., что тоническая деятельность сопровождается усилением обмена, в частности усилением аммиониогенеза.

IV. Ракообразные

В мышце рака, фиксированной 4% трихлоруксусной кислотой, *Lothman* (27) нашел преформированный аммиак (46 на 1 г). Распад аденозинтрифосфорной кислоты идет через аденозиндифосфорную (таким же путем, по *Lothman*, распадается ADP и у позвоночных). В отличие от мышц позвоночных, фосфоризирование адениловой кислоты в ADP происходит очень затрудненно. Аденил-дезаминаза, по автору, в мышце рака отсутствует.

Исследовалась мышца клешни краба *Carcinus maenas*.

У живого краба откусывалась клешня, вскрывалась хитиновая оболочка и мышца срезалась скальпелем. Так как мышца прикреплена на всем протяжении к хрящевой пластинке, то полностью исключить травматизацию при ее отделении нельзя, хотя и были приложены старания к возможному ее снижению (табл. 7).

ТАБЛИЦА 7
Carcinus maenas.

№№ определений	1	2	3	4	5	6	7	Среднее
N-NH_3 в мг%	2,23	3,72	3,6	2,5	3,2	4,24	4,3	3,4

В поперечнополосатой мышце клешни ракообразного, как и в мышцах других беспозвоночных, обнаружен преформированный аммиак. Может быть часть аммиака — травматического происхождения.

V. Оболочники

Последняя группа исследований охватила представителей туникат-асцидий. Принадлежность к хордовым сближает оболочников

с позвоночными. Исследовалась асцидия *Fallusia spec.* Плотная туника животного вскрывалась ножницами и снималась; вырезался и исследовался мышечный слой с мышечной же пластинкой, соединяющей оба сифона (табл. 8).

ТАБЛИЦА 8
Fallusia spec.

№№ определений	1	2	3	4	5	6	Среднее
N-NH ₃ в мг/о	10,9	4,7	5,1	7,7	8,3	6,5	7,2

В мышцах асцидии *Fallusia spec.* обнаружен преформированный аммиак в весьма значительных количествах.

Итак, в мышцах и тканях представителей всех исследованных типов беспозвоночных обнаружен преформированный аммиак.

Травматический аммиак

При растирании мышцы лягушки с десятикратным объемом воды Parnas и Mozolowski (1) обнаружили довольно значительное дополнительное отщепление аммиака. Образование этого так называемого травматического аммиака зависит, как показали дальнейшие исследования, не только от травматического фактора, но и от разведения фосфатов, необходимых, согласно схеме Parnas (3), для ресинтеза аденилтрифосфорной кислоты. Повидимому освобождается аммиак из связанного в адениловой кислоте состояния.

Для выяснения вопроса, распространяются ли те же соотношения на мир беспозвоночных, нами поставлена серия опытов. Методика отличалась от примененной нами выше тем, что растирание мышцы или ткани животного происходило не в буре, а в воде и без охлаждения. Контролем служили обработка одновременно другого животного обычным путем или сравнение со средней цифрой из предшествующих опытов¹ (табл. 9).

Как видно из протоколов, дополнительное отщепление аммиака при травме мышцы свойственно не только миру позвоночных. Оно чрезвычайно отчетливо выражено в целом организме и мышцах обследованных групп морских беспозвоночных, составляя от 40 до 400% прироста к так называемому преформированному аммиаку. Очевидно и тут большая часть аммиака находится в связанном состоянии, входя в состав какого-то соединения.

Выводы

1. Реакция отщепления аммиака в мышцах и целом организме морских беспозвоночных универсальна повидимому для всех типов, начиная от низкоорганизованных кишечнорастворимых до сравнительно сложных оболочников (иглокожие не исследовались).

2. Количество преформированного аммиака у разных типов очень различно.² В пределах одного типа, класса и даже у разных представителей одного и того же вида колебания могут быть довольно

¹ Такой контроль может быть не вполне точен, но отражает характер сдвигов.

² Беспозвоночным вообще свойственны более резкие, чем у позвоночных, колебания состава.

ТАБЛИЦА 9

Травматический аммиак $N-NH_3$ в мг/о

	Актиния A. eq.	Медуза Aur. Aur.	Аннелиды	Устрица Ostr. taur.	Мидия Myt. gallopr.		Гребешок Pecten pont.		Краб	Асцидия Fallus spec.
					Adduct.	Hetr. b	Тонич.	Кло- нич.		
Аммиак в мг/о при «травмати- ческой обработке»	3,66	0,43	1,7	2,77	3,5	6,0	6,99	5,01	4,84	17,1
	6,2	0,35	2,1	3,25	—	—	10,06	2,57	7,16	23,0
Среднее	4,93	0,39	1,9	3,01	—	—	8,77	3,79	6	20,0
Контроль (преформи- рованный аммиак)	$\frac{3,7; 2,2}{2,9}$	0,22	0,8	0,62	1,41	1,8	2,74	0,97	$\frac{4,24; 4,3}{4,27}$	7,2
Разность (в %)	70	77	137	385	148	233	220	290	40	178

значительны. Все же для каждой группы и вида существует своя характерная зона содержания аммиака, за пределы которой колебания заходят редко (табл. 10).

ТАБЛИЦА 10

Животные	Ткань	N-NH в мг ⁰ /о (среднее)	Колебания в сод. мг ⁰ /о N-NH ₃ (преформир.)	
			От	До
I. Кишечнополостные				
1. Медуза Aurel. aur.	Мышцы	0,22	0,08	0,38
2. Актиния Act. eq.	Все животн.	4,01	2,2	6,41
II. Черви-Аннелиды				
Все животн.		2,31	2,04	3,8
III. Моллюски				
1. Pecten pont.	Тонич. мышцы . .	2,74	0,62	5,23
	Клонич. мышцы .	0,97	0,49	1,54
2. Mytilus gallopr.	Adductor	1,41	0,59	2,33
	Retr. biss.	1,8	1,11	2,9
3. Ostrea taurica	Adductor	0,62	0,42	0,91
IV. Ракообразные.				
Краб Carcinus maenas	Мышца клешни .	3,39	2,13	3,72
V. Оболочники.				
Асцидия Fallus spec.	Мышца	7,2	4,7	10,9

3. Пребывание медузы *Aurelia aurita* в условиях анаэробноза, по предварительным данным, повышает содержание аммиака в ее мышце; отравление моноиодацетатом, повидимому, не оказало никакого действия.

¹⁾ Беспозвоночным вообще свойственны более резкие, чем у позвоночных, колебания состава.

4. Тоническая мышца моллюска *Pecten ponticus* содержит в 2—5 раз больше аммиака, чем клоническая. Прямое раздражение индукционным током или рефлекторное механическое раздражение тонической или клонической мышцы вызывает значительное отщепление аммиака как в той, так и в другой части. Повышение содержания аммиака в тонической части при работе подтверждает точку зрения, отрицающую существование какого-то особого тонического типа деятельности, протекающего без повышения обмена.

5. Травматическое воздействие +, может быть, разведение освобождает из мышц морских беспозвоночных дополнительные количества аммиака (от 40 до 400% к преформированному NH_3). Это доказывает, что большая часть аммиака в мышце и ткани, так же как у позвоночных, находится в связанном состоянии.

6. Настоящая работа ставит перед исследователем ряд сравнительно-биохимических задач, связанных с динамикой аммонийного обмена у беспозвоночных, с вопросом об источниках аммиака и др.

Настоящее исследование является ориентировочным.

В заключение приношу благодарность за содействие в проведенной работе зам. директора Севастопольской биологической станции В. А. Водяницкому и руководителю экспедиции ВИЭМ — проф. Е. М. Крепс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parnas u. Mozolowski. *Biochem. Z.* 184, 399, 1927.—2. Embden u. Wassermeyer. *Z.*, 179.—3. Parnas—Klin. Wschr., 1935, S. 1017.—4. Parnas, Ostern, Mann.—*Biochem. Z.*, 272, 64, 1934.—5. Delaunay. *Ann. de Physiol. et de Physicoch. Biol.*, 10, № 4, 1934.—6. Needham a. Needham. *J. exp. Biol.*, 7, 317, 1930 (цит. по 9).—7. Needham, Needham, Baldwin, Judkin.—*Proc. Roy. Soc., B.* 110, 1932 (цит. по 9).—8. Крепс. *Физиол. Журн. СССР*, 19, № 1, 1935.—9. Крепс. *Физиол. журн. СССР*, 16, № 4, 1933.—10. Борсук, Вержбинская, Крепс. *Физиол. журн.*, 1933, 16, № 5, 772, 1933.—11. Борсук, Крепс, Вержбинская. *Физиол. журн.* 16, № 5, 782, 1933.—12. Вержбинская. *Физиол. журн.* 18, № 4, 1935.—13. Крепс. *Природа*, 8—9, 1933.—14. Гейман. *Физиол. журн.*, 18, № 5, 1935.—15. Аккерман. *Физиол. журн.*, 19, № 1, 1935.—16. Dakin. *Liverpool Marine. Biology Committee Memoirs*, 17, 1909.—17. Boyland. *Bioch. Journ.* 22, 362 1928 (цит. по 9).—18. Parnas. *Pflüg. Arch.*, 134, 441, 1910 (цит. по 8 и 9).—19. Bethe. *Pflüg. Arch.*, 142, 291, 1911 (цит. по 8 и 9).—20. Buddenbrock. *Haidelb. Akad. Wiss.* 1911 (цит. по 8 и 9).—21. Uexküll. *Zeitschr. f. Biol.*, 58, 305, 1912 (цит. по 8 и 9).—22. Ritchie. *Comp. physiol. of musc. tiss.*, 1928 (цит. по 8 и 9).—23. Bozler. *J. of Physiol.*, 69, 442, 1930 (цит. по 8 и 9).—24. Hill. *Advent. in Biophysics*, 1931 (цит. по 8 и 9).—25. Needham. *Chemie. Embryology*, 11, 1132. 193.—26. Lohmann. *Biochem. Z.* 272, 1934.—27. Lohmann. *Biochem. Z.* 282. 109, 1935.—28. Жуков. *Физиол. журн. СССР*, 19, № 4, 1935.—29. Meyerhof. *Arch. di Sci Biol. Napoli*, 12, 536, 1928.—30. Meyerhof u. Lohmann. *Biochem. Z.*, 196, 22, 1928.

UEBER AMMONIAK BEI WIRBELLOSEN

H. J. Heyman

Aus der Abteilung für Biochemie des Allunions-Instituts für experimentelle Medizin (Leningrader Filiale) (Vorst.—Prof. Dr. J. M. Heftler) und des Labor. für Physiologie der Biologischen Station der Akademie der Wissenschaften in Sewastopol (Vorst. des Labor.—Prof. Dr. E. M. Kreps)

Es wurde in den Muskeln und im ganzen Organismus von Wirbellosen—der Faune der Sewastopolbucht des Schwarzen Meeres der Gehalt an Ammoniak bestimmt. Folgende Objekte wurden der Untersuchung unterworfen: Coelenterata—*Actinia equina* und die Scyphomeduse *Aurelia aurita*; Anneliden—Polychaeten: *Nereis cultrifera*, *Nereis succina* und *Arenicola grubis*; Mollusken—*Lamellibranchia*—*Pecten ponticus*, *Mytilus*

galloprovincialis, *Ostrea taurica*; Krebsartige — die Krabbe *Carcinus maenas*; Tunikaten-*Ascidia Fallus spec.* Im ganzen sind ungefähr 80 Experimente ausgeführt worden.

Methodisches. — Der isolierte Muskel (in jedem Falle wird die Isolierung individualisiert) erfriert in einer gesättigten Boraxlösung, und wird nachdem er abgewogen und mit Quarzsand zerrieben worden ist, in ein Parnas-Kölbchen übergeführt. Gleich danach folgt die Destillation im Apparat von Parnas und Heller; Auffangen des Ammoniaks in N/300 Schwefelsäure, Titrieren mit N/300 Lauge in Gegenwart von Tashiro-Indicator.

Ergebnisse. Bei allen untersuchten Objekten, wie bei auf einer sehr niedrigen Stufe der Entwicklung stehenden Coelenterata, so auch bei höher organisierten, den Wirbeltieren nahen Tunikaten — wurde praeformiertes Ammoniak festgestellt. Die Menge des praeformierten Ammoniaks ist bei den einzelnen Typen sehr verschieden. Auch im Gebiete desselben Typen, Klasse und sogar bei verschiedenen Vertretern ein und derselben Species können die Schwankungen bedeutsam sein. Für jede Gruppe existiert jedoch eine gewisse charakteristische Zone des Ammoniakgehaltes, deren Grenzen die Schwankungen gewöhnlich nicht überschreiten.

Traumatisches Ammoniak: Zerreiben des Muskels oder des ganzen Tieres mit Wasser (anstatt mit Borax) bei Zimmertemperatur führt zu einer nachträglichen Anhäufung von Ammoniak (von 40 bis zu 400% Zusatz zum praeformierten Ammoniak). Diese traumatische Anhäufung spricht dafür, dass sich bei Wirbellosen, wie auch in den Muskeln von Wirbeltieren der grössere Teil von Ammoniak in gebundenem Zustand befindet; das Ammoniak wird infolge von mechanischer Schädigung und Verdünnung unter Beseitigung der Hemmung der fermentativen Tätigkeit freigelegt.

Das Verbleiben der Meduse *Aurelia aurita* in Anaerobiose ($2\frac{1}{2}$ Stunden in Wasserstoff-Strom) erhöht nach vorläufigen Befund den Gehalt an Ammoniak im Muskel; die Vergiftung mit Monojodacetat (1 Stunde in N/300 oder N/600 Lösung) scheint unwirksam zu sein.

Muskulus adductor des Mollusken *Pecten ponticus* besteht aus einem klonischen quergestreiften Teile und einem glatten, tonischen. Es erwies sich, dass der tonische Muskel 2—5 mal reicher an Ammoniak ist, als der klonische. Direkte Reizung mit Induktionsstrom sowie auch reflektorische mechanische Reizung des tonischen oder klonischen Muskels ruft eine beträchtliche Abspaltung des Ammoniaks in den beiden Teilen hervor. Der Zuwachs von NH_3 im tonischen Muskel infolge von Arbeit bestätigt den Gesichtspunkt von Bozler, Hill, Ritchie, Krepis, Verjbinskaja, Shukoff und anderen, welcher das Vorhandensein eines besonderen, ohne Stoffwechselansteigung verlaufenden Tätigkeitstypus verneint.

Die Reaktion der Ammoniakabspaltung in Muskeln und in gesamten Organismen ist allem Anschein nach universell für alle untersuchten Typen der Wirbellosen des Meeres.

Das Nebeneinanderstellen unserer Angaben mit den Arbeiten der Schulen von Embden und Parnas; über das Ammoniak in Muskeln von Wirbeltieren und anderer seits mit den vergleichend-biochemischen Studien der Muskeln von Wirbellosen (Phosphorfractionen, Glykolyse — von Meyerhof und Lohmann und der Laboratorien von Needham und Krepis stellt vor dem Untersucher eine Reihe von Aufgaben: diese sind mit der Dynamik der Ammoniogenese und der Frage der Herkunft von Muskelammoniak eng verbunden. Die hier referierte Arbeit soll eine orientierende Untersuchung darstellen — sie muss erweitert und vertieft werden.

ВЛИЯНИЕ ВЫКЛЮЧЕНИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО РЕЦЕПТОРА НА МОТОРНУЮ ХРОНАКСИЮ У ЧЕЛОВЕКА

А. Л. Коников

Из кафедры физиологии 2-го Ленингр. мед. ин-та (зав. — проф. Ф. Е. ТУР)

Большинство исследователей признает влияние центральной нервной системы на возбудимость периферических органов. (Литературу см. у Уфлянда (1)). Несомненно также и влияние периферии на возбудимость центральной нервной системы. Даже незначительные раздражения периферического органа, не дающие сами по себе никакого видимого эффекта, могут влиять на возбудимость центров.

Так, легкие термические раздражения конечностей дают сдвиги уровня возбудимости центров, как это показали Rizzolo (2) и Chauchard et Denissoff (3), пользуясь хронаксиметрической методикой. Таким образом между периферией в широком смысле этого слова и центральной нервной системой существует постоянно незначительно колеблющееся динамическое равновесие.

Весьма интересна в этом отношении роль рецепторов. Термин анализатор, введенный И. П. Павловым (4), указывает на то, что рецептор действует как некое единство. Это положение было развито Орбели (5), доказавшим влияние симпатической нервной системы на рецепторы. Это приводит к выводу, подтвержденному рядом работ школы Орбели, что адаптационные процессы, протекающие в рецепторах, тесно связаны с целыми рядами взаимоотношений в центральной нервной системе. Следовательно, кривая адаптации рецепторного прибора должна как-то влиять на возбудимость центров, что скажется в свою очередь на уровне функционального состояния эффекторов. Пользуясь хронаксиметрической методикой, определяя гальваническую возбудимость мышцы реобазой, можно эти сдвиги уловить по скорости возникновения возбуждения (в хронаксиях).

Лариске (6) установил понятие субординационной хронаксии, как уровня функционального состояния периферического органа, зависящего от центральной нервной системы; иными словами — величина хронаксии мышцы или нерва *in situ* определяется суммой протекающих в организме процессов. При этом понимании субординационной хронаксии следует иметь в виду симпатические влияния. Огромной заслугой Орбели является установление адаптационной роли симпатической нервной системы (Орбели, 7). Зависимость состояния эффекторов от симпатического нерва была многократно доказана. Так, Гершуни (8) получил изменение деятельности мышцы при раздражении высших центров симпатической системы, а Волохов и Гершуни (9) показали сдвиги хронаксии в нервно-мышечном приборе при тех же условиях.

Таким образом динамика субординационной хронаксии мышцы или нерва является очень чувствительным показателем влияния процессов, разыгрывающихся в центрах.

Если рецептор работает как целое, то его постоянное раздражение принимает участие в известной „настройке“ центральной нервной системы, а изменение этого раздражения — в „перестройке“. Отчетливое влияние проприорецепторов на функциональное состояние центров показано в работах Шошиной (10) и Квасова (11). Изменение состояния анализатора, вызывая некоторую „перестройку“ в центрах, должно, следовательно, отразиться на уровне субординационной хронаксии эффектора. Отсюда и явилась попытка установить

определенную зависимость между состоянием анализатора и субординационной моторной хронаксией. В качестве анализатора, как важнейший, был выбран зрительный. Таким образом, в данном случае глаз является как бы рецептором, обуславливающим „перестройку“ в центральной нервной системе.

Данные о влиянии раздражения периферии на кривую темновой адаптации имеются в работе Загоруйко, Лебединского и Турдаева (12). В нашем случае разбирается обратное соотношение — влияние адаптации (темнота как постоянный раздражитель) на моторную хронаксию.

Изменение возбудимости нерва лягушки под влиянием воздействий на центральную нервную систему показал Achelis (13). Перерезая *n. opticus*, этот автор, измеряя *Keppzeit*, получал повышение возбудимости *n. ischiadici*. Подобные же опыты были произведены Tawast-Ranken (14), получившим при затемнении лягушки удлинение хронаксии *n. ischiadici*. Такое же увеличение хронаксии седалищного нерва при затемнении лягушки получили Поляков, Марголин и Феддер (15). Им удалось показать, что это изменение находится под влиянием симпатической нервной системы. Из работ по этому вопросу, проведенных на человеке, особого внимания заслуживает работа Trubitsch (16). Измеряя хронаксию *m. flex. dig. comm. prof.* этот автор нашел постоянное укорочение хронаксии при первом затемнении. Затемнения перемежались с освещением, причем темновая адаптация продолжалась всего 15—20 мин. При последующих затемнениях укорочение хронаксии наблюдалось в 3 раза чаще, чем удлинение. Как будет показано далее, наши результаты расходятся с данными Trubitsch.

Уже после окончания этой работы была опубликована работа Маршак (17), в которой автор получил на одном человеке укорочение сенсорной и моторной хронаксии при переходе от темноты к свету.

Методика

В первой серии опытов производилось исследование хронаксии *m. flex. digit. comm. prof.* до затемнения, во время его действия и после него, во второй серии к этому прибавлялось исследование хронаксии *m. extens. dig. comm.*, в третьей — исследовалась хронаксия сгибателя и *n. mediani*. Испытуемый сидел во время опыта в удобной, всегда постоянной позе. Исследования производились на правой руке. Когда, после многократных измерений хронаксии, устанавливалось постоянство ее величины, испытуемому предлагалось закрыть глаза и накладывалась не пропускающая свет повязка, которая не вызывала у испытуемых какого-либо неприятного субъективного ощущения. Время затемнения было обычно 40—50 мин. — вполне достаточное для развития адаптации к темноте. Во время темновой адаптации через каждые 5 мин. периодически измерялась хронаксия. После снятия повязки и открытия глаз измерения продолжались еще 15—20 мин., во время которых хронаксия, как правило, возвращалась к исходной — до закрывания глаз — величине.

Хронаксия определялась по методу Bourguignon (18) хронаксиметром, модифицированным Уфляндом (19). Реобазы исследовались путем подачи выпрямленного тока от городской сети через конденсатор емкостью 10 микрофард. Величина хронаксии определялась при помощи изменения сопротивления в одной из параллельных ветвей тока при неизменной емкости конденсатора. Этот метод имеет ряд преимуществ. Получаемые при этом способе исследования абсолютные величины хронаксии гораздо меньше, чем при пользовании приборами с набором конденсаторов. Однако это совершенно не мешает оперировать относительными величинами, которые интересуют нас в данной работе.

Опыты ставились на 15 здоровых людях в возрасте от 20 до 38 лет.

Результаты

При анализе полученного экспериментального материала, прежде всего, нужно отметить факт наличия сдвигов моторной хронаксии при темновой адаптации. Только 2 испытуемых в трех опытах из семнадцати, поставленных на них, не дали этих сдвигов.

В анализируемый материал не вошли опыты, в которых обнаружены дефекты по ходу исследования, как то: временное развитие дремотного состояния и охлаждение руки, дававшие увеличение хронаксии (при дремоте в 2—3 раза), беспокойное поведение испытуемого, болезненное состояние и т. д., хотя и в этих опытах были обнаружены сдвиги, отнюдь не противоречащие всем остальным.

Направление полученных при одинаковом воздействии сдвигов было различным. Для большинства испытуемых (11 из 15) оказалось характерным удлинение хронаксии при темновой адаптации и возвращение ее к норме по снятии повязки. Для меньшинства (4 из 15) — укорочение хронаксии с таким же возвратом к исходным величинам, как и у первой группы. Эта направленность сдвигов была, как правило, постоянной для обследованных лиц и многократно повторялась, давая столь схожие результаты, что позволило объединить полученные данные в виде средних величин без возможной в таких случаях нивелировки.

Результат исследования первой группы лиц показан в табл. 1. Первые столбцы дают абсолютные величины хронаксии *m. flex. digit. comm.*, вторые — относительные. При этом многократно проверенная и установившаяся на постоянной величине хронаксия до закрытия глаз всюду принята за 100. Достижение максимума отмечено жирным шрифтом.

ТАБЛИЦА 1

Увеличение хронаксии при темновой адаптации

Время исследования	Испытуемые							
	М. У. (4 опыта)		Т. Т. (4 опыта)		А. Л. (4 опыта)		Остальные испытуемые	
	абсол. велич.	относ. велич.	абсол. велич.	относ. велич.	абсол. велич.	относ. велич.	абсол. велич.	относ. велич.
До закрывания глаз	0,065	100	0,065	100	0,093	100	0,075	100
После закрывания глаз:								
Через 1—2 мин.	0,065	100	0,075	115	0,113	121	0,087	116
" 5 " 	0,090	138	0,077	118	0,116	124	0,097	129
" 10 " 	0,095	146	0,080	123	0,110	127	0,095	127
" 15 " 	0,100	154	0,080	123	0,120	129	0,095	127
" 20 " 	0,095	146	0,082	126	0,120	129	0,092	123
" 25 " 	0,085	130	0,085	130	0,120	129	0,100	133
" 30 " 	0,090	130	0,082	126	0,126	135	0,092	123
" 35 " 	0,087	134	0,087	134	0,115	123	0,092	123
" 40 " 	0,090	138	0,087	134	0,115	123	0,095	127
" 45 " 	0,093	143	—	—	—	—	0,092	123
После открывания глаз:								
Через 1—2 мин.	0,065	100	0,070	107	0,093	100	0,072	96
" 3—4 " 	0,063	97	0,060	92	—	—	0,080	107
" 5 " 	0,065	100	0,067	103	0,086	92	0,080	107
" 10 " 	0,062	95	0,067	103	0,089	95	0,075	100
" 15 " 	0,063	97	0,067	103	0,086	92	0,077	103

Таблица показывает, что увеличение начинается уже в первые минуты темновой адаптации и достигает максимума в среднем через 30 мин., давая затем некоторое снижение. У четырех испытуемых достижение максимума происходило иногда раньше на 15—20 мин.,

а в одном случае у испыт. Г. А. даже на 2-й минуте. В отдельных случаях повышение доходит до удвоения. Один раз испыт. М. У. дал увеличение хронаксии от 0,05—0,06 до 0,11 с на 20-й мин. темновой адаптации при соответственных реобазах в 52 и 47 V. В большинстве же опытов увеличение хронаксии колеблется в пределах 33—54%. В некоторых случаях в первый момент закрывания глаз наблюдалось укорочение хронаксии на 1—2 мин. с последующим обычным ходом изменений. У трех испытуемых наблюдалось в первые минуты после открытия глаз снижение хронаксии ниже первоначальной величины. Это, повидимому, связано с резким ослеплением, что отмечали и сами испытуемые.

Реобаза, дававшая резкие индивидуальные колебания от 25 до 66 V, у всех испытуемых незначительно снижалась при закрывании глаз. После открывания наблюдались различные колебания — от дальнейшего снижения до некоторого подъема, но ни одного раза реобаза не достигала исходной величины. Так, у испыт. Т. Т. реобаза до закрывания глаз равнялась 48,5 V, во время темновой адаптации колебалась от 48 до 47 V, после открывания глаз — 48,3—47 V. У испыт. А. Л. 58 V до закрывания, 56—54,5 — при закрытых глазах и 51—51,5 — после открывания.

Результаты исследований второй группы испытуемых, дававших укорочение хронаксии при темновой адаптации, представлены в табл. 2 (обозначения те же, что и в табл. 1).

ТАБЛИЦА 2

Укорочение хронаксии при темновой адаптации

Время исследования	Испытуемые						Суммарный результат	
	А. К.	А. К.	Т. А.	Т. А.	М. Ф.	О. К.	Абсол. велич.	Относ. велич.
До закрывания глаз	0,06	0,06	0,12	0,08	0,08	0,07	0,78	100
После закрывания глаз:								
Через 1—2 мин.	0,07	0,05	0,13	0,09	0,08	0,07	0,082	105
" 3—4 "	—	0,04	—	0,07	0,08	0,06	0,062	79
" 5 "	0,07	0,05	0,12	0,07	0,07	0,07	0,075	96
" 10 "	0,06	0,03	0,09	0,06	0,08	0,05	0,062	79
" 15 "	0,05	0,03	0,1	0,06	0,07	0,05	0,060	77
" 20 "	0,04	0,03	0,11	0,06	0,08	0,05	0,062	79
" 25 "	0,05	0,04	0,12	0,06	0,08	0,06	0,070	89
" 30 "	0,05	—	0,11	0,07	0,07	0,04	0,072	82 ¹
" 35 "	0,04	—	0,11	0,06	0,07	0,05	0,072	82 ¹
" 40 "	—	—	0,11	0,07	0,07	0,05	0,075	88 ¹
" 45 "	—	—	0,1	0,06	0,06	0,06	0,070	81 ¹
" 50 "	—	—	0,09	—	0,07	0,06	—	—
" 55 "	—	—	0,09	—	—	0,05	—	—
После открывания глаз:								
Через 1—2 мин.	0,05	0,04	0,13	0,08	0,1	0,06	0,077	99
" 3—4 "	0,05	0,04	0,12	0,08	0,09	0,06	0,073	94
" 5 "	0,04	0,05	0,11	0,09	0,09	0,07	0,075	96
" 10 "	0,05	0,03	0,11	0,08	0,09	0,07	0,072	92
" 15 "	0,05	0,03	0,12	0,08	0,08	0,07	0,075	96
" 20 "	—	—	0,12	0,08	0,08	—	—	—

¹ Данные из последних четырех опытов. Исходная величина хронаксии 0,085 принята за 100.

Получается почти такая же картина, как и в табл. 1, но с обратным знаком. Максимальное укорочение получается раньше, чем у первой группы лиц, и достигается у большинства на 10—15-й мин. с дальнейшим увеличением. У испыт. Т. А. интересно отметить второй максимум на 50-й мин. темновой адаптации (первый на 10-й мин.), причем между обоими максимумами хронаксия достигает исходной величины (на 25-й мин.). Особенно резкое укорочение дает испыт. А. К. — в одном из опытов максимальное снижение хронаксии на 10-й мин. достигает 0,03 σ при реобазе 39 V против исходной величины 0,06 σ при реобазе 45 V. Приписать ее случайным колебаниям в состоянии нервной системы или мускулатуры нельзя, ибо до выключения зрительного рецептора такой низкой величины у него никогда не наблюдалось, переход же к свету дает подъем до 0,05 σ, правда с последующим затем вторичным снижением.

Любопытно указать, что этот испытуемый был однажды на опыте в гриппозном состоянии. При темновой адаптации получилось резкое увеличение хронаксии на 60% с резким ее снижением при освещении на 40% по отношению к исходной величине (0,05 σ, 52 V). Изменения реобазы такие же, как и у лиц первой группы. Только у испыт. Т. А. в одном опыте имело место увеличение во время закрытия глаз с 30 до 31—34 V. У испыт. О. К. реобазы при этом колебались от 36 до 44 V против исходных 42,5 V. Все отмеченные в настоящей работе сдвиги реобазы, вероятно, не зависят от состояния зрительного рецептора. Тенденция к небольшому уменьшению реобазы в течение длительного опыта (1½—2 часа) наблюдается довольно часто при весьма разнообразных опытах.

Во второй и третьей сериях опытов, ставившихся на трех различных испытуемых каждая, проведены параллельно измерения хронаксии *mm. flex. et extens. dig. comm.* (вторая серия) и *m. flex. dig. comm.* и *p. mediani* (третья серия).

(В табл. 3 и 4 даны только относительные величины хронаксии. Исходная величина принята за 100).

ТАБЛИЦА 3

Увеличение хронаксии *mm. flex. et ext.d.c.* при темновой адаптации

Время исследования	M. flex.	M. ext.
До закрывания глаз	100	100
После закрывания глаз:		
Через 5 мин.	109	110
" 10 "	112	112
" 15 "	116	121
" 20 "	116	117
" 30 "	119	126
" 35 "	112	123
" 40 "	119	123
" 45 "	119	117
После открывания глаз:		
Через 5 мин.	100	102
" 10 "	100	100
" 15 "	100	100

ТАБЛИЦА 4

Увеличение хронаксии *m. flex. d. c. и p. mediani* при темновой адаптации

Время исследования	M. flex.	N. median.
До закрывания глаз	100	100
После закрывания глаз:		
Через 5 мин.	133	118
" 10 "	130	115
" 15 "	126	118
" 20 "	126	115
" 25 "	133	111
" 30 "	137	119
" 35 "	137	119
" 40 "	137	115
После открывания глаз:		
Через 5 мин.	100	98
" 10 "	97	102
" 15 "	100	100

Полученные результаты совпадают с данными первой группы испытуемых первой серии. Характерно, что максимум наступает одновременно для обоих исследуемых точек и совпадает в обеих группах, а именно на 30-й мин. Сдвиги хронаксии *p. mediani* менее резко выражены. Но самый факт сдвигов хронаксии нерва очень важен. Он позволяет высказать предположение о том, что в этих сдвигах первенствующую роль играют центральные влияния. Это предположение, бывшее у автора уже с первых опытов, подкрепляется еще тем обстоятельством, что изменение хронаксии *p. mediani* совпадает и по времени и по направлению со сдвигами хронаксии *m. flexoris*. Здесь уместно отметить работу Волохова, Гершуни, Дымшица, Загорулько и Лебединского (20), изучавших хронаксию глаза при некоторых заболеваниях зрительного нерва и сетчатки. При поражении зрительного нерва наблюдалось повышение хронаксии, а изменения в темноте „авторы склонны приписать изменению возбудимости нервных центров“.

Обращает на себя внимание тот факт, что максимальные изменения хронаксии при выключении зрительного рецептора не совпадают с периодом далеко зашедшей темновой адаптации, а наступает обычно не позже чем через 30 мин. после закрытия глаз, т. е. еще в период довольно резких адаптационных изменений. Позже, когда адаптация еще продолжается, приближаясь к своему окончанию, получившиеся сдвиги хронаксии имеют тенденцию к уменьшению. Через 35—45 мин. после закрытия глаз удлинившаяся хронаксия начинает укорачиваться, а укороченная — удлиняться. Напрашивается мысль об „адаптации к адаптации“, т. е. „перестройка“ в центрах как бы постепенно уравнивается.

Итак определенные сдвиги моторной хронаксии, зависящие от закрытия или открытия глаз, указывающие на значимость зрительного аппарата для уровня функционального состояния мускулатуры (определяемого по показателю скорости возникновения возбуждения в ткани) совместно с теми нервными приборами, которые непосредственно его регулируют, ставят на очередь вопрос о механизме описанного явления.

Несомненно механизм этого явления весьма сложен, и полученные результаты не позволяют сделать какого-либо категорического вывода о нем.

Наиболее вероятным нам представляется путь воздействия изменений состояния зрительного рецептора на моторную хронаксию мышцы и нерва через вегетативную нервную систему с ее центральными аппаратами.

Имеющиеся (правда, противоречивые) данные о влиянии *p. vagi* или *p. sympathici* на уровень хронаксии позволяют высказать предположение о том, что противоположность сдвигов хронаксии у разных лиц имеет отношение к некоторому превалированию одного из отделов вегетативной нервной системы. В случае решающего и определяющего влияния именно вегетативной системы должны получиться однозначные сдвиги в различных участках нашего тела. Полученная однозначность в трех различных точках свидетельствует, по видимому, об этом.

Вторым путем, не исключаяющим первый, являются влияния функционального состояния коры. Общеизвестно, что выключение рецепторов ведет к развитию тормозных процессов в коре. Наиболее классическим объектом является многократно описанный пациент Штрюмпеля, засыпавший при выключении сохраненного рецеп-

тора. Известно также удлинение моторной хронаксии во сне (Bourguignon и др.). То же имело место в наших опытах, о чем упомянуто выше. Мы наблюдали, что вызванное дремотой удвоение и даже утроение хронаксии возвращалось к обычным величинам изменений с исчезновением дремоты. Несомненно, что и помимо видимого дремотного состояния выключение зрительного рецептора уже само по себе вызывает сдвиги функционального состояния коры. А состояние коры сказывается вторично на состоянии периферии, возможно также через вегетативную нервную систему.

Наконец не исключенным является путь гуморальных воздействий (например фотохимические процессы в глазу), хотя трудно предполагать, чтобы он мог быть определяющим.

Выводы

1. Выключение зрительного рецептора, путем закрытия глаз на 30—50 мин. вызывает изменение хронаксии *mm. flex. et extens. dig. comm.*, а также *n. mediani*.

2. Переход темноадаптированного глаза к свету уничтожает эти сдвиги.

3. Направление сдвигов моторной хронаксии при воздействиях на орган зрения почти всегда постоянно у одного и того же испытуемого.

4. Диаметрально противоположные результаты, полученные у различных лиц, выдвигают вопрос о типах реагирования нервной системы в ответ на изменение деятельности анализаторов.

5. Автор высказывает предположение, что в описанном явлении очень важную роль играют высшие центры вегетативной нервной системы.

6. Поставленные эксперименты показывают, что в хронаксии мышц и нерва мы имеем очень чувствительный реагент при воздействиях на организм.

Доц. Ю. М. Уфлянд за предложенную тему и внимательное руководство приношу мою глубокую и искреннюю благодарность.

Поступило в редакцию

19 марта 1936 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Уфлянд. Новое в рефлексологии и физиологии нервной системы. № 2. 76, 1926. — 2. Rizzolo. *Compz. Rend., d. l. S. Biol.*, 97, 1607. 1927. — 3. Chauchard et Denissouff. *C. R. d. l. S. B.*, 113, 596 и 826. 1933. — 4. Павлов. Лекции о работе больших полушарий головного мозга. ГИЗ, 1925. — 5. Орбели. *Физиол. журн. СССР*, 17, № 6, 1105. 1934. — 6. Lericque. *L'excitabilité en fonction du temps*. 1926. — 7. Орбели. *Изв. Н. ин-та им. Лесгафта*, 6, 1. 1923. — 8. Гершуни. *Физиол. журн. СССР*, 13, № 6, 667. 1930. — 9. Волохов и Гершуни. *Физиол. журн. СССР*, 16, № 1, 131. 1933. — 10. Шошина. *Труды Петергоф. Е.-Н. ин-та*, 7, 143. 1930. — 11. Квасов. *Труды Ленингр. о-ва естествоиспыт.*, 62, № 1—2, 150, 1933. — 12. Загорюлько, Лебединский и Турцаев. *Физиол. журн. СССР*, 16, № 5, 740. 1933. — 13. Achelis. *Pflüg. Arch.*, 219, H. 3/4, 411. 1928. — 14. Tawast-Ranken. *Scand. Arch. Physiol.*, 71, 211. 1935. — 15. Поляков, Марголин и Феддер. *Физиол. журн. СССР*, 18, № 6, 1012. 1935. — 16. Trubitsch. *Z. f. Sinnesphysiologie*, 61, 148. 1930. — 17. Маршак. *Арх. биол. наук*, 38, 1, 121. 1935. — 18. Bourguignon. *Chronaxie chez l'homme*. 1923. — 19. Уфлянд. О применении хронасиметрической методики в физиологии человека. Дисс., Ленинград. 1935. — 20. Волохов, Гершуни, Дымыщиз, Загорюлько, Лебединский. *Сов. вестник офтальмологии*, 6, 1935.

Ленинград.

20 декабря 1935 г.

EINFLUSS EINER AUSSCHALTUNG DES SEHREFLEKTORS AUF DIE
MOTORISCHE CHRONAXIE DES MENSCHEN

Von A. L. Konikow

Aus dem physiologischen Laboratorium des 2 Leningrader medizinischen Instituts
(Leiter — Prof. T. E. Tur)

1. Eine Ausschaltung des Sehrezeptors durch Verbinden der Augen während 30—50 Minuten hat eine Veränderung der Chronaxie der mm. flex. et ext. digit. comm. wie auch des n. mediani zur Folge.

2. Beim Übergang des dunkeladaptierten Auges ins Licht verschwinden die Verschiebungen.

3. Die Richtung der Chronaxieverschiebung bei Einwirkung auf das Auge ist bei dem gleichen Individuum fast immer die gleiche. Bei Dunkeladaption wiegt Verlängerung der Chronaxie vor, sie trat bei 11 von 15 untersuchten Personen ein.

4. Diametral entgegengesetzte Ergebnisse bei verschiedenen Individuen lassen verschiedene Reaktionstypen des Nervensystems bei Tätigkeitveränderung der Analysatoren annehmen.

5. Der Verfasser nimmt an, dass höhere vegetative Nervenzentren bei den beschriebenen Erscheinungen von grosser Bedeutung sind.

6. Die ausgeführten Experimente beweisen, dass die Muskelchronaxie ein sehr sensibler Indikator bei Einwirkungen auf den Organismus sein kann.

О ХАРАКТЕРЕ САХАРНОЙ КРИВОЙ У НОРМАЛЬНЫХ СОБАК И У СОБАКИ, ЛИШЕННОЙ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Л. М. Георгиевская

Из отдела физиологии и отдела биохимии человека Ленинградского филиала ВИЭМ

Опыты с гипнозом с несомненностью доказывают влияние деятельности коры головного мозга на течение алиментарной сахарной кривой.

Так Долин, Минкер-Богданова и Поворинский (1) приводят в своей работе наблюдение над двумя больными *hysteria gravis*, у которых им путем внушения удалось совершенно извратить тип сахарной кривой: при внушении принятия сахара они наблюдали повышение сахара крови, при внушении же представления о получении воды, несмотря на введение в организм сахара, их больные давали понижение сахара крови. Работа эта подтверждает аналогичные данные, полученные ранее профессором Платоновым (2) и рядом других авторов. Эти опыты указывают на исключительное значение рефлекса со стороны слизистой оболочки пищеварительного тракта на печень в механизме изменения сахарной кривой. С другой стороны, это указывает на то, что деятельность коры головного мозга для этого рефлекса является в некоторых случаях неблагоприятным фактором, извращающим его. Следовательно надо думать, что по выключении коры мы при сахарной нагрузке должны получить кривую нормального типа. Это и было показано F. Höglер и Zell (3), которые на кроликах с удаленными большими полушариями головного мозга получали всегда, в ответ на дачу сахара, нормальную кривую.

Мы имели возможность вести наши наблюдения на собаке „Хина“, которой в 1931 г. было удалено сначала правое полушарие, а затем и левый двигательный анализатор и которая в дальнейшем стала по своему поведению очень похожа на собак без обоих полушарий. Можно предположить, что рубцовые изменения и кровоизлияние захватили у нее и неоперированную часть коры. Подробно эта собака описана в другой работе [Абуладзе, Георгиевская, Петрунькины и Розенталь (4)], где приведен характер поведения ее, который во время данного эксперимента оставался в основном неизменным. Вес „Хины“ в период данного обследования держался в пределах около 15 кг, что является для нее хорошим весом. С апреля по ноябрь 1934 г. на ней было прослежено 4 сахарных кривых, причем в первых трех опытах тростниковый сахар давался из расчета 3 г на 1 кг веса собаки, в последнем же — 6 г на 1 кг веса. Сахар, растворенный в воде, вливался собаке в рот. Поведение собаки во время всех четырех опытов было одинаково: в начале опыта она была резко и беспорядочно агрессивна и подвижна, после же дачи сахара затихала, вскоре впадала в дремоту. К концу опыта „Хина“ постепенно возбуждалась, но была спокойнее, чем вначале.

Кровь бралась из надреза уха. Порядок опыта был обычным, принятым в нашей лаборатории: натощак кровь берется 3 раза через промежутки времени по 15 мин.; после нагрузки берем кровь через 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 и 180 мин. Сахар определяется по Hagedorn и Jensen.

Данные опытов представлены на табл. 1.

ТАБЛИЦА 1
Сахар в крови собаки „Хины“

Дата опытов	Сахар крови натощак и после нагрузки (в мг %)											
	Время в минутах											
	0	15	30		15	30	45	60	90	120	150	180
1934 г.												
13/IV (I) ..	98	98	98	Дан сахар	101	100	108	94	120	119	89	89
23/IV (II) ..	80	78	82		104	91	100	95	86	80	89	86
31/X (III) ..	74	96	90		99	94	88	94	88	83	76	78
Средняя ..	84	91	90		101	95	99	94	98	94	85	84
3/XI (VI) ..	68	72	73		81	93	82	79	74	77	77	91

Из таблицы видно, что полученные кривые имеют некоторый подъем, но последний незначителен и непостоянен по времени. На рис. 1 изображена средняя из первых трех кривых. Максимальный подъем сахара в ней равен $101 \text{ мг}\%$ при $84 \text{ мг}\%$ исходного и конечного сахара, т. е. этот подъем не превышает $17 \text{ мг}\%$.

Вся алиментарная сахарная кривая „Хины“ располагается (за исключением 2 цифр из 44) в пределах от 80 до $108 \text{ мг}\%$, т. е. в пределах цифр человека при голодании.

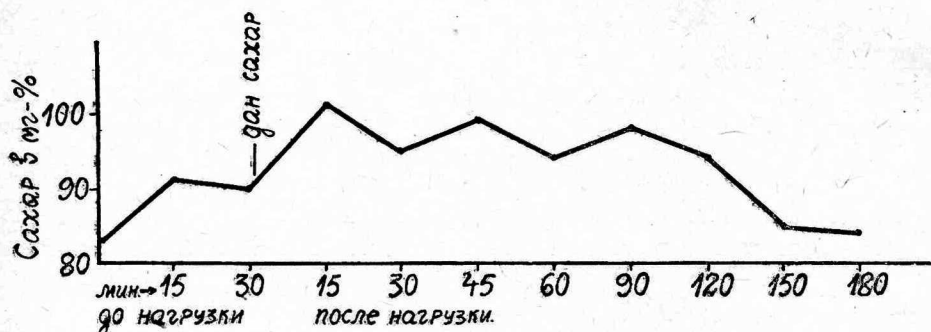


Рис. 1. Средняя сахарная кривая „Хины“. Нагрузка — 3 г сахара на 1 кг веса.

Одновременно с работой на „Хине“ мы провели 20 опытов на семи контрольных совершенно здоровых собаках: 11 с дачей 3 г и 9 с дачей 6 г сахара на 1 кг веса. Данные представлены на табл. 2 и 3.

ТАБЛИЦА 2

Сахар в крови контрольных собак при нагрузке 3 г на 1 кг веса

Дата опытов	№№ собак	Сахар крови натощак и после сахарной нагрузки (в мг 0/о)											
		Время в минутах											
		0	15	30		15	30	45	60	90	120	150	180
1934 г.					Дан сахар								
13/IV	1	94	78	83		83	85	91	100	85	85	85	87
23/IV	2	89	80	80		109	98	95	91	86	80	80	89
5/X	3	119	116	121		164	151	146	123	107	112	111	111
5/X	4	97	100	109		114	119	116	114	80	80	86	95
9/X	3	112	102	109		168	148	132	114	97	99	97	93
9/X	4	83	101	106		128	114	121	114	92	88	86	90
13/X	5	99	99	88		94	109	103	103	106	90	99	97
15/X	5	86	84	93		97	102	98	97	84	86	66	68
13/X	6	103	104	106		116	136	118	122	115	106	101	97
15/X	6	105	93	93	95	97	105	95	102	97	84	93	
31/X	7	81	88	81	97	99	101	87	79	91	83	74	
Средняя . . .		98	95	97		115	114	111	106	94	92	89	90

Оказалось, что эти собаки обладают низкими сахарными кривыми и их средняя (рис. 2) расположена вся чуть выше средней у „Хины“: максимум равен $115 \text{ мг}\%$, а подъем от цифры натощак составляет $20 \text{ мг}\%$. Ясно при этом, что низкая сахарная кривая обусловлена здесь не недостатком сахара в нагрузке, так как увеличение последней до 6 г на 1 кг веса животного не влияет ни на ход индивидуальных кривых ни на характер их средней кривой.

В работе Баранова (5) также из приведенных сахарных кривых четырех нормальных собак только одна кривая имеет более высокие

ТАБЛИЦА 3

Сахар в крови контрольных собак при нагрузке 6 г на 1 кг веса

Дата опытов	№№ собак	Сахар крови натощак и после сахарной нагрузки (в мг %)											
		Время в минутах											
		0	15	30	15	30	45	60	90	120	150	180	
1934 г.													
27/IX	3	120	111	118	Дан сахар	143	117	127	134	117	103	125	113
1/X	3	90	94	86		143	129	129	116	121	116	97	94
27/IX	4	96	99	97		115	122	113	113	113	113	108	94
1/X	4	97	90	100		127	123	120	120	—	—	—	—
17/X	5	62	69	56		67	69	88	76	77	77	69	—
20/X	5	95	97	92		113	122	118	120	125	116	125	115
17/X	6	56	77	71		102	90	90	100	98	81	100	84
20/X	6	91	108	106		115	129	123	132	131	131	127	134
3/XI	7	79	91	88		97	90	88	91	104	93	77	84
Средняя . .		87	93	90		114	110	111	111	111	104	104	103

цифры, а выведенная нами средняя из его кривых почти тождественна с нашей средней на контрольных собаках.

Можно сделать вывод, что низкая сахарная кривая характерна для собак. Кривые с цифрами, подобными средним человеческим кривым,

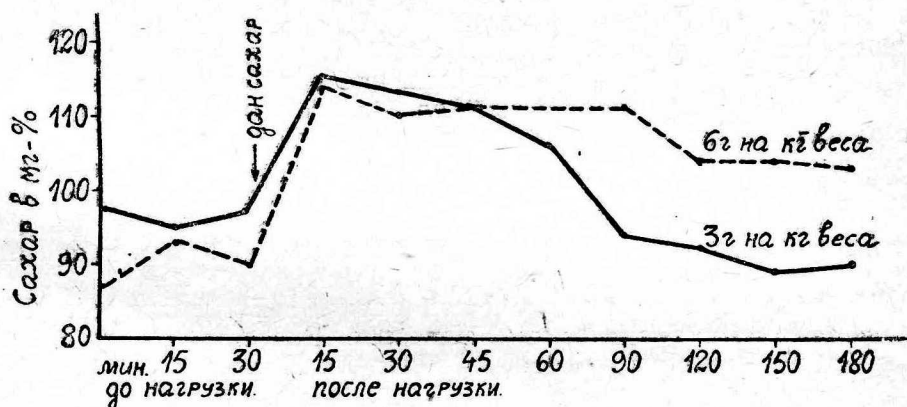


Рис. 2. Сахарные кривые контрольных собак.

встречаются у собак так же относительно редко, как у человека низкие кривые.

Интересно отметить, что из семи наших собак ярко выраженную, высокую для собаки, кривую дала только собака № 3 „Бобик“ и дала ее во всех четырех опытах. Эта собака резко отличалась от всех остальных наших собак тем, что в течение всех опытов находилась в состоянии беспрерывного возбуждения, которое выражалось прыжками, лизаньем и визгом. Остальные собаки все были спокойны и при первых, а часто и последующих, опытах находились в состоянии некоторого угнетения. Может быть высокие кривые собаки № 3 можно поставить в связь с временным возбуждением ее или же с тем, что она принадлежит к возбудимому нервному типу. Но мы не можем здесь касаться этого вопроса, так как типы нервной системы у наших собак изучены не были. Отметим еще, что две из наших собак проявили во время взятия крови резкое возбуждение: „Хина“ и № 3.

Собака № 3 дает самые высокие кривые, а „Хина“ — самые низкие. Возможно, что разница эта возникла потому, что у № 3 возбуждение идет из коры, а у „Хины“ — из подкорки.

Приведенные данные позволяют сделать вывод, что удаление больших полушарий головного мозга несколько снижает алиментарную сахарную кривую, не влияя в остальном на характер кривой.

Поступило в редакцию

10 марта 1936 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. О. Долин, Е. Т. Минкер-Богданова, Ю. А. Поворинский. Арх. биол. наук, 35, сер. Б. N 1, 65. 1934. — 2. Платонов. Цит. по Долину, Минкер-Богдановой, Поворинскому (1). — 3. F. Höglер u F. Zell. Ztschr. f. d. ges. exp. Med., 92. N. 1/2, 211. — 4. Абуладзе, Георгиевская, Петрунькины А. М. и М. Л. и И. С. Розенталь. Арх. биол. наук, 38. 1935. — 5. В. Г. Баранов. Арх. биол. наук, 28, 139. 1928.

ÜBER DEN CHARAKTER DER ZUCKERKURVE BEI NORMALEN HUNDEN UND BEI HUNDEN OHNE GROSSHIRN

Von *L. M. Georgijewskaja*

Aus der Abteilung für Physiologie und Biochemie des Menschen des Unionsinstituts für experimentelle Medizin, Leningrad

Die Versuche wurden an dem Hund „China“ vorgenommen, dem vor drei Jahren nacheinander die rechte Grosshirnhälfte und der linke Bewegungsanalysator entfernt worden waren, und der dann in seinem Benehmen Hunden ohne beide Hirnhälften ähnlich war. An diesem Hunde wurde der Verlauf von vier Zuckerkurven verfolgt; davon drei mit einer Belastung von 3 g Traubenzucker pro kg Körpergewicht und eine mit einer Belastung von 6 g/kg. Ausserdem wurden an sieben völlig gesunden Hunden 20 Zuckerkurven ermittelt: 11 Kurven mit einer Belastung von 3 g Zucker pro Kilogramm Tiergewicht und 9 Kurven mit einer Belastung von 6 g/kg.

Die Versuche führten zum Schluss, dass die Entfernung der Grosshirnhälften setzt zweifellos die alimentäre Zuckerkurve herab, wirkt aber im übrigen nicht auf den Charakter der Kurve.

К ВОПРОСУ О ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ИЗУЧЕНИИ ОРИЕНТИРОВКИ СЛЕПЫХ

К. Х. Кекчеев и Е. И. Костина

Из лаборатории физиологии труда Центрального института организации труда инвалидов (завед. — проф К. Х. Кекчеев)

Вопрос об ориентировке слепых становится в нашей стране все более актуальным в связи с тем, что из года в год ширится применение труда слепых, число которых превышает 300 000 человек. Слепые в СССР работают в металлообрабатывающей промышленности (примером может служить организованный специально для слепых завод „ЭМОС“, где они обслуживают сверлильные, токарные, штамповочные и другие станки и производят монтаж электромоторов), а также в легкой промышленности и в кустарных артелях. Поскольку слепые выполняют теперь ряд сложных операций, которые казались немислимыми для них еще несколько лет назад, перед физиологией встает задача детально изучить условия работы слепых и в частности исследовать

вопрос, как ориентируется слепой в окружающем его пространстве.

Мы решили в первую очередь изучить ориентировку слепых в узкой зоне, например в пределах рабочего места, и отложить вопрос об ориентировке слепых при ходьбе, кстати сказать, изучавшийся рядом авторов. Ориентировка же в узкой зоне без передвижения рабочего никем не изучалась, по крайней мере, в литературе не освещалась. В данной работе изложены результаты первого этапа исследования, а именно, как влияют различные перемены положения тела на ориентировку слепого, неподвижно стоящего у своего рабочего места и не пользующегося специальным ориентиром.

Исследованию подверглись слепые (слепорожденные и ослепшие до 6 лет) — 38 чел. в возрасте от 18 до 46 лет, рабочие щеточной

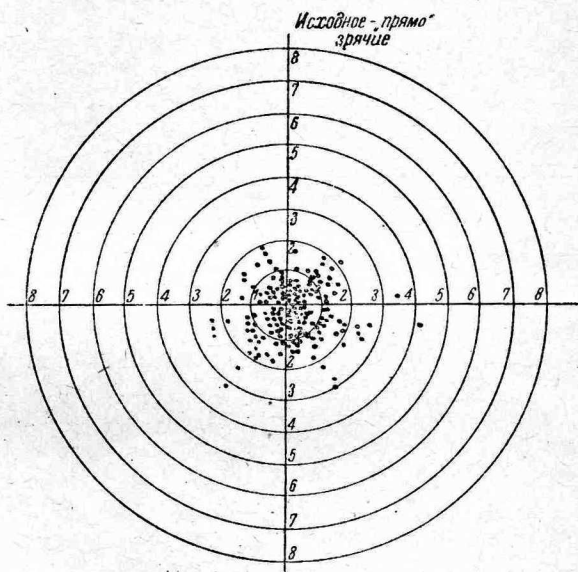


Рис. 1 а.

фабрики, и для сравнения 55 человек зрячих того же возраста. Зрячие при этом выполняли движения вслепую в очках, стекла которых были заменены картонками. Из

большого числа слепых были отобраны слепорожденные и ослепшие до 6 лет в виду того, что у таких лиц зрительных представлений о пространстве или совсем не было или оно исчезло. Из испытаний были также исключены лица, потерявшие зрение в результате менингита и других заболеваний, отразившихся на умственном развитии человека.

Методика

Испытуемый стоит у стола, высотой в 87 см. В начале опыта испытуемому его рукой (пассивное движение) показывают 3 раза ту точку, в которую в дальнейшем ему надо попадать. Экспериментатор берет руку испытуемого, пассивно ведет ее над столом и кладет ее концами пальцев на раз-

ложенный на столе лист бумаги с таким расчетом, чтобы конец среднего пальца закрыл намеченную точку — центр концентрических кругов (рис. 1). Левая рука в течение всего эксперимента опущена вниз. Внимание испытуемого фиксируется на проделываемом движении словами экспери-

ментатора: „запомните место этой точки и старайтесь всегда как можно точнее попадать в нее“. Затем испытуемому предлагалось по команде „найдите“ попадать в указанную точку три раза. При этом, каждый раз на специальном листе, укрепленном на столе, отмечалась условными обозначениями точность попадания в данное положение. При переменах положения был следующий порядок. В исходном положении проделывались пассивные движения с целью показа точки для попаданий. После этого испытуемый менял положение тела, например, отходил вправо на 20 см и уже в измененном положении, по команде „найдите“, делал движение попадания в то место, где по его предположению находилась указанная ему ранее точка. При этом напоминали: „Помните, вы стоите теперь не прямо посередине, а вправо на 20 см“. Затем после трехкратных „попаданий“ в измененном положении испытуемый возвращался в исходное положение „прямо“, после чего

для повторения принимал предыдущее заданное положение и 3 раза попадал в точку. В течение эксперимента положение точки на столе было постоянным. Задавались следующие положения испытуемого по отношению к столу: 1) исходное положение

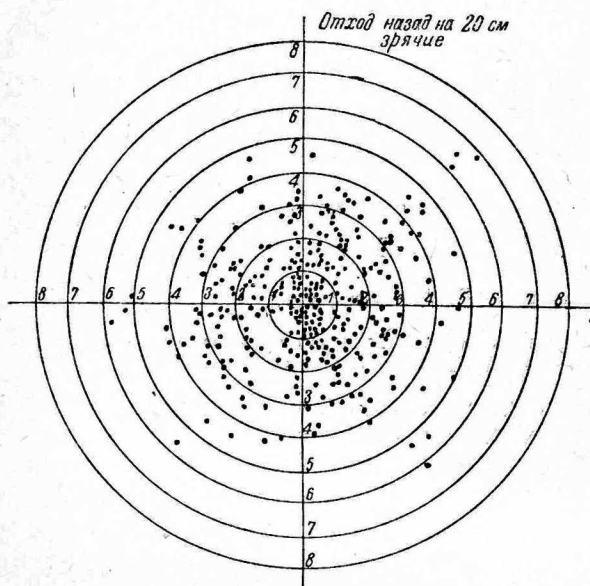


Рис. 1 б.

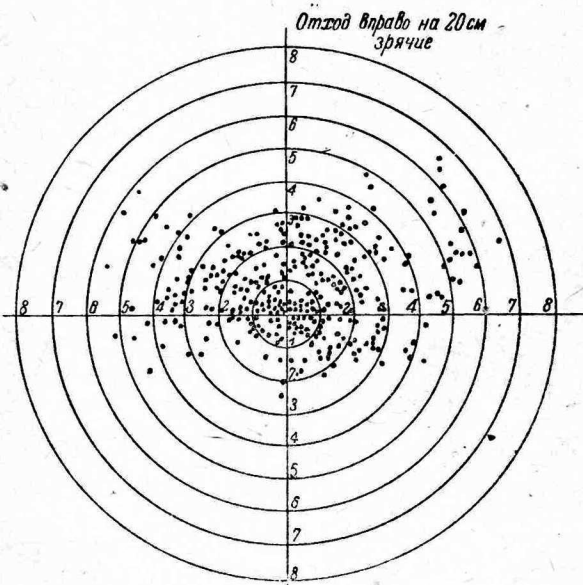


Рис. 1 в.

„прямо“ перед столом на расстоянии 5 см от края стола; 2) поворот вправо на 45° (не сходя с места); 3) поворот влево на 45° (тоже не сходя с места); 4) отход на 20 см вправо вдоль стола (на том же расстоянии от него); 5) отход на 20 см влево; 6) отход назад на 20 см от исходного положения.

Весь опыт длился 3—4 мин. Промежутки времени между показом точки и командой — 10 секунд.

Результаты

Данные о результате попаданий для каждого испытуемого во всех положениях тела наносились на листы с восемью концентрическими кругами с разницей радиусов в 3 см и с „точкой для попадания“ в центре. Затем на листы кальки с такими же концентрическими кругами и квадратами переносились с индивидуальных листов точки фактических попаданий для каждого положения тела отдельно на отдельный лист кальки.

Все эти листы кальки для каждого положения тела общие для всех испытуемых (для зрячих и слепых, конечно, отдельно) и явились базой для наших дальнейших расчетов и выводов (рис. 1 — а, б, в, г, д, е, и 2 — а, б, в, г, д, е).

При рассмотрении общей картины попаданий (без анализа подсчетов) бросается в глаза резкое ухудшение ориентировки как у слепых, так и у зрячих при всех переменах положений:

1. В исходном положении — относительно незначительное рассеивание.

2. При отходах испытуемого вправо и влево — значительное рассеивание преимущественно по „экватору“.

3. При поворотах вправо и особенно влево — рассеивание по некоторой дуге, центр которой очевидно находится в плечевом суставе правой руки. У слепых это менее ясно выступает.

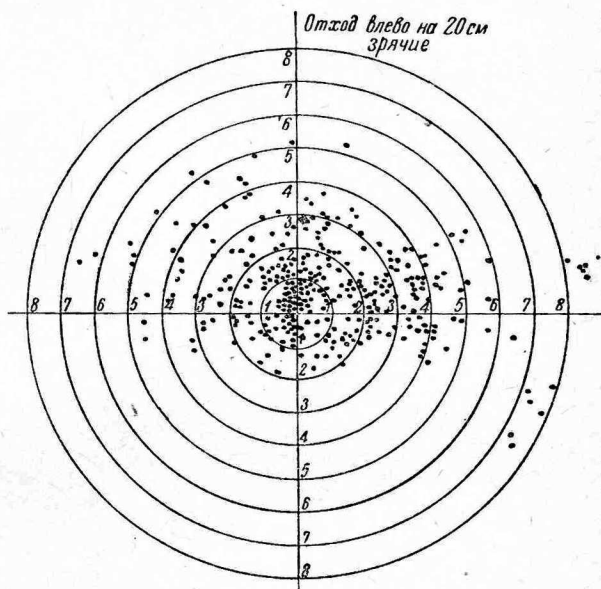


Рис. 1 г

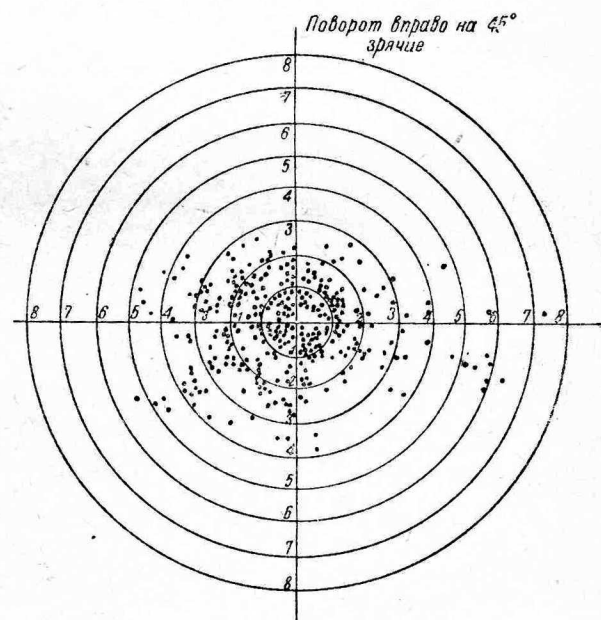


Рис. 1 д

Подсчеты были сделаны и по зонам и по квадрантам.

По зонам. 1. Количественное распределение в процентах попаданий по отдельным зонам (табл. 1 и 2). 2. Оценка по десятибалльной системе точности попаданий для каждого положения, причем в 10 баллов оценивалось каждое попадание в центральную зону и в 1 балл — в десятую зону (табл. 3).

По квадрантам. 3. Количественное распределение попаданий в разных положениях тела в процентах (табл. 4). 4. Отношение левых квадрантов к правым в процентах (табл. 5). 5. Отношение верхних квадрантов к нижним в процентах (табл. 6).

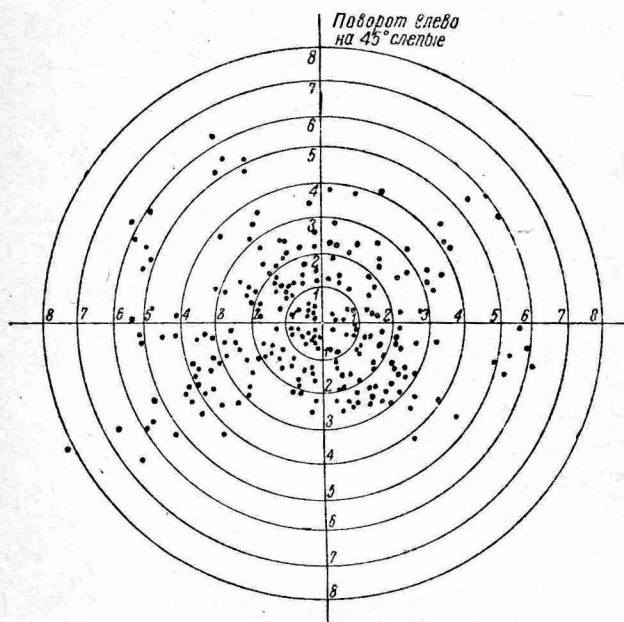


Рис. 1 е

пых и зрячих листы попаданий подверглись дальнейшей обработки.

Распределение показаний по зонам (табл. 1, 2 и 3 и рис. 1 и 2)

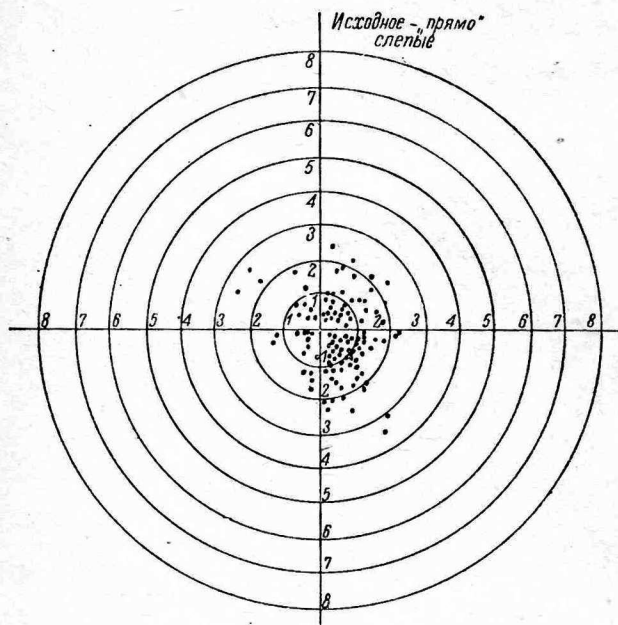


Рис. 2 а

Мы можем следовательно сделать первый вывод: любое смещение корпуса испытуемого ведет к его дезориентации в пространстве и резко сказывается на точности движений.

Для более полного и отчетливого суждения о точности движений слепых и зрячих.

Табл. 1 показывает, что баллы слепых в большинстве случаев ниже, чем баллы зрячих, что указывает на меньшую точность движений слепых в условиях данного опыта. Если рассматривать эту таблицу с точки зрения влияния смещения тела испытуемого, то бросается в глаза уменьшение всех баллов для иных положений, нежели исходное. Особо следует отметить низкие баллы для положения „поворот влево“, указывающее на наиболее неблагоприятное влияние

их на ориентировку. Для положений „поворот влево“ и „отход влево“ баллы у слепых выше, чем у зрячих; это происходит очевидно по-

ТАБЛИЦА 1
Суммарные и средние баллы

Испытуемые Положение тела		Суммарные баллы		Средние баллы	
		Зрячие	Слепые	Зрячие	Слепые
Исходное „прямо“		3086	3066	9,35	9,22
Отход на 20 см	Назад	2693	2617	8,16	7,93
	Вправо.	2696	2663	8,17	8,06
	Влево	2603	2812	7,89	8,51
Поворот в 45°	Вправо.	2797	2551	8,48	7,72
	Влево	2516	2577	7,62	7,81

тому, что для слепых повороты и отходы вправо и влево — более или менее равнозначны, в то время как для зрячих перемены поло-

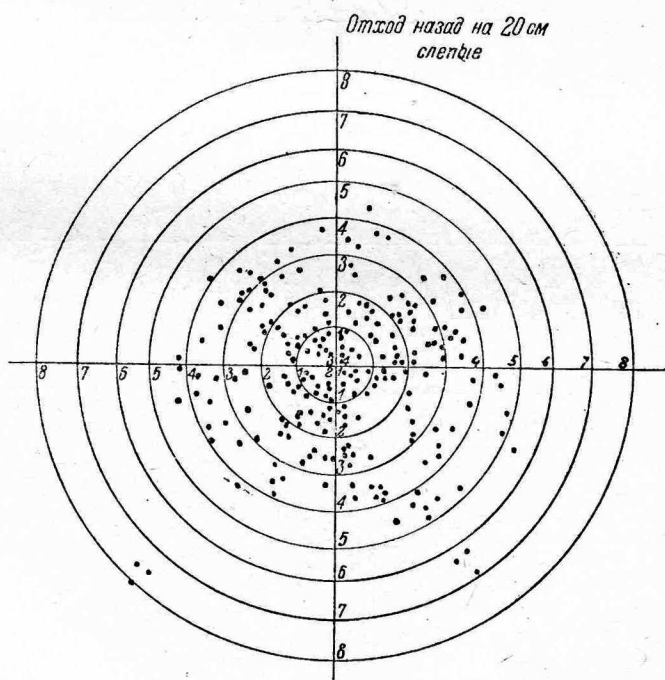


Рис. 2 о

жения в левую сторону менее благоприятны, так как при отходах и поворотах влево центральная точка оказалась за пределами „удобной“ зоны; благодаря постоянному комплексированию зрения с про-

ТАБЛИЦА 2
Распределение по зонам (в процентах)

Зоны Положения	Эзрячие									Слепые							
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8
Исходное „прямо“ ..	Абс.	78,5	70,5	13	2	1	—	—	—	—	45	51	16	2	—	—	—
	%	47,58	42,72	7,88	1,21	0,61	—	—	—	39,47	44,74	14,03	1,76	—	—	—	—
Назад	Абс.	62	84	92	55	24	6	4	0	3	30	57	60	53	18	1	5
	%	18,79	25,45	27,88	16,67	7,27	1,82	1,21	0	0,91	13,16	25,00	26,32	23,25	7,89	0,44	2,19
Вправо.....	Абс.	62	85,5	94,5	45	22	16	5	—	—	29	67	57	44	27	4	—
	%	18,79	25,91	28,64	13,64	6,67	4,85	1,52	—	—	12,72	29,39	25	19,30	11,84	1,75	—
Влево.....	Абс.	62	85,5	71	56,5	26,0	13	2	1	6,7	47	82	57	29	11	1	—
	%	18,79	25,91	21,51	17,12	7,88	3,94	0,61	0,30	1,82 2,12	20,61	35,97	25	12,72	4,82	0,44	—
Вправо.....	Абс.	70,5	112,5	88	38,5	9,5	8	2	1	—	23	46	74	36	31	16	—
	%	21,36	34,09	26,67	11,67	2,88	2,42	0,61	0,30	—	10,09	20,17	32,46	15,79	13,60	7,02	0,88
Влево.....	Абс.	54,5	75	71,5	54,5	25,5	17	8	10	8—3	26	58	69	31	17	22	0—1
	%	16,67	22,93	21,86	16,67	7,80	5,20	2,45	3,06	2,45 0,91	11,40	25,44	30,26	13,60	7,46	9,65	1,75 0—044

Отход на 20 см

Поворот на 45°

ТАБЛИЦА 3
Баллы по зонам

З о н ы		З р я ч и е										С л е п ы е											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Сумма	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Сумма
Положения	Абс.	78,5	70,5	13	2	1	—	—	—	—	—	165	45	51	16	2	—	—	—	—	—	—	114
	Балл	785	634,5	14	14	6	—	—	—	—	—	1543,5	450	459	138	24	—	—	—	—	—	—	1 051
Назад . . .	Абс.	62	84	92	55	24	6	4	0	3	—	330	30	57	60	53	18	1	4	5	—	—	228
	Балл	620	756	736	385	144	30	16	0	6	—	2693	300	513	480	371	108	16	15	—	—	—	1 808
Вправо . . .	Абс.	62	85,5	94,5	45	22	16	6	—	—	—	330	29	67	57	44	27	4	—	—	—	—	228
	Балл	620	773	756	315	132	80	20	—	—	—	2696	290	603	456	308	162	20	—	—	—	—	1 839
Влево . . .	Абс.	62	85	71	56,5	26	13	2	1	6	—	330	47	82	57	29	11	1	1	—	—	—	228
	Балл	620	769,5	568	395,5	156	65	8	3	12	7	2603	470	738	456	203	66	5	4	—	—	—	1 942
Вправо . . .	Абс.	705	112,5	88	38,5	9,5	8	2	1	—	—	330	23	46	74	36	31	16	2	—	—	—	228
	Балл	705	112,5	704	269,5	57	40	8	3	—	—	2799	230	414	592	252	186	80	8	—	—	—	1 762
Влево . . .	Абс.	54,5	75	71,5	54,5	25,5	17	8	10	8	3	327	26	58	69	31	17	22	4	0	1	—	228
	Балл	545	675	572	381,5	153	85	32	30	16	3	2492,5	260	522	522	217	102	110	16	0	2	—	1 781

Отход на 20 см

Поворот на 45°

приоретепцией в процессе индивидуального развития зрячий привык совершать свои движения в упомянутой выше зоне. У слепого такой связи между „удобной“ зоной и расстоянием ясного видения нет.

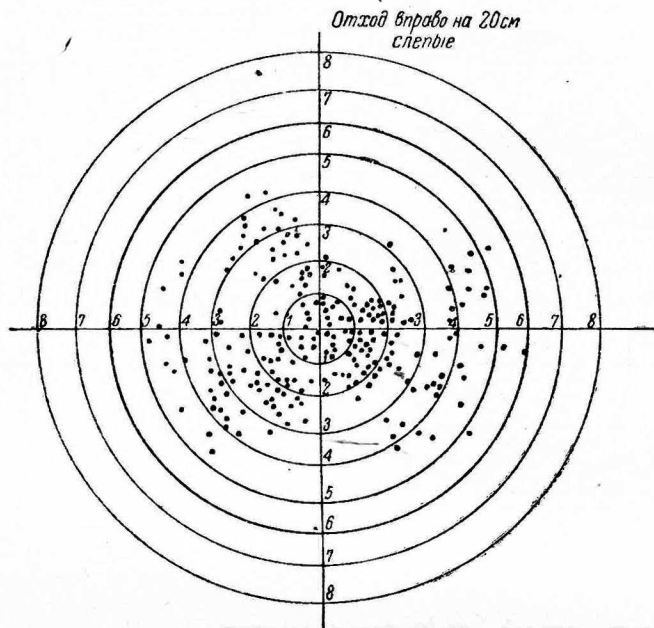


Рис. 2 в

Кекчеев, Каль и Пашуканис (1) указывают на существование благоприятной зоны, в пределах которой получается наибольшая точность движений рук (3—9 см — у зрячих, 3—12 см — у слепых). Крамер J. и Moskiewiz G. (2) в своих исследованиях наблюдали также подобную благоприятную зону, причем, если испытуемым задавались движения вне этой зоны, то наблюдалось стремление перенести их в благоприятную зону.

ТАБЛИЦА 4
Соотношение квадрантов
(в процентах)

Квадранты Положения		Зрячие				Слепые			
		IV	III	II	I	IV	III	II	I
Исходное „прямо“		34,54	24,24	15,76	25,46	48,24	13,16	9,65	28,95
Отход на 20 см	Назад	28,49	20,30	21,51	29,70	26,75	26,32	21,93	25,00
	Вправо.	19,18	11,51	33,64	36,67	28,95	29,38	19,74	21,93
	Влево.	17,88	12,12	27,88	42,12	42,11	27,19	13,16	17,54
Поворот на 45°	Вправо.	24,24	32,12	26,67	16,97	58,34	18,86	14,47	8,33
	Влево.	15,29	15,29	27,52	41,90	25,88	30,70	25,88	17,54

В наших опытах движения задавались в неблагоприятной зоне, что очевидно явилось причиной большой неточности движений.

Рассматривая таблицы 2 и 3, мы видим в большинстве случаев

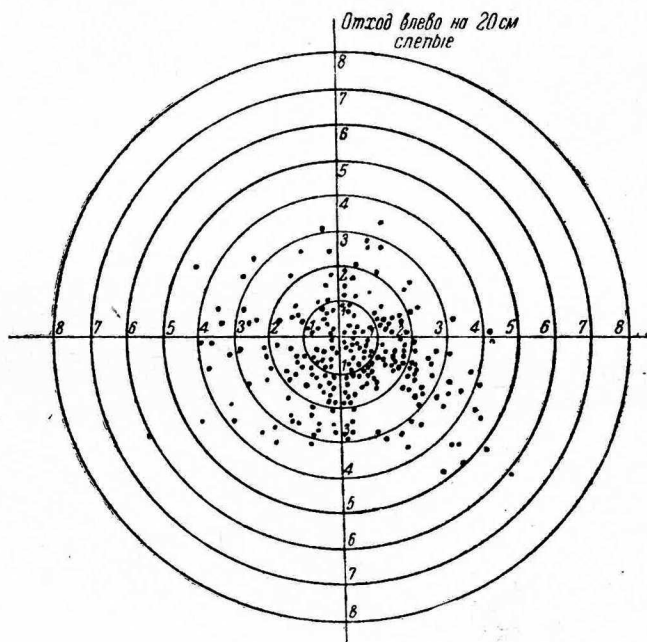


Рис. 2 г

у слепых смещение максимума в сторону дальних зон, что говорит за меньшую точность движений у слепых.

Для нас было не менее важно выяснить, делает ли испытуемый движения большие или меньшие, чем надо. В первом случае мы будем иметь недооценку размера движений, во втором случае — их

ТАБЛИЦА 5

Отношение левых (II + III) квадрантов к правым (I + IV)
(в процентах)

Испытуемые		З р я ч и е		С л е п ы е	
Положения	Квадранты	Левые	Правые	Левые	Правые
Исходное положение		40,0	60,0	22,81	77,19
Отходы на 20 см	Назад	41,81	58,19	48,25	51,75
	Вправо.	45,15	54,85	49,12	50,88
Повороты	Вправо на 45°	58,79	41,21	33,32	66,66
	Влево на 45°	42,81	57,19	56,58	43,42

переоценку. Распределение точек по зонам, принятое во всех армиях мира для оценки попаданий при стрельбе, всех нужных нам сведений не может дать, так как все точки данной зоны имеют одну и

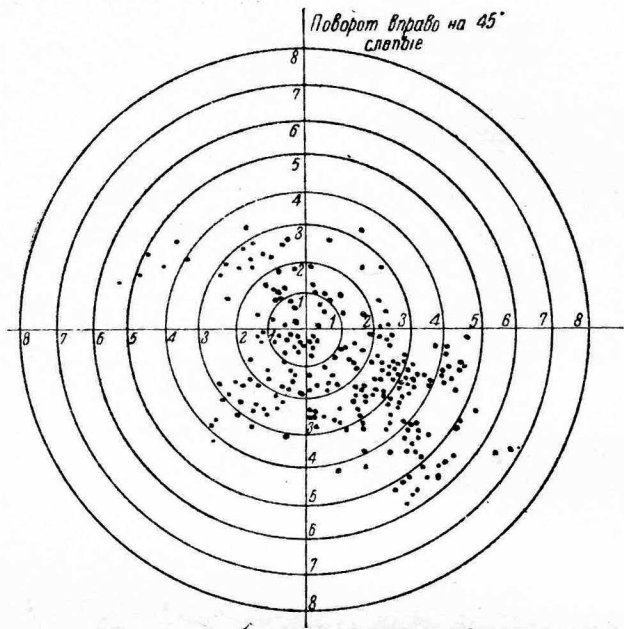


Рис. 2 д

ту же оценку независимо от квадранта, в котором они находятся. Для того чтобы судить о переоценке или недооценке размера движений, надо воспользоваться распределением попаданий по квадран-

ТАБЛИЦА 6

Отошение верхних (I + II) квадрантов к нижним (III + IV) (в процентах)

Испытуемые		З р я ч и е		С л е п ы е	
Положения	Квадранты	Верхние	Нижние	Верхние	Нижние
Исходное „прямо“.		41,22	58,78	38,60	61,40
Отходы на 20 см	Назад	51,21	48,79	46,93	53,07
	Вправо.	70,31	29,69	41,67	58,33
	Влево	70,00	30,00	30,70	69,30
Повороты	Вправо на 45°.	43,64	56,36	22,80	77,20
	Влево на 45°.	69,42	30,58	42,42	56,58

там (табл. 4, 5 и 6, а также табл. 7 и 8, где выделены наиболее важные результаты в виде округленных чисел). Квадранты перенумерованы здесь в том же порядке, как это делается в тригонометрии,

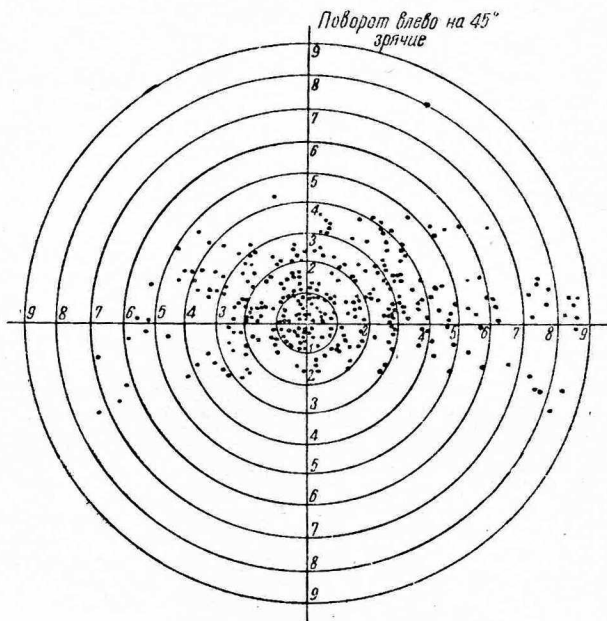


Рис. 2 e

т. е. верхний правый квадрант является первым, верхний левый — вторым, нижний левый — третьим и нижний правый — четвертым.

Анализируя распределение попаданий по квадрантам (табл. 7), мы отмечаем, что при отходе и повороте зрячего влево, дальний квадрант (I) имеет по 42% попаданий, а, наоборот, ближний квадрант (III) — только 12 и при „повороте влево“ соответственно — 15%. Иначе говоря, мы имеем дело с значительным числом ошибок, связанных с недооценкой размера движений (последние больше, чем это надо было бы для попадания в цель). Это подтверждает и табл. 8, где в нижние квадранты (III и IV) при положениях: „отход влево“, „вправо“, „поворот влево“ падает меньше одной трети (30, 30 и 31%) попаданий. Наоборот, в тех же положениях у слепорожденных мы, соответственно, имеем 69, 58 и 57% попаданий, т. е. явную переоценку размера движений (движения меньше, чем они должны были бы быть).

ТАБЛИЦА 7

Распределение попаданий по квадрантам
(в процентах)

Испытуемые Квадранты Положение	Зрячие (165 сл.)				Слепые (114 сл.)			
	IV	III	II	I	IV	III	II	I
Исходное.....	35	24	16	25	48	13	10	29
Отход влево.....	18	12	26	42	42	23	13	17
Поворот влево на 45°.....	15	15	28	42	25	31	26	17
Поворот вправо на 45°.....	24	32	27	17	58	19	15	8

ТАБЛИЦА 8
Распределение попаданий по полукругам

Испытуемые	Зрячие	Слепые	Зрячие	Слепые
квadrанты				
Положения	нижние		верхние	
Исходное	59	61	60	77
Отход назад	49	53	—	—
„ влево	30	69	—	—
„ вправо	30	58	—	—
Поворот влево на 45° . .	31	57	—	—
„ вправо на 45° . .	56	77	41	67

Выводы

1. Даже небольшое смещение тела значительно дезориентирует человека в его рецепторно-моторном поле.
2. В условиях данного опыта абсолютная величина ошибок слепых выше, чем величина ошибок у зрячих.
3. Зрячие переоценивают размер своих движений, а слепые их недооценивают.
4. На ориентировке хуже всего отражаются такие перемены положений, как повороты вправо и влево и отход влево. Это наблюдается как у зрячих, так и у слепых, но у последних это выражено сильнее.

Поступило в редакцию
14 марта 1936 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каль, Кекчев и Пашуканис. Физиол. журн. СССР, 17 № 4, 1934. —
2. Крамер и. Moskewicz. z. f. Psychol. d. Sinnesorgane, 25, 1919.

ZUR FRAGE DER PHYSIOLOGISCHEN ERFORSCHUNG DES ORIENTIERUNGSGEFÜHLES VON BLINDEN

Von K. Ch. Kektschew und E. J. Kostina

Aus dem Laboratorium für Arbeitsphysiologie des Zentralinstitutes zur Organisation der Arbeit von Invaliden (Leiter — Prof. K. Ch. Kektschew)

Die Untersuchung stellte sich das Ziel festzustellen, wie eine Versetzung des Körpers des arbeitenden Menschen (eines Blinden und eines Sehenden, dessen Augen jedoch verbunden waren), auf die Genauigkeit der Bewegungen wirkt. Die Versuchspersonen führten die ihnen angegebenen passiven Bewegungen aus; die Treffpunkte wurden auf Papierblättern fixiert, auf denen konzentrische Kreise gezeichnet waren mit dem Zentrum in dem gegebenen Punkte. Als Ergebnis der Untersuchung stellte sich heraus, dass ein Blinder ohne systematisches Training ungenauere Bewegungen macht als ein Sehender, und dass er ausserdem seine Bewegungen überschätzt, während dies bei dem Sehenden nicht der Fall ist. Alle Versetzungen des Körpers desorientieren die Versuchspersonen ganz erheblich, besonders die Blinden. Am ungünstigsten für die Orientierung sind Drehungen des Körpers um 15° nach rechts und links und Versetzungen um 20 cm nach links.

ХАРАКТЕР ГАЛЬВАНИЧЕСКОГО РЕФЛЕКСА ПРИ РАБОТЕ
СРЕДНЕЙ ИНТЕНСИВНОСТИ И РАЗНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ

Ф. И. Урьева

Из физиологического отделения (зав. — М. Е. Маршак) Центр. ин-та экономики организации и охраны труда. Москва

Сложность физиологического анализа состояния человека при трудовой деятельности усугубляется тем, что в процессе труда на общее состояние человека, его работоспособность оказывают большое влияние помимо самой работы разные падающие на организм раздражители как эндогенного, так и экзогенного происхождения (интероцептивные, проприоцептивные, экстероцептивные по Sherrington). Исследования произведенные в нашей лаборатории (Маршак), показали, что те или иные раздражители могут в значительной мере менять состояние работоспособности человека.

Отсутствие каких-нибудь интегральных показателей состояния центральной нервной системы при работе позволяет на первых этапах исследования ее функционального состояния ограничиться изучением отдельных реакций организма, в той или иной мере зависящих от измеренной при работе деятельности ц. н. с. В свете работ школы Орбели, проведенных большей частью на животных, и ряда данных, полученных в нашей лаборатории на людях, большой интерес приобретает исследование во время работы состояния вегетативной нервной системы.

Одним из методов, позволяющих анализировать функциональные сдвиги в вегетативной нервной системе у человека, является исследование кожно-гальванического рефлекса.

Наличие кожных токов было впервые установлено Du-Bois-Reymond и описано в классическом труде: „Untersuchungen über thierische Elektrizität“.

Изучением гальванических явлений в коже человека впервые занялся русский физиолог Тарханов. Наблюдая показания гальванометра, в цепь которого был включен испытуемый при различных раздражениях органов чувств, он нашел, что при отвлеченной умственной работе, при произвольном мышечном сокращении наблюдается колебание зеркальца гальванометра, при этом для величины колебания имеет значение не столько сила сокращения (при произвольном сокращении), сколько то сознательное усилие, которое необходимо для его совершения. Наличие кожного тока и его колебания при различных психических актах Тарханов приписывал деятельности кожных потовых желез.

Целый ряд английских авторов указывает на то, что в основе гальванических явлений кожи лежат сосудистые изменения и что деятельное состояние кожных желез связано с изменением кровообращения и переполнением кожных сосудов кровью. Это однако противоречит данным плетисмографических исследований, показывающих, что при аффектах, умственной работе, сосуды конечностей суживаются, а функции потовых желез усиливаются. Известно также, что исключение кровоснабжения раздражаемых участков (Du-Bois-Reymond, Einthoven и др.) ни в какой степени не сказывается на гальванических явлениях кожи.

Работа Лева с изучением гальванического рефлекса в различных участках кожи очень убедительно доказывает прямо пропорциональную зависимость величины галь-

гальванического рефлекса от количества кожных желез в различных исследуемых участках кожи.

Особенно широкое развитие учение о гальваническом рефлексе получило благодаря исследованиям Veraguth, Müller, Gildemeister, Einthoven и Roos, Dennig, Schilf и Schubert и др. Исследованиями психогальванического рефлекса у человека занимались Мясищев, Чучмарев, Феоктистова, изучением кожных потенциалов у лягушки занимались Федотов, Волохов и Асратян

Несмотря на многочисленные исследования сущность гальванического феномена еще до сих пор нельзя считать выясненной. Большинство авторов сходится на факте участия потовых желез в гальваническом феномене, хотя имеется целый ряд противоречивых указаний, например, опыт Reiper об отсутствии гальванического рефлекса у детей раннего возраста; впрочем отсутствие гальванического феномена у детей можно трактовать как следствие недостаточного еще развития симпатической нервной системы. Рефлекторная дуга этого рефлекса как в центральной, так и периферической части у млекопитающих и человека еще мало изучена. Опыты Schilf и Schubert на лягушках указали, что эфферентная часть рефлекторной дуги проходит через симпатические нервы и что рефлекс выпадает при высокой перерезке спинного мозга. После перерезки больших полушарий он еще наблюдается. Исследования Dennig на кошках, а также на людях (больных) указывают, что в дуге гальванического рефлекса участвуют симпатические пути и центры. Известно, что вегетативные центры заложены в подкорковой области, следовательно, последняя играет большую роль для осуществления гальванического рефлекса. Это доказано также исследованиями Veraguth и Braunschweiger на раненых, у которых была повреждена кора. Рефлекс у них получался и тогда, когда раздражались участки с пониженной чувствительностью и раздражение не доходило до сознания. Veraguth указывает, что в данном случае, очевидно, речь может идти о том, что примитивные аппараты ствола мозга принимают участие в гальваническом рефлексе.

В неопубликованной еще работе Бабского, Маршак, Лямберта, Лучинского и Урьевой приводятся данные об участии симпатической нервной системы в эффлекторной части рефлекторной дуги психогальванического рефлекса у 5 больных, у которых была произведена симпатэктомия по поводу различных заболеваний (спонтанная гангрена, болезнь Raynaud). Четверым больным была сделана люмбосакральная симпатэктомия (удален пограничный ствол с обеих сторон на уровне S_1-S_2). Пятая больная подверглась односторонней шейной симпатэктомии (экстирпирован симпатический нерв от нижнего угла верхнего шейного симпатического узла вниз, включая ganglion stellatum).

При исследовании психогальванического рефлекса в качестве раздражителя применялся индукционный ток от катушки Du-Bois-Reymond.

Рефлекс исследовался с ладонной и тыльной поверхности кистей обеих рук в случае шейной симпатэктомии, или подошвенной и тыльной поверхности стопы обеих ног, а также на кисти одной руки — в случае люмбосакральной симпатэктомии.

Оказалось, что сразу же после операции гальванический рефлекс с участков, лишенных симпатической иннервации исчезал, сохраняясь на здоровых участках. На 20—25-й день после операции исчезнувшие вначале рефлексы однако снова восстанавливались, а через 9—10 месяцев после люмбосакральной симпатэктомии обнаруживались резко выраженные рефлексы.

Таким образом полученные авторами данные указывают на несомненное участие симпатической нервной системы в эфферентной части рефлекторной дуги гальванического рефлекса. Они согласуются также с данными, полученными Асратяном при изучении кожных потенциалов у лягушки; Асратян наблюдал колебания кожных потенциалов под влиянием электрических, химических и механических раздражений только на стороне с сохраненной симпатической иннервацией, со стороны же симпатэктомизированной конечности колебания кожных потенциалов совершенно исчезали.

Объяснить восстановление гальванического рефлекса у оперированных больных и чрезвычайно резко выраженный характер его через 9—10 месяцев после симпатэктомии, авторы в данное время не могут. По этому поводу они делают два предположения: либо имеется восстановление эфферентной части рефлекторной дуги за счет периаптериальной симпатической иннервации, либо имеется еще какой-то иной путь возможно парасимпатического происхождения.

Если нет полного единодушия в вопросе об анатомическом субстрате и пути гальванического рефлекса, то еще меньше единства в вопросе о биофизическом обосновании феномена. Так Veraguth и его последователи считают, что биоэлектрические сдвиги при гальваническом феномене происходят вследствие изменения сопротивления и поляризации, Salomson считает, что основную роль играет здесь изменение омического сопротивления кожи; секреторные токи кожных желез при этом, по его мнению, играют второстепенную роль. Einthoven и Roos считают, что при гальваническом рефлексе кожные секреторные токи потовых желез играют очень существенную роль в изменении величины экзогенного тока, так называемый Е-эффект (по наименованию этих авторов). Они также экспериментально доказали,

что в изменении общего сопротивления играют роль поляризационное и омическое сопротивления, так называемый W-эффект указанных авторов.

Несмотря на недостаточно полное изучение гальванического феномена, все же им можно пользоваться для исследования сдвигов, происходящих в вегетативной и центральной нервной системах.

Задачей данной работы было выявить изменения в гальваническом феномене при работе в производственных условиях. Однако, прежде чем перейти к изучению гальванического рефлекса в производственных условиях, решено было выяснить, какие изменения в нем могут произойти при работе, проводимой в лабораторных условиях.

Методика, которой мы пользовались по предложению М. А. Киселева, ближе всего подходила к методике Einthoven. Незначительные отличия от нее будут видны из рассмотрения рис. 1. От аккумулятора А с напряжением в 2 в через магазин сопротивлений в 90 000 ом отводился экзогенный ток. K_4 — ключ в цепи экзогенного тока; O — объект; K_3 — ключ короткого замыкания объекта; G — зеркальный гальванометр с сопротивлением в 350 ом и чувствительностью 10^{-8} . В качестве шунта к гальванометру служил декадный магазин сопротивлений от 1 до 11 111 ом фирмы Hartmann и Braun. Зайчик от зеркальца гальванометра через собирательную линзу отбрасывался на щель фотокамеры и регистрировался на светочувствительной бумаге. Фотографирование производилось фоторегистрационной камерой упрощенного типа, изготовленной для этих целей в нашей лаборатории. От аккумулятора A_1 в 2 В через выпу (W) и сопротивление в 17,9 ом отводился на компенсационную линейку с сопротивлением — 2,1 ом ток с напряжением в 0,1 мв. Так как длина компенсационной проволоки линейки равнялась 100 см, то 1 см не соответствовал току с напряжением в 2,1 мв. Все изменения в экзогенном токе, которые наблюдались во время опыта, измерялись двояко: методом компенсации и фотографированием колебаний зеркальца гальванометра.

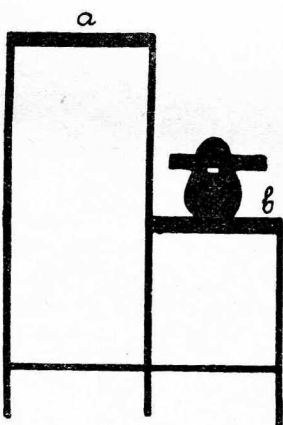


Рис. 2.

Наиболее удобными электродами, которыми мы пользовались для отведения, оказались модифицированные М. Е. Маршаком электроды Фосса (из лаборатории Трендленбурга). В основном — это неполяризующиеся стеклянные электроды, наполненные насыщенным раствором сернокислого цинка. Поверхность, прикладываемая к испытуемому участку кожи, закрывалась животной перепонкой и замшей; последняя смачивалась перед одеванием физиологическим раствором. Боковое отверстие электрода закрывалось резиновой пробочкой, в которую вставлялся цинковый электрод.

Исследовался гальванический рефлекс при динамической работе средней интенсивности и разной длительности. Работа заключалась в подъеме и опускании груза в 10 и 16 кг: на эргометре (системы Atzler), состоящем из двух столиков, верхнего и нижнего, расположенных на расстоянии полуметра друг от друга (рис. 2). Подъем гири производился с нижнего столика на верхний, опускание — с верхнего на нижний. Темп регулировался метрономом. Испытуемым производилось 36 подъемов и 36 опусканий гирей в минуту. Испытуемыми служили студенты, тренированные на данный вид работы. Всего проведено около 100 опытов на четырех испытуемых. Порядок эксперимента заключался в следующем: испытуемый отдыхал 20—30 мин. до начала эксперимента. Затем исследуемые участки (виски) промывались водой с мылом, спиртом, эфиром и смачивались физиологическим раствором. После этого одевались электроды на специальной повязке. Вначале регистрировался гальванический рефлекс до работы, затем испытуемому давалось указание работать. Кроме того исследовался гальванический рефлекс в ответ на наносимое стандартное раздражение. Для этой функциональной пробы применялось раздражение индукционным током (одиночный размыкательный удар). Ток употреблялся всегда одной и той же интенсивности (5 см расстояния катушек). Изучался

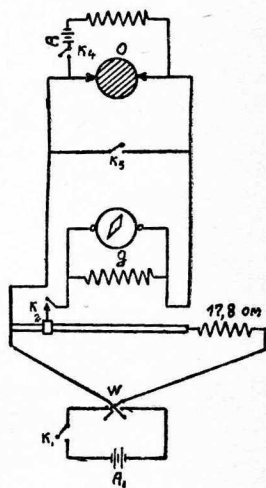


Рис. 1.

рефлекс в покое, во время работы и после работы через 20, 40 и 60 мин. Опыты проводились в одних и тех же условиях на четверых испытуемых, каждый раз на одних и тех же участках кожи. Состояние здоровья испытуемых удовлетворительное (никаких уклонений от N).

При рассмотрении экспериментальных данных нужно отметить, что по характеру своему рефлекс представляет собой два колебания зеркала гальванометра через 3—5 сек. после воздействия индукционным током. Первое отклонение, направленное вверх, более крутое, — сменяется вторым отклонением, направленным вниз, более отлогим и несколько растянутым (рис. 3), длящимся примерно 25—30 сек., после чего зеркальце гальванометра возвращается к первоначальному положению. В других случаях замечаются такого же рода колебания зеркала без возврата к первоначальному положению. У испытуемого К. можно было заметить ряд колебаний зеркала. Описанный характер кривой вполне согласуется с кривыми других авторов — Vega, Guth, Gildemeister, Мясищев и др., которые считают, что в ряде случаев рефлекс состоит

не из одного отклонения зеркала гальванометра, а из двух или трех.

Само собою понятно, что полного анализа кривой психогальванического рефлекса в тех случаях, когда колебания возникают друг за другом через короткие промежутки времени, мы дать не могли, вследствие инертности зеркального гальванометра. Общий характер гальванометрических колебаний при работе заключается в следующем: с момента включения испытуемого в работу с подъемом гири в 10 кг наблюдается целый ряд колебаний зеркала гальванометра, причем в первые 25—30 сек. отклонения зеркала более частые; к концу первой минуты колебания более редкие и с большей амплитудой, которые затем сменяются сравнительно „спокойной“ кривой слегка осциллирующих колебаний (рис. 4). Такая картина наблюдалась у всех испытуемых, иногда с некоторыми изменениями в характере направления отклонений зеркала гальванометра, а именно: сначала кривая шла вниз, а затем — вверх. Разная длительность работы с гирей в 10 кг в течение 20 или 40 мин. не сказывается на характере колебаний зеркала гальванометра во время работы. В этом смысле показания у всех испытуемых одинаковы, т. е. при работе с подъемом гири в 10 кг кривая отклонения зеркала гальванометра после первых минут включения в работу представляет собой почти ровную линию, либо очень слабые, едва заметные осциллирующие колебания в течение всего времени работы — 20—40 мин. Несколько иную картину можно наблюдать при работе с подъемом гири в 16 кг. Волнообразный характер отклонения зеркала гальванометра отмечается не только в момент включения в работу, но и в течение всего периода работы (рис. 5-б). Характер колебаний беспорядочный, как по частоте, так и по направлению, т. е. резко отличается от кривых при работе с гирей в 10 кг. Очевидно интенсивность

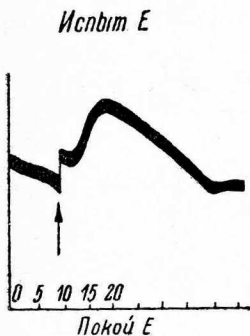


Рис. 3.

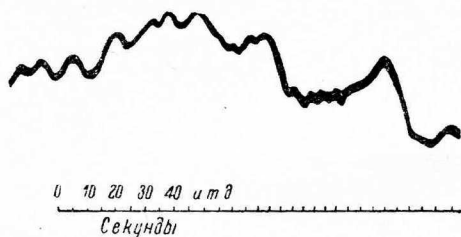


Рис. 4.

работы больше сказывается на характере колебаний тока, чем длительная, но легкая работа. Тотчас после работы замечается уменьшение волны гальванического рефлекса, вызванного раздражением

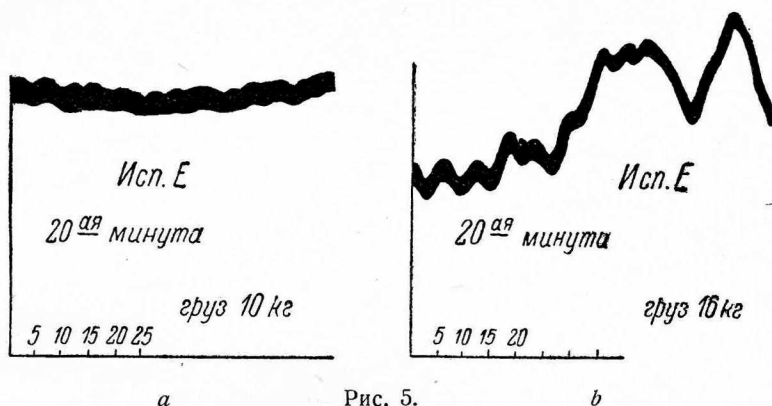


Рис. 5.

электрическим током. Это является характерной особенностью для всех испытуемых. Уменьшение рефлекса выражается в уменьшении размеров кривой колебаний, иногда после работы трудно установить

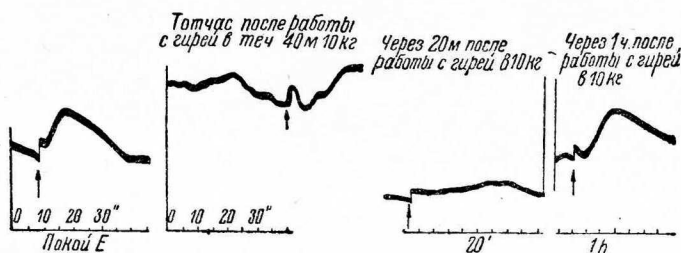


Рис. 6.

характер и направление отклонений кривой (рис. 6 и 7). Интересны в этом отношении наблюдения Straus, который нашел, что после длительных упражнений гальванический рефлекс истощается. Straus старается объяснить это истощение рефлекса явлениями утомления. Об этом же совершенно ясно говорит и Тарханов. В нашем случае испытуемые после работы также указывают на чувство усталости. Чувство усталости в наших опытах объясняется может быть не только трудностью производимой работы, но также отсутствием целеустремленности.

Испытуемые после работы отдыхали в течение часа. В восстановительном периоде характер рефлекса различный у разных испытуемых в различные отрезки времени. У двух испытуемых Е. и А. через 20 мин. отдыха после работы наблюдалось дальнейшее снижение рефлекса, у испытуемых В. и К. через 20 мин. после отдыха наблюдалось некоторое восстановление рефлекса. Через 40 мин. отдыха

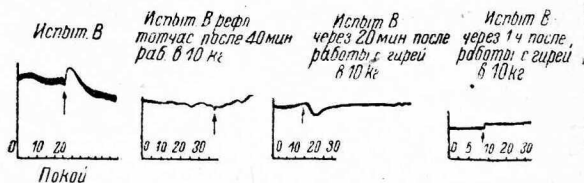


Рис. 7.

после работы с подъемом гири в 10 кг у испытуемых Е. и А., давших резкое снижение рефлекса, через 20 мин. отдыха наблюдалось почти полное восстановление рефлекса (рис. 6). У испытуемых В. и К. наблюдалось резкое повторное снижение рефлекса по сравнению с рефлексом через 20 мин. отдыха.

Через час после работы испытуемые Е. и А. дают картину дальнейшего восстановления, наблюдавшуюся уже через 40 мин. отдыха, а испытуемые В. и К. дают еще дальнейшее снижение рефлекса. Таким образом мы видим, что испытуемые А. и Е. дают полное восстановление рефлекса уже через 40 мин. отдыха; двое других дают некоторую тенденцию к восстановлению через 20 мин. после работы, а в дальнейшем через 40 мин. и 60 мин. дают опять резкое снижение величины рефлекса. Интересно отметить, что испытуемые Е. и А., более спокойные и выдержанные, и отдыхают спокойно. Испытуемые, не дающие восстановления рефлекса,

более лабильны, с трудом выдерживают часовой отдых.

Наряду с изменениями в характере рефлекса, определяемого гальванометрическими показаниями, представляют интерес также изменения электрических свойств кожи, обнаруживаемые компенсационным способом.

Увеличение компенсационного тока идет параллельно с возрастанием экзогенного тока. Последний, как известно, может меняться либо за счет изменения омического сопротивления кожи и явлений поляризации, либо за счет появления секреторного тока. У наших испытуемых в покое обычно требовалась определенная величина компенсационного тока (12—13 см компенсационной линейки) для удержания зайчика гальванометра в нулевом положении. При включении испытуемых в работу почти во всех случаях наблюдается уменьшение необходимого компенсационного тока в первые моменты включения в работу, а затем постепенное возрастание компенсационного тока к концу работы, превышающее в некоторых случаях величину, которая наблюдалась до работы (рис. 8 и 9). После окончания работы во всех случаях идет нарастание компенсационного тока, значительно превышающее величину, наблюдавшуюся до работы.

Проведенная работа является первым этапом исследования характера гальванического рефлекса при работе.

Полученные нами данные позволяют сделать следующие выводы:
1. Типичной формой кривой гальванического рефлекса, регистрируемого нашим способом в покое, является кривая, имеющая двухфазный тип колебания (рис. 3).

2. В первые минуты после включения испытуемых в работу

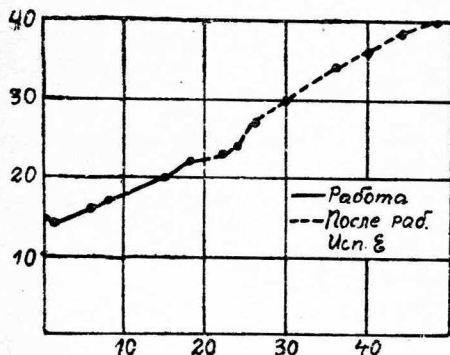


Рис. 8.

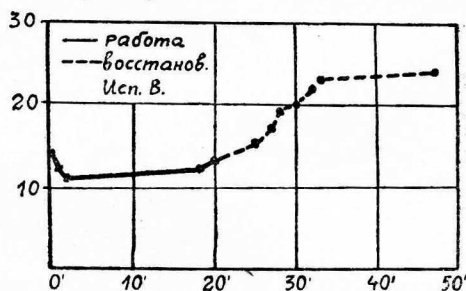


Рис. 9.

наблюдаются резкие синусоидального типа колебания кривой, обусловленные отклонением зеркала гальванометра. В дальнейшем колебания становятся менее резкими и более частыми.

3. Во время работы, состоящей из подъемов гири в 16 кг, сохраняется синусоидальный тип кривой отклонения гальванометра почти в течение всего времени работы в отличие от работы с гирей в 10 кг, при которой через 1—3 мин. после начала работы хорошо выраженный синусоидальный характер кривой отклонения гальванометра сменяется кривой, имеющей характер мелких и относительно частых зубцов (рис 5).

4. Величина гальванического рефлекса тотчас после окончания работы значительно ниже, чем при покое.

5. Восстановление рефлекса, т. е. возвращение его к норме, у части испытуемых наблюдается через 40—60 мин. после работы, у другой части испытуемых восстановления рефлекса не наблюдается даже через час после работы.

6. При разной длительности примененной работы характер рефлекса в восстановительном периоде почти не меняется.

7. При исследовании компенсационным способом обнаруживается уменьшение компенсационного тока в начале работы, далее к концу работы происходит постепенное нарастание его и вскоре после окончания работы происходит возвращение его к норме. Эти изменения повидимому указывают на изменение сопротивления и поляризации в отводимом участке во время работы.

8. Вышеописанный метод изучения гальванического рефлекса может быть применен и для изучения его в производственных условиях.

В заключение приношу глубокую благодарность заведующему отделом физиологии труда д-ру М. Е. Маршаку за предложенную тему и руководство в работе и консультанту-профессору М. А. Киселеву за ценные методические указания.

Поступило в редакцию

20 декабря 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА.

- Асратян Э. А. Физиол. журн. СССР, 16, № 2, 1933. Волохов А. А. Там же. Мясичев. Сб. „Новое в рефлексол. н. сист.“, № 1, 1925; № 2, 1926; № 3, 1929. — Тр. ГИМЗа, № 6, 1928, № 7. 1928. — Федотов Ю. Физиол. журн. СССР, 16, № 2, 1933. — Чучмарев. Тр. укр. Психоневролог. ин-та, том XI. — Einthoven u. Roos. Pfl. Arch., 189, 1921. — Engelmann. Pfl. Arch., 51 u. 6, 1872. — Gildemeister. Pfl. Arch., 162, 1915; Münch. m. W., № 43, 1913; Pfl. Arch., 194, 1922. — Gildemeister u. Hoffmann Pfl. Arch., 195, 1922. — Leva. Münch. m. W., № 43, 1913. — Orbeli L. Z. f. Biol., 54, 1910. — Schilf u. Schubert. Pfl. Arch., 195 1922. — Tarchanoff. Pfl. Arch., 46, 1889. — Veraguth. Das psychogalvan. Reflexphänomen. Berlin, 1909; Veraguth u. Gloetta Deut. Z. f. Nervenheilkunde, 1907.

DER CHARAKTER DES GALVANISCHEN REFLEXES BEI EINER ARBEIT MITTLERER INTENSITÄT UND VERSCHIEDENER DAUER

Von F. I. Urjewa

Aus der physiologischen Abteilung (Leiter — M. E. Marschak) des Zentralinstitutes für Ökonomie, Organisation und Arbeitsschutz. Moskau

Zusammenfassung:

1. Die tyrische Kurvenform des galvanischen Reflexes, welche nach unserer Methode in Ruhe aufgenommen wurde, ist eine kurve, welche einen zweiphasigen Schwingungstyp hat. (Fig. 3).

2. In den ersten Minuten, nachdem die Versuchspersonen eine Arbeit beginnen, lassen sich starke Schwingungen der Kurve von sinusoidalem Typ erkennen, welche durch Ausschläge des Galvanometerspiegels bedingt sind. Im weiteren werden die Schwingungen weniger heftig und häufig.

3. Während einer Arbeit, welche in dem Hochheben eines Gewichtes von 16 kg besteht, bleibt der sinusoidale Kurventyp des Galvanometerrausschlages fast während des ganzen Verlaufes der Arbeit erhalten. Im Gegensatz hierzu wird bei einer Arbeit mit einem Gewicht von 10 kg der deutlich ausgeprägte sinusoidale Kurventyp des Galvanometerrausschlages etwa 1—3 Minuten nach Arbeitsbeginn durch eine Kurve abgelöst, welche kleine und relativ häufige Zähne aufweist. (Fig. 5).

4. Die Grösse des galvanischen Reflexes ist unmittelbar nach Beendigung der Arbeit wesentlich kleiner als in Ruhe.

5. Die Wiederherstellung des Reflexes, das heisst seine Rückkehr zur Norm tritt bei einem Teil der Versuchspersonen im Laufe von 40—60 Minuten nach der Arbeit ein; bei einem anderen Teil der Versuchspersonen wird eine Wiederherstellung des Reflexes auch eine Stunde nach der Arbeit noch nicht beobachtet.

6. Bei verschiedener Dauer der angewandten Arbeit wird der Charakter des Reflexes in der Wiederherstellungsperiode fast garnicht verändert.

7. Bei der Untersuchung mit einer Kompensationsmethode lässt sich zu Beginn der Arbeit eine Abnahme des Kompensationsstromes feststellen; weiter findet gegen Ende der Arbeit ein ständiges Anwachsen des Stromes statt und kurz nach Beendigung der Arbeit kehrt er wieder zur Norm zurück. Diese Änderungen weisen offenbar auf Änderungen des Widerstandes und der Polarisation in dem untersuchten Abschnitt während der Arbeit hin.

8. Die oben beschriebene Methode zur Untersuchung des galvanischen Reflexes kann auch zur Untersuchung unter Betriebsbedingungen benutzt werden.



АЦЕТОНУРИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ИСТОЩЕНИЯ УГЛЕВОДНЫХ ЗАПАСОВ

Д. Э. Каган

Биохимический сектор Украинского института питания. Харьков (зав. сект. — проф.
С. И. Винокуров)

Для разрешения вопроса о роли углеводов в обмене при мышечной работе мы прежде всего должны обладать показателями, характеризующими степень истощения углеводных запасов организма человека. Таковыми показателями являются изменения уровня сахара в крови, появление ацетоновых тел в моче и изменения дыхательного коэффициента.

Наиболее заманчивым является определение участия углеводов в обмене, а следовательно и степени истощения углеводных запасов путем исследования дыхательного коэффициента и последующего расчета по таблице, предложенной Lusk.

Однако к толкованию полученных таким образом показателей следует подходить с большой осторожностью.

Дело в том, что таблица Lusk основана на том положении, что дыхательный коэффициент отражает исключительно процессы окисления. Однако если мы и исключим влияние изменений кислотно-щелочного равновесия и будем проводить наши исследования в состоянии так называемого *steady state*, все же дыхательный коэффициент будет отражать не только процессы окисления, но и процессы превращения одних веществ в другие, что влияет в той или иной степени на величину дыхательного коэффициента. Так, например, переход белка в углевод связан со снижением дыхательного коэффициента, тогда как переход углеводов в жиры связан с повышением дыхательного коэффициента.

На этот источник методологической ошибки при пользовании таблицами Lusk справедливо обратили внимание Cathcart и Markowitz.

Изменения дыхательного коэффициента в сторону повышения или понижения можно истолковывать лишь как проявление тенденции к превалированию углеводного или жирового обмена.

Уровень сахара крови чрезвычайно устойчив. Понижение его наступает только вследствие продолжительного голодания и в результате длительной истощающей работы (Christensen, Edwards, Dile и Margaria).

Поэтому в условиях начальных стадий истощения углеводных запасов, уровень сахара в крови не может служить в качестве показателя истощения углеводных запасов. Появление ацетоновых тел в моче является показателем косвенным, так как ацетонурия является следствием наступающих при недостатке углеводов количественных и качественных сдвигов в обмене белков и жиров (Розенфельд, Lehman, Tr. Müller, Munk и Senator). Однако более или менее резкая ацетонурия наступает лишь в глубокой стадии истощения углеводов.

Мы решили использовать в основном последний показатель, „спро-
воцировав“ большую ацетонурию пищевой нагрузкой большим коли-
чеством какого-либо кетогенного вещества.

Matthies, Eskert, Kestner и др. в своих работах, посвященных вопросу истощения гликогенных запасов в тренированном и нетренированном организме, применяли введение мясной нагрузки после истощающей работы, но пользовались при этом другими показателями.

У нетренированных субъектов мясная нагрузка вызывала резкое снижение дыха-
тельного коэффициента до 0,35—0,40; у тренированных же — дыхательный коэффициент
под влиянием мясной нагрузки почти не изменялся.

Пробы с пищевой нагрузкой применяются для выявления функцио-
нального состояния систем и органов (напр. жировая нагрузка, пред-
ложенная Лейтесом для выявления степени нарушения жирового
обмена у диабетиков, эффект Staube и др.); также и мы могли
надеяться выявить уменьшение углеводных запасов путем нагрузки
организма безуглеводными веществами.

При выборе характера нагрузки мы остановились на белках как
в силу высказанного многими авторами (Hirschfeld, Labbé и др.)
положения о большем кетогенном действии их, так и ввиду более
быстрого всасывания и вступления в обмен сравнительно с жирами,
что является особо ценным при проведении кратковременных опытов.

В ряде опытов мы провели исследования газообмена для сопо-
ставления данных исследования ацетона со сдвигами дыхательного
коэффициента.

30 опытов были нами поставлены на 6 испытуемых: из них Б., К., Щ. и Г. —
студенты в возрасте от 20 до 23 лет. В. и Т. — работники лаборатории в возрасте
33—35 лет. Все подопытные в состоянии здоровья никаких отклонений от нормы не
имели.

Нами было проведено 6 вариантов опытов. Постановка опытов иллюстрируется
следующей схемой (табл. 1).

Таким образом мы имели возможность, с одной стороны, просле-
дить изменения наших показателей при введении белка в условиях
насыщения организма углеводами, в начальной стадии и в более глу-
бокой стадии истощения углеводных запасов; а с другой стороны,
на основании сравнения данных, полученных в опытах без белковой
нагрузки с данными, полученными при нагрузке, учесть, в какой мере
белковая нагрузка дает возможность обнаружить ранние стадии
истощения.

Марш в последних трех вариантах наших опытов проводился со скоростью
в 110 шагов в 1 мин., через каждые 50 мин. — десятиминутный отдых, в середине
марша — отдых в течение 40 мин. Продолжительность марша — 6 час. Во время марша
среди подопытных всегда находился наш сотрудник, который следил за правильным
его проведением.

Взятие проб выдыхаемого воздуха и мочи проводилось следующим образом:
в опытах первого, второго и третьего вариантов исходная проба бралась через 45 мин.
после прихода подопытных в лабораторию, затем давалась мясная нагрузка, после
чего, в течение шести часов, каждые 1½ часа бралась новая проба мочи и произво-
дилось исследование газообмена.

В опытах четвертого, пятого и шестого вариантов взятие проб производилось
по тому же принципу. Исходная проба бралась перед работой. Нагрузка давалась
сейчас же после работы за 1½ часа перед первой пробой.

Исследования газообмена мы проводили на 4 подопытных, в основном в послед-
них 3 вариантах, т. е. в условиях большего истощения углеводных запасов.

Согласно полученным нами данным газообмена, величины дыха-
тельного коэффициента в четвертом варианте после 18 час. голодания
и марша без мясной нагрузки, а также в пятом варианте, проведен-
ном в тех же условиях, но с мясной нагрузкой, колеблются в преде-

ТАБЛИЦА 1
Условия постановки опытов

	Последняя еда (ужин)	Промежуток времени между ужином и дачей нагрузки	В каких условиях в отношении питания проводился опыт	Нагрузка	Предполагаемое состояние углеводных запасов организма
I	150 г вареного мяса и 20—30 г хлеба	12 час.	Натошак	Без нагрузки	Начальная стадия истощения
II	150 г вареного мяса, 20—30 г хлеба	12 час.	Натошак	500 г вареного мяса	Начальная стадия истощения
III	250 г картофеля, 200 г хлеба, 20 г сахара и 20 г масла	12 час.	Одновременно с нагрузкой вводилось 200 г хлеба и 50 г сахара	500 г вареного мяса	Насыщение углеводами
IV	160 г вареного мяса, 20—30 г хлеба	18 час. (в последние 6 ч. проводился марш)	Натошак	Без нагрузки	Более глубокое истощение
V	150 г вареного мяса, 20—30 г хлеба	18 час. (в последние 6 ч. проводился марш)	Натошак	500 г вареного мяса	Более глубокое истощение
VI	250 г картофеля, 200 г хлеба, 20 г сахара, 20 г масла	18 час. (в последние 6 ч. проводился марш)	Перед маршем подопытный получал первый завтрак в виде 400 г хлеба, 50 г сахара. Во время марша в середине—второй завтрак: 150 г хлеба и 50 г сахара	500 г вареного мяса	Менее глубокое истощение

лах 0,75—0,71; они более низки, чем в исходной и рабочей пробах тех же вариантов (0,77—0,81).

В четвертом варианте (без мясной нагрузки) мы можем полагать, что в обмене участвуют жиры, и этим вызывается снижение дыхательного коэффициента. В пятом же варианте (с мясной нагрузкой) в обмене участвуют также и белки, и можно было рассчитывать на величину дыхательного коэффициента в пределах 0,85—0,86. Низкий дыхательный коэффициент в этой серии говорит об усилении не только процессов окисления белков, но и процессов превращения белка в углеводы.

В шестом варианте, с приемом углеводов во время марша, величина дыхательного коэффициента несколько выше, чем в четвертом и пятом вариантах.

Во втором варианте, в котором мы имеем лишь начальную ступень истощения углеводов, дыхательный коэффициент под влиянием нагрузки почти не изменялся и колебался в пределах 0,78—0,80.

Следовательно, если и можно говорить о некоторой тенденции к параллелизму между степенью истощения углеводных запасов и величиной дыхательного коэффициента, то все же изменения дыхательного коэффициента не настолько резки, чтобы можно было использовать дыхательный коэффициент как показатель начальных стадий углеводного истощения.

Значительно более четкие результаты получены в отношении усиленного выделения ацетоновых тел.

Выделение ацетоновых тел (табл. 2 и рис. 1) за период от 12 до 18 часов голодания очень незначительно. Нагрузка же мясом в этих же условиях (2-й вариант) вызывает резкий подъем кривой.

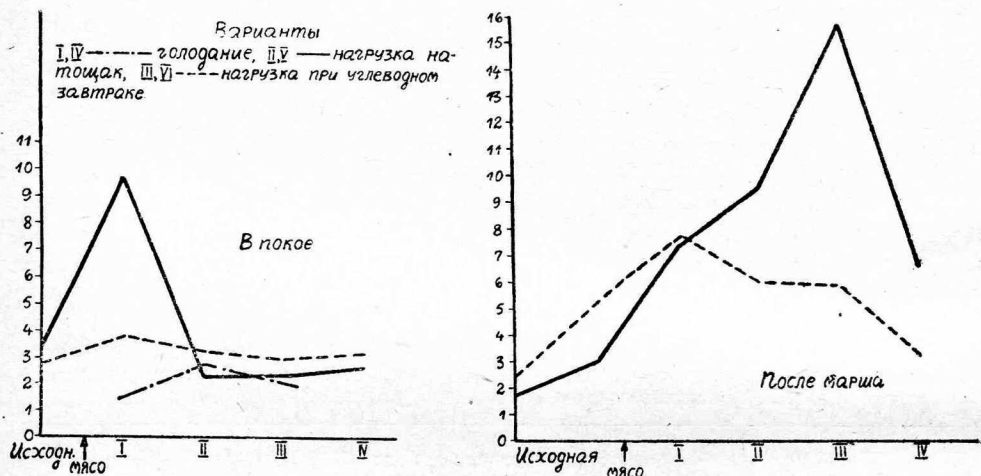


Рис. 1.

В третьем варианте, в котором белковая нагрузка проводилась одновременно с введением углеводов, мясо также вызывает рост кривой выделения ацетоновых тел, но меньший, чем во втором варианте при нагрузке мясом натошак.

В опытах четвертого варианта (марш натошак), в котором истощение углеводов должно быть глубже, мы и без белковой нагрузки имеем значительный рост выделения ацетоновых тел, т. е. обнаруживаем истощение углеводных запасов. Это еще резче выявляется после нагрузки мясом в пятом варианте.

Та же мясная нагрузка после аналогичного марша, во время которого испытуемые получали углеводный завтрак (шестой вариант), дала значительно меньшую ацетонурическую реакцию, приближающуюся к реакции второго варианта.

Зависимость между характером работы и питания и выделением ацетоновых тел выявляет табл. 3.

В этой таблице приведены абсолютные количества ацетоновых тел в моче за 6 часов после нагрузки.

В опытах первого и четвертого вариантов учитывалось выделение ацетоновых тел за равный отрезок времени.

У К. во втором варианте после мясной нагрузки в состоянии начального истощения углеводных запасов мы получили за 6 часов 24 мг ацетоновых тел, при введении же ему мясной нагрузки в пятом варианте при более глубоком истощении углеводных запасов после марша — выделилось за 6 часов 42 мг. Без белковой нагрузки в первом варианте выделилось всего 3 мг.

ТАБЛИЦА 2

Ацетон и азот в моче при различных вариантах опытов

Подопытные	Пробы	I			II			III			IV			V			VI		
		Колич. мочи ¹	Ацетон	Азот	Колич. мочи	Ацетон	Азот	Колич. мочи	Ацетон	Азот	Колич. мочи	Ацетон	Азот	Колич. мочи	Ацетон	Азот	Колич. мочи	Ацетон	Азот
Б.	Исх. . .				85	1,3	136	36	2,8	400	170	5,3	771	56	1,6	509	182	4,2	382
	раб. . .										44	3,0	572	18	1,4	180	49	4,8	467
	I. . . .				140	3,1	700	32	3,4	458	30	3,5	461	126	18,0	1147	110	3,8	916
	II. . . .				124	3,2	785	44	3,2	550	36	4,8	654	94	12,3	985	112	7,4	1043
	III. . . .				110	3,9	916	78	2,8	800	40	4,5	666	70	5,4	805	104	5,6	1352
В.	IV. . . .				80	4,6	842	58	2,5	754				50	4,3	—	50	3,5	833
	Исх. . .				40	3,4	400	30	2,9	316				20	1,9	250	90	2,4	734
	раб. . .													30	3,2	345	80	5,3	662
	I. . . .	33	1,5	356	140	9,8	777	40	3,8	444				40	7,6	520	112	7,8	823
	II. . . .	46	2,8	460	100	2,3	682	50	3,3	476				60	9,8	750	70	6,1	828
К.	III. . . .	33	2,2	366	90	2,4	749	90	3,1	720				90	15,7	999	68	6,0	972
	IV. . . .				80	2,8	600	90	3,5	900				54	6,6	599	60	3,4	960
	Исх. . .	30	0,8	333	60	5,6	428	84	1,9	466	45	2,3	500	70	1,6	667	110	1,3	440
	раб. . .										21	3,2	262	37	3,3	336	68	5,2	633
	I. . . .	40	0,2	400	90	6,1	642	50	3,1	360	40	6,2	533	80	10,8	762	80	5,9	860
Ш.	II. . . .	62	0,25	537	75	3,7	750	46	3,5	460	40	7,3	533	80	6,5	800	88	5,5	976
	III. . . .	50	0,46	575	100	2,7	1000	96	4,3	739	60	6,2	705	80	6,8	1066	86	6,0	1075
	IV. . . .	30	1,2	333	100	3,5	1000	96	2,6	710				60	4,0	799	90	2,1	1125
	Исх. . .	26	1,5	317	34	4,5	425	36	3,0	331				90	3,1	762	206	6,3	585
	раб. . .													23	3,0	270	62	3,6	477
Г.	I. . . .	20	1,2	250	140	8,7	—	80	5,6	572				80	8,1	761	120	3,7	757
	II. . . .	44	1,9	550	200	4,6	2000	104	4,6	693				110	7,7	1100	100	6,6	909
	III. . . .	56	3,1	588	90	4,1	1058	140	5,8	805				110	9,8	1222	76	4,0	950
	IV. . . .	50	2,3	531	60	4,2	750	110	4,2	730				80	8,9	1066	60	3,0	858
	Исх. . .				78	1,8	678 ²	52	2,8	370	52	2,0	520				88	5,3	651
Т.	раб. . .										28	3,6	280				56	6,7	432
	I. . . .				44	1,9	440	54	5,7	470	34	7,1	357				86	6,6	819
	II. . . .				50	4,8	476	56	4,3	473	46	8,7	511				72	7,3	900
	III. . . .				48	5,2	533	98	4,1	755	36	3,0	423				88	4,5	1034
	IV. . . .				50	4,8	555	76	4,7	633							46	4,1	534
Т.	Исх. . .				18	0,8	171							35	2,6	411			
	раб. . .													25	3,8	312			
	I. . . .				28	1,6	400							50	6,4	588			
	II. . . .				28	3,5	400							70	7,0	875			
	III. . . .				36	4,3	599							80	8,3	941			
Т.	IV. . . .				34	4,2	566							56	6,5	700			

¹ Количество мочи — за 1 час в куб. сантиметрах, ацетоновые тела и азот — в миллиграммах за 1 час.² Подопытный получил 300 г мяса вместо обычных 500 г.

ТАБЛИЦА 3

Абсолютные количества ацетоновых тел (в миллиграммах) за 6 часов при различных вариантах опытов

Подопытные	Варианты					
	I	II	III	IV	V	VI
Б.	—	22,2	17,8	25,6	60,0	30,4
В.	13,0	25,9	20,5	—	59,5	34,9
К.	3,15	24,0	20,2	39,4	42,1	29,2
Щ.	12,7	32,4	30,3	—	51,7	25,9
Г.	—	25,0 ¹	28,2	37,6	—	33,7
Т.	—	20,4	—	—	42,3	—

У другого подопытного В. во втором варианте выделилось 26 мг, в пятом варианте — 59 мг, а в первом варианте — 13 мг. Такие же данные мы имеем у остальных подопытных.

Таким образом мы можем определенно указать на тесную зависимость между величиной ацетонурической реакции и степенью истощения углеводных запасов. Основной интерес для нас ацетонурическая реакция представляет потому, что благодаря ей можно выявить начальные стадии истощения углеводных запасов в организме.

Произведенные же в этих же условиях анализы содержания сахара в крови не дали данных для суждения о резком снижении углеводных запасов.

Выводы

1. Дыхательный коэффициент в условиях наибольшего в нашей постановке опытов истощения углеводов выявляет в очень слабой степени изменение метаболических процессов, связанных с мясной нагрузкой.

2. Увеличенное выделение ацетоновых тел в моче, вызванное нагрузкой мясом, четко выявляет степень истощения или насыщения организма углеводами, вскрывая стадии начинающегося истощения углеводных запасов.

Поступило в редакцию
29 декабря 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Винокуров, Василевский, Сыркина и др. Проблемы харчування, 1934, № 2, стр. 19—29. — Carpenter J. of Nutr., IV, № 2, p. 281. 1931. — Cathcart u. Markowitz. Journ. of Phys., 63, — 1927. — Christensen. Arb. Phys., 4, 2. 1931. — Edwards. Am. Journ. of Phys., 108, p. 203. 1934. — Kestner, Johnson, Walter, Laubman. Pfl. Arch., 227, H. 5, 59., 1931. Лейтес, Соркин и Агалецкая. Проблема харчування, № 3, стр. 41, 1934. — Lehman, Müller, Munk, Senator. Virchows Arch. f. pathol anat. and Phys., 131. 1893. — Matthies Th. Pfl. Arch., 227, 44, стр. 475. 1931. — Rosenfeld D. Med. Woch. 40, S. 683, 1885. —

¹ Подопытный получил 300 г мяса вместо обычных 500 г.

DIE AZETONURIE ALS ZEICHEN FÜR DIE ERSCHÖPFUNG DER KOHLENHYDRATVORRÄTE

Von *D. E. Kagan*

Aus der biochemischen Abteilung des Ukrainischen Institutes für Ernährung (Leiter der Abteilung — Prof. S. I. Winokurov), Charkow

Zusammenfassung:

1. Der Atmungskoeffizient bringt bei den Bedingungen, die in unserer Versuchsanordnung die weitgehendste Erschöpfung der Kohlehydrate bewirkten, die Änderungen der Stoffwechselprozesse, welche mit einer Fleischbelastung verbunden sind, nur in sehr geringem Grade zum Ausdruck.

2. Die durch eine Fleischbelastung vermehrte Ausscheidung von Azetonkörpern durch den Harn drückt deutlich den Grad der Verarmung oder Anreicherung des Organismus an Kohlehydraten aus und lässt das Stadium einer beginnenden Erschöpfung der Kohlehydratvorräte erkennen.

К МЕТОДИКЕ КОЛОРИМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАРНОЗИНА И ГИСТИДИНА С ДИАЗОРЕАКТИВОМ

Н. П. Мешкова

Из биохимической лаборатории III Моск. мед. ин-та и Института инфекционных болезней (зав. лабор. — проф. С. Е. Северин)

Настоящая работа возникла в связи с теми затруднениями, которые обнаружили при количественном определении карнозина в составе экстракта мышечной ткани (1).

Для определения небольших количеств карнозина было предложено три метода: первый из них основан на получении медных солей карнозина с последующим колориметрированием окрашенных растворов, второй связан с применением диазореактива и третий, подробно разработанный Бруде (2) в лаборатории ак. Гулеви́ча, основан на иодометрическом определении акриловой кислоты; последний метод наиболее специфичен, но требует сравнительно большого количества анализируемого вещества и довольно длительного времени для выполнения. В виду того, что из всех составных частей мышечного экстракта, способных давать цветную реакцию с диазореактивом, главной [95% по Hünter (3)] является карнозин, решено было остановиться на втором методе; однако литературные указания для проведения определения оказались настолько разноречивыми, что пришлось этот способ подвергнуть специальной проверке.

Данный метод, впервые предложенный Weiss и Соболевым, был позднее подробно разработан Koessler и Hank (5) для количественного определения гистидина. В литературе имеются указания, что растворы различных имидазольных соединений, содержащиеся в эквимолекулярных концентрациях, дают с диазореактивом различную окраску, меняющуюся во времени R. Kapeller, Adler (6). Кроме того, присутствие ряда веществ (например мочевой кислоты, мочевины, аминокислот) препятствует наступлению окраски с диазореактивом. Otto Furth и E. H. Mayer (7) указывают на то, что параллельно с увеличением количества диазореактива, прибавленного к раствору гистидина, интенсивность окраски увеличивается, доходит до определенного максимума, а затем наступает побурение. Оставался совершенно неясным вопрос о времени колориметрирования, так как отдельные авторы приводят весьма различные данные относительно устойчивости окраски (8).

Таким образом, прежде чем начать определение карнозина в мышечном экстракте, необходимо было проделать ряд исследований с растворами чистых препаратов. Карнозин был получен из мышечного экстракта по принятому в лаборатории акад. В. С. Гулеви́ча (9) методу и очищен повторной кристаллизацией из водно-спиртового раствора. Препарат гистидина представлял собой химически чистый дихлорид гистидина.

Прежде всего были поставлены опыты для выяснения оптимального количества диазореактива и изменения окраски во времени. Jorges (8) в своей работе по определению гистидина с диазореактивом указал на то, что интенсивность образующейся окраски увеличивается, если диазореакцию проводить не по прописи Koessler и Hank (Na_2CO_3 — прибавлять тотчас же после прибавления диазоре-

актива или даже раньше), а прибавление соды производить через значительный интервал времени в 1—3 часа после прибавления диазореактива.

Учитывая эти указания, мы поставили наши опыты следующим образом: к 0,5 мг карнозина, содержащегося в различном количестве воды (от 0,5 до 17,5 см³), прибавлялось различное количество (от 3 до 20 см³) диазореактива,¹ жидкость тщательно перемешивалась и затем прибавлялось 3 см³ 10⁰/₀ раствора Na₂CO₃.

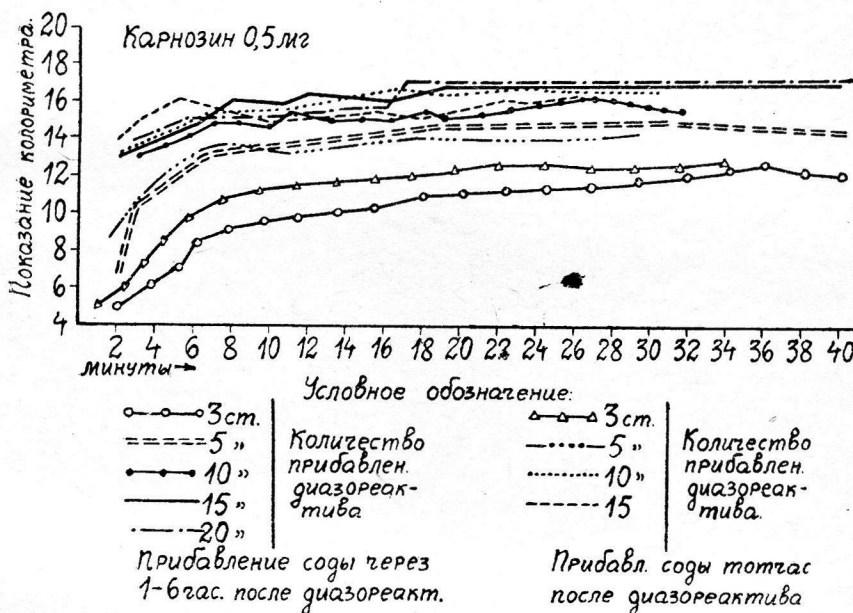


Рис. 1.

Например: 1) 0,5 см³ карнозина (1:1000) + 17 см³ воды + 3 см³ диазореактива + 3 см³ соды, общий объем — 23,5 см³; 2) 0,5 см³ карнозина + 10 см³ воды + 10 см³ диазореактива + 3 см³ соды, общий объем — 23,5 см³; 3) 0,5 см³ карнозина + 20 см³ диазореактива + 3 см³ соды, общий объем — 23,5 см³ и т. д.

Добавление соды производилось в одном случае непосредственно после прибавления диазореактива, в другом — спустя различные промежутки времени — от одного до шести часов. Колориметрирование производилось тотчас же после прибавления соды сравнением со стандартным раствором краски (смесь Methylorange и Kongorot по Guggenheim). Результаты этих исследований представлены на рис. 1, где по оси абсцисс отложено время отсчета, а по оси ординат — показание колориметра для раствора краски. (Раствор карнозина ставился на 10-е деление колориметра, положение сосуда со стандартным раствором краски характеризовало изменение интенсивности окраски раствора карнозина).

Как видно из приведенных кривых, с увеличением количества прибавленного диазореактива образующаяся окраска становится все более

¹ 3 см³ сульфаниловой кислоты (4,5 г сульфаниловой кислоты + 45 см³ 37% HCl доведено до 500 см³ водой) помещают в колбу на 100 см³, стоящую во льду, прибавляют 3 см³ 5% раствора NaNO₂ (свежеприготовленного), перемешивают и оставляют стоять на 5 мин., затем, при помешивании, прибавляют еще 12 см³ NaNO₂ и через 5 мин. доводят водой до метки. Раствор готовится каждый раз свежим и может храниться во льду в течение 5—6 час.

и более интенсивной, и только начиная с 10 см^3 увеличение интенсивности окраски прекращается. Что касается влияния времени, то постепенно интенсивность окраски нарастает и после 10—15 мин. стояния достигает постоянной величины, не меняющейся в течение всего опыта (до 40 мин.). Для небольших количеств диазореактива ($3\text{—}5 \text{ см}^3$) постоянство интенсивности окраски достигается только на 20-й мин. Опыты с прибавлением соды непосредственно после диазореактива и через промежуток времени в 1—6 часов не показали никакого различия в расположении кривых интенсивности окраски (рис. 1). Таким образом при определении $0,5 \text{ мг}$ карнозина оптимальным количеством диазореактива на общий объем жидкости в $23,5 \text{ см}^3$ надо считать $10\text{—}15 \text{ см}^3$, а наиболее удобным временем для колориметри-

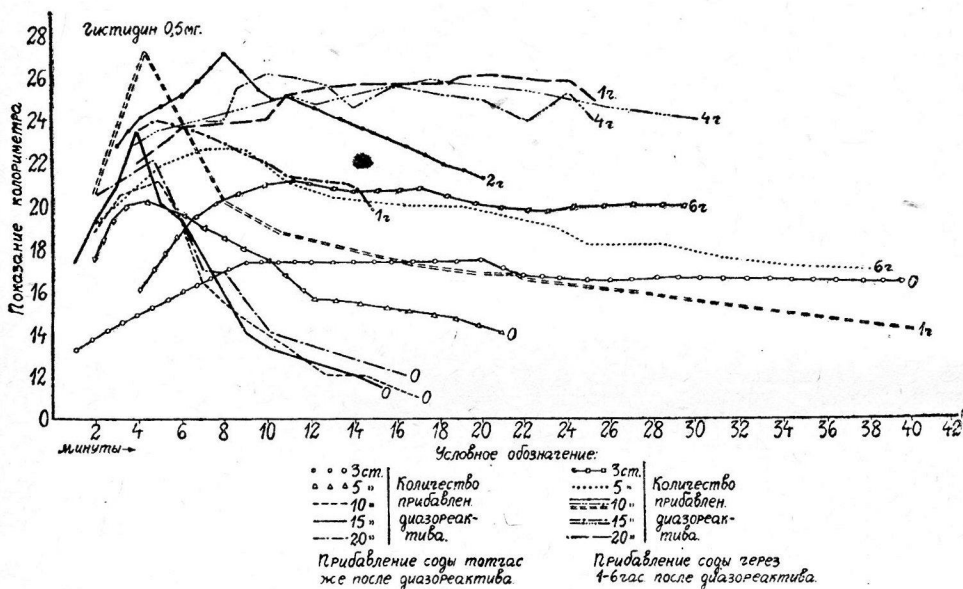


Рис. 2.

рования — интервал между 12-й и 20-й мин. после добавления всех реактивов.

При опытах с гистидином, несмотря на совершенно аналогичную постановку исследований, получилась совершенно иная картина (рис. 2).

При прибавлении соды тотчас же после диазореактива, взятого в количестве 3 см^3 , интенсивность окраски увеличивается в течение некоторого времени, достигает на 10-й мин. своего максимума, держится на этой высоте около 10 мин. (между 10-й и 20-й мин.), и затем слегка падает. Для больших количеств диазореактива ($5\text{—}20 \text{ см}^3$) максимальная окраска наступает на 4—5-й мин. и затем быстро падает; при этом всегда наблюдается появление бурого оттенка.

При прибавлении соды через определенный промежуток времени характер нарастания окраски для $3\text{—}5 \text{ см}^3$ диазореактива (рис. 2) тот же, что и в тех случаях, когда сода прибавлена тотчас же после диазореактива, хотя кривые лежат значительно выше. При количестве диазореактива, равном 10 см^3 , с увеличением промежутка времени между прибавлением диазореактива и соды наблюдается все меньшее падение интенсивности окраски, достигающей максимальной устойчивости в тех случаях, когда сода добавлялась через 4 часа после

диазореактива; появляющаяся при этом окраска остается постоянной в течение 14 мин. (с 10-й по 24-ю мин. после прибавления соды). Для 20 см^3 диазореактива такая устойчивая окраска наблюдается уже при добавлении соды через 50—60 мин. после диазореактива. Обращает на себя внимание тот факт, что во всех случаях добавления соды через некоторый промежуток времени после прибавления диазореактива бурого оттенка окраски не наблюдается.

Таким образом: 1) при определении гистидина прибавление соды необходимо производить только через 1—3 часа после прибавления оптимального количества диазореактива ($15\text{—}20\text{ см}^3$ на общий объем в 24 см^3 при содержании $0,5\text{ мг}$ гистидина) и 2) колориметрирование следует производить только через 12—15 мин. после прибавления соды.

Соблюдая вышеуказанные условия, производилось определение различных количеств гистидина и карнозина. За исходную величину было взято показание штандартного раствора краски для $0,5\text{ мг}$ карнозина и гистидина в том же объеме жидкости. Результаты определения представлены в табл. 1.

ТАБЛИЦА 1

Исследуемое вещество	Взято (в мг)	Найдено (в мг)	Процент
Карнозин	0,3	0,314	105
"	0,4	0,431	108
"	0,6	0,583	97
Гистидин	0,3	0,340	113
"	0,4	0,424	106
"	0,6	0,598	99

Из приведенных данных, представляющих собой лишь примеры результатов проведенных определений, мы видим, что интенсивность образующейся окраски практически прямо пропорциональна количеству взятого вещества.

Кроме того, нами были поставлены опыты для исследования влияния примесей на диазореакцию. Было произведено определение гистидина и карнозина в присутствии гликокола, аспарагиновой кислоты, мочевой кислоты и мочевины. Так как еще Weiss и Соболевым (4) было указано на то, что прибавление большого количества диазореактива снимает препятствующее влияние примесей, то наши опыты были поставлены следующим образом. К раствору, содержащему $0,5\text{ мг}$ карнозина, прибавлялось некоторое количество гликокола, аспарагиновой кислоты, мочевой кислоты или мочевины и производилось определение с различным количеством диазореактива. Интенсивность окраски сравнивалась с интенсивностью окраски раствора, содержащего только $0,5\text{ мг}$ карнозина в том же объеме жидкости, причем диазореакция в этом случае всегда производилась с 10-ю см^3 диазореактива (оптимальное количество для $0,5\text{ мг}$ карнозина на общий объем в 30 см^3).

Пример I. $0,5\text{ см}^3$ раствора карнозина ($1:1000$) + 18 см^3 воды + 10 см^3 диазореактива + 3 см^3 соды (общий объем $31,5\text{ см}^3$) колориметрируются со штандартным раствором краски.

Пример II. $0,5\text{ см}^3$ раствора карнозина + 2 см^3 гликокола ($1:1000$) + 11 см^3 воды + 15 см^3 диазореактива + 3 см^3 10% Na_2CO_3 (общий объем $31,5\text{ см}^3$) колориметрируются с тем же раствором краски. При увеличении или уменьшении количества

прибавленного диазореактива соответственным образом уменьшается или увеличивается количество прибавленной воды так, что общий объем жидкости всегда остается равным $31,5 \text{ см}^3$. Результаты исследований представлены в табл. 2.

ТАБЛИЦА 2
Влияние примесей на диазореакцию карнозина

№№ опытов	Количество карнозина (в мг)		Процент	Количество прибавл. диазореак- тива (в см^3)	Примечание
	Взято	Найдено			
1	0,5	0,26	52	7 ¹	Прибавлено 2 мг гликокола
2	0,5	0,31	62	10	" 2 " "
3	0,5	0,43	86	12	" 2 " "
4	0,5	0,47	94	15	" 2 " "
5	0,5	0,48	96	20	" 2 " "
6	0,5	0,50	100	23	" 2 " "
7	0,5	0,448	89	10	" 2 " аспарагиновой кислоты
8	0,5	0,493	98	15	" 2 " " "
9	0,5	0,27	54	5 ¹	" 6 " мочевого кислоты "
10	0,5	0,51	102	10	" 6 " " "
11	0,5	0,505	101	10	" 6 " " "
12	0,5	0,50	100	15	" 6 " " "
13	0,5	0,495	99	20	" 6 " " "
14	0,5	0,50	100	5 ¹	" 10 " мочевины

Как видно из приведенных данных, при увеличении количества прибавленного диазореактива препятствующее влияние гликокола, аспарагиновой кислоты и мочевого кислоты устраняется. Присутствие мочевины не мешает реакции.

При исследовании влияния примесей на диазореакцию гистидина мы столкнулись со следующим фактом. Для оптимальных условий колориметрирования $0,5 \text{ мг}$ гистидина в объеме $23,5 \text{ см}^3$ необходимо было взять $15\text{--}20 \text{ см}^3$ диазореактива. Для того чтобы иметь возможность варьировать количество диазореактива, мы увеличили общий объем жидкости до 48 см^3 , прибавив соответствующее количество воды (например $0,5 \text{ см}^3$ раствора гистидина + $24,5 \text{ см}^3$ воды + 20 см^3 диазореактива + $3 \text{ см}^3 \text{ Na}_2\text{CO}_3$).

После этого мы приступили к подбору стандартного раствора краски, пригодного для колориметрирования $0,5 \text{ мг}$ гистидина при общем объеме жидкости в 48 см^3 . Оказалось, что с 20-ю см^3 диазореактива характер кривой интенсивности окраски очень напоминает кривую для 10 см^3 диазореактива при общем объеме $23,5 \text{ см}^3$.² Создалось впечатление, что для колориметрирования более существенную роль играет концентрация диазореактива в растворе, чем абсолютное его количество. Для проверки этого положения нами был поставлен следующий опыт. Был приготовлен раствор диазореактива вдвое большей концентрации, а именно: на 100 см^3 брали не 3 см^3 сульфаниловой кислоты и $15 \text{ см}^3 \text{ NaNO}_2$, а 6 см^3 сульфаниловой кислоты и $30 \text{ см}^3 \text{ NaNO}_2$ и с этим более концентрированным раствором диазореактива уже производилась установка стандартного раствора краски для $0,5 \text{ мг}$ гистидина. Данные, полученные при этом, представлены на рис. 3, где дано изменение интенсивности окраски во времени для $0,5 \text{ мг}$ гистидина с различным количеством менее (I) и более (II) концентрированного раствора диазореактива при общем объеме жидкости в $23,5$

¹ Результаты вычислены по отношению к раствору карнозина с 5 и 7 см^3 диазореактива.

² Интервал между прибавлением диазореактива и соды был равен одному часу.

и 48 см^3 . Из приведенных данных ясно (рис. 3), что для получения устойчивой окраски с диазореактивом при содержании в растворе определенного количества вещества играет роль не абсолютное количество диазореактива, а его концентрация.

При исследовании влияния примесей на диазореакцию гистидина определение производилось так же, как и для карнозина, но уже с более концентрированным раствором диазореактива. За исходную

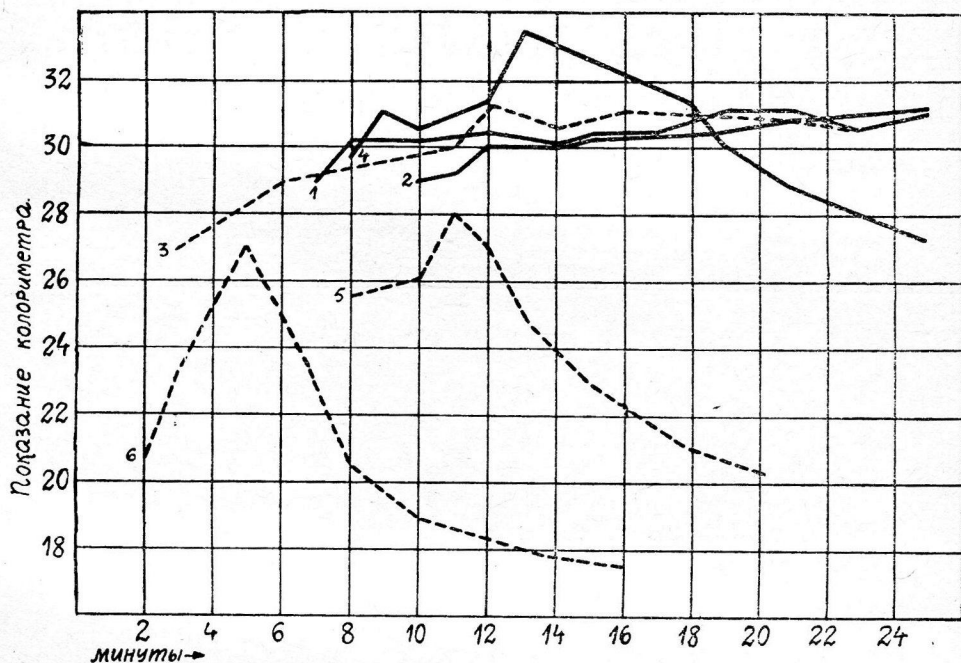


Рис. 3.

величину бралась окраска, образующаяся от взаимодействия $0,5 \text{ мг}$ гистидина с 15 см^3 более концентрированного раствора диазореактива при общем объеме жидкости в 48 см^3 . Результаты представлены в табл. 3.

ТАБЛИЦА 3
Влияние примесей на диазореакцию гистидина

№№ опытов	Количество гистидина (в мг)		Процент	Количество прибавл. диазореактива (в см^3)	Примечание
	Взято	Найдено			
1	0,5	0,449	90	15	Прибавлено 6 мг гликокола
2	0,5	0,450	—	20	6 " "
3	0,5	0,484	97	25	6 " "
4	0,5	0,491	98	20	2 " "
5	0,5	0,496	99	15	6 " аспарагиновой кислоты
6	0,5	0,495	99	20	6 " "
7	0,5	0,420	84	15	6 " мочевой кислоты
8	0,5	0,497	99	20	6 " "
9	0,5	0,492	98	25	6 " "
10	0,5	0,497	99	5 ¹	10 " мочевины
11	1,0	1,00	100	10	10 " "

¹ За исходную величину бралось показание штандартного раствора краски для чистого раствора гистидина с тем же количеством диазореактива.

Как видно из таблицы, присутствие 6 мг аспарагиновой кислоты и еще большего количества мочевины, при данной постановке опыта, не сказывается на диазореакции. Препятствующее влияние гликокола и мочевой кислоты можно устранить прибавлением большего количества диазореактива.

При работе с более концентрированным раствором диазореактива приходилось прибавлять большее количество соды (6 см³), так как при прибавлении 3 см³ появляется только желтое окрашивание. Надо отметить, что при работе с различными количествами диазореактива, и тем более при работе с диазореактивом различной концентрации, необходимо варьировать количество или концентрацию соды (табл. 4).

ТАБЛИЦА 4

Влияние добавления различных количеств соды на диазореакцию

Количество взятого вещества	Количество диазореактива (в см ³)	Количество прибавленной соды (в см ³)	Показания колориметра	Общий объем жидкости (в см ³)
0,5 мг гистидина	20	3,0 ¹	Желтый цвет; колориметр. нельзя	48,0
0,5 " "	20	6,0 ¹	31,2	48,0
0,5 " "	20	9,0 ¹	31	48,0
0,5 " "	20	9,0 ¹	32,0	48,0
0,5 " карнозина	20	6,0 ¹	31,9	48,0
0,5 " "	20	9,0 ¹	32,2	48,0

Наши опыты, кроме того, показали, что интенсивность образующейся окраски для карнозина и гистидина с оптимальным количеством диазореактива (при соблюдении интервала в 1—3 часа для гистидина) практически совершенно одинакова для растворов обоих веществ, взятых в эквимолекулярных концентрациях (табл. 5).

ТАБЛИЦА 5

Количество взятого вещества	Общий объем жидкости (в см ³)	Количество прибавленного диазореактива (в см ³)	Показания колориметра	Среднее
0,5 мг гистидина ²	23,5	15	26,3	} 27,2
0,5 "	23,5	20	28,1	
0,5 "	23,5	"	27,2	
0,5 мг карнозина	23,5	10	29,1	} 28,4
0,5 "	23,5	"	28,0	
0,5 "	23,5	15	28,4	
0,5 мг гистидина	31,5	10	14,2	} 14,27
0,5 "	31,5	"	14,4	
0,5 "	31,5	20	14,2	
0,5 мг карнозина	31,5	10	14,1	} 13,9
0,5 "	31,5	"	13,7	
0,5 мг гистидина	48	20	31,2	} 31,6
0,5 "	48	20	32,0	
0,5 "	48	"	31,7	
0,5 мг карнозина	48	20	31,9	} 32,0
0,5 "	48	"	32,2	

¹ 10% раствор продажного препарата соды, содержащего 62,0% воды и 38,0% Na₂CO₃.

² Молекулярный вес гистидиндихлорида — 228; карнозина — 226.

Таким образом определение карнозина и гистидина необходимо проводить следующим образом:

Карнозин. 1) Устанавливается стандартный раствор краски для чистого раствора карнозина с оптимальным количеством диазореактива. Для этого к $0,5 \text{ см}^3$ карнозина (1:1000) прибавляется $11,5 \text{ см}^3$ воды + 15 см^3 диазореактива + 3 см^3 раствора Na_2CO_3 (общий объем 30 см^3). Все тщательно перемешивается, и в течение первых 20 мин. колориметрируется, при сравнении с раствором краски. Пригодный для колориметрирования раствор краски служит стандартным раствором при определении $0,5 \text{ мг}$ карнозина. Затем производится определение карнозина в исследуемой жидкости. Так как большие концентрации карнозина препятствуют образованию окраски, то предварительно последовательным разведением испытуемая жидкость доводится до такой концентрации, когда дальнейшее разведение уже приводит к уменьшению интенсивности окраски.

Например: 1) 1 см^3 экстракта + 11 см^3 воды + 15 см^3 диазореактива + 3 см^3 соды (общий объем 30 см^3); образующаяся окраска слабее стандартного раствора.

2) $0,5 \text{ см}^3$ экстракта + $11,5 \text{ см}^3$ воды + 15 см^3 диазореактива + 3 см^3 соды (общий объем 30 см^3); окраска интенсивнее стандартного раствора.

3) $0,2 \text{ см}^3$ экстракта + $11,8 \text{ см}^3$ воды + 15 см^3 диазореактива + 3 см^3 соды (общий объем 30 см^3); окраска равна стандартному раствору.

4) $0,1 \text{ см}^3$ экстракта + $11,9 \text{ см}^3$ воды + 15 см^3 диазореактива + 3 см^3 соды (общий объем 30 см^3); окраска равна стандартному раствору.

5) $0,05 \text{ см}^3$ экстракта + $11,95 \text{ см}^3$ воды + 15 см^3 диазореактива + 3 см^3 соды (общий объем — 30 см^3); окраска оказалась слабее стандартного раствора примерно в 2 раза.

Теперь производят определение карнозина, пользуясь одним см^3 разведенного в 10 раз экстракта. Для устранения влияния веществ, препятствующих реакции, производят определение с различным количеством диазореактива.

Например: 1) 1 см^3 разведенного в 10 раз экстракта + 11 см^3 воды + 15 см^3 диазореактива + 3 см^3 соды (общий объем — 30 см^3). 2) 1 см^3 разведенного в 10 раз экстр. + 8 см^3 воды + 20 см^3 диазореактива + 3 см^3 соды (общий объем 30 см^3) и т. д. до тех пор, пока дальнейшее увеличение количества прибавленного диазореактива уже не вызывает увеличения интенсивности окраски. С установленным таким образом количеством диазореактива производят определение карнозина.

Гистидин. Так как при определении $0,5 \text{ мг}$ гистидина оптимальным количеством диазореактива на общий объем жидкости в $23,5 \text{ см}^3$ надо считать 20 см^3 то для того чтобы иметь возможность увеличить концентрацию диазореактива при определении гистидина в присутствии препятствующих реакции веществ выгоднее пользоваться более крепким раствором диазореактива (на 100 см^3 — 6 см^3 сульфаниловой кислоты и $30 \text{ см}^3 \text{ NaNO}_2$).

При работе с более крепкими растворами диазореактива необходимо брать уже большее количество соды. Кроме того, сам ход определения отличается тем, что прибавление соды производят через значительный промежуток времени (в 1—3 часа).

Таким образом определение гистидина производят следующим образом: к $0,5 \text{ см}^3$ гистидина (1:1000) прибавляют $23,5 \text{ см}^3$ воды + 15 см^3 более концентрированного раствора диазореактива, все тщательно перемешивают и оставляют стоять на 1—3 часа, затем прибавляют 9 см^3 10% раствора Na_2CO_3 и через 10—15 минут колориметрируют, сравнивая с раствором краски.

При таком проведении определения гистидина даже при очень больших количествах диазореактива (25 см^3 более концентрирован-

¹ В остальном определение гистидина проводят так же, как и определение карнозина.

ного раствора) никогда не отмечалось появление бурого оттенка окраски, тогда как при прибавлении соды тотчас же после диазореактива, при больших количествах последнего, всегда наблюдается появление бурого оттенка.

Раствор краски при стоянии несколько ослабевает, так что его необходимо время от времени проверять и заменять в случае надобности новым.

Выводы

1. При определении карнозина и гистидина с диазореактивом необходимо предварительно найти оптимальное количество диазореактива (изменяя его количество или концентрацию) для данного количества вещества, содержащегося в определенном объеме. Признаком оптимальности количества диазореактива является максимальная и устойчивая окраска раствора.

2. Раствор краски, установленный по такому раствору, может служить штандартным раствором для данного количества гистидина и карнозина при работе с тем же количеством диазореактива на тот же общий объем жидкости.

3. При определении гистидина прибавление соды необходимо производить только через 1—3 часа после прибавления диазореактива к раствору гистидина.

4. При определении карнозина—прибавление соды можно производить тотчас же после прибавления диазореактива.

5. Гликокол, аспарагиновая кислота, мочева кислота мешают образованию окраски с диазореактивом, что устраняется прибавлением большего количества диазореактива.

6. Мочевина не препятствует образованию окраски.

7. При оптимальном количестве прибавленного диазореактива интенсивность окраски эквимолекулярных растворов карнозина и гистидина одинакова.

Настоящая работа была проделана под руководством профессора С. Е. Северина, за что и приношу ему глубокую благодарность.

Поступило в редакцию

15 декабря 1935 г.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Мешкова Н. П. Физиол. Журн. СССР, 1936, 20, № 5.—Broude L. M. Z. physiol. Chem., 1932, 212, 205.—3. Hunter G. Bioch. Journ., 1922, 16, 640.—4. Weiss u. Ssobolew. Bioch. Z., 1914, 58, 119.—5. Koessler; Hanke. J. Biol. Chem., 1919, 39, 497; 43, 527, 1920.—6. Kapeller Adler R. Bioch. Z., 264, 131, 1933.—7. Fürth Otto u. Mayer Ed. Bioch. Z., 264, 142 1933.—8. Jorpes E. Bioch. Journ., 26, 1507; 1932. Clifford a. Mottram. Bioch. Journ., 22, 1246, 1928; Kauffmann u. Engel. Z. f. klin. Med. 114, 405, 1930.—Cavett J. W. Journ. Biol. Chem., 95, 335, 1932; Lang k. Z. f. Physiol. Chem., 222, 3, 1933.—9. Hoppe—Seyler—Thierfeld. Hdb. d. Physiol. u Path-chem. Ann, 861, 1924.

ZUR METHODIK DER KOLORIMETRISCHEN BESTIMMUNG VON CARNOSIN UND HISTIDIN MIT DEM DIAZOREAGENS

Von N. P. Meschkowa

Aus dem Biochemischen Laboratorium des 3. Moskauer Medizinischen Instituts und des Klinischen Instituts für Infektionskrankheiten (Vorstand—Prof. S. E. Severin)

In der Arbeit wurde die kolorimetrische Methode für Carnosin und Histidinbestimmung mit dem Diazoreagens überprüft und nähere Anwei-

sungen für richtige Ausführung dieser quantitativen Bestimmungen wurden gegeben.

Zusammenfassend können folgende Schlüsse gemacht werden:

1. Bei der Bestimmung von Histidin und Carnosin muss zuvor die optimale Quantität des Diazoreagens (durch Aenderung der zugesetzten Menge oder der Konzentration) ermittelt werden, die mit der gegebenen Substanzmenge bei einem bestimmten Gesamtvolumen der Reaktionsflüssigkeit maximale und dauerhafte Färbung liefert.

2. Die auf eine solche Flüssigkeit eingestellte Farbenlösung kann als Sandardlösung für die gegebene Menge Histidin oder Karnosin dienen, soweit mit derselben Menge Diazoreagens in demselben Flüssigkeitsvolumen gearbeitet wird.

3. Bei der Bestimmung von Histidin ist die Sodalösung erst nach Ablauf von 1—3 St. nach Zusatz des Diazoreagens zu der Histidinlösung hinzugegeben.

4. Bei der Bestimmung von Karnosin kann die Sodalösung sogleich nach dem Diazoreagens zugesetzt werden.

5. Glykokoll, Asparaginsäure und Harnsäure hemmen die Farbreaktion mit dem Diazoreagens; die Störung kann durch Zusatz einer grösseren Menge des Reagens überwunden werde.

6. Harnstoff stört die Farbreaktion nicht.

7. Bei Zusatz der optimalen Menge Diazoreagens ist die Intensität der auftretenden Färbung für aquimolekulare Lösungen von Karnosin und Histidin die gleiche.

ИССЛЕДОВАНИЯ О СРАВНИТЕЛЬНОЙ СИЛЕ ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ НАРКОТИКОВ

Сообщение 8. Субституционные ряды наркотиков

А. И. Брусиловская и Н. В. Лазарев

Из токсикологической лаборатории (зав. — Н. В. Лазарев) Ленинградского института гигиены труда и профессиональных заболеваний

Теоретические соображения

В целом ряде предыдущих сообщений мы занимались систематической экспериментальной проверкой общепринятых „правил“, устанавливающих связь между химической структурой и силой действия наркотиков. Заняться такой проверкой нас побудили вопиющие противоречия между этими „правилами“ и физикохимическими теориями наркоза. В результате проделанной работы мы убедились, что, когда возникала коллизия между представлениями о связи между силой наркотического действия и химической структурой наркотиков, с одной стороны, и физикохимическими свойствами их — с другой, во всех случаях она объяснялась неправильностью представлений о влиянии химической структуры на наркотическое действие. Этот результат (который можно было предвидеть) является лишним прекрасным свидетельством в пользу установившегося взгляда, что в основе наркотического действия лежит не химическая реакция, а какие-то физикохимические процессы. Чтобы видеть, насколько радикально изменяются представления о влиянии изменений химической структуры на наркотическое действие после проделанного нами пересмотра, сопоставим результаты всей нашей работы в нижеследующей табл. 1.

Это сопоставление не слишком обнадеживает в дальнейших поисках связей между химической структурой и наркотическим действием. Оно еще раз подтверждает то, что мы уже подчеркивали вслед за Winterstein: изменения химической структуры влияют на силу наркотического действия лишь постольку, поскольку при этом изменяются физикохимические вещества. Самостоятельного значения химическая структура в данном случае не имеет.

Таким образом, казалось бы, не стоит и пытаться строить в дальнейшем какие-либо обобщения на столь шатком фундаменте как связь между химической структурой и действием наркотиков. Есть, однако, причины, почему это не так. Дело в том, что химическая структура тех или иных веществ, сравнительной силой наркотического действия которых мы интересуемся, обычно хорошо известна, их физикохимические свойства — лишь в очень редких случаях. Насколько ничтожно, например, количество веществ, для которых определены коэффициенты их распределения между маслом и водой, сыгравшие столь большую

ТАБЛИЦА 1

Связь между химической структурой и силой действия наркотиков

По обычным представлениям, основанным чаще на сопоставлении наркотических концентраций в воздухе	По нашим исследованиям, основанным на сопоставлении наркотических концентраций в кроли или, еще точнее в воде
Наркотическое действие	Наркотическое действие
В гомологических рядах с увеличением числа атомов углерода:	
Возрастает	Возрастает
Замыканием цепи углеродных атомов в кольцо:	
Усиливается	Ослабляется
При переходе от полиметиленового кольца к ароматическому:	
Усиливается	Ослабляется
При введении в молекулу углеводорода гидроксильных:	
Введением одного гидроксильного усиливается ¹ , двух и более гидроксильных — ослабляется	Всегда ослабляется
При введении кратных связей:	
Усиливается	Ослабляется
При введении галоида в молекулу углеводорода (вместо водорода):	
Усиливается	Почти не изменяется, скорее несколько ослабляется

роль в истории учения о наркозе! Но даже не только эти коэффициенты, важные преимущественно для биолога и определявшиеся только биологами, но и самые обычные константы для многих очень распространенных веществ до сих пор отсутствуют, а тогда, когда эти константы известны, удержать их в памяти трудно.

Химическую структуру интересующих его веществ фармаколог или токсиколог почти всегда помнит и потому всегда склонен связывать свои знания о действии вещества с его формулой. Вот почему правила, устанавливающие связь между химической структурой и силой действия наркотиков, все же могут иметь известное, хотя бы мнемоническое значение. В особенности ценным было бы объединение отдельных частных „правил“ в какие-то более общие закономерности.

Как подойти к установлению подобных закономерностей? Эмпирический путь решения этого вопроса — только на основании опытов по определению сравнительной силы наркотического действия различных веществ — не обещает успеха. Так можно установить только частные закономерности, но нет никаких оснований рассчитывать на распространение их на более широкий круг веществ. В самом деле: допустим, что для нескольких веществ мы установили, что какое-либо изменение их химической структуры — например замена в них двух атомов водорода кислородом — ведет к уменьшению наркотической их силы. Значит ли это, что на основании полученных фактов можно сделать общий вывод об уменьшении силы наркотического действия

¹ Хотя, как мы уже напоминали, сам Overton знал, что спирты суть более слабые наркотики, чем соответствующие углеводороды.

любого соединения, коль скоро в нем происходит субституция водорода кислородом? Конечно нет! Имеем ли мы право думать, что замена водорода кислородом всегда изменяет физикохимические свойства вещества в одну и ту же сторону, независимо от того, происходит ли субституция в углеводороде или сложном эфире, в соединении жирного ряда или в циклическом, в кольце или в боковой цепи и т. д.? Конечно нет, ибо априорно решать этот вопрос нельзя.

Гораздо надежнее и рациональнее был бы другой путь: нужно было бы установить, как изменяются физикохимические свойства различных веществ при одном и том же изменении их химической структуры (например, при введении в молекулы их какой-либо одной и той же группы); если бы оказалось, что эти свойства действительно варьируют в одном и том же направлении, нужно было бы непосредственно путем опыта выяснить хотя бы для части этих веществ, как изменяется сила их наркотического действия при таких изменениях химической структуры. Тогда имелись бы известные основания для следующего рассуждения: коль скоро определенное изменение химической структуры различных веществ сопровождается изменением интересующих нас физикохимических свойств этих веществ всегда в одну и ту же сторону, коль скоро также для части этих веществ доказано, что такое изменение их химической структуры ведет к ослаблению их наркотического действия, то с большой долей вероятия можно ожидать, что аналогичные изменения в химической структуре других веществ приведут также к ослаблению их наркотической силы. Но о каких физикохимических свойствах наркотиков идет здесь речь? Разумеется о тех, которые непосредственно связаны с сущностью наркотического действия. Тут мы наталкиваемся на новое затруднение, что различные теории связывают наркотическое действие с разными физикохимическими свойствами наркотиков. Чему же отдать предпочтение: коэффициенту ли распределения между оливковым маслом и водой, поверхностной ли активности на границе вода/воздух, способности ли адсорбироваться на кровяном угле и т. д.? Затруднительность положения увеличивается еще тем обстоятельством, что соответствующие определения до сих пор были сделаны лишь для сравнительно небольшого количества наркотиков, чаще в пределах одних и тех же гомологических рядов. Никакого более широкого сопоставления изменений химической структуры наркотиков с изменениями любого из этих физикохимических свойств на основании уже имеющегося материала провести нельзя. Для таких сопоставлений потребовались бы обширные специальные исследования — более обширные, чем все выполненные до сих пор за 3—4 десятилетия работы над построением физикохимических теорий наркоза.

Нижеследующие соображения все же показывают, как нам кажется, что предпринятые нами поиски не безнадежны и что для установления некоторых широких закономерностей относительно силы наркотического действия с химической структурой наркотиков не нужно ждать окончательного разрешения вопроса о механизме наркоза. Существенным недостатком значительной части работ, посвященных общей теории наркоза, было до последнего времени то обстоятельство, что в них то или иное физикохимическое свойство наркотиков рассматривалось изолированно и без попытки понять его физический смысл. Поясним эту мысль. Так, когда говорят о параллелизме между силой наркотического действия и коэффициентом распределения наркотика между оливковым маслом и водой, то думают, что самый факт параллелизма является уже достаточным доказательством липоидной

теории наркоза. А между тем такое заключение отнюдь не является обязательным. Дифференциальная растворимость веществ в масле и воде есть выражение каких-то свойств молекул (каких, мы увидим дальше), которые несомненно должны отражаться и в других свойствах веществ. Почему же мы должны думать, что нарастание силы наркотического действия при увеличении коэффициента распределения масло/вода зависит именно от увеличения „липоидотропности“, а не от какого-то другого его свойства, изменяющегося параллельно с изменениями растворимости? Можно было бы аргументировать тем, что коэффициент *Overton-Meyer* является прекрасным не только качественным, но и количественным показателем наркотических свойств вещества. Но, например, адсорбция наркотиков кровяным углем тоже является прекрасным и качественным и количественным показателем силы наркотического действия. И если К. Н. Мейер и Немпи считают, что такой параллелизм ничего не дает для понимания механизма наркотического действия, ибо в клетке нет поверхностей, построенных в виде кристаллической решетки и подобных поверхности угля, то этот факт может быть обращен и против защищаемой этими авторами липоидной теории наркоза. Как можно думать, что удовлетворительное количественное совпадение между сравнительной силой наркотического действия вещества и их коэффициентами распределения масло/вода свидетельствует о том, что наркоз есть явление, разыгрывающееся в липоидах, когда такое же совпадение получается в между силой наркотического действия и способностью веществ адсорбироваться *in vitro* на поверхностях, которым заведомо нет аналогов *in vivo*? Хорошее совпадение в пределах гомологических рядов получалось и между наркотическими свойствами вещества и их поверхностной активностью на границе вода/воздух. Есть основания думать, что поверхностная активность на этой границе раздела (не на границе раздела между водой и другой несмешивающейся с водой жидкостью, хотя эта граница и кажется более близкой к условиям, могущим иметь место в клетке! См. К. Н. Мейер, Лазарев, Лавров и Матвеев) может оказаться удовлетворительным количественным критерием силы наркотического действия и для веществ, относящихся к разным гомологическим рядам (ср. Старицына). Некоторые неудачи в этом направлении объясняются методическими ошибками, в частности быстрым испарением плохо растворимых в воде летучих наркотиков с поверхности капель при сталагмометрическом определении поверхностного натяжения. Но и в этом случае мы имеем дело с моделью, не имеющей себе аналога в клетке, ибо граница жидкость/воздух встречается в организме только в дыхательных путях и в легких.

Какая же связь существует между различными физикохимическими свойствами, изменяющимися в общем параллельно с силой наркотического действия веществ? Легко видеть, что все эти свойства веществ находятся в определенной (хотя и в различной для разных свойств) зависимости от сил сцепления, действующих между молекулами. Как понять тот факт, что молекулы наркотиков легко „выбрасываются“ из водных растворов и в другие жидкости, и на границу с воздухом, и на поверхность некоторых твердых тел, и т. д.? Связанность этих явлений между собой требует и общего объяснения их. Оно заключается в том, что молекулы наркотиков, равно как и молекулы воды, вследствие их теплового движения постоянно „вылетают“ из глубины водной фазы как на поверхности разделов, так и в смежные фазы (например в несмешивающуюся жидкость). При обрат-

ном движении возникает „конкуренция“ между молекулами воды и растворенных в ней веществ: обратно в водную фазу возвращаются чаще и легче те молекулы, которые сильнее притягиваются молекулами воды (если притяжение молекул воды сильнее, чем притяжение молекул другой несмешивающейся жидкости, твердого тела и т. д.). Если в этой конкуренции молекулы наркотиков оказываются побежденными, если они таким образом накапливаются в тех „областях“, где действуют менее интенсивные молекулярные силы притяжения, то это означает, что силовые поля этих частиц слабее, чем силовые поля частиц воды. Распределение веществ между различными фазами, поверхностями разделов и т. д. представляет собой, таким образом, динамическое равновесие, определяемое в первую очередь соотношением между силами сцепления частиц различных веществ (в нашем примере — между силами сцепления молекул наркотиков и молекул воды). Правда, накопление наркотика в той или иной фазе, на той или иной поверхности могло бы объясняться не только таким пассивным „выталкиванием“ его молекул из водной фазы, но и активным взаимодействием между этими молекулами и молекулами смежной жидкости и т. д. Но в этом случае не было бы столь поразительного параллелизма между всеми этими свойствами наркотиков: их способностью адсорбироваться на различных поверхностях, накапливаться в масле и т. д. Особенно хорошим контролем здесь была бы поверхность вода/воздух, ибо о каких-либо активных силах на этой поверхности со стороны воздуха думать не приходится. Таким образом в тех случаях, когда вместо такой „пассивной“ адсорбции на некоторых поверхностях мы имели бы, например, химическое взаимодействие между молекулами наркотика и адсорбента мы не нашли бы уже параллелизма между способностью накапливаться на данных поверхностях и другими физикохимическими свойствами (например растворимостью в липоидах и т. д.).

Современная физика учит нас, что силы сцепления вообще по своей природе являются электрическими (в наиболее простых схемах — электростатическими). Электрические заряды атомов в молекулах вещества могут быть так расположены, что молекула по отношению к окружающей среде оказывается электронейтральной. Но возможно и такое расположение положительных и отрицательных зарядов, что „центры их тяжести“ не совпадают; образуется, как говорят, молекулярный диполь; „центры тяжести“ положительных и отрицательных зарядов могут притягивать к себе разноименно заряженные „центры“ в других молекулах и отталкивать одноименно заряженные. Такая молекула уже не будет электронейтральной. Чем сильнее это расхождение между центрами положительных и отрицательных зарядов молекулы, чем, как говорят, „полярнее“ молекула, тем сильнее силы сцепления между молекулами (изложение этих представлений, см. например у Н ü s k e l). Наркотики, характеризующиеся слабыми силами сцепления между частицами, суть вещества со слабо-полярными молекулами или, как еще говорят, слабо полярные (или вовсе неполярные) вещества. Можно сделать следующий общий вывод из неоднократно устанавливавшегося параллелизма между силой наркотического действия и рядом физикохимических свойств веществ: наркотическое действие вещества тем сильнее, чем менее полярны молекулы этого вещества и чем они крупнее (ср. сообщение 5 настоящей серии). Поэтому можно обнаружить приблизительный параллелизм между силой наркотического действия и любым свойством вещества, определяющимся силами сцепления час-

тиц (так наз. „Kohäsionseigenschaften“; см. например Н ü s k e l, стр. 8). Это не значит, однако, что параллелизм будет одинаков, какое бы из этих свойств мы ни взяли: дело в том, что, как мы уже указывали, различные „Kohäsionseigenschaften“ связаны с полярностью весьма сложным образом и притом неодинаково. Несомненно, что наркоз является следствием способности слабо-полярных веществ — наркотиков удаляться из водной фазы на границы разделов и в смежные фазы. В клетке существует несомненно не одна слабо полярная „область“ (выражение H a r k i n s, см. сообщение 1). Нужно думать, что в каждой из этих „областей“ во время наркоза происходит накопление молекул наркотиков; но в какой из них это накопление вызывает именно те изменения, которые являются сущностью наркоза, этого мы не знаем. Проблема осложняется своеобразием структуры живой протоплазмы; факт параллелизма между силой наркотического действия и различными физикохимическими явлениями, воспроизводимыми *in vitro* в очень простых условиях, в соответствии со всем вышеуказанным вовсе не должен рассматриваться как свидетельство одинаковости и механизма наркотического эффекта *in vivo* и того или иного физикохимического процесса, вызываемого наркотиками *in vitro*. Параллелизм может объясняться просто тем, что многие явления довольно сходным образом зависят от степени полярности вызывающих их веществ. Механизм же действия наркотиков на протоплазму может неожиданно оказаться своеобразным; проблема общей теории наркоза упирается, по нашему убеждению, не столько в отсутствие достаточно хорошего количественного совпадения между силой действия наркотиков *in vivo* и какими-либо физикохимическими их свойствами *in vitro*¹, сколько в недостаточное знание тонкой структуры протоплазмы. Тем не менее несомненно, что некоторые из физикохимических веществ наркотиков находятся в такой зависимости от полярности (и величины) молекулы, которая количественно особенно близка к зависимости, имеющей место между теми же свойствами молекул и процессом, лежащим в основе явления наркоза.

Из всего сказанного ясно, что правильный путь к теоретически осмысленному установлению более или менее широких связей между химической структурой и действием наркотиков лежит через сопоставление изменений химической структуры с изменением возможно большего числа тех физикохимических констант, которые определяются силами сцепления (и размерами) частиц, с одной стороны, и с сравнительной силой наркотического действия — с другой. В этом случае можно рассчитывать, что созданные обобщения будут более надежными, чем это было до сих пор.

Из числа свойств веществ, зависящих от полярности их молекул, одни отражают состояние частиц, находящихся только под воздействием силовых полей таких же соседних частиц. Таковы все константы чистых веществ: точки кипения, теплота испарения, плотность, поверхностное натяжение и т. д. Другие зависят от состояния частиц, находящихся под влиянием силовых полей сильных диполей — молекул воды. Таковы: растворимость в воде, поверхностная активность (в особенности на границе с воздухом), способность адсорбироваться

¹ Нельзя не признать, что, несмотря на все возражения, O v e r t o n - M e y e r'овский коэффициент оказался в чрезвычайно широких пределах и в огромном большинстве случаев очень хорошим критерием сравнительной наркотической силы веществ. С другой стороны, прекрасное совпадение получено недавно Н а с о н о в ы м и А л е к с а н д р о в ы м в опытах, которые авторы толкуют в пользу адсорбционной теории наркоза.

из воды на различных поверхностях и т. д. Для количественной оценки возможной силы наркотического воздействия первая группа свойств, по понятным причинам, имеет меньшее значение (основной жидкой фазой в организме является водная!). Как это ни странно на первый взгляд, но еще менее пригодной (ср. — Лазарев и Старицына) для наших целей оказывается величина, казалось бы наиболее непосредственно отражающая структуру молекулы: дипольмомент или электрический момент молекулы, произведение заряда на расстояние между разноименными „центрами“. Как видно из цифр табл. 2, нет никакого соответствия между дипольмоментом и сравнительной силой наркотического действия.

ТАБЛИЦА 2

Дипольмоменты и сравнительная сила действия¹ некоторых наркотиков

Вещество	Формула	Дипольмомент	Сравнительная сила наркотического действия
----------	---------	--------------	--

1. В гомологических рядах

Метан	CH_4	0	1
Гексан	C_6H_{14}	0	268,5
Октан	C_8H_{18}	0	563,5
Ацетон	$(\text{CH}_3)_2\text{CO}$	2,71	1
Диэтилкетон	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CO}$	2,72	11
Спирты:			
Метилловый	CH_3OH	1,73	} Резко возрастает
Этиловый	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	1,64	
Пропиловый	$\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$	1,66	
Бутиловый	$\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$	1,65	

2. При сопоставлении веществ с близким молекулярным весом

Хлористый этил	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$	1,98	10,5
Этиловый эфир	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$	1,10	1
Пентан	C_5H_{12}	0	520
Гексан	C_6H_{14}	0	19,2
Циклогексан	C_6H_{12}	0	3,6
Бензол	C_6H_6	0	1

Объясняется это тем, что в таблице приведены так называемые спонтанные дипольмоменты, определенные в таких условиях, чтобы молекулы находились под возможно меньшим влиянием силовых полей других молекул (например в газообразном состоянии или в разведенных растворах в неполярных растворителях). Под влиянием окружающих полярных молекул в частице возникает еще индуцированный дипольмомент (притяжение зарядов соседних молекул вызывает „растяжение“ частицы). Таким образом полярность молекулы в водном растворе может быть совершенно иной, чем в чистой жидкости, в неполярном растворителе или в газообразной среде (иначе говоря, нас интересует не только „полярность“, но и „поляризуемость“ молекулы).

СУБСТИТУЦИЯ ВОДОРОДА И ПОЛЯРНОСТЬ.

Как известно, основой для химической классификации органических веществ являются углеводороды, поскольку многочисленнейшие соединения могут рассматриваться как продукты замещения водорода

¹ Сила действия—в значительной части по нашим опытам, частично приведенным в сообщениях 2—7, частично приводимым ниже.

в углеводородах различными группами. С другой стороны, углеводороды занимают своеобразное место среди органических соединений и по своим физикохимическим свойствам они обладают из всех органических соединений с примерно тем же молекулярным весом наименьшим удельным весом, наиболее низкими точками кипения, очень малым поверхностным натяжением, наименьшей растворимостью в воде, наименьшей диэлектрической постоянной и т. д. Короче говоря, они являются наименее полярными (и наименее поляризуемыми) из всех органических веществ. Введение различных групп очевидно увеличивает эту полярность. Можно ли расположить замещающие группы в какой-то последовательности по степени вызываемого введением их увеличения полярности, или же такой постоянной последовательности не существует, и разные группы располагаются при введении их в молекулу одного углеводорода в одном порядке, при введении в молекулу другого — в совсем ином? Для разрешения этого вопроса обратимся к фактам. Рассмотрим случай замещения различными группами либо одного водорода при крайнем углеродном атоме в молекуле углеводорода жирного ряда, либо одного водорода в кольце полиметиленового или ароматического углеводорода. Хотя свойства чистых веществ и меньше подходят для наших целей (как было указано выше), мы начнем сначала с них, ибо они известны гораздо полнее. На рис. 1 сопоставлены точки кипения метановых углеводородов (метана, этана, пропана, гексана), циклогексана, бензола и дериватов, образующихся из них в результате введения вместо водорода различных групп, указанных на линии абсцисс. Так, на сплошной линии, относящейся к дериватам метана, точка, соответствующая обозначению на оси абсцисс — NH_2 , обозначает метиламин (CH_3NH_2), соседняя с ней, под обозначением на оси абсцисс — SH , — метилмеркаптан, и т. д. Над обозначением Н отложены точки кипения самих углеводородов. При первом же взгляде на рисунок можно видеть, что в общем все 6 ломаных линий поднимаются слева направо; круче поднимаются те из них, которые относятся к углеводородам с меньшим молекулярным весом, более полого — относящиеся к гексану, циклогексану и бензолу. Таким образом если допустить, что с увеличением точки кипения растет полярность вещества (мы это будем проверять по другим константам), то отсюда следует, что полярность эта растет слева направо, от водорода к карбоксилу ($-\text{COOH}$). На ломаных линиях, в левой их части, есть, правда, зубец (относящийся к бромо- и иодозамещенным, отчасти и к хлорозамещенным), как будто нарушающий закономерность. Но он, несомненно, объясняется введением тяжелых атомов Cl, Br и I и происходящим вследствие этого резким повышением молекулярного веса.¹

Вполне ли сходно располагаются по точкам кипения дериваты различных углеводородов? Не совсем. Можно определенно сказать, что углеводороды во всех случаях имеют низкую точку кипения; за ними следуют продукты замещения водорода хлором, аминогруппой ($-\text{NH}_2$), сульфоксидом ($-\text{SH}$), альдегидной группой ($-\text{CHO}$); почти во всех случаях более высокую точку кипения (небольшое исключение — анилин и фенол) имеют спирты; еще выше точки кипения нитросоединений и, особенно, кислот.

¹ Точка кипения зависит от молекулярного веса не меньше, чем от полярности вещества. Между тем уже хлористый метил отличается молекулярным весом втрое большим, чем метан, почти вдвое большим, чем метиловый спирт, метиламин. Бромо- и иодозамещенные выделяются по молекулярному весу еще сильнее.

Таким образом можно думать, что в смысле влияния на полярность вещества различные группы в рассматриваемом нами случае располагаются примерно в следующей последовательности:

—H <—I, —Br, —Cl <NH₂, —SH, —CHO, —OH, —NO₂ <—COOH.

Галоиды в этом ряду помещены нами не вместе с амино-сульфо-кислой и альдегидной группами и т. д., ибо полярность галоидоза-

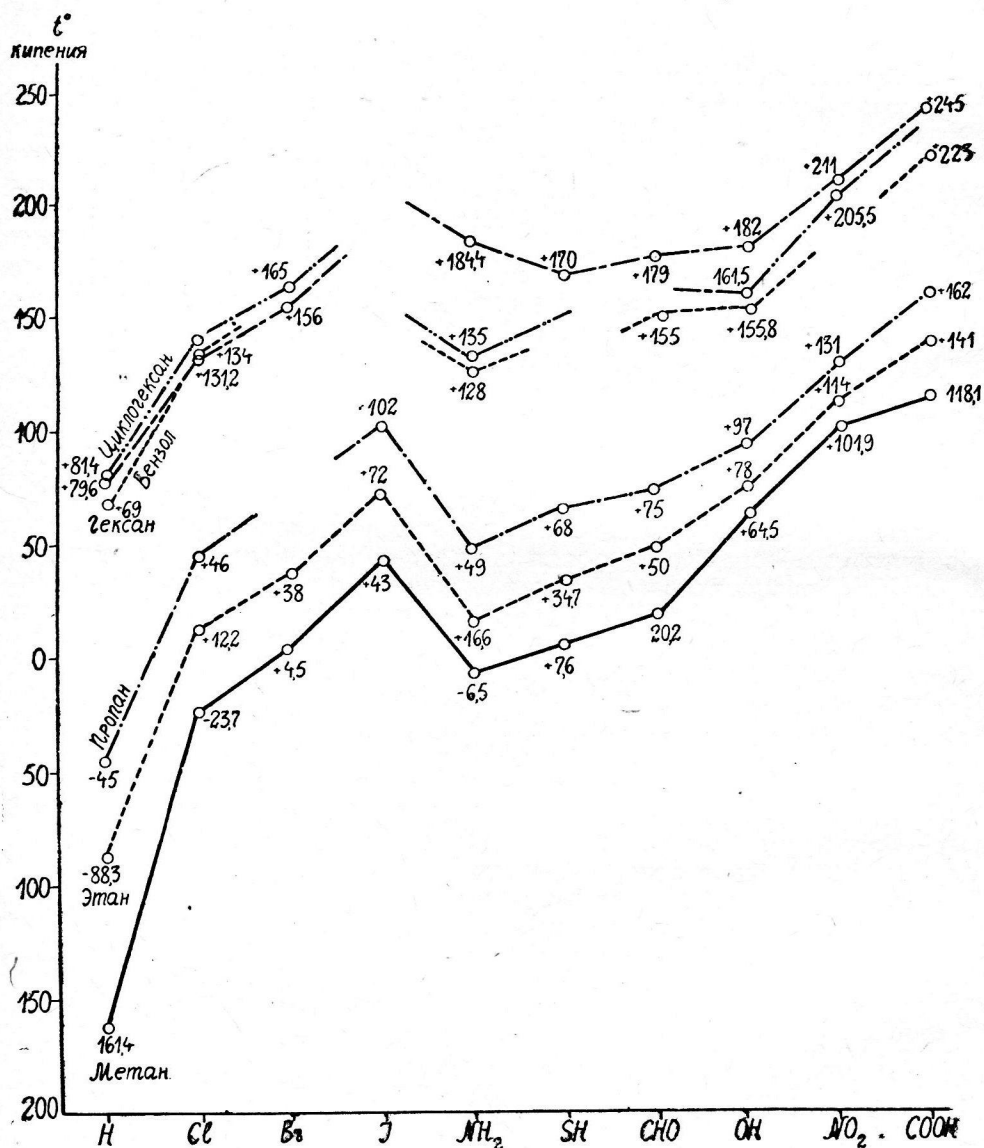


Рис. 1.

мещенных углеводов значительно ниже, чем это соответствует их точкам кипения, объясняемым высоким молекулярным весом (что это действительно так, видно из других свойств галоидозамещенных). Нахождение радикалов —NH₂—SH, —CHO—OH и —NO₂ в одной группе не должно обозначать, что они влияют на полярность одинаково; мы хотим этим лишь отметить, что у нас пока нет данных для

более точной расстановки этих радикалов, равно как нет уверенности, что последовательность остается одной и той же независимо от природы углеводорода, в котором происходит субституция водорода. Кислоты несомненно отличаются особенно значительной полярностью — здесь мы имеем дело уже с электролитами.

Подтверждается ли изменение полярности именно в указанном нами сейчас направлении при сопоставлении других свойств веществ, получающихся в результате субституции? В общем — да. Мы, правда, не могли провести сопоставления свойств достаточно большого количества интересующих нас веществ за отсутствием многих необходимых данных (потому-то нам и пришлось начать с наиболее полно изученных точек кипения, хотя для наших целей они заведомо являются худшим критерием, чем многие другие свойства веществ). Но в тех случаях, когда соответствующий материал имелся в нашем распоряжении, противоречий с нашими выводами не было. Возьмем, например, такое свойство, как растворимость в воде или, еще лучше, коэффициенты растворимости в воде газообразных или парообразных веществ. Сильное увеличение этих коэффициентов от метана и этана к их хлорозамещенным было уже показано нами в сообщении 1 (табл. 2). То же увеличение наблюдается и в отношении бром- и иодозамещенных, коэффициенты растворимости которых еще выше (см. например данные, приведенные в таблицах Лазарева, Старицкой и Штессель). Что мы поступили правильно, поместив в нашем ряду галоидозамещенные левее аминосоединений, меркаптанов, альдегидов и т. д., видно из сопоставления растворимости. В то время, как коэффициент растворимости хлористого метила равняется при 30° 2,36, для металамина мы находим уже огромную величину — 1138 (25°)! Равным образом весьма высока растворимость спиртов (выше чем у соответствующих аминов). Коэффициенты растворимости нитробензола и анилина в тысячи раз выше, чем у бензола, и т. д.

Очень интересно было сопоставить, как изменяется коэффициент распределения масло/вода в зависимости от замещающей группы. К сожалению, таких данных мало. Во всяком случае и по этому признаку галоидозамещенные должны рассматриваться как более полярные вещества, чем соответствующие углеводороды. Так, для метана, этана и дериватов эти коэффициенты равны (ср. сообщение 1 и сопоставления у К. Н. Meyer, Gottlieb-Billroth и Hopf):

метан	19—20
хлористый метил	около 8
этан	80—100
хлористый этил	24—30
бромистый этил	35—37

Для аминосоединений, меркаптанов и альдегидов интересующие нас коэффициенты неизвестны вовсе, но уже спирты отличаются и от углеводородов и от их галоидопроизводных в сотни раз меньшими коэффициентами (сообщение 1, табл. 3).

Интересно также сопоставление растворимости рассматриваемых нами веществ в эфире и в воде; это сопоставление имеет тот же смысл, как и сравнение Overton-Meyer'овских коэффициентов: и в том и в другом случае речь идет о дифференциальной растворимости в воде и в менее полярном растворителе (масле, эфире).

Как ни скудны, как ни приблизительны данные, которые можно было собрать из „Спутника химика“ (а также и из некоторых других источников, использованных у Лазарева и Астраханцева), некоторые выводы из них сделать можно (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3

Сопоставление растворимости в эфире и в воде углеводородов и продуктов замещения в них водорода¹

Вещество	Растворимость в:	
	эфире	воде
Иодистый метил		1,8
Метиламин		+
Метилмеркаптан	+	0
Ацетальдегид	∞	∞
Метиловый спирт	∞	∞
Нитрометан		Плохо
Уксусная кислота	∞	∞
Иодистый этил	+	0,40
Бромистый этил	∞	0,914
Хлористый этил	∞	Плохо
Этиламин	∞	∞
Этилмеркаптан		Плохо
Пропиловый альдегид		16,15
Этиловый спирт	∞	∞
Нитроэтан		Плохо
Пропионовая кислота	+	∞
Иодистый пропил	+	0,107
Хлористый пропил	+	0,27
Пропиламин		∞
Пропилмеркаптан		Плохо
Бутиловый альдегид		3,7
Пропиловый спирт	∞	∞
Нитропропан		0
Масляная кислота	∞	∞
Бензол	∞	0,1
Анилин	∞	3,6
Бензальдегид	∞	< 0,33
Фенол	∞	6
Нитробензол	+	0
Бензойная кислота	46,7	0,27

Во всяком случае и из этой таблицы видно, что углеводороды и их галоидодериваты являются гораздо менее полярными соединениями, чем все прочие, и что выделение их в левую часть нашего ряда совершенно закономерно. Данные слишком не точны, чтобы можно было пытаться оценивать сравнительную полярность других групп. Значительная полярность альдегидов, спиртов и кислот видна и в данном случае. Растворимость нитросоединений, повидимому, стоит в каких-то иных количественных отношениях с их полярностью, чем мы это видим у кислородсодержащих дериватов. То же относится к аминам и меркаптанам.

¹ Обозначения: цифры — весовые проценты; 0 — практическая нерастворимость; „плохо“ — растворимость примерно порядка 2—3%; + — растворимость порядка 10—20%; ∞ — вещества, смешивающиеся друг с другом во всех отношениях.

Субституция водорода и сила наркотического действия.

Из предыдущего следует, что (при условии, что сравниваемые соединения не слишком сильно отличаются по молекулярному весу), исходя из физикохимических свойств, нужно ожидать наибольшей силы наркотического действия от углеводов, а затем, среди продуктов замещения в них одного атома водорода различными радикалами, — от моногалоидозамещенных углеводов; далее должны идти в пока еще неустановленном точно порядке аминосоединения, меркаптаны, альдегиды, спирты, нитросоединения; самой слабой способностью вызывать наркоз должны отличаться карбоновые кислоты. Так ли обстоит дело на самом деле?

Что хлористый этил, судя по имеющимся данным, действует слабее этана, было уже указано в сообщении 6 настоящей серии. После того как наши соображения и некоторые факты в пользу парадоксального предположения, что вопреки установившемуся взгляду моногалоидозамещенные углеводороды действуют несколько слабее (и во всяком случае не сильнее), чем соответствующие углеводороды, были уже доложены в Ленинградском обществе физиологов им. Сеченова, появились и новые подтверждения нашего предположения:

Tiffeneau сообщил¹, что в крови мышей содержание бромистого этила во время наркоза составляло в среднем 165 γ на 1 г веса (165 мг на 1 кг), а содержание бромистого пропила — 200—240 γ . Таким образом, если сравнивать весовые количества, то оба эти вещества действуют как наркотики слабее даже чем метан (а мы должны ожидать, что этан будет действовать примерно в 3—4, а пропан в 9—12 раз сильнее, чем метан). Даже если учесть и несколько больший молекулярный вес бромдериватов сравнительно с соответствующими углеводородами, ясно, что данные Tiffeneau представляют неожиданный сильный аргумент в пользу наших взглядов.

Среди галоидозамещенных углеводов содержащие хлор действуют по всей вероятности слабее, чем бромдериваты. Этого нужно ожидать как на основании физикохимических их свойств (например коэффициент распределения масло/вода для хлористого этила меньше, чем для бромистого этила), так и на основании прямых данных о наркотических концентрациях хлорэтила и бромэтила, полученных еще Overton. Можно предполагать поэтому, что иодзамещенные действуют еще сильнее бромдериватов, хотя экспериментальные доказательства этого факта нам пока неизвестны.

Совершенно ясно, что амины действуют как наркотики гораздо слабее, чем галоидозамещенные углеводороды. Это видно хотя бы из того факта, что несмотря на растворимость, раз в сто превышающую растворимость в воде галоидозамещенных углеводов, низшие алифатические амины не обнаруживают заметного наркотического действия.

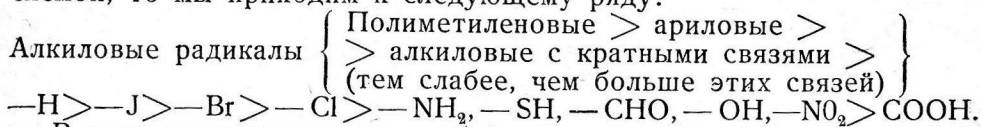
Введение первого же гидроксила резко ослабляет наркотическое действие — это мы уже показали в сообщении 7 (и это в свое время показал еще Overton). Это должно быть справедливым и для ароматических углеводов: так, фенол имеет Overton-Meyer'овский коэффициент в 75 раз меньший, чем бензол (4 вместо 300).

¹ Совершенно не имея в виду сравнивать силу действия углеводов и бромдериватов и не касаясь этого вопроса.

Всякая ли замещающая водород группа будет уменьшать силу наркотического действия углеводорода? Мы знаем, что это не так: правило Richardson указывает, что замещение водорода углеводородными радикалами ведет к повышению силы наркотического действия. При этом, как следует из материалов, представленных в предыдущих сообщениях, различные радикалы с одним и тем же числом углеродных атомов действуют неодинаково сильно. Алкиловые радикалы, не содержащие кратных связей, действуют сильнее полиметиленовых. Так, гексан и метилциклопентан формально можно рассматривать как продукты замещения одного водорода в метане в первом случае амиловым, во втором — циклопентиловым радикалом.

Мы уже видели, что гексан действует сильнее метилциклопентана (ср. сообщение 3). Ариловые радикалы увеличивают силу наркотического действия не так сильно, как полиметиленовые и, тем более, алкиловые (гептан и октан поэтому более сильные наркотики, чем толуол и ксилол — ср. сообщение 5). С другой стороны, алкиловые радикалы должны действовать тем слабее, чем больше в них кратных связей. Мы уже видели (в сообщении 2), что, вопреки принятому мнению, непредельные углеводороды действуют как наркотики слабее предельных. Любой непредельный углеводород (начиная с содержащих 3 атома С) можно рассматривать как продукт замещения водорода в метане непредельным радикалом. Поэтому мы можем считать, что введение непредельных радикалов усиливает наркотическое действие в меньшей степени, чем введение предельных. Это относится не только к углеводородам, но и к их дериватам; так, Washburn нашел для сложных эфиров некоторых аминокислот и жирных кислот, что наркотическое действие на *p. sciaticus* лягушки было тем слабее, чем насыщеннее была кислота.

Если попробовать теперь выразить все сказанное одной общей схемой, то мы приходим к следующему ряду:



В этом ряду замещение любой правее стоящей группы какой-либо из левее стоящих ведет к усилению наркотического действия вещества и притом к тем большему, чем дальше группы отстоят друг от друга. Это значит, что почти каждая группа (кроме крайних) может как усиливать, так и ослаблять силу наркотического действия в зависимости от того, какую группу она будет замещать. Галоид несколько ослабляет наркотическое действие, если он замещает атом водорода и усиливает таковое, если он замещает гидроксил (ср. сообщение 6). Гидроксильная группа усиливает наркотическое действие, если она замещает карбоксил, и ослабляет таковое, если она замещает галоид или водород. И так далее. Таким образом предлагаемый нами ряд дает возможность предвидеть, произойдет ли усиление или ослабление наркотических свойств вещества при замене, субституции одного атома или атомной группы — другим атомом или радикалом (до некоторой степени можно даже предвидеть и велико или мало будет это изменение силы наркотического действия). Поэтому этот ряд мы называем „субституционным рядом наркотиков“.

Было бы преждевременно думать, что этот ряд можно считать окончательно установленным. Для нас совершенно несомненно, что

многие закономерности, вкратце сформулированные в форме нашего „субституционного ряда“, являются вполне достоверными. В точном положении некоторых групп мы сами еще не уверены. Так, наши опыты являются еще пока недостаточными, чтобы можно было решить, что сильнее увеличивает наркотическое действие: введение ли полиметиленового радикала или же введение соответствующего по числу атомов углерода ¹ остатка углеводорода ряда этилена. Вот почему наш ряд в начальной своей части как бы разветвляется на 2 параллельных ряда, выражающих влияние, с одной стороны, введения кратных связей в открытую цепь, с другой — влияние замыкания цепи углеродных атомов в кольцо и изменения структуры последнего.

Точно также о ряде групп можно с уверенностью сказать, что в силу значительно большей полярности они должны резко ослаблять наркотическое действие, замещая галоиды, водород, углеводородные радикалы и усиливать таковое, замещая карбоксил. Для некоторых из этих групп это уже доказано и экспериментально. Но в каком соотношении по их влиянию на силу наркотического действия стоят эти группы ($-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$) между собою, сказать еще нельзя. Поэтому они и помещены нами вместе и отделены друг от друга запятыми, а не знаками неравенства.

Приведенный ряд установлен нами на основании данных о влиянии различных атомов и групп на полярность и наркотическое действие при введении их в молекулы углеводородов поодиночке, когда образуются монозамещенные дериваты углеводородов. Сохраняет ли силу „ряд“ и в том случае, когда не одна, а несколько одинаковых групп замещаются соответствующим числом также одинаковых между собой других радикалов? Иначе говоря, справедлива ли установленная нами последовательность и для двузамещенных, трехзамещенных углеводородов и т. д.? Пока с уверенностью этого утверждать нельзя, но некоторые данные позволяют думать, что дело обстоит действительно так. Например, дихлорэтан действует несравненно сильнее этиленглоболя, трихлоргидрин — много сильнее глицерина, двуатомные спирты слабее одноатомных и т. д. Но, вероятно, есть и исключения. Так, хорошо известно, что в водном растворе сила наркотического действия хлордериватов метана растет с увеличением числа атомов хлора (см. например, Fühnéг). Это, как будто, даже противоречит нашему ряду вообще, так как, по этому правилу, уже хлористый метил должен бы действовать сильнее, чем метан. Но дело, вероятно, состоит в том, что, как уже было указано, введение галоида увеличивает и полярность молекулы, что должно вести к уменьшению наркотической силы, и величину ее, что должно вести к увеличению силы наркотического действия. Нужно думать, что, во-первых, каждый следующий замещающий атом хлора изменяет свойства молекулы количественно не так, как предыдущий (нет никаких оснований ожидать здесь простой аддитивности). Во-вторых, нет оснований думать, что оба противоречивых влияния на силу наркотического действия стоят в одинаковой количественной зависимости от числа атомов хлора в молекуле. Так, вероятно, нужно объяснить то обстоятельство, что при введении одного атома хлора наркотическое действие ослабляется

¹ Разумеется, когда речь идет о сопоставлении влияния на наркотическую силу вещества углеводородных радикалов, относящихся к разным гомологическим рядам, имеются в виду всегда радикалы с одинаковым числом атомов углерода.

(ср. хлористый этил и этан, сообщение 6), а при введении, например, трех атомов — слегка усиливается (ср. там же хлороформ и метан).

Заведомо не годится наш ряд для случая, когда в молекулу вводятся разные замещающие группы, например, гидроксильная и карбоксильная. Это не должно казаться неожиданным: полярность молекулы вовсе не является аддитивным свойством входящих в нее групп; расположение этих групп, их взаимное влияние друг на друга и т. д., все эти факторы могут изменять полярность. Поэтому физикохимические свойства органических веществ при наличии в их молекулах разных полярных групп предугадать очень трудно (введение углеводородных радикалов всегда влияет одинаково). Константа диссоциации уксусной кислоты возрастает при замене водорода гидроксилем (дающим гликолевую кислоту¹), но возрастает и при введении арилового радикала (при образовании фенилуксусной кислоты). Галоиды, в особенности хлор, увеличивают силу кислоты в гораздо большей степени, чем гидроксил. Аминогруппа чрезвычайно резко уменьшает степень диссоциации (см. например, Eggert, табл. 73). Даже только эти данные показывают, что не может быть и речи о каком-то общем порядке, в котором можно было бы расположить различные атомы и радикалы по их влиянию на полярность и силу наркотического действия независимо от того, в какой молекуле происходит замещение. Не может быть и речи о том, чтобы, основываясь на природе атомов и радикалов, входящих в молекулы, создать какую-то универсальную и простую схему связи между химической структурой бесчисленных органических соединений и их наркотическим действием. Мы уже указывали, что Ахиллесовой пятой всех сопоставлений химической структуры и наркотического действия веществ является тот факт, что последнее связано с химическим строением вещества не непосредственно, а лишь постольку, поскольку с данной структурой связаны определенные физикохимические свойства. Поэтому такие сопоставления всегда ограничены строгими рамками. Зато, где они возможны, они позволяют действительно легко и просто объединить целый ряд различных закономерностей. Поэтому, несмотря на все ограничения, изучение влияния различных радикалов на физикохимические свойства и наркотическое действие веществ заслуживает и в дальнейшем внимания исследователей.

Мы сделали первые шаги по пути установления действительности, в которой должны быть расположены различные двухвалентные атомы или радикалы, замещающие два атома водорода в углеводороде. Физикохимические данные показывают, что замещение двух атомов водорода кислородом ведет к резкому возрастанию полярности молекулы (табл. 4), с чем должно быть связано значительное ослабление наркотического действия.

Наши опыты на белых мышах, приведенные в табл. 5 (методику опытов см. в сообщении 3), показали, что это действительно так.

Как видно из полученных цифр, диэтилкетон действовал на белых мышей в 5 раз слабее, чем пентан. Но мы уже знаем, что большая часть пентана находится в крови в „связанном“ виде, а не в истинном водном растворе; поэтому истинная разница в силе действия пентана и диэтилкетона должна быть еще гораздо больше. О

¹ Ср. о влиянии введения гидроксила на силу органических кислот Hastings, Van Slyke, Neill, Heidelberger и Harington.

ТАБЛИЦА 4

Некоторые физикохимические свойства метановых углеводородов и соответствующих кетонов

Вещество	Формула	Температура кипения	К $\frac{\text{масло}}{\text{вода}}$	К $\frac{\text{вода}}{\text{воздух}}$
Пропан	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$	-45	около 300—400 ¹	Не более 0,05 ¹
Ацетон	CH_3COCH_3	56	0,23 (36°)	406,5
Пентан	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	36	4000 (38°)	0,01 (38°)
Диэтилкетон	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO CH}_2\text{CH}_3$	101	Довольно мал	Велик

ТАБЛИЦА 5

Летальные концентрации пентана, ацетона и диэтилкетона в крови белых мышей

Дата	Длительность отравления (в минутах)	Концентрация		
		в воздухе (по расчету) (в миллиграммах на 1 кг)	В крови	
			в миллиграммах на 1 кг	в миллимолях на 1 кг
Опыты с н-пентаном				
10/VIII 1935 г.	73	400	151,0	
11/VIII 1935 "	78	400	91,9	
20/VIII 1935 "	14	400	93,6	
20/VIII 1935 "	52	400	88,2	
21/VIII 1935 "	13	400	101,0	
26/VIII 1935 "	52	400	62,2	
		В среднем . . .	98	1,2
Опыты с ацетоном				
27/VI 1935 г.	47	500	3 177	
3/VII 1935 "	36	500	4 132	
8/IX 1935 "	40	500	4 958	
8/IX 1935 "	59	500	7 537	
		В среднем . . .	4 951	85,4
Опыты с диэтилкетонотом				
21/VIII 1935 г.	43	150	304,8	
26/VIII 1935 "	33	150	737,2	
		В среднем . . .	521	6,0

силе действия пропана точных данных нет, но во всяком случае ацетон действует во много раз слабее даже метана (сообщение 7).

Опыты на лягушках (табл. 6) дала тот же результат. Опять-таки кетоны оказались сравнительно слабыми наркотиками. Если исходить из концентраций в крови, то на лягушках диэтилкетон действовал примерно в 17 раз слабее, чем н-пентан (см. сообщение 5). Разумеется,

¹ Интерполировано из данных для других углеводородов (при температуре тела).

ТАБЛИЦА 6

Концентрации ацетона и диэтилкетона в крови лягушек к моменту остановки дыхания

Дата	Длительность отравления (в минутах)	Концентрация		
		В воздухе (по расчёту) (в миллиграммах на 1 л)	В крови	
			в миллиграммах на 1 кг	в миллимолях на 1 кг
Опыты с ацетоном				
14/III 1935 г.	18	300	5 065	
14/III 1935 „	18	300	9 435	
		В среднем . . .	7 250	125
Опыты с диэтилкетонам				
26/III 1935 г.	25	200	1 081	
26/III 1935 „	25	200	1 308	
26/III 1935 „	25	200	740	
26/III 1935 „	25	200	575	
2/IV 1935 „	15	200	1 121	
2/IV 1935 „	15	200	1 197	
		В среднем . . .	1 004	11,7

и в этом случае при сопоставлении концентрации в истинном водном растворе разница оказалась бы значительно большей.

Влияние других двухвалентных групп и атомов нами пока еще не изучено.

Формально мы можем себе представлять различные соединения, в которых в цепь (или кольцо) углеродных атомов как бы вставлен еще какой-либо другой атом или радикал (по типу $R-X-R_1$, где R и R_1 — углеводородные радикалы), как продукт замещения метиленовой группы ($-CH_2-$) в углеводороде. В таком случае мы можем сопоставить, между собой свойства еще ряда соединений. Мы пока ограничимся углеводородами, сульфидами и простыми эфирами. На основании физикохимических свойств (табл. 7) мы можем расположить эти вещества в следующий ряд (в порядке возрастания полярности):

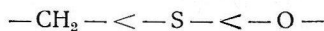
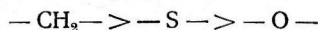


ТАБЛИЦА 7

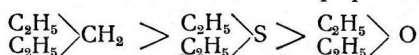
Некоторые физикохимические свойства метановых углеводородов, соответствующих сульфидов и простых эфиров

Вещество	Формула	Температура кипения	$K_{\frac{\text{масло}}{\text{вода}}}$	$K_{\frac{\text{вода}}{\text{воздух}}}$
Пропан	$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_3$	— 45	Около 300—400	Не более 0,05 (38°)
Диметилсульфид . . .	$CH_3 \cdot S \cdot CH_3$	38		
Метиловый эфир . .	$CH_3 \cdot O \cdot CH_3$	— 25	Около 0,3	37 (18°)
Пентан	$C_2H_5 \cdot CH_2 \cdot C_2H_5$	36	4000 (38°)	0,01 (38°)
Диэтилсульфид	$C_2H_5 \cdot S \cdot C_2H_5$	92		6,6 (30°)
Этиловый эфир	$C_2H_5 \cdot O \cdot C_2H_5$	34,6	4,5	15,6 (37°)

В таком случае по силе наркотического действия они должны расположиться в обратном порядке:



Так, например, пентан должен действовать сильнее диэтилсульфида, а последний — сильнее этилового эфира:



Силу действия пентана мы уже определяли ранее. Поэтому для сопоставления мы произвели определения концентраций этилового эфира в крови, вызывающих остановку дыхания у лягушки и у белой мыши (табл. 8).

ТАБЛИЦА 8

Концентрация этилового эфира в крови лягушек и белых мышей при остановке дыхания

Дата	Длительность отравления (в минутах)	Концентрация		
		В воздухе (по расчету) (в миллиграммах на 1 л)	В крови	
			в миллиграммах на 1 кг	в миллимолях на 1 кг
Опыты на лягушках				
4/III 1935 г.	7	менее 500	1 621	
8/III 1935 "	11	300	1 825	
9/III 1935 "	20	300	603	
2/IV 1935 "	12	300	1 560	
3/IV 1935 "	12	300	1 356	
В среднем . . .			1 393	18,8
Опыты на белых мышах				
4/VII 1935 г.	45	200	521	
4/VII 1935 "	45	200	575	
4/VII 1935 "	54	200	817	
4/VII 1935 "	54	200	797	
8/IX 1935 "	105	200	1 071	
8/IX 1935 "	40	200	1 038	
10/IX 1935 "	66	270	962	
10/IX 1935 "	63	270	1 668	
В среднем . . .			939	12,7

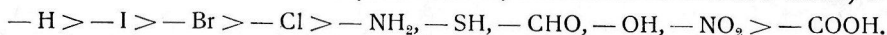
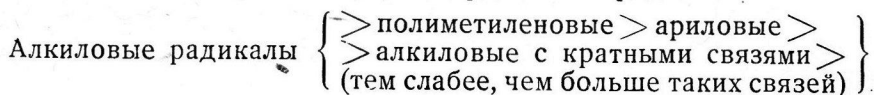
Исходя из этих данных, мы находим (ср. табл. 3 в сообщении 5 и табл. 5 в настоящем сообщении), что на лягушек н-пентан действует сильнее этилового эфира в 27 раз, а на белых мышей — в 10 с лишним раз. Опять-таки, при сопоставлении не тотальных концентраций в крови, а лишь концентраций в истинном водном растворе, мы получили бы гораздо большую разницу.

Наркотических концентраций в крови диэтилсульфида мы пока определить не могли за отсутствием удобного метода химического его определения.

Заключение

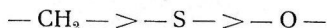
Исходя из той мысли, что на силу наркотического действия вещества влияют, с одной стороны, полярность и поляризуемость его

молекул, а с другой — величина последних, и, основываясь на физико-химических свойствах веществ, в которых находят отражение указанные свойства молекул, а частью также и на имеющихся данных о влиянии химической структуры на силу наркотического действия, авторы нашли, что влияние на наркотическое действие различных атомов и радикалов при замещении ими одного водорода в углеводороде может быть выражено следующим „субституционным рядом“.



Этот ряд указывает, что каждый атом или радикал, замещая левее от него стоящий, ослабляет наркотическое действие, замещая правее стоящий — усиливает это действие. Поэтому, например, хлор усиливает наркотическое действие, замещая гидроксил, ослабляет его, замещая водород. Возможно, что те же закономерности в основном сохраняются и при замещении одинаковыми радикалами двух и более атомов, связанных с углеродом углеводородной цепочки. При одновременном введении в молекулу двух или нескольких замещающих групп отношения явно иные, и предложенный ряд не имеет силы (лишь введение углеводородных радикалов всегда увеличивает силу наркотического действия и в этих случаях). Можно пробовать построить такой же ряд для случая замещения двух атомов водорода в углеводороде двухвалентными атомами или радикалами. Пока авторами (путем непосредственных определений в крови лягушек и белых мышей) показано, что кетоны действуют много слабее соответствующих углеводородов, иначе говоря, замена водорода кислородом резко ослабляет наркотическое действие.

Наконец формально можно рассматривать многие соединения как продукты замещения в углеводородной цепи (или кольце) одной метиленовой группы ($-CH_2-$) какими-либо двухвалентными атомами или радикалами. По физикохимическим свойствам нужно ожидать следующей последовательности (в смысле изменения силы наркотического действия):



Иначе говоря, сульфиды должны, как наркотики, действовать слабее соответствующих углеводородов, а простые эфиры — еще слабее сульфидов. Прямыми опытами показано, что этиловый эфир является гораздо более слабым наркотиком, чем пентан.

Поступило в редакцию
26 февраля 1936 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Брусиловская и Лазарев. Физиол. журн. СССР. Сообщения 1—3, 1935, 19, № 5. Сообщения 4—7, 1936, 20, № 1. — Лазарев, Старицына и Штесель. Труды Ленинградского ин-та гигиены труда и профзаболеваний (в печати). — Лазарев, Лавров и Матвеев. Труды О-ва физиол. им. Сеченова, 1930, в. 4; Biochem. Z. 1930, 217, 454; Журн. эксперим. биологии и медицины, 1930, 40, А, 68. — Лазарев и Старицына. Физиол. журн. СССР, 1935, 18, № 5. — Насонов и Александров. Доклад на XV Междун. конгрессе физиолог. 1935. — Старицына. Физиол. журн. СССР, 1936, 20, № 3. — Bachman. Journ. of Am. chem. Soc. 1935, 57, 2167. — Eggert. Lehrbuch der physikal. Chemie, Leipzig, 1926 (есть русский перевод). — Fühner. Biochem. Z. 1921, 120, 143. — Hastings, Van Slyke, Neill, Heidelberg und Harington. Journ. of biologic. Chem., 1924, 60, 89. — Hückel. Theoretische Grundlagen der organischen Chemie. Leipzig, 1931, Bd. 2 (есть русский перевод). — K. H. Meyer. Biochem. Zeitschr., 1929, 203, 1. — K. H. Meyer und Heman

Biochem. Z., 1935, 277, 39. — K. H. Meyer, Gottlieb, Billroth u. Hopf. Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1920, 112, 55; 1923, 126, 281. — Overton. Studien über die Narkose. Jena, 1901. — Tiffeneau. Anesthésie et analgésie, 1935, 1, 1. — Winterstein. Die Narkose. Berlin, 1926, 2 Aufl.

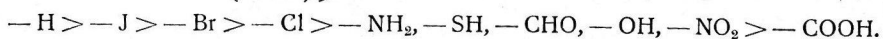
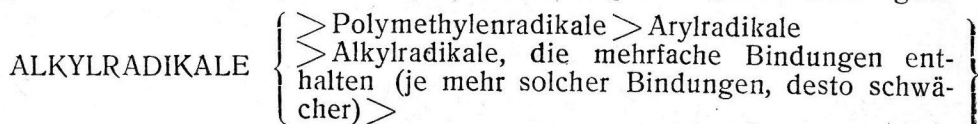
UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE RELATIVE WIRKUNGSKRAFT VERSCHIEDENER NARKOTIKA

8 Mitteilung: Substitutionsreihen der Narkotika von

A. I. BRUSSILOWSKAJA und N. W. LAZAREW

Aus dem toxikologischen Laboratorium (Leiter N. W. Lazarew) des Leningrader Instituts für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten

In den vorhergehenden Mitteilungen haben die Verfaßer gezeigt, daß in einer Reihe von Fällen die allgemeinbekannten Regeln über den Einfluß der chemischen Struktur auf die Wirkungskraft der Narkotika unrichtig sind. Noch mehr: diese Regeln standen in vollem Widerspruch zu genau bestimmten Zusammenhängen zwischen physikalisch-chemischen Eigenschaften der Stoffe und deren narkotischen Wirkungskraft. Jetzt haben die Verfaßer einen Versuch gemacht (auf Grund der eigenen Untersuchungen, der Literaturangaben über die narkotischen Eigenschaften und der physikalisch-chemischen Eigenschaften verschiedener Stoffe), einige allgemeine Regeln über den Einfluß der Wasserstoffsubstitution in Kohlenwasserstoffen durch verschiedene Atomgruppen auf die narkotische Wirkungskraft festzustellen. Sie glauben, daß diese letzte durch zwei Eigenschaften der Moleküle bestimmt wird: erstens wird die narkotische Wirkungskraft des Stoffes um so größer sein, je weniger polar und polarisierbar seine Molekülen sind; zweitens ist sie auch von der Größe der Moleküle abhängig (obwohl dieser Zusammenhang quantitativ nicht immer gleichartig ist). Jedes Radikal, dessen Einführung in das Molekül die Polarität und Polarisierbarkeit desselben erhöht, müßte die narkotische Wirkungskraft des Stoffes vermindern. Und umgekehrt: die Verminderung der Polarität und Polarisierbarkeit müßte die narkotische Wirkungsstärke erhöhen. Und, endlich, werden in allen Fällen die narkotischen Eigenschaften durch die Einführung von Alkyl- und Arylradikalen und anderen Kohlenwasserstoffreste verstärkt. Auf Grund aller Daten, wie über die physikalisch-chemische Eigenschaften, so auch über die narkotische Wirksamkeit der Kohlenwasserstoffe und ihrer Derivate, die durch Substitution des einen Wasserstoffatoms erhalten werden können, kann man folgende Reihe vorschlagen:



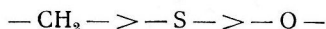
In dieser „Substitutionsreihe“ ruft jedes Radikal eine Verstärkung der narkotischen Wirksamkeit hervor, wenn es sich in das Molekül statt einer mehr rechts stehenden Gruppe stellt, und umgekehrt — eine Abschwächung, wenn es eine mehr linksstehende Gruppe ersetzt. So, zum Beispiel, wird die narkotische Wirkungsstärke durch die Einführung von Chlor erhöht, wenn der letzte sich statt einer Hydroxylgruppe stellt, und erniedrigt, wenn er ein Wasserstoffatom ersetzt. Die genaue Ordnung, in welcher die Radikale $-NH_2$, $-SH$, $-CHO$, $-OH$, $-NO_2$ in unserer Reihe

stehen müssen, ist noch nicht bestimmt. Deshalb sind sie zusammen zwischen zwei Ungleichheitszeichen gestellt.

Es ist möglich, daß die festgestellten Gesetzmäßigkeiten im Allgemeinen auch in dem Falle richtig wären, wenn zwei oder mehrere mit Kohlenstoff gebundene Wasserstoffatome durch gleichartige Radikale ersetzt worden wären. Bei gleichzeitiger Einführung zweier oder mehrerer verschiedenen Ersatzradikalen sind die Verhältnisse ganz anders. In diesem Falle hat die vorgeschlagene Reihe keine Bedeutung. Nur durch die Einführung der Kohlenwasserstoffradikalen wird die narkotische Wirkungskraft immer erhöht.

Man kann versuchen solche „Substitutionsreihe“ auch für den Fall der Einführung von zweiwertigen Atomen oder Radikalen statt zwei Atomen des Wasserstoffs festzustellen. Bisher konnten die Verfaßer zeigen (nach unmittelbaren Bestimmungen der Stoffe im Blute der Kaninchen und Frösche), daß Ketone viel schwächer als entsprechende Kohlenwasserstoffe wirken, andersgesagt, daß infolge der Wasserstoffsubstitution durch Sauerstoff die narkotische Wirkungskraft stark vermindert wird.

Endlich kann man (obwohl nur bedingt) viele Verbindungen als Produkte einer Methylengruppesubstitution in irgendeiner Kohlenwasserstoffkette (oder im Kohlenstoffatomenringe) durch verschiedene zweiwertige Atome, oder Radikale, betrachten. Nach physikalisch-chemischen Eigenschaften sollten wir solche Reihenfolge erwarten:



Daß heißt, das Sulfide narkotisch schwächer als entsprechende Kohlenwasserstoffe, Äther noch schwächer als Sulfide wirken müßten. Auch experimentell wurde es gezeigt, daß Äthyläther ein viel schwächeres Narkotikum als Pentan ist.

Man soll nie vergessen, daß der Einfluß der chemischen Struktur auf die narkotische Wirkungsstärke keine direkte ist und nur durch die mit dieser Struktur gebundenen physikalisch-chemischen Eigenschaften bedingt wird. Deswegen können alle von uns festgestellten Gesetzmäßigkeiten nur in ganz begrenzten und genau bestimmten Bedingungen gültig sein.

ИССЛЕДОВАНИЯ О СРАВНИТЕЛЬНОЙ СИЛЕ ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ НАРКОТИКОВ

Сообщение 9. Сравнительная сила действия наркотиков при определении ее по концентрациям в воздухе и в воде

Н. В. Лазарев

(Из токсикологической лаборатории Ленинградского института гигиены труда и профзаболеваний)

В настоящее время уже совершенно очевидно, что различные летучие вещества, и наркотики в том числе, расположатся по их токсичности в совершенно неодинаковой последовательности в зависимости от того, будем ли мы определять токсичность, исходя из концентраций веществ в воздухе, или же из концентраций в водном растворе (см. в особенности J. Henderson и Haggard, Лазарев, К. Н. Меуер и Немпи). В целом ряде работ нам (Брусиловская и Лазарев) удалось показать наличие многих противоречий между представлениями о влиянии на силу наркотического действия химической структуры веществ, с одной стороны, и физикохимических их свойств — с другой и объяснить эти противоречия именно тем обстоятельством, что часть закономерностей устанавливалась на основании опытов с вдыханием наркотиков (причем сравнительная сила действия определялась на основании концентраций в воздухе), другая часть — на основании опытов в водных растворах (классические исследования Overton, К. Н. Меуер и Baun на головастиках). В настоящей работе мы делаем попытку пойти дальше установления самого факта неодинаковости сравнительной силы действия наркотиков в воздухе и воде¹ и найти некоторые общие закономерности. В самом деле: если известна сравнительная сила действия нескольких наркотиков в воде, можно ли предвидеть, какова будет сравнительная сила их действия в воздухе? Последняя должна определяться произведением сравнительной токсичности вещества в воде на их коэффициенты растворимости (это было впервые указано нами еще в 1929 г.; ср. К. Н. Меуер и Немпи). Следовательно, для ответа на наш вопрос нужно знать, есть ли какие-либо общие правила относительно коэффициентов растворимости в воде органических газов или паров. Повидимому, до сих пор в физикохимической литературе этот вопрос широко не ставился; по крайней мере нам не удалось найти на этот счет никаких указаний. О том, что это вероятно так,

¹ Краткости ради здесь и ниже мы будем употреблять выражение «сила действия в воздухе и в воде», хотя то же нужно было бы говорить о сравнительной силе действия разных наркотиков, определяемой, исходя из концентраций в воздухе в одном случае и в воде — в другом.

свидетельствует и крайняя скудность имеющихся данных о коэффициентах растворимости органических летучих веществ. Это и понятно, так как этими коэффициентами для органических веществ интересуются больше физиологи, чем химики, да и то с весьма недавнего времени (можно сказать, со времени появления книги Y. Henderson и Haggard¹). Таким образом нам нужно впервые пытаться искать здесь каких-либо общих положений.

Для плохо растворимых в воде жидких веществ Ostwald'овский коэффициент растворимости λ может быть приближенно найден по следующему уравнению (основания — см. Y. Henderson и Haggard глава IV; также Hildebrand, Лазарев):

$$\lambda = \frac{C_A}{C_{A_1}} \frac{\text{концентрация в растворе}}{\text{концентрация в газообразной фазе}} = \frac{S \cdot 760 \cdot 22,4 \cdot T}{p \cdot M \cdot 273,1},$$

где S — растворимость данного вещества в жидком состоянии на литр, p — упругость пара при данной температуре, выраженная в миллиметрах ртутного столба, M — молекулярный вес, T — абсолютная температура.

Рассмотрим 2 случая.

Случай 1. Полярность молекулы уменьшается, причем молекулярный вес изменяется мало. С такими примерами мы сталкиваемся, когда сравниваем коэффициенты растворимости наркотиков из разных гомологических рядов, но близких по молекулярному весу (дериватов одного и того же углеводорода и т. д.). В этом случае переменными величинами являются только S и p , и величина дроби определяется их изменениями. При уменьшении полярности молекул растворимость в воде в общем быстро убывает. Поэтому, например, неполярные метановые углеводороды практически почти нерастворимы в воде, а среди спиртов, содержащих полярную гидроксильную группу, низшие смешиваются с водой во всех отношениях. Упругость пара с уменьшением полярности в общем быстро растет (ср. сказанное о точках кипения и полярности у Брусиловской и Лазарева, сообщение 8). Следовательно мы имеем дробь, в которой:

$\frac{\text{числитель (растворимость) убывает}}{\text{знаменатель (упругость пара) растет}}$. Вся дробь быстро уменьшается.

Таким образом мы должны ожидать, что при переходе от одного гомологического ряда к другому коэффициенты растворимости будут изменяться очень сильно.

Случай 2. Растет величина молекулы (в гомологическом ряду), полярность резко не изменяется. В гомологических рядах растворимость и упругость пара с увеличением молекулы убывают. Наглядной иллюстрацией этого положения могут служить несколько примеров, приведенных в табл. 1. Отсюда следует, что при сопоставлении коэффициентов растворимости разных членов одного и того же гомологического ряда мы имеем дело с дробью, в которой (с увеличением числа C -атомов в молекуле):

$\frac{\text{числитель (растворимость) убывает}}{\text{знаменатель (упругость пара) убывает}^2}$.

¹ Важное значение коэффициента растворимости (в частности CO_2) с общепризнанной точки зрения отмечено еще в 1914 г. в знаменитой книге L. Henderson.

² В знаменателе, правда, находится еще M — молекулярный вес, величина которого растет. Однако возрастание молекулярного веса заметно влияет на величину дроби лишь для низших членов рядов. Так, от метана к этану он возрастает на 87%, но уже от гексана к гептану — всего на 16%.

ТАБЛИЦА 1

Растворимость (в жидком состоянии) и упругость пара
в некоторых гомологических рядах¹

Вещества	Растворимость		Упругость пара	
	абсолютная (г на 1 л.)	относи- тельная	абсолютная (мм ртут.)	относи- тельная
Гексан	0,016 (38°)	4	121,2 (20°)	11,5
Гектан	0,008 (38°)	2	35,5 (20°)	3,5
Октан	0,004 (38°)	1	10,5 (20°)	1
Бензол	1,000 (16—18°)	12	74,3 (20°)	6,7
Толуол	0,440 (16—18°)	5	25 (20°)	1,8
Ксилол (3 изомера) . . .	0,085 (16—18°)	1	6,5—16,3 (в средн. 11°)	1
Этилбензол	0,100 (16—18°)	1,2	15,3 (20°)	1,4
Иодистый метил	1,4 (20°)	14	331,4 (20°)	9,8
Иодистый этил	0,401 (20°)	4	108,5 (20°)	3
Иодистый пропил	0,107 (20°)	1	33,9 (20°)	1
Бромистый этил	9,06 (20°)	3,7	386 (20°)	3,5
Бромистый пропил	2,44 (20°)	1	110,2 (20°)	1
Хлористый метилен	1,96 (20°)	3,6	348,9 (20°)	1,9
Хлористый этилиден . . .	0,547 (20°)	1	181,6 (20°)	1
Метилформиат	23,29 (20°)	8,2	476,4 (20°)	7,5
Этилформиат	8,58 (20°)	3	192,5 (20°)	3
Пропилформиат	2,79 (20°)	1	63,9 (20°)	1
Метилацетат	24,2 (20°)	14,3	169,8	6,8
Этилацетат	7,94 (20°)	3,4	72,8 (20°)	3
Пропилацетат	2,30 (20°)	1	25,0 (20°)	1

Вся дробь может как увеличиваться (если в гомологическом ряду упругость пара убывает сильнее, чем растворимость, — примером могут служить метановые углеводороды), так и уменьшаться (если растворимость убывает сильнее, чем упругость пара, пример — ароматические углеводороды). Но в обоих случаях, так как все же числитель и знаменатель изменяются в одном и том же направлении, резких изменений величины дроби не произойдет. Иначе говоря, мы приходим к выводу, что коэффициенты растворимости различных членов данного гомологического ряда должны быть величинами одного и того же порядка (фактический материал, подтверждающий этот вывод, см. в табл. Лазарева, также Лазарева, Старицкой и Штессель).

Теперь нам понятно, почему правило Richardson оказалось неоднократно справедливым как при сопоставлении концентраций наркотиков в водных растворах, так и при сопоставлении их концентраций в воздухе (Брусиловская и Лазарев, сообщение 5).

¹ По справочнику технической энциклопедии; растворимость также по определениям нашей лаборатории (см. Лазарев; Лазарев и Астраханцев; Брусиловская и Лазарев).

Вернемся теперь к первому случаю, к сопоставлению силы действия в воздухе и воде наркотиков, принадлежащих к различным гомологическим рядам и отличающихся по полярности, но зато обладающих близким молекулярным весом. Мы уже видели, что коэффициенты растворимости их должны чрезвычайно резко отличаться друг от друга. С уменьшением полярности сильно уменьшается растворимость газов и паров и сильно растет их наркотическое действие. В каком количественном соотношении стоят эти явления между собою? Если здесь есть какие-либо общие правила, то они должны сводиться к одной из следующих возможностей:

1. Растворимость убывает (с уменьшением полярности) медленнее, чем нарастает сила наркотического действия. Для краткости обозначим через λ и λ_1 — коэффициент растворимости в воде двух наркотиков из различных гомологических рядов, а через v и v_1 — их силу наркотического действия (λ_1 и v_1 относятся к менее полярному веществу). Значит в разбираемом случае $\frac{\lambda}{\lambda_1} < \frac{v_1}{v}$. Следовательно, как в

воздухе, так и в воде менее полярное вещество окажется более сильным наркотиком, хотя в воздухе разница в силе действия сопоставляемых веществ будет меньше, чем в воде.

2. Растворимость убывает (с уменьшением полярности) примерно в той же пропорции, в какой нарастают наркотические свойства вещества. Иначе говоря: $\frac{\lambda}{\lambda_1} = \frac{v_1}{v}$. Если бы дело обстояло так, то в воздухе оказывались бы обладающими одинаковой силой действия наркотики из различных гомологических рядов, которые в воде действуют с совсем разной силой.

3. С уменьшением полярности растворимость убывает быстрее, чем нарастает сила наркотического действия, т. е. $\frac{\lambda}{\lambda_1} > \frac{v_1}{v}$. В этом случае нужно ожидать, что по сравнительной силе наркотического действия в воздухе сопоставляемые вещества расположатся в диаметрально противоположный ряд, чем по сравнительной силе их действия в воде.

Все имеющиеся в нашем распоряжении материалы свидетельствуют, что имеет место чаще всего именно эта последняя возможность. Во-первых, это видно из результатов всех наших исследований, показавших, что сила действия наркотиков, если ее определять по их концентрациям в водном растворе (крови), при всех изменениях химической структуры молекулы, ведущих к увеличению полярности, — например при введении кратной связи (Брусилловская и Лазарев, сообщ. 2), при замыкании цепи углеродных атомов в кольцо (сообщ. 3), при переходе от гексаметиленового кольца к бензольному (сообщ. 4), при введении хлора (сообщ. 6), или гидроксила (сообщ. 7) — изменяется в обратном смысле по сравнению с общепринятыми представлениями, исходящими из сопоставления наркотических концентраций в воздухе. Во-вторых, то же самое можно показать путем сопоставления коэффициентов растворимости газообразных и парообразных наркотиков в воде с коэффициентами их распределения между оливковым маслом и водой (табл. 2). Мы видим, что при переходе от неполярных углеводов к все более полярным дериватам коэффициент распределения вода/воздух растет в гораздо большей степени, чем убывает Overton-Meyer'овский коэффициент. Это выражается особенно наглядно в том, что произведение этих величин для более полярных веществ

ТАБЛИЦА 2

Коэффициенты растворимости наркотиков в воде¹ и коэффициенты их распределения между оливковым маслом и водой²

Вещества	К вода/воздух (λ)		К масло/вода (K)		$Kr \cdot \lambda r$
	Абсолютный	Относительный λr	Абсолютный	Относительный (Kr)	
Метан.....	0,028 (37°)	1	19—20 (37°)	700—800	700—800
Хлорист. метил.	1,78 (40°)	около 65	около 8	около 30	около 1950
Сероуглерод	1,1 (30°)	менее 40	50	1750—2000]	менее 70—80000
Метиловый спирт ..	точно неизв., прим. около 2000	примерно 70000	0,025—0,028	1	около 70000
Этан.....	0,035 (37°)	1	около 100	около 3500	около 3500
Этилен	0,089 (37,5°)	2,5	14,6	490	1225
Ацетилен.....	0,846 (37°)	24	2,1	70	1680
Хлористый этил	0,973 (40°)	28	24—30	900	25200
Бромистый этил	2,7 (30°)	менее 75	35—37	1200	менее 90000
Этиловый спирт ...	Точно неизв., примерно 1500	примерно 40—45000	0,03	1	примерно 40—45000
Пентан	0,01 (38°)	1	4000 (37°)	в ср. 1200	1200
Этиловый эфир.....	15,61 (37°)	1560	2,3—4,5	1	1560
Гексан	0,014 (38°)	1	18000-18500 (37°)	60	60
Циклогексан	9,145 (38°)	10	7500—8000 (37°)	25	250
Бензол	1,61 (38°)	115	300 (37°)	1	115
Гептан	0,017 (38°)	1	44000—53000	50	50
Толуол	1,50 (38°)	88	1000	1	88
Октан.....	0,025 (38°)	1	100—120000 ³	17—20	17—20
Ксилол	0,86 (38°)	34	6000	1	34

(например — спиртов) значительно больше, чем, например, для углеводородов (см. последнюю графу таблицы). Бросающимся в глаза исключением являются бензол и циклогексан: коэффициент распределения масло/вода для циклогексана в 25 раз больше, чем для бензола, а коэффициент растворимости бензола — всего в 10 раз меньше, чем таковой циклогексана. Следует однако заметить, что после наркотического действия циклогексана и бензол разнятся меньше, чем следовало бы ожидать по Overton-Meyer'овским коэффициентам этих веществ, так что в отношении наркотического действия последних в воде и воздухе установленное нами правило сохраняет свою силу (сообщ. 4). На примере сероуглерода и бромистого этила видно влияние молекулярного веса: мы уже отмечали (Брусиловская и Лазарев, сообщ. 5), что увеличение молекулярного веса ведет к увеличению Overton-Meyer'овского коэффициента и усилению наркотического

¹ По определениям Брусиловской или по литературным данным.

² По литературным данным по Брусиловской и Лазареву (сообщение 1).

³ Экстраполировано из данных для других метановых углеводородов.

действия (хотя и в неодинаковой степени — в зависимости от природы атомов или групп, за счет которых происходит это увеличение молекулярного веса), тогда как на величину коэффициента растворимости оно влияет сравнительно слабо. Поэтому для указанных веществ произведение Overton-Meyer'овского коэффициента на коэффициент растворимости дает большую величину, чем для наркотиков, близких к ним по степени полярности, но обладающих меньшим молекулярным весом.

На основании всего сказанного можно установить следующие правила относительно сравнительной силы наркотического действия различных веществ в воде и в воздухе.

1. В пределах одного и того же гомологического ряда вещество, сильнее действующее в воде, окажется более сильным наркотиком и в воздухе, хотя количественного совпадения ожидать нельзя. Как уже было сказано, прямым доказательством этого положения является справедливость правила Richardson в обоих случаях (Брусиловская и Лазарев, сообщ. 5).

2. При сопоставлении силы наркотического действия в воде и в воздухе соответствующих членов¹ разных гомологических рядов вещество, которое окажется более сильным наркотиком в воде,² будет более слабым наркотиком в воздухе, и наоборот. Это положение вытекает из приведенных уже теоретических соображений о том, что коэффициенты растворимости сравниваемых веществ в этом случае отличаются сильнее, чем сила наркотического действия, иначе говоря, что отношение $\frac{\lambda}{\lambda_1} > \frac{v_1}{v}$.

Это положение доказывается всеми предшествовавшими нашими работами (Брусиловская и Лазарев сообщения 2, 3, 4, 6, 7).

3. Если мы сопоставляем силу наркотического действия несоответствующих членов различных гомологических рядов, причем менее полярное вещество является дериватом углеводорода с меньшим числом углеродных атомов, то более полярное вещество оказывается в воздухе гораздо более сильным наркотиком, чем менее полярное вещество. Поясним это примером: если в воздухе метиловый спирт действует сильнее метана, то и подавно сильнее последнего будет действовать амиловый спирт. В самом деле: в этом случае неравенство $\frac{\lambda}{\lambda_1} > \frac{v_1}{v}$ становится особенно большим (по сравнению с тем, что мы имели при сопоставлении соответствующих членов гомологических рядов), ибо отношение $\frac{\lambda}{\lambda_1}$ остается без значительных перемен, а отношение $\frac{v_1}{v}$ резко уменьшается вследствие увеличения знаменателя (так как наркотическое действие, например, амилового спирта во много раз сильнее, чем наркотическое действие метилового спирта).

4. Если мы сопоставляем силу наркотического действия несоответствующих членов различных гомологических рядов, причем менее полярное вещество яв-

¹ Т. е. дериватов одного и того же углеводорода, например метана и метилового спирта или ацетона и пропана и т. д.

² Иначе говоря, менее полярное вещество.

ляется дериватом углеводорода с большим числом углеродных атомов, то более полярное вещество может в воздухе действовать в водных случаях немного сильнее, в других даже слабее, чем менее полярное вещество. Это правило также является неизбежным логическим следствием ранее сказанного. По сравнению с тем, что мы видели при сопоставлении силы действия соответствующих членов гомологических рядов, отношение $\frac{\lambda}{\lambda_1}$ резко не изменяется, а отно-

шение $\frac{v_1}{v}$ становится очень большим (по правилу Richardson). Таким

образом неравенство $\frac{\lambda}{\lambda_1} > \frac{v_1}{v}$ уменьшается; если несоответствие сравниваемых веществ в смысле их положения в гомологических рядах особенно велико, может иметь место случай; когда $\frac{\lambda}{\lambda_1} = \frac{v_1}{v}$ и даже

когда $\frac{\lambda}{\lambda_1} < \frac{v_1}{v}$. Пример: если метан, более сильный наркотик в воде чем метиловый спирт, действует в воздухе гораздо слабее последнего, то уже гексан (а тем более гептан и октан) оказывается и в воздухе более сильным наркотиком, чем метанол (хотя, разумеется, вследствие огромной разницы в растворимости гексана и метилового спирта, различия в силе их наркотического действия в воздухе ничтожны по сравнению с различиями, наблюдаемыми в воде).

Установленные нами правила будут яснее, если их иллюстрировать еще рядом примеров их конкретного применения. Можно по опытам с водными растворами разных углеводородов ряда метана судить о сравнительной силе действия их паров при вдыхании? Можно, но только качественно: углеводороды с более длинной цепью атомов углерода ¹ будут и в воздухе действовать сильнее, чем низшие члены того же ряда; но точного количественного совпадения сравнительной силы действия в воздухе и в воде ожидать нельзя. То же относится и к другим гомологическим рядам — спиртов, кетонов, эфиров и т. д. (исключение может быть — некоторые ароматические углеводороды). Вот к этому-то и сводится наше правило 1. Начнем теперь сравнивать, например, силу наркотического действия углеводородов и кетонов. Допустим, что в опытах на водных животных, изолированных органах и т. д. мы нашли, что диэтилкетон действует слабее пентана (Брусиловская и Лазарев, сообщ. 8; диэтилкетон можно рассматривать как продукт замещения двух водородов при одном атоме в молекуле пентана одним атомом кислорода). А какова будет сравнительная сила действия их паров? Ответ может быть предсказан по правилу 2: пары пентана будут действовать слабее паров диэтилкетона, ибо разница коэффициентов их растворимости в воде больше, чем разница их наркотического действия. По той же причине пары ацетона будут действовать сильнее пропана и т. д. Что сильнее действует при вдыхании, метан или пары диэтилкетона? Разумеется пары диэтилкетона (правило 3), ибо в этом случае разница в силе наркотического действия обоих веществ уже меньше, чем в предыдущих примерах, а растворимость паров диэтилкетона в воде огромна по сравнению с растворимостью метана. А что сильнее наркотизирует,

¹ Если только их упругость пара остается достаточной, чтобы могли создаться достаточные (например наркотические) концентрации их в воздухе.

пары ацетона или пары гептана? Если знать силу действия этих веществ в водных растворах и их коэффициенты растворимости, можно дать точный ответ: пары гептана действуют несколько сильнее. Но если даже этих предварительных данных и нет, по правилу 4 можно было бы предсказать, что большой разницы не должно быть.

Установленные нами положения имеют и обратное значение. Пользуясь ими, можно предсказать сравнительную силу действия в водных растворах, если известна сила действия в воздухе. В данном случае эти положения приобретают нижеследующий вид.

5. В пределах одного и того же гомологического ряда вещество, сильнее действующее в воздухе, окажется более сильным наркотиком и в воде, хотя количественного совпадения ожидать нельзя.

6. Когда мы сопоставляем силу действия соответствующих членов разных гомологических рядов, вещество, которое окажется более сильным наркотиком в воздухе, будет более слабым наркотиком в воде, и наоборот.

Эти положения не нуждаются в специальных доказательствах, ибо представляют собой лишь иначе выраженные ранее установленные правила 1 и 2.

7. Если мы сопоставляем силу наркотического действия несоответствующих членов различных гомологических рядов, причем менее полярное вещество является дериватом углеводорода с меньшим числом углеродных атомов, то более полярное вещество может быть в воде в одних случаях несколько более слабым, в других случаях — несколько более сильным наркотиком, чем менее полярное вещество.

Это положение есть прямое следствие того, что сила наркотического действия зависит не только от полярности, но и от величины молекулы. Сравним опять силу действия метановых углеводородов и спиртов. Представим себе, что метан действует в воде в 700—800 раз сильнее соответствующего метилового спирта, как этого следует ожидать по величине Overton-Meyer'овских коэффициентов для этих веществ. Так как в ряду спиртов, как и во всяком другом гомологическом ряду, сила действия растет с увеличением числа атомов углерода, то какой-то из высших спиртов должен оказаться уже более сильным наркотиком, чем метан. Какой именно? Если исходить из правила Траубе, что возрастание наркотического действия в ряду идет примерно как $1:3:3^2...$, то сильнее метана будет октиловый спирт (в 3^7 более сильный наркотик, чем метиловый спирт), гептиловый спирт (3^6) будет действовать примерно с той же силой, как метан, а гексильовый (3^5) — уже слабее последнего. Это рассуждение применимо и ко всем другим рядам наркотиков; только когда мы будем сравнивать два ряда не столь сильно отличающихся по полярности, как углеводороды и спирты, то нам не придется так высоко подниматься в более полярном ряду, чтобы найти его член с большей наркотической силой, чем таковая низшего члена менее полярного ряда. Так, нужно ожидать, что уже пропилен будет действовать сильнее, чем метан (судя по их Overton-Meyer'овским коэффициентам).

8. Если мы сопоставляем силу наркотического действия несоответствующих членов гомологических рядов, причем менее полярное вещество является дериватом углеводорода с большим числом углеродных

атомов, то более полярное вещество будет действовать как наркотик в воде всегда гораздо слабее, чем менее полярное вещество. Ясно, что если метан действует в воде гораздо сильнее метилового спирта, то и подавно более сильным, чем последний наркотиком будет, скажем, гексан.

Различная сила наркотического действия веществ в воздухе и в воде представляет интерес не только с точки зрения сопоставления результатов опытов с ингаляцией наркотиков или с применением их в водных растворах. Нас долгое время смущало следующее противоречие: по всем данным среди органических веществ сила действия явно возрастает при уменьшении полярности молекулы (так же влияет и увеличение ее размеров). Но почему же в таком случае вещества со столь типичными гомополярными молекулами, как азот, водород, благородные газы, являются в то же время общепризнанными физиологически индифферентными газами? Правда, К. Н. Меуер и его сотрудники доказали, что под очень высоким давлением (в опытах на лягушке при 90 атмосферах) и азот действует как наркотик. Но из этих опытов еще не видно, насколько сильным наркотиком он является. А между тем уже, например, Overton-Meyer'овский коэффициент для азота (по разным определениям от 3 до 5) указывает, что этот газ должен действовать как наркотик сильнее, чем, например, этиловый спирт (коэффициент распределения масло/вода около 0,03), ацетон (0,235), хлоралгидрат (0,22), и должен стоять в этом отношении близко к этиловому эфиру (2,4—4,5), паральдегиду (3), сульфону (1,1 по К. Н. Меуер и Ваит, 4,5 по Overton) и т. д. Каковы должны быть вероятные концентрации азота в крови лягушки во время наркоза, если исходить из данных К. Н. Меуер и соавторов? Примем, что растворимость азота в крови лягушки равна приблизительно его растворимости в воде (для азота такое допущение может быть сделано—ср. J. Henderson и Haggard, стр. 66) и что закон Генри приблизительно сохраняет свою силу и в данном случае. В таком случае мы находим, что концентрация в крови
$$= \frac{0,0165^1 : 28016^2 \cdot 273 \cdot 1 \cdot 90}{22,4 \cdot 293,1} = 1730 \text{ мг/л}^3.$$
 Это составляет около 0,06 моля на литр крови. В предыдущей работе (Лазарев и Брусиловская, сообщение 8) было показано, что остановка дыхания у лягушки наступает при концентрациях эфира в среднем около 1400 мг/л. Таким образом, если сравнивать весовые количества азота и эфира, эти два вещества парадоксальным образом оказываются по силе наркотического действия весьма близкими (как раз чего и следовало ожидать по их Overton-Meyer'овским коэффициентам). Оказывается, что мы живем в атмосфере весьма сильного наркотика, который не действует на нас только потому, что он слабо растворим в воде и в крови (нормально в литре крови находится всего каких либо 11—12 мг азота, т. е. в 2—5 раз меньше, чем в ней натошак содержится спирта!).

Есть все основания ожидать, что в таком случае и другие „индифферентные газы“, как вещества с неполярными молекулами, должны оказаться весьма сильными наркотиками (мы надеемся, что нам удастся в ближайшее время проверить это предположение прямыми опытами). Общебиологический вывод отсюда таков, что атмосфера любого

¹ Коэффициент растворимости при 20°.

² Молекулярный вес (в мг).

³ Ни на какую точность это вычисление не может претендовать, но о порядке величины оно представление дает.

состава при высоком давлении (нужно думать, порядка не выше одной или нескольких сотен атмосфер) губельна для всех живых существ нашей планеты (даже если парциальное давление кислорода при таких давлениях не будет резко отличаться от обычного и если, таким образом, опасность кислородного отравления будет исключена). Вероятно при таких давлениях возможна лишь латентная жизнь¹. С общебиологической точки зрения вообще представляло бы известную ценность сопоставление появившихся за последнее время данных об атмосферах планет с данными о токсичности газов, входящих в состав этих атмосфер. Мы надеемся такое сопоставление сделать в ближайшее время.

Наркотическое действие азота интересно еще с одной, часто практической точки зрения. Еще мало изучено (ср. Вигдорчик) влияние на организм длительного пребывания под повышенным атмосферным давлением (в кессонах, при водолазных работах). Среди возможных вредных факторов в этих случаях необходимо изучить, как это ни странно звучит на первый взгляд, возможность „хронического отравления азотом“. Профессиональная патология дала нам в особенности много свидетельств несомненного вредного действия наркотиков при хроническом вдыхании таких их концентраций, которые составляют максимум всего несколько процентов от наркотических концентраций этих же веществ. Примерами могут служить бензин (тяжелое острое отравление вызывается десятками миллиграммов на 1 л воздуха, хроническое — всего 1—2 мг/л), ацетон (примерно те же соотношения), сложные эфиры уксусной кислоты и т. д. (материалы см., например, у Лазарева и Астраханцева). Если главным образом местное действие кислорода при долгой работе при 5—10 атмосферах уже хорошо известно, то хроническое влияние в этих условиях азота остается пока вовсе не изученным.

Поступило в редакцию
23 марта 1936 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Брусиловская и Лазарев. Физиол. журн. СССР, 19, № 5, 1935; 20, № 1 и № 5. 1936. — Вигдорчик. Профессиональная патология. Медгиз, 1930. — Лазарев. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol., 141, 19, 1929; Biochem. Zeitschr. 283, 158, 1935. — Лазарев. Таблица растворимости ядовитых газов и паров. Приложение к русск. переводу книги Henderson и Haggard. — Лазарев и Астраханцев. Химически вредные вещества в промышленности. Часть 1. Органические вещества. Химтехиздат, 1933. — Лазарев, Старицына и Штессель. В сборнике: „Экспериментальные исследования по промышленным ядам“. Труды Ленингр. ин-та гигиены труда и профзаболеваний (в печати). — L. Henderson. Среда жизни. ГИЗ, 1924 (серия: Современные проблемы естествознания, книга 15). — J. Henderson и Haggard. Вредные газы в промышленности. Русск. пер. Главы IV и V. Гострудиздат, 1930. — Hildebrand. Solubility, New York, 1924. — K. H. Meyer, Gottlieb-Billroth u. Hopf. Zeitschr. f. physiol. Chemie, 112, 55, 1920; 126, 281, 1923. — K. H. Meyer u. Hemmi. Biochem. Zeitschr., 277, 39, 1935.

¹ Не исключена возможность, что эти соображения могут привести и к некоторым практическим выводам. Представляло бы большой интерес исследование применимости высоких давлений для борьбы с вредителями, например для уничтожения вредителей в предметах сравнительно небольших размеров (меха и другие животные продукты и т. д.), которое легко могли бы помещаться в барокамеры. Возможно, что при этом эффективными могли бы оказаться и значительно более низкие давления воздуха, чем указано выше (токсичность кислорода!); такой метод уничтожения вредителей, если бы он оказался эффективным хотя бы в части случаев, имел бы большие достоинства по сравнению с применением различных ядов (безопасность для потребителей, отсутствие возможности порчи предмета ядом и т. д.).

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE RELATIVE WIRKUNGSKRAFT VERSCHIEDENER NARKOTIKA

9 Mitteilung. Die relative Wirkungskraft der Narkotika bei ihrer bestimmung nach den Konzentrationen in der Luft und im Wasser

Von N. W. Lazarew

Aus dem toxikologischen Laboratorium des Leningrader Instituts für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten

Jetzt ist es schon ganz klar, daß verschiedene Stoffe sich nach relativer narkotischer Wirkungskraft nicht in gleicher Reihenfolge bei Zusammenstellung von narkotischen Konzentrationen dieser Stoffe in der Luft oder, umgekehrt, im Wasser, legen. In der vorliegenden Arbeit ist ein Versuch gemacht, einige gesetzmäßige Verhältnisse zwischen Wirkungskraft ein und derselben früchtigen Narkotika im Wasser und in der Luft festzustellen. Die Wirkungskraft des dampf — oder gasförmigen Narkotikums kann aus der Formel: $v_{\text{Luft}} = v_{\text{Wasser}} \cdot \lambda$ (wo v_{Luft} — Wirkungskraft in der Luft, v_{Wasser} — Wirkungskraft im Wasser und λ — Wasserlöslichkeitskoeffizient bedeuten) berechnet werden. Für wenig lösliche Stoffe kann man annähernde Werte für λ aus folgender Gleichung finden:

$$\lambda = \frac{\text{Konzentration in der Lösung}}{\text{Konzentration in der Gasphase}} = \frac{L \cdot 760 \cdot 22,4 \cdot T}{p \cdot M \cdot 273,1}$$

wo durch L — Wasserlöslichkeit des Stoffes im früchtigen Zustande in g per l, durch p — Sättigungsdruck der Dämpfe in mm von Quecksilber, durch M — Molekulargewicht, durch T — absolute Temperatur bezeichnet sind.

Beim Studium verschiedener Einflüsse auf die Werte von Löslichkeitskoeffizienten organischer Stoffe können wir zwei Fälle unterscheiden.

Fall 1. Beim Vergleich entsprechender Glieder aus verschiedenen homologen Reihen ändert sich hauptsächlich die Polarität der Moleküle; die Größe des Moleküls ändert sich nur in bestimmten und meistens sehr engen Grenzen. In diesem Falle ist die Größe des Löslichkeitskoeffizienten vor allem durch L und p bestimmt. Beim Übergang zum weniger polaren Stoff:

Löslichkeit (Zähler) vermindert sich
Sättigungsdruck (Nenner) wächst, d. h. die ganze Bruchziffer oder, anders gesagt, der Löslichkeitskoeffizient vermindert sich sehr stark.

Fall 2. Beim Vergleich verschiedener Glieder ein und derselben homologen Reihe mit der Vergrößerung des Moleküls:

Löslichkeit (Zähler) vermindert sich
Sättigungsdruck vermindert sich, Molekulargewicht nimmt zu (Nenner).

Da die Veränderungen der Löslichkeit und des Sättigungsdruckes wenn nicht gleich, doch gewiß ein und derselben Ordnung sind, da auch diese Veränderungen im Vergleich mit gleichzeitigen Veränderungen des Molekulargewichts groß sind, so muß der ganze Bruch, d. h. der Löslichkeitskoeffizient sich in den Rahmen der homologen Reihe verhältnismäßig schwach ändern.

Daraus folgen wichtige Schlüsse.

1. Beim Vergleich der narkotischen Wirkungskraft von flüchtigen Stoffen, die zu ein und derselben homologen Reihe gehören, wird die Substanz, welche sich im Wasser als ein stärkeres Narkotikum bezeichnet, auch in der Luft stärker sein. Aber quantitativ wird die relative Wirkungskraft im Wasser und in der Luft durch verschiedene Werte ausgesprochen sein. Als Illustration zu diesem Satz können die im Laboratorium des

Verfassers durchgeführten Untersuchungen über die relative narkotische Wirkungskraft von Kohlenwasserstoffen der Methan- und Benzolreihe dienen.

2. Beim Vergleich der narkotischen Wirkungskraft von entsprechenden (d. h. der gleichen Zahl von Kohlenstoffatomen enthaltenden) Gliedern verschiedener homologen Reihen, wird der Stoff, welcher im Wasser als Narkotikum stärker wirkt, in der Luft schwächer wirken, und umgekehrt. Diese Regel wird verständlich sein, wenn wir in Betracht nehmen, daß bei der Polaritätsverminderung des Stoffes die Zunahme seiner narkotischen Wirkungskraft immer weniger ist, als die Abnahme seines Wasserlöslichkeitskoeffizienten. Deshalb ruft die Einführung des Hydroxyls, eines Halogenatoms, der mehrfachen Bindung, auch Ringschluß von Kohlenstoffkette, oder ein Übergang von Polymethylenen zu entsprechenden aromatischen Kohlenwasserstoffen im Wasser immer eine Verminderung, in der Luft aber eine Verstärkung der narkotischen Wirkungskraft des Kohlenwasserstoffes hervor. (Brussilowskaja und Lazarew, Mitteilungen 2—8). Es ist sehr interessant, daß bei Polaritätsverminderung auch eine Zunahme

des Overton-Meyer's Verteilungskoeffizienten $\frac{\text{Olivenöl}}{\text{Wasser}}$ immer kleiner ist, als eine Abnahme des Wasserlöslichkeitskoeffizienten desselben Stoffes. Nur in den Fällen der Substitution des Wasserstoffatoms im Kohlenwasserstoffe durch ein viel schwereres Atom oder Radikal ist diese Gesetzmäßigkeit weniger ausgeprägt und, manchmal, sogar ganz unrichtig.

Wenn zwei Stoffe keine entsprechenden Glieder von homologen Reihen sind (d. h., wenn sie eine ungleiche Zahl von Kohlenstoffatomen enthalten), sind die Regelmäßigkeiten viel komplizierter; auch diese Fälle sind in der Arbeit ausführlich besprochen.

Alle diese Erwägungen lassen uns einige bisher existierende Widersprüche verstehen. So, z. B., sagt man gewöhnlich, daß Stickstoff ein physiologisch indifferentes Gas sei. Andererseits, ist sein Overton-Meyer's Verteilungskoeffizient ziemlich groß und nämlich fast solcher, wie für Aethyläther. Aber kleine narkotische Wirkungskraft des Stickstoffes beruht nur auf seiner winzigen Löslichkeit im Wasser und Blut. Auf Grund der Versuche von K. H. Meyer mit Stickstoffnarkose, des Blutlöslichkeitskoeffizienten des Stickstoffes und der Vermutung, daß das Gesetz von Henry auch in diesem Falle grob annähernd gültig sei, kann man eine Berechnung der wahrscheinlichen narkotischen Konzentrationen des Stickstoffes im Blute durchführen. Es ergab sich, daß diese Konzentrationen wirklich sehr nahe den in einer früheren Arbeit bestimmten narkotischen Konzentrationen des Aethyläthers im Froschblute stehen. Man kann vermuten, daß viele andere physiologisch indifferente Gase, die Molekülen von homopolarem Typus haben, wie, z. B., Wasserstoff, Edelgase, auch starke Narkotika sind. Jede Atmosphäre, die aus solchen Gasen besteht, muß bei bestimmten Drucken narkotisch wirken.

ИССЛЕДОВАНИЯ О СРАВНИТЕЛЬНОЙ СИЛЕ ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ НАРКОТИКОВ

Сообщение 10. О состоянии наркотиков в крови

Н. В. Лазарев

Из токсикологической лаборатории Ленинградского института гигиены труда и профессиональных заболеваний

Не раз уже было установлено, что коэффициенты растворимости некоторых наркотиков в крови близки к коэффициентам их растворимости в воде или даже несколько меньше последних. Примерами могут служить этиловый эфир (Schaffer и Ronzoni, Haggard), ацетон (Widmark), азот, который также является наркотиком (К. Н. Мейер и сотр., ср. Лазарев, сообщение 9 настоящей серии). Наряду с этим известен ряд случаев, когда растворимость газообразных или парообразных наркотиков в крови значительно превышала их растворимость в воде. В качестве примеров можно привести этилен, хлористый этил, хлороформ (Micloux и Scotti-Foglieni), а также бензин и бензол (Лазарев, Брусиловская и Лавров; Гершуни и Брусиловская). Есть ли здесь как-либо общая закономерность? Нам казалось весьма важным попытаться ответить на этот вопрос, и для этого прежде всего на основании как наших, так и литературных данных попробовать рассчитать, какая часть наркотика, насыщающего кровь при данном парциальном давлении его в воздухе, может находиться при этом в состоянии истинного водного раствора и какая, нужно думать, как-то „связана“ в крови, например адсорбирована белками плазмы или структурными поверхностями форменных элементов, растворена в липоидах и т. д. (ниже для краткости мы будем употреблять выражения „растворенный наркотик“ и „связанный наркотик“). Это интересно также и потому, что концентрация наркотиков в момент равновесия в тканях (и в нервной системе в том числе) определяется не общим содержанием таковых в крови, а только физически растворенной в воде (resp. солевом растворе) частью (ср. Брусиловская и Лазарев, сообщ. 2). Следовательно сопоставление сравнительной силы действия наркотиков по их концентрациям в крови может дать иногда совсем иные результаты, чем сопоставление по концентрациям их в истинном водном растворе (ср., например, данные о сравнительной силе действия углеводов ряда метана — Брусиловская и Лазарев, сообщ. 5). Если мы знаем коэффициенты растворимости данного наркотика в воде и в крови, то мы можем приблизительно рассчитать, какая часть содержащегося в крови вещества может находиться в водном растворе. Такие вычи-

сления нами уже не раз были проделаны в предыдущих работах (Брусиловская и Лазарев, сообщ. 2, 3, 4, 5, 6). Приведем еще один пример. Наркотическая концентрация заиси азота в крови человека составляет около 0,02 моля в литре; коэффициенты растворимости ее в воде и в крови почти равны (первый при 36° — 0,4844, второй при 37° — 0,49). Принимая, что в крови содержится около 80% воды (ради простоты мы не учитываем здесь, что часть воды представляет собой так наз. „связанную“ воду и не может являться растворителем наркотика), находим, что в истинном водном растворе может находиться в одном литре крови не свыше $(0,02 \times 0,8)$ 0,016 моля заиси азота, а примерно 0,004 моля ее „связано“ в крови. Отношение:

$$\frac{\text{„связанный“ наркотик}}{\text{„растворенный“ наркотик}} = \text{около } 0,25.$$

Таким же путем высчитаны величины этого отношения и для ряда других наркотиков: азота, ацетилена, этилового эфира, этилена, хлористого этила, хлороформа. Полученные цифры приведены в графе 3 табл. 1. В графе 1 для тех же веществ высчитано, каково примерно их содержание в виде истинного раствора в водной части крови (в 1 литре последней) во время наркоза (графа 2), а на основании этих данных — сравнительная сила наркотического действия (графа 3). Примеры таких расчетов даны в наших предыдущих работах (например для этилена и ацетилена см. Брусиловская и Лазарев, сообщ. 2, стр. 1102).

В той же табл. 1 имеются еще бензол, циклогексан, метан, пентан, гексан и гептан, для которых коэффициенты растворимости их паров в крови еще не определены. Поэтому для этих веществ в основу вычисления вместо коэффициента растворимости в крови *in vitro* положено отношение

$$\frac{\text{концентрация в артериальной крови } in vivo}{\text{концентрация во вдыхаемом воздухе}}$$

Содержание в водном растворе в 1 литре крови получается в таком случае путем перемножения следующих величин: концентрация в воздухе, вызывающая данный эффект (наркоз) $\times$ коэффициент растворимости в воде $\times$ процентное содержание воды в крови (условно принято равным 80%). Вычитая найденную величину из непосредственно определенной путем опыта наркотической концентрации (Брусиловская и Лазарев, сообщ. 4 — данные для бензола и циклогексана и сообщения 5 и 6 — данные для метановых углеводородов), мы находим содержание в литре крови „связанного“ наркотика. Получаемые таким образом величины не совсем равноценны высчитанным, исходя из коэффициентов растворимости в крови и воде: дело в том, что кровь и водная часть крови в условиях наших опытов несомненно не были еще насыщены газообразным или парообразным наркотиком при данном его парциальном давлении во вдыхаемом воздухе, ибо при продолжающейся еще абсорбации наркотика содержание его в альвеолярном воздухе ниже, чем во вдыхаемом. Поэтому найденные нами величины для концентраций физически растворенного наркотика в крови выше истинных (Брусиловская и Лазарев, сообщ. 5), а следовательно, данные графы 2 (сравнительная сила действия) и, особенно, 3 (отношение „связанного“ наркотика к растворенному наркотику) табл. 1 несомненно ниже истинных.

ТАБЛИЦА 1

Сила действия, распределение между маслом и водой и состояние в крови некоторых наркотиков

Вещество	Содержание в водном растворе в молях на 1 л крови	Сравнит. сила действия	Отношение: „связанный“ наркотик/растворенный наркотик	Отношение: оливковое масло/вода
Азот.....	0,04	1	0,13	3—5
Ацетилен.....	0,017	2,3	0,2—0,3 ¹	2,1
Закись азота.....	0,016	2,5	0,2	2,8
Этиловый эфир.....	0,013	3	0,25	4,5
Метан.....	0,0035	11,4	0,5	19—20
Метанэтилен.....	0,0025	16	0,8—1,25 ¹	14,6
Хлористый этил.....	0,0017	23	0,8—2 ¹	24—30
Хлороформ.....	0,0006	67	3,3	110
Бензол.....	0,00025	160	0,8	300—350
Циклогексан.....	0,00007	570	4,4	7500—8000
Пентан.....	0,000035	1140	11	4000
Гексан.....	0,000013	3080	22	18 000—18 500
Гептан.....	0,0000035	7270	53,5	44 000—53 000

Отсюда следует, что сопоставляемые нами в таблице данные (кроме приведенных в графе 4 коэффициентов распределения $\frac{\text{масло}}{\text{вода}}$) не могут претендовать на точность и служить материалом для установления строго количественных закономерностей. Тем не менее ознакомление с таблицей а также с рис. 1, на котором для наглядности тот же материал сопоставлен графически (причем вместо величин отложены их логарифмы), позволяет видеть с большой ясностью некоторые интересные факты.

Вещества и на таблице и на рисунке расположены в порядке возрастания силы наркотического действия и Overton-Meyer'овских коэффициентов. Сразу же бросается в глаза, что в общем в той же последовательности растет и величина отношения

$$\frac{\text{„связанный“ наркотик}^1}{\text{растворенный наркотик}}$$

Иначе говоря, сильные наркотики содержатся в крови главным образом в связанном состоянии, слабые — преимущественно в истинном растворе. Можно было бы думать, что это явление легче всего объяснить связыванием сильных липодотропных наркотиков именно липидами. Между тем имеется ряд фактов, свидетельствующих, что липоиды крови не играют сколько-нибудь существенной роли в абсорбции даже сильных наркотиков как *in vitro*, так и *in vivo* (последнее было доказано прямыми опытами Брусиловской; сопоставление всех относящихся сюда данных см. в обзорной статье Лазарева и Брусиловской). Кроме того — и это особенно важно — среди сопоставляемых нами веществ находятся этилен, хлористый этил, хлороформ, в отношении которых Scotti-Foglieni доказал, что они „связываются“ главным образом не липидами, а гемоглобином. Сам Scotti-Foglieni не сделал никаких общих выводов из своих опытов. Но он работал с веществами, весьма различными по их химической природе, для которых общей чертой является лишь их принадлежность к числу наркотиков (resp. слабо полярных веществ). В то же время мы видим, что эти вещества, для которых

¹ В зависимости от вида животного.

уже доказана их способность „связываться“ с гемоглобином, подчиняются одной и той же общей закономерности с другими наркотиками, близкими к ним по физикохимическим свойствам. Трудно думать, чтобы из двух углеводородов — метана и этилена, характеризующихся довольно сходными отношениями $\frac{\text{„связанный“ наркотик}^1}{\text{растворенный наркотик}}$, один, именно этилен, растворялся бы в крови лучше, чем в воде,

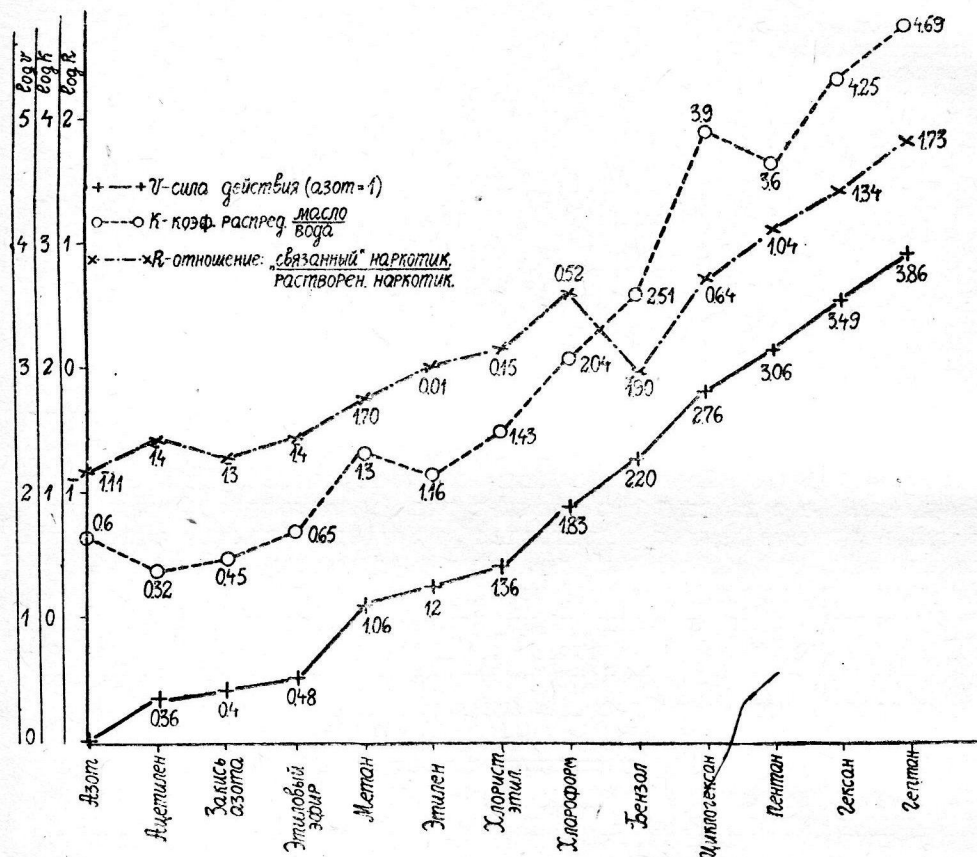


Рис. 1.

благодаря способности „связываться“ с гемоглобином, а другой, метан — в силу каких-то иных причин. Брусиловская и Старицына показали, что содержание в крови кролика смеси метановых углеводородов — петролейного эфира (при вдыхании его паров) оказывается больше чем в 20 раз превышающим то количество, которое могло бы быть растворено всеми липоидами крови. Таким образом, если верны опыты Scotti-Foglieni, то наши данные заставляют предполагать, что способность „связываться“ с гемоглобином является общей всем наркотикам, причем эта способность (как и сила наркотического действия) возрастает с уменьшением поляр-

¹ На соответствующей ломаной линии на рисунке для бензола мы видим зубец острем вниз: это вовсе не означает, что бензол является исключением из общей закономерности; мы уже указывали, что цифры для бензола и последующих веществ должны рассматриваться как меньшие истинных, по причине, изложенной выше.

ности молекул наркотика с увеличением их размеров (последнее видно на рисунке и в таблице из возрастания отношения „связанный“ наркотик / растворенный наркотик в ряду метановых углеводов). Является совершенно необходимым проверить наши предположения прямыми опытами с растворами гемоглобина *in vitro*, ибо точное установление предполагаемой нами закономерности имело бы огромное общебиологическое значение, и притом не только для учения о транспорте наркотиков в организме. Если в организме почти нет неполярных веществ, то в нем много неэлектролитов типа „*polar-nonpolar*“. Какое значение имеет гемоглобин в транспорте неэлектролитов такого типа (иначе говоря очень большого числа плохо растворимых в воде органических соединений)? Не является ли молекула гемоглобина (в соответствии с данными Scotti-Foglieni, точнее говоря, ее простетическая часть) в организме переносчиком плохо растворимых соединений? Выяснение этого вопроса представляло бы исключительный интерес, тем более, что и в тканях мы знаем целый ряд железопорфириновых комплексов, так что мог бы встать и еще более общий вопрос об отношении неэлектролитов к этим комплексам. Мы надеемся в самое ближайшее время представить экспериментальные данные об отношении гемоглобина к наркотикам, или, говоря более обще, к неэлектролитам.

Еще заключительное замечание о том, в каком соотношении друг к другу будет находиться сравнительная сила действия наркотиков, определенная исходя из концентраций в воде в одном случае и в крови — в другом. Для слабых наркотиков, которые находятся в крови преимущественно в виде водного раствора, в том и в другом случае сравнительная сила действия будет довольно близкой. Для сильных наркотиков, находящихся в крови преимущественно в „связанном“ виде, наркотические концентрации их в крови оказываются значительно более высокими, чем это соответствует их истинной силе действия. Таким образом, при сопоставлении силы действия различных наркотиков по их наркотическим концентрациям в крови разница между сильными и слабыми наркотиками оказывается значительно сглаженной (только сглаженной, но не извращенной, ибо, как видно из наших данных, повидимому, отношение

„связанный“ наркотик / растворенный наркотик растёт с увеличением силы действия наркотиков слабее, чем эта последняя).

Поступило в редакцию
23 марта 1936 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Haggard. Journ. of biol. chem., 59, 737, 1924. — K. H. Meyer, Gottlieb-Billroth und Hopf. Zeitschr. f. physiol. Chemie, 112, 55, 1920; 126, 281, 1923. — Nicloux u. Scotti-Foglieni. Annal. de physiol., 5, 434, 1929. — Schaffer u. Ronzoni. Journ. of biol. chem., 57, 741, 1923. — Scotti-Foglieni. Gompt. rend. de la soc. de biol. 105, 959, 961, 1930; 106, 222, 224, 1049, 1053, 1055, 1931; 107, 60, 113, 1931. — Widmark. Biochem. Journ., 14, 364, 379, 1920. — Брусиловская. Физиол. журн. СССР, 19, № 2, 587, 1935; Arch. internat. de pharmacodynamie, 52, 289, 1936. — Брусиловская и Лазарев. Физиол. журн. СССР, 19, № 5, 1935; 20, № 1 и № 5, 1936. — Брусиловская и Старицына. Физиол. журн. СССР, 18, № 6, 940, 1935. — Гершун и Брусиловская. Физиол. журн. СССР, 16, 843, 1933; Archives intern. de pharmacodynamie, 52, 354, 1936. — Лазарев. Физиол. журн. СССР, 20, № 5, 1936. — Лазарев, Брусиловская и Лавров. Biochem. Zeitschr., 242, 377, 1931. — Лазарев и Брусиловская. Статья в сборнике: Проблема применения „нейтрализующих“ веществ в профилактике производственных отравлений. Ленинград, 1935.

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE RELATIVE WIRKUNGSKRAFT VERSCHIEDENER NARKOTIKA

10 Mitteilung. Über den Zustand der Narkotika im Blut

von N. W. Lazarew

Aus dem toxikologischen Laboratorium des Leningrader Instituts für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten

Einige von dampf-oder gasförmigen Narkotika lösen sich im Blute ein wenig schwächer, als im Wasser auf (z. B.: Aethyläther, Azeton, Stickstoff); andere, umgekehrt, sind im Blute viel löslicher, als im Wasser (Aethylen, Aethylchlorid, Chloroform, Benzin, Benzol). Daraus folgt, daß ein gewisser Teil des Narkotikums sich im Blute nicht im Zustande der echten wässerigen Lösung findet, sondern irgendwie „gebunden“ ist (z. B., adsorbiert durch Plasmaeieweisse oder durch Erythrozyten, gelöst in Fetten und Lipoiden, u. s. w.). Der Verfasser versuchte durch eine sehr einfache Berechnung zu zeigen, wie groß für verschiedene Narkotika das Verhältnis $\frac{\text{„gebundenes“ Narkotikum}}{\text{wassergelöstes Narkotikum}}$ im Blute ist. Man hat folgende Werte bekommen: Stickstoff — 0,13; Azethylen — 0,2 — 0,3; Stickstoffoxydul — 0,2; Aethyläther — 0,2; Methan — 0,5; Aethylen — 0,8 — 1,25; Aethylchlorid — 0,8 — 2; Chloroform — 3,3; Benzol — 0,8; Zyklohexan — 4,4; Pentan — 11; Hexan — 22; Heptan — 53,5 (die letzten Zahlen, von Benzol angefangen, sind, zweifellos, niedriger, als in der Wirklichkeit). Im Allgemeinen wachsen die Werte parallel der Wirkungskraft entsprechender Narkotika und ihren Verteilungskoeffizienten $\frac{\text{Olivenöl}}{\text{Wasser}}$. Man kann annehmen, daß überhaupt schwache Narkotika sich im Blute vorwiegend im Zustande der echten wässerigen Lösung finden, während dem starke Narkotika fast ganz und gar „gebunden“ (wahrscheinlich durch Hämoglobin) sind.



Редактор В. Б. Либерман.

Технический редактор И. М. Фролов.

Сдано в набор 8/V 1936 г.

Подписано к печати 1/VII 1936 г.

Ленбиомедгиз № 43/л.

Тираж 2600 экз.

Ленгорлит № 15111.

Заказ № 637.

Формат бумаги 72 × 110 см., 12¹/₂ печ. л. 16,26 авт. л. (114912 тип. знак. в 1 бум. л.). Бум. л. 6¹/₈

Цена 2 р. 50 к.