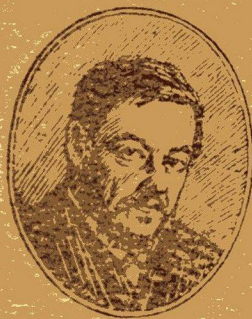


П-1

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ С С С Р

И М Е Н И И · М · С Е Ч Е Н О В А

THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY
OF THE U S S R



ТОМ XXII
В Ы П . 2

ОГИЗ · БИОМЕДГИЗ · 1937
МОСКВА

7-1
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ СССР

ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА

ОСНОВАН И. П. ПАВЛОВЫМ В 1917 г.

ОРГАН ВСЕСОЮЗНОГО ОБЩЕСТВА
ФИЗИОЛОГОВ, БИОХИМИКОВ И ФАРМАКОЛОГОВ

РЕДАКЦИЯ:

Проф. И. С. БЕРИТОВ, акад. А. А. БОГОМОЛЕЦ, проф. К. М. БЫКОВ, проф. Д. С. ВОРОНЦОВ, проф. Б. И. ЗБАРСКИЙ, В. М. КАГАНОВ, проф. С. Я. КАПЛАНСКИЙ (отв. секретарь), проф. Х. С. КОШТОЯНЦ, проф. А. А. ЛИХАЧЕВ, проф. Е. С. ЛОНДОН, акад. Л. А. ОРБЕЛИ (отв. редактор), акад. А. В. ПАЛЛАДИН, проф. И. П. РАЗЕНКОВ (отв. редактор), проф. А. Д. СПЕРАНСКИЙ (отв. редактор), акад. А. А. УХТОМСКИЙ (отв. редактор), проф. Л. Н. ФЕДОРОВ (отв. редактор), проф. М. Н. ШАТЕРНИКОВ, проф. Л. С. ШТЕРН

ТОМ XXII. ВЫП. 2

Миб. 1044



НАРОДНЫЙ КОМИССАРИАТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО БИОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МОСКВА—1937



СОДЕРЖАНИЕ

М. Г. Удельнов. Влияние поперечного разреза нерва на возникновение и развитие тетанизованного одиночного сокращения	143
Н. П. Синицин. Симпатический эффект при прямом раздражении скелетной мышцы лягушки	150
Г. Н. Литвиненко. Влияние ионов калия и кальция на Wendungseffekt	155
И. М. Вул. О функциональных особенностях нервно-мышечной системы в онтогенезе	166
Р. Б. Гарибьян. О пищевых и оборонительных реакциях у собаки. Сообщение II. Сопоставление секреторных и двигательных проявлений в пищевых и оборонительных реакциях у собаки	178
А. О. Долин и Ю. М. Конорский. Анализ функции головного мозга в процессе ошибочных перебежек крыс в лабиринте	187
Е. Э. Гольденберг и А. В. Логинов. К кинетике осаждения сывороточных коллоидов электролитами на различных возрастных ступенях	204
М. Я. Галвяло и Т. А. Горюхина. Ферментативные системы развивающегося куриного эмбриона	215
М. Я. Галвяло. Влияние высоких и низких температур на каталазные и диастатические ферментативные системы	224
Н. П. Синицин. Модификация опытов О. Loewi с гуморальной передачей вагосимпатических эффектов на сердце лягушки	228
Д. Б. Иохельсон. Новый метод объемного определения железа в крови	236
С. В. Цыганов. К вопросу о так называемом отвлекающем действии раздражающих веществ. Сообщение II	239
Т. А. Штессель. Исследование о комбинированном действии наркотиков. Сообщение II. О гемоллизе <i>in vitro</i> при действии смесей наркотиков	247
А. Д. Штейнберг. К фармакологии акрихина. Сообщение I. Местное действие и влияние акрихина на кровь	252
И. П. Лужецкий. К фармакологии крапивы. Сообщение I	260
К. М. Леутский. Опыт изучения сокоотделения и голодных движений желудка белой крысы	265

АДРЕС РЕДАКЦИИ, Москва, Всехсвятское, Балтийский поселок, 13, ВИЭМ, проф. С. Я. Капланский.

По вопросам подписки и доставки обращаться по адресу: Москва, Орликов переулок, д. 3, Дом книги, Биомедгиз.

ПОДПИСНАЯ ЦЕНА: на год — 48 руб., на 6 мес. — 24 руб., цена отдельного номера — 4 рубля.

Отв. редакторы:

Л. А. Орбели, И. П. Разенков, А. Д. Сперанский, А. А. Ухтоский, Л. Н. Федоров.

Сдан в производство 22.III.1937

Подписан к печати 27.IV.1937

Техн. редактор Е. Н. Болдырева

Выпускающий М. В. Аксентфельд

Зак. 148.

Биомедгиз 158

Форм. 72×105¹/₁₆

Тираж 1900

Уполн. Главлита Б—17026

8 печ. л.

12,7 авт. л.

в 1 печ. л. 60 000 зн.

15-я тип. ОГИЗ треста «Полиграфкнига», М. Дмитровка, 18.

ВЛИЯНИЕ ПОПЕРЕЧНОГО РАЗРЕЗА НЕРВА НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ТЕТАНИЗИРОВАННОГО ОДИНОЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

М. Г. Удельнов

Из лаборатории физиологии животных им. А. Ф. Самойлова (зав. — проф. И. Л. Кан) Московского государственного университета

Поступила 20.VII.1936

История экспериментального исследования тетанизованного одиночного сокращения (т. о. с.) содержит в себе большое количество разнообразных фактов, характеризующих многогранность этого явления. Для объяснения его природы было высказано несколько точек зрения. Первый исследователь этого вопроса Введенский (3) считал, что в основе т. о. с. лежит электротоническое повышение возбудимости в месте приложения подпороговой тетанизации, обусловленное проходящей волной возбуждения от одиночного максимального стимула. Самойлов усматривал в основе т. о. с. механизм проторения пути. По его мнению, волна возбуждения от одиночного индукционного стимула, проходя через мионевральную связь, делает ее проходимой и для подпороговых возбуждений. В последнее время рядом авторов, независимо друг от друга (1, 2), была выдвинута теория, которая приводит т. о. с. в связь со следовыми процессами, находящими отражение в низковольтных потенциалах.

Эти теории оставляют, однако, необъясненным одно отмеченное Введенским обстоятельство. По его утверждению, если тетанизирующее раздражение прикладывается к верхней части нервного ствола, а отдельные индукционные удары к нижней части, то т. о. с. не проявляется (3). Повторение опыта Могендовичем дало те же результаты (4).

Необходимым определяющим условием для получения т. о. с. Введенский считал прохождение волны возбуждения через область тетанизации. Несоблюдением этого условия он и пытался объяснить отсутствие т. о. с. при обратном распределении мест раздражения (3).

Нетрудно, однако, усмотреть, что при наличии нормального двустороннего проведения возбуждения по нервному волокну это условие в одинаковой степени соблюдается как в случае обычного распределения электродов (электроды для одиночного стимула на проксимальном конце нерва, электроды для тетанизации на дистальном), так и в случае обратного распределения их.

Возникает вопрос, что же препятствует возникновению т. о. с. в случае обратного распределения электродов? Так как этот вопрос затрагивает очень существенные стороны в теоретическом истолковании всего явления, мы сочли необходимым подвергнуть его более

детальному изучению. С этой целью было произведено большое количество экспериментов, в которых подпороговое тетанизирующее раздражение прикладывалось к проксимальной части нерва, а одиночное максимальное раздражение к дистальной.

Основной факт, установленный этими опытами, заключался в том, что в большинстве случаев т. о. с. выступает и в этих условиях с таким же успехом и выразительностью, как и при обычном распределении электродов. Результат одного из таких опытов приведен на рис. 1.

Опыты производились на нервно-мышечных препаратах (*ishiadis-gastrocnemius R. temporariae* и *R. ridibundae*). Нерв помещался в камеру, описанную в предыдущей нашей работе (5). Электроды были укреплены неподвижно так, что расстояние между ними оставалось неизменным.

Из миограммы рис. 1 видно, что тетанусы, полученные при обратном распределении электродов, обнаруживают все типичные особенности т. о. с. Претерпеваемые ими изменения при действии CO_2 , перерывах тетанизации, посылке тетанизации вслед за одиночным



Рис. 1. Нижний отметчик — тетанизирующее раздражение, верхний отметчик — одиночное раздражение. Размыкательному удару соответствует подъем отметчика вверх

раздражением совершенно аналогичны тем, которые мы имеем при обычном распределении электродов. Полученные в этих опытах величины максимального перерыва и «эффективного интервала» соответствуют величинам, установленным при обычном расположении электродов.

Все это, вместе взятое, делает совершенно несомненным, что в данном случае мы имеем дело с истинным явлением т. о. с.

Наряду с таким исчерпывающим сходством в явлениях т. о. с., наблюдаемых в условиях различного расположения стимулирующих электродов, обнаруживается и весьма важное отличие, наблюдающееся хотя и в меньшинстве случаев, но все же достаточно часто. Это — значительно меньшая продолжительность тетануса при обратном расположении электродов по сравнению с обычным.

Бросалось в глаза и следующее обстоятельство: опыты хорошо удавались на крупных препаратах при наличии длинного нерва; отрицательным результатом сопровождались обычно опыты на препаратах мелких, с короткими нервами. Однако эти же самые препараты при перенесении одиночного раздражения на проксимальный участок нерва, а тетанизации на дистальный давали в большинстве случаев хорошо выраженное т. о. с. Эти факты, естественно, направили наше внимание на «поперечный разрез» (который в той или иной форме имеет место при любом способе препаровки) как на одну из возможных причин отрицательного исхода опытов с обратным распределением стимулирующих электродов, у прежних авторов.

Подробно изучив функциональное состояние нерва в области, прилегающей к поперечному разрезу, Вериге характеризует его как состояние катэлектротона (6).

Электрофизиологические исследования Gasser и Erlanger (7), Amberrson и Downing (8) обнаружили резкие изменения в форме и величине потенциалов действия в областях, близких к поперечному разрезу. Два последних автора указывают, кроме того, на то, что условия в пределах до 10—12 мм от поперечного разреза подобны состоянию катэлектротона. Вместе с тем Короткин и Могендович (9), исследуя влияние кат- и анэлектротона на возникновение т. о. с., нашли, что состояние катэлектротона в области нижепороговой тетанизации делает невозможным получение т. о. с. Этот факт в сочетании с приведенными данными Вериге, Amberrson и Downing укрепил нас в предположении, что за отрицательный исход опытов Введенского, повидимому, «ответственны» «поперечный разрез» и обусловленное им катэлектротоническое состояние проксимального конца нерва.

С целью проверки этого предположения были поставлены следующие опыты. Нерв препарата, на котором получались в условиях

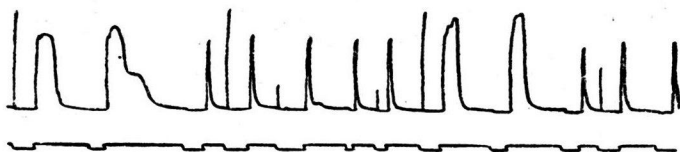


Рис. 2

обратной стимуляции хорошо выраженные т. о. с., повреждался несколько выше места приложения подпороговой стимуляции.

Как видно из рис. 2, после нанесения повреждения т. о. с. уже не могло быть возобновлено. Когда же тетанизация переносилась на дистальный участок нерва, а одиночное раздражение на проксимальный, наступало т. о. с. Повторные попытки получить явление в условиях обратной стимуляции неизменно приводили к отрицательным результатам.

Опыты с такими вариациями мест приложения тетанизирующего и одиночного раздражений, можно было продолжать долгое время, причем картина получалась без всяких отступлений от той, которая приведена на рис. 2.

В тех случаях, когда мы оставляли такой препарат в покое на час и более, способность отвечать тетанусом на одиночное раздражение в условиях обратной стимуляции нередко возобновлялась.

Этот факт имеет существенное значение для обоснования выставленного выше положения о том, что наличие «поперечного разреза» могло обусловить отрицательный исход попыток получить т. о. с. при обратной стимуляции. Известно, что «старение» поперечного разреза сопровождается снижением потенциала повреждения (10). Это, естественно, должно сопровождаться ослаблением и катэлектротонического состояния нерва в зоне повреждения. Вместе с этим, как мы видели, исчезают и условия, мешающие возникновению т. о. с.

Наряду со всеми этими данными значительный интерес представляют опыты с влиянием легкой альтерации нерва, создаваемой про-

пускаяем через камеру, в которой находился нерв выдыхаемого воздуха (температура пропускаемого газа равна $19,5^{\circ}$).

Иллюстрацией одного из таких опытов является рис. 3.

Из рисунка видно, что вначале явление т. о. с. в результате нанесения повреждения в проксимальной части нерва отсутствует. После 15-минутного пребывания нерва в выдыхаемом воздухе насту-

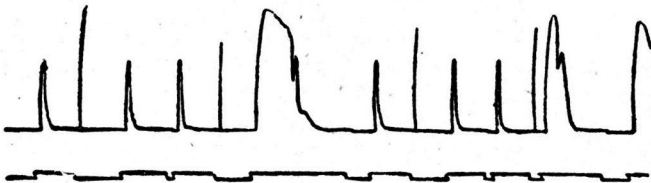


Рис. 3

паст хорошо выраженное т. о. с. Замена выдыхаемого воздуха атмосферным приводит снова к исчезновению явления.

Сопоставляя эти наблюдения с данными работы Furusawa (10), мы имеем возможность объяснить их, по крайней мере частично, следующим образом. Подвергая нерв действию углекислоты, мы снижаем потенциал повреждения, а следовательно, ослабляем или совершенно устраняем катэлектротоническое состояние в месте приложения тетанизирующего раздражения. Заменяя выдыхаемый воздух атмосферным, мы вновь восстанавливаем потенциал повреждения, а вместе с ним и катэлектротоническое состояние нерва в области разреза. Такое объяснение полностью соответствует установленному Necheles и

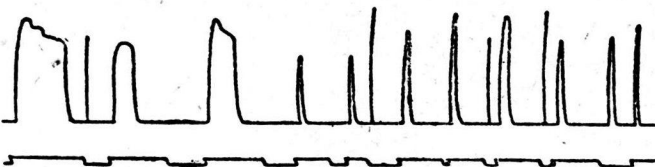


Рис. 4. Вертикальные линии рисунка показывают момент, когда при покое барабана отыскивался порог тетанического раздражения. Сила подпорогового раздражения во всех случаях была на 5 мм ниже пороговой

Gerard (11) и другими факту ослабления тока покоя под влиянием углекислоты.

Суммируя приведенные экспериментальные данные, мы можем констатировать, что факторы, вызывающие и поддерживающие потенциал повреждения или состояние катэлектротона в сфере приложения нижепороговой тетанизации, препятствуют появлению т. о. с. в условиях обратной стимуляции. Факторы, действующие на потенциал повреждения в обратном направлении, ослабляющие или уничтожающие его, способствуют выявлению т. о. с.

Давно известно, что катэлектротон затрудняет, а в достаточно глубоком состоянии делает невозможным возникновение в сфере своего действия ритмически повторяющихся возбуждений. Так, Вериге в уже цитированной нами работе (6) пишет, что нерв в состоянии катэлектротона приобретает способность реагировать на раздражение прерывистым током возбуждения, вызывающим одно только начальное сокращение. В другой своей работе (12), изучая влияние

температуры и поперечного разреза нерва на эффект раздражения, этот автор приходит к такому выводу: «В участке, прилегающем к разрезу, развивается постепенно такое состояние, благодаря которому нерв реагирует на раздражение более или менее сильным прерывистым током уже не тетанусом, как нормальный нерв, а простым начальным сокращением». Значительный интерес в этой связи имеет работа Самойлова и Киселева (13). Из полученных этими авторами электрограмм можно видеть, что на определенной стадии поляризации небольшого участка нерва постоянным током ритмически повторяющиеся импульсы при прохождении через этот участок теряют свою ритмичность, порождая там изменение неколебательной природы.

Приведенные литературные данные побуждают сделать заключение, что непосредственной причиной отсутствия т. о. с. в условиях наличия свежего поперечного разреза поблизости от места тетанизации является невозможность возникновения или протекания ритмически повторяющихся импульсов.

В опытах, специально поставленных с целью выяснения вопроса о том, насколько далеко простирается влияние «поперечного разреза», т. е. область затрудненного возникновения ритмически повторяющихся импульсов, мы натолкнулись на интересный во многих отношениях факт. Оказалось, что, передвигая тетанизирующие электроды почти на 3 см дистальнее от места повреждения, мы можем получать т. о. с., но оно укорочено в несколько раз по сравнению с тем, какое получалось до нанесения повреждения (абсолютное расстояние между двумя парами электродов при этом не менялось).

К этой же категории явлений принадлежит и ранее упоминавшееся обстоятельство, именно, что тетанусы в условиях обратной стимуляции во многих случаях короче, чем при обычном распределении электродов.

Факты, аналогичные этим, описал в свое время Вериго (12). В ответ на эффективную в обычных условиях тетанизацию нерва в участке постепенно развивающегося катэлектротона он получал все переходные стадии сокращения мышцы от тетануса до одиночного сокращения включительно.

Можно полагать, что катэлектротоническое состояние нерва, обусловленное свеженанесенным повреждением его на расстоянии 2,5—3 см, не имеет достаточной глубины, чтобы полностью исключить возможность превращения местных подпороговых возбуждений в ритмически повторяющиеся эффективные импульсы, но вполне достаточно, чтобы затруднить это превращение, понизить устойчивость т. о. с.

З а к л ю ч е н и е

1. Отрицательный исход попыток получить т. о. с. в условиях обратной стимуляции у прежних авторов и в некоторых наших опытах обусловлен, по видимому, катэлектротоническим воздействием «поперечного разреза» нерва на место приложения подпорогового раздражения.

2. Очаг стойкого возбуждения, каким является «поперечный разрез», создаёт условия, затрудняющие возникновение ритмически повторяющихся возбуждений на расстоянии 2—2,5 см.

3. Настоящая работа позволяет уяснить одну из возможных причин того, что явление т. о. с., по единодушному мнению всех работаю-

щих над ним, удается получить далеко не на всяком препарате. Малайские повреждения в области тетанизации могут повести опыты к отрицательным результатам.

4. Факт отсутствия т. о. с. при наличии свежего «поперечного разреза» в области тетанизации может рассматриваться как одно из доказательств того, что место активации нижепороговых возбуждений при получении т. о. с. является нерв.

5. Нижепороговые возбуждения имеют чисто локальное значение. Если бы они обладали способностью распространяться по нерву, как это допускал Самойлов (13), то местные изменения нерва, обусловленные «поперечным разрезом», не могли бы оказывать какого-либо влияния на возникновение т. о. с.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев, Делов и Могендович, сб. «Исследования в области физико-химической динамики нервного процесса», Л., 1932.—2. Киселев, Pfl. Arch., 233, 1933.—3. Введенский, О соотношениях между раздражением и возбуждением при тетанусе, СПб, 1886.—4. Могендович, Новое в рефлексологии и физиологии нервной системы, 1929, 3.—5. Удельнов М. Г., Физиол. журн. СССР, XXII, № 1, 1937.—6. Вериго, К вопросу о действии на нерв тока прерывистого и непрерывного, дисс. 1888.—7. Gasser a. Erlanger, Amer. Journ. Physiol., 92, 1930.—8. Amberson a. Downing, Journ. Physiol., 24, 1929.—9. Короткин и Могендович, Журн. эксп. биол. и мед., 13, 1929.—10. Furusawa, Journ. Physiol., 67, 1929.—11. Necheles a. Gerard, Amer. Journ. Physiol., 93, 1930.—12. Вериго, Тр. СПб. О-ва естествоиспыт., 21, 1890.—13. Samoiloff u. Kisseleff, Pfl. Arch., 209, 1925.

DER EINFLUSS DES NERVENQUERSCHNITTES AUF DAS EINTRETEN UND DIE ENTWICKLUNG DER TETANISIERTEN EINZELZUCKUNG

von *M. G. Udelnov*

Aus dem Samoilov Laboratorium für Tierphysiologie der Universität (Leiter — prof. J. L. Kahn),
Moskau

Zur Aufklärung der Natur der tetanisierten Einzelzuckung (T. E. Z.) sind verschiedene Meinungen geäußert worden (Wedenski, Samoilov, Wassiljev, Delov, Mogendowitsch u. Kisselev). Aber alle lassen die Frage noch offen, was eigentlich das Eintreten von T. E. Z. im Falle der umgekehrten Verteilung der stimulierenden Elektroden verhindert, wenn die unterschwellige Tetanisation an proximalen Ende ansetzt und ein gleichmässiger Stimul vom distalen Ende des Nerven ausgeht (Wedenski). Da diese Frage prinzipielle Bedeutung für die Einschätzung der Erscheinung von T. E. Z. hat, hielten wir es für unbedingt notwendig, sie einer eingehenden Untersuchung zu unterziehen.

Die Untersuchungen wurden am Nervenmuskelpräparat des Frosches (gastrocnemius — ischiadicus) vorgenommen. Die tetanisierende Reizung (um 5 mm unterhalb der Schwellenreizung) wurde am proximalen Teil des Nerven und ein maximaler Einzelreiz am distalen Ende angelegt. Der Nerv wurde in eine Glaskammer gebracht, in der ständig für eine optimale Temperatur (18 bis 20° C.) und für genügende Feuchtigkeit der Luft gesorgt wurde. In die Kammer wurden zwei Elektrodenpaare mit Gering'scher Schleife eingeschmolzen.

Die grundlegende Tatsache, die bei diesen Versuchen festgestellt wurde, besteht darin, dass in der grössten Zahl der Fälle die T. E. Z.

unter diesen Bedingungen so sicher und ausgeprägt eintritt, wie es auch bei der gewöhnlichen Verteilung der stimulisierenden Elektroden (d. h. unterschwellige Tetanisation am distalen und einmalige maximale Reizung am proximalen Ende des Nerven) der Fall ist. Ein negatives Resultat erhielt man gewöhnlich bei Versuchen an kleinen Präparaten mit kurzen Nerven. Diese Tatsache, die durch eine Reihe anderer Beobachtungen und auch durch Literaturangaben (Verigo, Amberson und Downing, Korotkin und Mogendowitsch) bestätigt wird, lenkte unsere Aufmerksamkeit auf den Querschnitt als einer der möglichen Gründe für das Eintreten negativer Resultate der Versuche mit umgekehrter Verteilung der stimulisierenden Elektroden bei früheren Autoren.

Um diese Annahme zu prüfen, wurden folgende Versuche angestellt: Der Nerv eines Präparates, an welchem unter den Bedingungen der umgekehrten Stimulation eine gutausgebildete T. E. Z. erhalten worden war, wurde ein klein wenig oberhalb des Punktes der unterschwelligen Stimulation verletzt. (Die Verletzung wurde durch eine Quetschung des Nerven mit einer Pinzette ausgeführt). Nach der Verletzung konnte eine T. E. Z. schon nicht mehr erzielt werden. Wenn die Tetanisation auf den distalen Teil des Nerven und der Einzelreiz auf den proximalen Teil übertragen wurde, erhielt man dagegen gut ausgebildete T. E. Z. Die folgenden Versuche zeigten, dass alle Einwirkungen, die das Verletzungspotential abschwächen oder auslöschen (Co_2 in der Konzentration der ausgeatmeten Luft, Altersveränderung des Querschnitts), das Auftreten von T. E. Z. unterstützen. Umgekehrt verhindern Einwirkungen, die das Verletzungspotential vertiefen (O_2), das Auftreten von T. E. Z. Die Einwirkung des Querschnitts macht sich noch weit unten am Nerve bemerkbar. Selbst in den Fällen, wo die Verletzung 3 cm oberhalb des Angriffsortes der unterschwelligen Reizung angelegt wurde, konnte man noch ihren Einfluss auf T. E. Z. beobachten. Sie war hierbei bedeutend kürzer und weniger beständig als vor der Verletzung. Die Höhe des Tetanus wurde hierbei nicht geändert.

Schlussfolgerungen

1. Der negative Ausgang der Versuche früherer Autoren, sowie auch entsprechende eigene Beobachtungen, bei umgekehrten Reizstellen T. E. Z. zu erhalten, wird also bedingt durch die katelektrotonische Wirkung des Nervenquerschnittes an der Stelle des Ansatzes der unterschwelligen Reizung.

2. Einer der möglichen Gründe dafür, dass die Erscheinung von T. E. Z. nach der übereinstimmenden Meinung aller Autoren nicht bei jedem Präparat zu erreichen ist, ist eine Verletzung des Nerven bei der Präparation.

СИМПАТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРИ ПРЯМОМ РАЗДРАЖЕНИИ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ ЛЯГУШКИ¹

Н. П. Синицин

Из фармакологической лаборатории (зав. — проф.
Н. П. Нехорошев) Горьковского государственного
медицинского института

Поступила 2.VII.1936

Феномен Орбели-Гинецинского, как известно, получается при прямом раздражении икроножной мышцы лягушки. С прямым раздражением ни А. Г. Гинецинскому (1), ни В. В. Стрельцову (2) в лаборатории Л. А. Орбели не удалось получить симпатического эффекта. Только один раз Гинецинский как будто наблюдал в этом случае положительное действие п. *sympathici*. Из этих результатов совершенно естественно напрашивается вывод, что местом действия симпатического нерва является мионевральная субстанция или концевая пластинка. «Местом приложения симпатического эффекта, — пишет Гинецинский (1), — является преимущественно концевой аппарат двигательного нерва». Наряду с этим другие работы сотрудников акад. Л. А. Орбели [Борсук, Вержбинская, Крепс, Михельсон, Стрельцов (9), А. В. Лебединский (4), Крепс и Стрельцов (8) и др.], а также Laricque [цит. по Орбелли (6), стр. 306—309 и др.] установили ряд функциональных изменений скелетной мышцы лягушки, возникающих под влиянием симпатического раздражения, для понимания которых проще всего предположить «трофическое» и «адаптирующее» действие симпатической нервной системы на сами мышечные волокна (физико-химические и био-химические сдвиги, изменения электропроводности, изменения мышечной хронаксии²).

МЕТОДИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

1. Опыты с простым прямым раздражением мышцы

Применялась методика № 1, описанная в предыдущей моей работе (7), с тем изменением, что соматические электроды (2 тонкие никелиновые проволоки) вкалывались в сухожильные концы икроножной мышцы лягушки.

В 10 опытах с 32 раздражениями симпатического нерва получился положительный эффект на кривой утомления мышцы 15 раз, т. е. в 47%.

¹ Доложено 11.VI.1936 в заседании горьковского филиала Общества физиологов.

² Однако Крепс и здесь отмечает симпатический эффект только при непрямом раздражении мышцы (8).

2. Опыты с чередующимся (альтернирующим) раздражением: прямым и непрямым

Кроме прямого раздражения икроножной мышцы, применялось и не прямое раздражение при посредстве погружных электродов, на



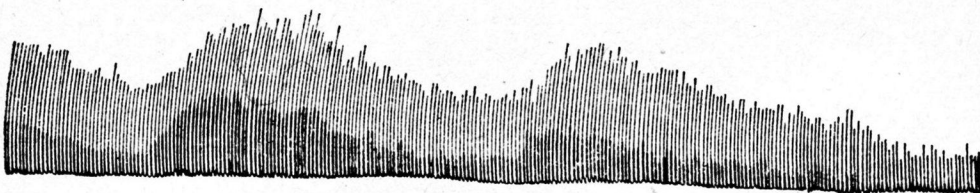
16 см

3' - 16 см

Рис. 1. Опыт 11. Методика № 1. Симпатический эффект при простом прямом раздражении икроножной мышцы [нижняя линия (на всех кривых) отмечает время раздражения п. sympathici и расстояние индукционной катушки в сантиметрах]

которые укладывался спинной мозг [методика № 2 предыдущей работы (7)].

На каждый вид раздражения падало 20—30 ударов в 1 минуту.

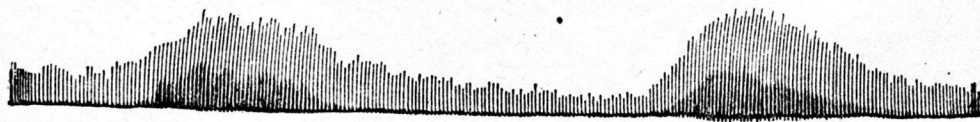


15 см 1'

15 см 40"

Рис. 2. Опыт 16. Методика № 2. Симпатический эффект на фоне чередующихся прямого и непрямого раздражений икроножной мышцы

В 16 опытах симпатический нерв раздражался 38 раз. В 34 случаях положительный эффект наблюдался одинаково при обоих видах раздражения мышцы.



Sympat. 2' 14 см

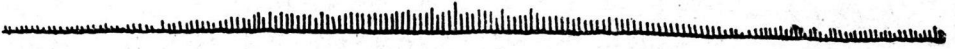
Sympat. 2' 14 см

Рис. 3. Опыт 22. Методика № 2. Симпатический эффект на фоне чередующихся прямого и непрямого раздражений икроножной мышцы, где эффект непрямого раздражения до раздражения п. sympathici почти совершенно исчез

6 раз он был только на кривой прямого раздражения, а 1 раз наоборот — только при непрямом раздражении мышцы.

Кривые этой группы опытов очень демонстративны, так как удалось получать симпатический эффект многократно (до 8 раз на одном препарате).

Особенно интересно, что когда в результате длительных раздражений непрямая возбудимость истощена («утомление концевой пластинки») настолько, что даже п. *sympathicus* не может вызвать ее подъема, этот последний все еще хорошо выражен на кривой с прямым раздражением мышцы.



Sympat - 2.5' - 14 cm

Рис. 4. Продолжение опыта 22. Эффект при непрямом раздражении совершенно исчез (полное утомление «концевой пластинки»). При раздражении п. *sympathicus* симпатический эффект на кривой прямого раздражения икроножной мышцы отчетливо выражен

3. Опыты на кураризованной мышце

Предыдущая установка (2) восполнялась перфузией всей задней лапки через канюлю, вставленную в аорта *abdominalis* (отток из *v. abdominalis*). Канюля через тройник была соединена с двумя сосудами Мариотта, из которых один содержал раствор Рингера, а другой тот же раствор с добавлением кураре (E. Merck) в концентрации 10^{-4} — $2 \cdot 10^{-4}$.

Непрямое раздражение производилось иногда через спинной мозг, иногда через передние корешки VII—VIII—IX; в части опытов оно продолжалось, как и прямое, на всем протяжении опыта, а в некоторых — вводилось только в начале и затем в отдельные моменты для испытания непрямой возбудимости мышцы.

Опыт начинался (как в предыдущей серии, но с перфузией раствора Рингера) с записи кривой утомления при чередующихся прямым и непрямым раздражениях. На этом фоне испытывалось действие п. *sympathicus*. Убедившись в положительном симпатическом эффекте, мы переходили на перфузию с кураре. Наиболее подходящей оказалась концентрация $2 \cdot 10^{-4}$.

Непрямая возбудимость ослабевала через 15 минут действия кураре и полностью исчезала через 40—70 минут. При еще более длительной перфузии кураре, по видимому, парализует и периферический симпатический аппарат.

С этой методикой [методика № 3, см. предыдущее наше сообщение (7)] было сделано 8 опытов, симпатический нерв раздражался 23 раза. Положительный симпатический эффект на кривой с прямым раздражением мышцы после исчезновения непрямой возбудимости наблюдался 15 раз (65%).

4. Опыты с выключением непрямой возбудимости мышцы путем дегенерации ее соматической иннервации

У нескольких лягушек (9) в разное время под эфирным наркозом были перерезаны передние корешки VII—VIII—IX (вырезан кусочек нерва 1,5 мм длиной) на одной стороне.

Кожная рана зашивалась, лягушки содержались в сосуде при 12—15° от 30 до 60 дней.

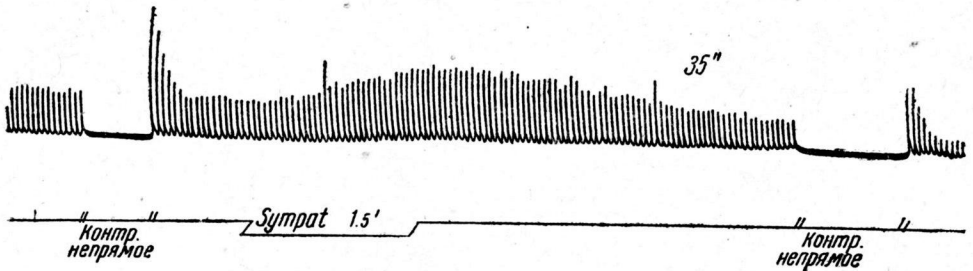


Рис. 5. Опыт 21. Методика № 3. Симпатический эффект на кураризированной мышце на фоне полного исчезновения непрямої возбудимости ее. На нижней линии показаны моменты выключения прямой возбудимости и раздражение симпатического нерва, цифра 35 обозначает время оттока 5 капель из v. abdominalis

Гистологический контроль не производился. Испытывалась только непрямая возбудимость, всегда отсутствовавшая на оперированной стороне.

Методика раздражения мышцы, как в серии 1-й. Влияние симпатического нерва испытывалось 27 раз; положительный эффект на кривой утомления получился 11 раз (40%).

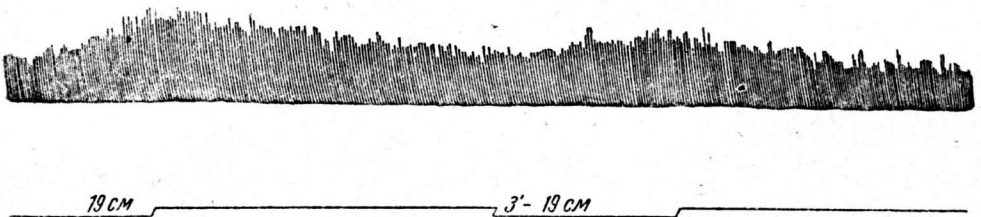


Рис. 6. Опыт 9. Симпатический эффект с выключением непрямої возбудимости мышцы путем дегенерации ее соматической иннервации

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В 4 методических вариациях мы получили отчетливое и повторное положительное действие *n. sympathici* на сокращение икроножной мышцы лягушки при прямом ее раздражении. Общее впечатление от опытов вполне определенное. Тем не менее мы отдаем себе отчет в некоторых методических дефектах, которых нам трудно было избежать. Прежде всего это относится к сериям опытов с простым прямым и альтернирующим раздражениями мышцы. Конечно, здесь в какой-то мере вовлекались в раздражения и концевые аппараты соматического нерва. Был, в сущности, смешанный тип раздражения.

Опыты с кураре на фоне выключенной непрямої возбудимости более убедительны. К сожалению, форсированное применение кураре ведет к «параличу» и симпатических аппаратов мышцы. Это отмечает и Ken-Kuré.

В опытах с оперативным выключением соматической иннервации икроножной мышцы мы не могли представить гистологических доказательств полной дегенерации концевых соматических аппаратов, хотя функциональный контроль не вызывает здесь сомнений.

Выводы

Исследовалось влияние раздражения п. sympathici на кривую утомления икроножной мышцы лягушки (*R. esculenta* v. *ridibunda*) при прямом ее раздражении в 4 методических вариантах: а) прямое простое раздражение; б) альтернирующее прямое с непрямым; в) при перфузии мышцы раствором кураре; д) после оперативной дегенерации соматических нервов мышцы.

Во всех этих случаях получен отчетливый повторный положительный симпатический эффект на кривой утомления икроножной мышцы при прямом ее раздражении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинецинский А., Русск. физиол. журн. им. Сеченова, IX, № 1, 1926.—
2. Стрельцов В. В., там же, IX, № 2, 1926.—3. Стрельцов В. В., там же, IX, № 3.—4. Лебединский А. В., там же, IX, № 2, 1926.—5. Гинецинский и Михельсон Н. И., Физиол. журн. СССР, XIX, № 5, 1935.—6. Орбели Л. А., Лекции по физиологии нервной системы, 1935.—7. Сеницин Н. П., Физиол. журн. СССР, XIX, № 5, 1935.—8. Крепс Е. М. и Стрельцов В. В., Журн. эксп. биол. и мед., 27, 1928.—9. Борсук В., Вержбинская Н., Крепс Е., Михельсон Н. И., Стрельцов В., Физиол. журн. СССР, XVII, № 3, 474—486, 1934.

THE SYMPATHICUS EFFECT DURING DIRECT STIMULATION OF
SKELETAL MUSCLE OF FROG

by *N. P. Sinitsin*

From the Pharmacological Laboratory (Head—Prof. N. P. Nekhoroshev) of the State Medical Institute, Gorki

Summary

The effect of sympathicus stimulation on the fatigue curve of frog's (*R. esculenta* v. *ridibunda*) gastrocnemius muscle, stimulated directly, was investigated in four types of experiment: (a) simple direct stimulation; (b) alternating direct and indirect; (c) during perfusion of the muscle with curare solution; (d) after operative degeneration of the muscle's somatic nerve supply.

In all these experimental procedures a well marked, repeated, positive effect on the fatigue curve of directly stimulated gastrocnemius muscle was obtained.

ВЛИЯНИЕ ИОНОВ КАЛИЯ И КАЛЬЦИЯ НА WENDUNGSEFFEKT

Г. Н. Литвиненко (Полтава)

Из сектора физиологии нервной системы (зав. —
 проф. Л. Л. Васильев) Института по изучению
 мозга им. В. М. Бехтерева

Поступила 4. II. 1936

Задача исследования

Отправным пунктом для данной работы послужил феномен Scheminzky, так называемый Wendungseffekt, сущность которого заключается в том, что, раздражая ритмически икроножную мышцу лягушки постоянным прерывистым током определенного направления и регистрируя сокращения мышцы на кимографе, можно отметить, что сокращения мышцы постепенно уменьшаются и, наконец, прекращаются. Если в момент резко уменьшенных сокращений мышцы изменить направление раздражающего тока, то появляется новый ряд сокращений, почти достигающий высоты первоначальных сокращений свежей мышцы. При этом вновь развивается картина снижения сокращений, напоминающая явление утомления, но в более короткий сравнительно со свежей мышцей срок. Новая перемена направления тока, совпадающая с первоначальным его направлением, вновь вызывает ряд сокращений, убывающих с течением времени в своей высоте. Каждый последующий Wendungseffekt отличается от предыдущего меньшей высотой сокращения в самый момент перемены направления тока, меньшим количеством сокращений при одном и том же направлении тока и большей крутизной падения отдельных, следующих друг за другом высот сокращений. Применяя ряд перемен направления тока, можно, таким образом, значительно удлинить общий период работы мышцы.

Scheminzky на основании своих исследований различает 2 рода утомления: 1) локальное, обусловленное изменениями участка ткани у катода раздражающего тока, и 2) общее, выступающее на фоне ряда Wendungseffekt. Для понимания Wendungseffekt было предложено несколько гипотез. Во-первых, можно было бы исходить из структурных особенностей икроножной мышцы, которая, обладая ко-сорасположенными и оканчивающимися на различных уровнях сухожильного конца мышечными волокнами, имеет на поперечнике сухожильного конца меньшее количество мышечных волокон, чем на костном конце. Вследствие различного количества волокон на обоих полюсах мышцы, надо полагать, и плотность раздражающего тока должна быть различной в зависимости от места приложения катода: она должна быть больше при нисходящем направлении тока и меньше при восходящем его направлении. Однако это объяснение могло

бы иметь значение только для одной перемены направления тока, именно при переходе от восходящего направления к нисходящему, не объясняя следующей перемены направления от нисходящего к восходящему. Кроме того, этому объяснению противоречит факт наличия обоих *Wendungseffekt* на мышцах с параллельным расположением волокон, например, *m. sartorius*, где указанные структурные особенности не имеют места.

Далее, можно было бы принять во внимание поляризацию во время прохождения постоянного тока. При первой же перемене направления тока должно было бы произойти усиление раздражающего тока вследствие суммирования его с поляризационным напряжением. Против поляризации как причины *Wendungseffekt* говорит применявшееся в опытах Gulascy (1) включение катодной лампы, которое, хотя само по себе не препятствовало поляризации, однако препятствовало действию поляризации на раздражающий ток в смысле усиления или ослабления его.

Наконец, опираясь на исследования Bernstein, Gildemeister, Ebbecke, Embden, Weiss и др., можно было бы исходить из представления о полюсных изменениях мышечных мембран во время прохождения электрического тока через ткань. По Ebbecke, у катода раздражающего тока имеет место разрыхление мембран и отсюда повышение проницаемости, под анодом, наоборот, — уплотнение мембран и уменьшение проницаемости. Scheminzky как раз и объясняет *Wendungseffekt* полюсными изменениями проницаемости во время прохождения тока. Это могло бы происходить следующим образом. Электрический ток вызывает передвижение ионов и накопление их на полупроницаемых мембранах. Накопление ионов на мембранах действует, по теории Nernst, раздражающим образом. Но одновременно мембраны на месте раздражения, т. е. у катода, разрыхляются. Поэтому следующее раздражение не может более произвести полноценного (в смысле раздражения) ионного накопления по той причине, что разрыхленные мембраны вызывают частичное оттекание ионов. Каждое последующее раздражение увеличивает степень разрыхления и, следовательно, увеличивает степень проницаемости мембран в области катода. Благодаря этому раздражающее действие тока постепенно снижается и, наконец, в момент полного отсутствия мышечных сокращений прекращается. Перемена направления тока в этот момент могла бы коренным образом изменить физико-химическое состояние мембран на обоих полюсах, приложенных к мышце. Катод раздражающего тока попал бы на место, уплотненное анодом предыдущего направления, а новый анод уплотнил бы разрыхленные у катода мембраны. Таким образом, восстановилось бы мембранное (в смысле проницаемости) равновесие. Так как при каждой перемене направления тока происходят полярные, диаметрально противоположные по отношению к предыдущему направлению тока сдвиги в проницаемости мембран, то *Wendungseffekt* в известной мере становится понятным.

Согласно гипотезе Höber, имеет место антагонистическое влияние на проницаемость одно- и двухвалентных катионов, именно калий действует подобно катоду раздражающего тока, т. е. разрыхляет мембраны, а кальций, подобно аноду, уплотняет их. Представлялось поэтому интересным присоединить к утомлению мышцы электрическим раздражением действие на нее ионов K^+ и Ca^{++} и проследить их влияние на *Wendungseffekt*. Некрасовым (2) установлено, что утомленная электрическими раздражениями мышца лягушки восстанавливается

при погружении не только в раствор CaCl_2 , но и в раствор KCl . Аналогичные результаты были получены Филистович (3). В ее опытах восстановление сокращений утомленной мышцы также имело место при действии как одновалентных, так и двухвалентных катионов. Все эти данные не вполне согласуются с теорией антагонистического влияния одно- и двухвалентных катионов на проницаемость мембран.

Методика

Работа проведена в октябре и декабре 1934 г. на изолированном препарате *m. gastrocnemii Ranae temporariae*. Некураризированный препарат *m. gastrocnemii* с отрезанным у места вхождения в мышцу седалищным нервом помещался во влажной камере. Сохраненная бедренная кость закреплялась в зажиме, а сухожильный конец мышцы соединялся через отверстие в дне камеры при помощи нити с миографом. Сокращения мышцы регистрировались на закопченной поверхности ленты вращающегося барабана. Скорость вращения барабана была около 0,8—0,9 мм в 1 минуту. Источником раздражающего тока служил аккумулятор в 2 V, в цепь которого были введены контактный метроном, однострунный реохорд, ключ Du Bois Raymond и коммутатор для перемены направления тока. Рукоятка коммутатора соединялась через изолирующий плотный материал с рукояткой однополюсного телефонного переключателя, который входил в цепь электромагнитной отметчика. Замыкание цепи отметчика давало понижение уровня горизонтальной черты и соответствовало нисходящему направлению раздражающего тока, размыкание выражалось подъемом горизонтальной линии и соответствовало восходящему направлению раздражающего тока. В качестве электродов употреблялись серебряные игольчатые отрезки проволоки длиной в 2,5 см и диаметром 0,5 мм. Верхний электрод вкалывался приблизительно на границе верхней и средней третей мышцы, нижний — тотчас над ахилловым сухожилием. Оба электрода прокалывали поперечник мышцы насквозь. Частота прерывания тока, благодаря метроному, была всегда постоянной и составляла 30 в 1 минуту.

Применялись изотонические растворы KCl и CaCl_2 . Смазывание производилось при помощи кисточек на том или ином (в зависимости от серии опытов) полюсе мышцы перед началом опыта, т. е. до начала раздражения электрическим током. Каждому подопытному препарату соответствовал контрольный опыт на второй мышце от одной и той же лягушки, причем контрольный препарат смазывался на соответствующем полюсе мышцы физиологическом раствором NaCl . Во всех опытах соблюдалось соотношение между величиной порога и величиной раздражения, равное в среднем 1 : 3,5. Средняя длительность опыта соответствовала 30 минутам (крайние цифры: 10 минут в опыте 6 из 2-й серии и 54 минуты в контрольном опыте 12 из 1-й серии). Количество применявшихся перемен направления тока¹ в среднем составляло 8—10 в контрольных опытах и 15—20 в опытах со смазыванием KCl или CaCl_2 . Соблюдалось также соотношение между высотой первого сокращения в начале раздражения и высотой последнего сокращения перед первой переменной направления раздражающего тока. Это отношение в среднем выражается как 7 : 1, т. е. первая переменная направления тока производилась в момент, когда высота сокращений мышцы снижалась приблизительно до $\frac{1}{7}$ высоты сокращения свежей мышцы. Сила раздражающего тока была такова, что в начале утомления в большинстве случаев имели место как замыкательные, так и размыкательные сокращения, причем по мере утомления мышцы одни из них (чаще размыкательные) быстрее снижались, чем другие, и нередко достигали нуля.

Опыты и результаты их

Всего было поставлено 109² опытов, составленных из серий, как это видно из табл. 1.

Из табл. 1 видно, что в 1-й серии опытов изотоническим раствором хлористого калия смазан участок мышцы, находящийся у катода

¹ Способность препарата давать Wendungseffekt в большинстве контрольных опытов не исчерпывалась до конца.

² Этому количеству опытов соответствовало такое же число контрольных опытов. Таким образом, весь экспериментальный материал составляли 109 лягушек (218 мышечных препаратов).

Таблица 1

№ серий опытов	Направление ра раздражающего тока	Название мышечного участка, подвергнутого смазыванию	Раствор, служивший для смазывания мышцы	Количество опытов
1	↓	Сухожильный конец мышцы	KCl	12
2	↓	То же	KCl	21
3	↑	Костный конец	KCl	
		Сухожильный конец	KCl	13
4	↓	То же	CaCl ₂	13
5	↑	» »	CaCl ₂	13
6	↑	Костный конец	CaCl ₂	
		Сухожильный конец	CaCl ₂	13
7	↓	Костный конец	CaCl ₂	
		Сухожильный конец	KCl	12
8	↓	Костный конец	KCl	
		Сухожильный конец	CaCl ₂	12

нисходящего раздражающего тока (анод — на верхнем конце мышцы, катод — на сухожильном конце), как это указано стрелкой.

Во 2-й серии применялось восходящее направление раздражающего тока, благодаря чему смазанный хлористым калием участок мышцы располагался у анода.

В 3-й серии при восходящем направлении тока смазывались хлористым калием оба полюса мышцы.

4-я серия соответствует 1-й как по направлению раздражающего тока, так и по расположению смазанного участка, с той только разницей, что в 4-й серии для смазывания употреблялся изотонический раствор хлористого кальция. В этом же смысле 5-я серия опытов соответствует 2-й, 6-я — 3-й.

В 7-й серии смазывался хлористым кальцием верхний полюс мышцы, а хлористым калием — сухожильный при нисходящем направлении раздражающего тока.

В 8-й серии изменялось только расположение смазываемых участков (хлористый калий на верхнем конце мышцы, хлористый кальций — на сухожильном). Направление же раздражающего тока в 8-й серии, как и в 7-й, было нисходящим.

На табл. 2 приведено среднее время, потребное для снижения высоты сокращения до $\frac{1}{4}$ от первоначальной высоты сокращений свежей мышцы. Из таблицы ясно видно, что применение KCl в трех возможных вариациях ведет к укорочению периода утомления, а применение CaCl₂ — к тенденции увеличения времени работоспособности мышцы. Некоторым исключением является только 4-я серия, где вместо удлинения имеет место незначительное укорочение (0,3). 7-я серия опытов в отношении длительности утомления, очевидно, выражает отношения, характерные для действия KCl, а 8-я серия — для CaCl₂.

То, что данные, приведенные в табл. 2, не обусловлены исключительно индивидуальными колебаниями времени в отдельных опытах, а имеют тенденцию к определенной закономерности, видно из следующей табл. 3, которая показывает динамику периодов утомления в сравниваемых подопытных и контрольных препаратах, принятых по количеству опытов в каждой серии за 100%.

Таблица 2

Продолжительность периода утомления мышцы (время от начала раздражения до первой перемены направления тока)

№ серий опытов	В подопытных препаратах		В контрольных препаратах		Укорочение среднего времени в подопытных препаратах сравнительно с контрольными в минутах	Удлинение среднего времени в подопытных препаратах сравнительно с контрольными в минутах	Раствор, применявшийся для смазывания	
	среднее время в минутах	крайние цифры в минутах	среднее время в минутах	крайние цифры в минутах			в участке анода раздражающего тока	в участке катода раздражающего тока
1	16,5	8—29	22	9—51	5,5	—	—	KCl
2	13,1	6—25	17	8—27	3,9	—	KCl	—
3	11,5	4—17	17,5	9—30	6,0	—	KCl	KCl
4	16,4	11—26	16,7	8—35	0,3	—	—	CaCl ₂
5	22	3—35	21	11—35	—	1,0	CaCl ₂	—
6	24	8—41	22	14—36	—	2,0	CaCl ₂	CaCl ₂
7	19,1	5—35	20,5	7—33	1,4	—	CaCl ₂	KCl
8	25,1	11—40	20,5	12—32	—	4,6	KCl	CaCl ₂

Таблица 3

Изменение периодов утомления (время от начала раздражения до первой перемены направления тока) подопытных препаратов по сравнению с контрольными (в процентах от числа опытов)

№ серий опытов	Укорочение времени	Удлинение времени	Без изменений во времени
1	67	33	0
2	75	16,7	8,3
3	75	0	25
4	30	50	20
5	31	47	22
6	46	46	8
7	42	50	8
8	8,4	66,5	25,1

Приведенные в табл. 2 данные, говорящие об антагонистическом влиянии калия и кальция на длительность мышечного утомления, совпадают с указаниями Gert Taubmann и Kogoro Hikiji, о которых упоминает в своей работе П. А. Некрасов (2), равно как и с данными самого Некрасова.

Переходя к иллюстрации наших данных миограммами, следует отметить, что мы из каждой серии взяли по одной миограмме, полученной от подопытного препарата, и для сравнения по одной от соответствующего подопытному контрольного препарата.

Рис. 2 (из 1-й серии) представляет результат утомления мышцы при ритмическом раздражении постоянным током при наличии KCl на участке катода раздражающего тока. Первая (восходящая) пере-

мена направления тока дает первое сокращение, равное по высоте таковому и при том же направлении на контрольном препарате (рис. 1). Следующие сокращения более круто снижаются, останавливаясь на высоте, равной приблизительно $\frac{1}{3}$ первого сокращения. Вторая (нисходящая) перемена направления тока вызывает незна-



Рис. 1

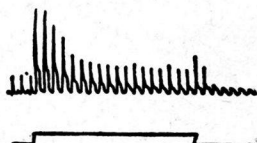


Рис. 2

Рис. 1. Контрольный опыт (смазывание физиологическим раствором NaCl). Порог—8 см реохорда, сила раздражения—20 см реохорда¹. Первая перемена направления тока через 11 минут после начала раздражения. Подъем нижней горизонтальной линии означает перемену направления раздражающего тока на восходящем, опускание линии—перемену на нисходящем направлении². Читать слева направо

Рис. 2. Опыт со смазыванием KCl в области сухожильного конца мышцы на катоде раздражающего тока при нисходящем направлении его. Порог 7 см реохорда, сила раздражения—20 см реохорда. Первая перемена направления тока через 18 минут после начала раздражения

чительное повышение первого сокращения, оставляет без повышения второе сокращение и значительно снижает высоту последующих сокращений.

Таким образом, 1-я серия опытов показывает, что в ней почти аннулируется нисходящий *Wendungseffekt*, направленный катодом на месте приложения KCl . Однако здесь небезынтересно отметить, что и восходящий *Wendungseffekt*, в котором KCl приходится на анод, также теряет в своем действии сравнительно с контрольным препа-

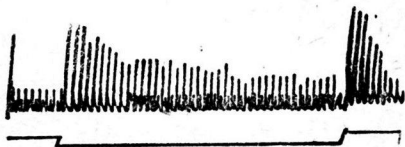


Рис. 3

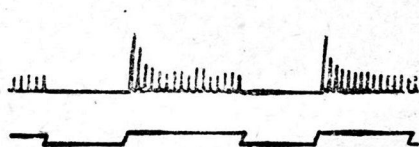


Рис. 4

Рис. 3. Контрольный опыт. Порог—16 см, сила раздражения—45 см. Первая перемена направления тока через 16 минут после начала раздражения

Рис. 4. Опыт со смазыванием KCl в области сухожильного конца мышцы на аноде раздражающего тока при восходящем направлении его. Порог—10 см, сила раздражения—20 см. Первая перемена направления тока через 12 минут

ратом, хотя эта потеря в величине эффекта менее выражена, чем для нисходящего направления тока. Отсюда возникает мысль, что для величины *Wendungseffekt*, а следовательно, и для утомления имеет значение не только состояние участка ткани у катода раздражающего тока, но и состояние участка, лежащего у анода.

2-я серия опытов методически отличается от 1-й только тем, что в ней утомление производилось при восходящем направлении тока. Смазываемый участок тот же, что и в 1-й серии. KCl приложен, следовательно, к области анода раздражающего тока.

¹ Мы выражаем силу раздражения в сантиметрах включенного в цепь струнного реохорда. Чем больше сантиметров, тем больше сила раздражения.

² Это обозначение направлений тока сохранено на всех рисунках.

Из рис. 3 (2-я серия) видно, что первые три сокращения в контрольном опыте при обеих переменах направления тока превышают высоту первого сокращения свежей мышцы, причем первое сокращение свежей мышцы для сравнения помещено на левом обрезе рис. 3. Так как подобное явление мной наблюдалось не раз, то можно полагать, что в начале перемены направления тока имеет место не только восстановление сокращений до величины сокращений свежей мышцы, но в некоторых случаях и гипертрофия этих сокращений.



Рис. 5

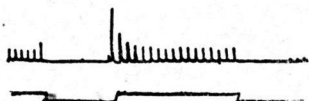


Рис. 6

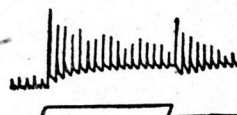


Рис. 7

Рис. 5. Контрольный опыт. Порог—9 см, сила раздражения—35 см. Первая перемена направления тока через 20 минут

Рис. 6. Опыт с биполярным смазыванием KCl при восходящем направлении раздражающего тока. Порог—11 см, сила раздражения—25 см. Первая перемена направления тока через 14 минут

Рис. 7. Контрольный опыт. Порог—15 см, сила раздражения—35 см. Первая перемена направления тока через 15 минут

На рис. 4 под влиянием KCl совершенно выпадает нисходящий Wendungseffekt, в то время как эффект является только сниженным сравнительно с контрольным опытом. Анализ результатов первых двух серий опытов не обнаруживает принципиальной разницы между ними, а наоборот, подчеркивает сходство в них, проявляющееся независимо от направления раздражающего тока во время утомления.

В результате биполярного смазывания KCl на рис. 6 (3-я серия) можно отметить в сущности ту же картину, что и на рис. 4, с той

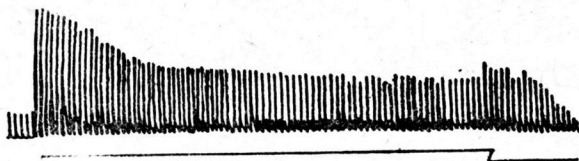


Рис. 8. Опыт со смазыванием CaCl_2 области сухожильного конца мышцы у катода раздражающего тока при нисходящем направлении его. Порог—10 см, сила раздражения—35 см. Первая перемена направления тока через 18 минут

только разницей, что на рис. 6 восходящий Wendungseffekt представляется еще более сниженным, чем на рис. 4.

Как видно из рис. 8 (4-я серия), оба Wendungseffekt гипертрофированы сравнительно с контрольными как по высоте сокращений, так и по числу их. В особенности это относится к восходящему Wendungseffekt, который на данном рисунке не исчерпал полностью всех возможностей производить сокращения средней высоты. Попутно хотелось бы указать на то, что явное превосходство восходящего Wendungseffekt над нисходящим при воздействии кальция в условиях данной серии опытов трудно согласовать с влиянием кальция на мембраны. В самом деле, если для раздражающего катода имеет актуальное значение степень уплотнения полупроницаемых мембран, то

а priori следовало бы ожидать более выразительного эффекта именно для нисходящей перемены направления тока, при которой раздражающий катод приходится на участок, уплотняемый кальцием. С другой стороны, при восходящей перемене направления тока, когда кальций

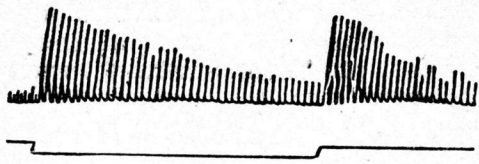


Рис. 9

Рис. 9. Контрольный опыт. Порог—16 см, сила раздражения—50 см. Первая перемена направления тока через 17 минут

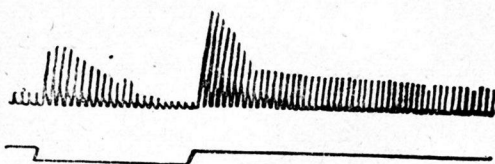


Рис. 10

Рис. 10. Опыт со смазыванием CaCl_2 области сухожильного конца мышцы у анода раздражающего тока при восходящем направлении его. Порог—15 см, сила раздражения—40 см. Первая перемена направления тока через 26 минут

приходится на участок ткани, лежащей у анода раздражающего тока, казалось бы естественным не ожидать какого-либо влияния кальция. Однако рис. 8 вопреки действию на мембраны показывает превосходство восходящего *Wendungseffekt* над нисходящим.

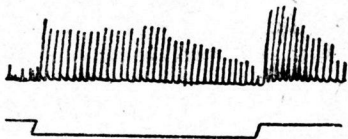


Рис. 11. Контрольный опыт. Порог — 16 см, сила раздражения—50 см. Первая перемена направления тока через 30 минут

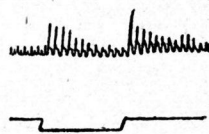


Рис. 12. Опыт с биполярным смазыванием CaCl_2 при восходящем направлении раздражающего тока. Порог—15 см, сила раздражения—50 см. Первая перемена направления тока через 25 минут

Нисходящий *Wendungseffekt* на рис. 10 (5-я серия) под влиянием CaCl_2 снижен по высоте и укорочен по длительности сравнительно с контрольным опытом. Кроме того, первое сокращение мышцы ниже, чем три последующих. Что касается восходящего *Wendungs-*

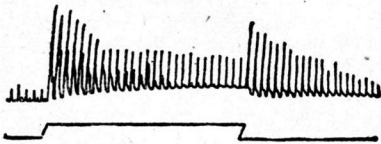


Рис. 13. Контрольный опыт. Порог—8 см, сила раздражения—35 см. Первая перемена направления тока через 29 минут

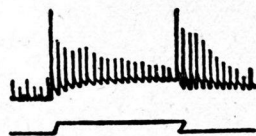


Рис. 15. Контрольный опыт. Порог—18 см, сила раздражения—45 см. Первая перемена направления тока через 14 минут

effekt, то первое сокращение превышает высоту первого сокращения в контрольном опыте приблизительно на 1 мм, причем далее отмечается более крутое, чем в контрольном опыте, снижение высоты сокращений, которые по достижении средней величины обнаруживают способность сохранять ее.

На рис. 12 (6-я серия) видны уменьшение и укорочение обоих *Wendungseffekt* сравнительно с контрольным опытом.

Первое сокращение при обеих переменах направления тока на рис. 14 (7-я серия) увеличено по сравнению с контрольным опытом, остальные сокращения при перемене направления тока удлинены за счет более медленного сравнительно с контрольным опытом снижения высот сокращений. Заслуживает особого внимания в данной серии опытов восходящий Wendungseffekt сокращения, при котором в те-



Рис. 14. Опыт со смазыванием CaCl_2 на аноде, KCl — на катоде при нисходящем направлении раздражающего тока. Порог — 13 см, сила раздражения — 35 см. Первая перемена направления тока через 18 минут

чение 5 минут не обнаружили, как показывает рис. 14, никакой тенденции к снижению.

Начальная часть обоих Wendungseffekt на рис. 16 (8-я серия) обнаруживает форму «Трепье», причем восходящий Wendungseffekt увеличен и особенно удлинен сравнительно с контрольным опытом, нисходящий же только удлинен и менее круто снижается.

Полученные в 7-й и 8-й сериях опытов данные дают сходный результат, в котором главные изменения касаются восходящего Wen-

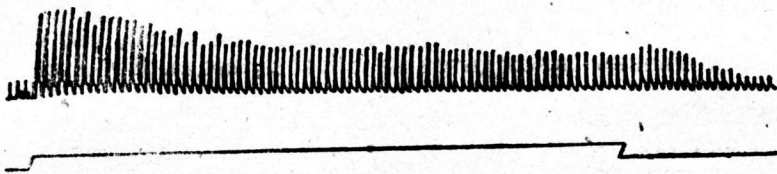


Рис. 16. Опыт со смазыванием KCl у анода, CaCl_2 у катода при нисходящем направлении раздражающего тока. Порог — 14 см, сила раздражения — 45 см. Первая перемена направления тока через 19 минут

dungseffekta. То общее, что достигнуто в 7-й и 8-й сериях при диаметрально противоположных методических условиях, не позволяет объяснить результат с точки зрения влияния ионов KCl и CaCl_2 на мембраны.

Следует указать еще на то, что при локальном воздействии теми или иными ионами оба полюса мышцы в силу различного диаметра поперечников их находятся не в одинаковых условиях. На верхнем полюсе, где поперечник мышцы больше, это влияние должно быть несколько затруднено сравнительно с меньшим диаметром сухожильного конца.

Заключение и выводы

Проведенные опыты по исследованию влияния ионов калия и кальция на проявление Wendungseffekt, изученного Scheminzky и его сотрудниками, приводят к следующим результатам:

1. Ионы калия и кальция производят антагонистическое влияние на длительность общего периода утомления мышцы лягушки не только при воздействии на нее *in toto* (как это известно из работ Kogoro Hikiiji, Gert, Taubmann, П. А. Некрасова, В. И. Филистович), но и при локальном воздействии независимо от того, какой из полюсов мышцы подвергался этому воздействию.

2. Для величины *Wendungseffekt*, по данным 1-й и 4-й серий опытов, имеет значение не только состояние участка ткани у катода раздражающего тока, но также и состояние участка, лежащего у анода.

3. Минимальный *Wendungseffekt* достигается при биполярном воздействии ионами одной и той же валентности, как это иллюстрируют 3-я и 6-я серии опытов.

4. Максимальный *Wendungseffekt* получается при любом биполярном расположении антагонистических ионов калия и кальция (7-я и 8-я серии опытов).

Полученные результаты обнаруживают, что сводить причину *Wendungseffekt* к выдвинутым в литературе вопросам момента, в частности, к изменению проницаемости мембраны, не представляется возможным. Согласно воззрению Ebbecke, у катода раздражающего тока имеют место разрыхление мембран и повышение проницаемости, у анода — уплотнение мембран и уменьшение проницаемости. Перемена направления тока оказывает противоположное влияние на проницаемость мембран. Катод раздражающего тока, попадая на место, уплотненное анодом тока предыдущего направления, разрыхляет в этом месте мембраны, а новый анод, наоборот, уплотняет их. Однако объяснение феномена Scheminzky исключительно изменениями проницаемости мембран у катода раздражающего тока не имеет подтверждения в настоящем исследовании. Результаты 1-й и 4-й серий опытов говорят о влиянии на величину *Wendungseffekt* не только прикатодной области мышцы, но и о влиянии на него участка ткани, лежащего у анода. Восходящий *Wendungseffekt* в 1-й серии является явно сниженным сравнительно с контрольным, несмотря на то, что смазанный KCl участок мышцы приходится на область анода. В 4-й серии опытов, напротив, восходящий *Wendungseffekt* гипертрофирован сравнительно с контрольным, хотя кальций в данном случае приложен к мышечному участку, лежащему у анода раздражающего тока.

Кроме того, данные 7-й и 8-й серий опытов также не согласуются с объяснением феномена Scheminzky в зависимости от изменений проницаемости ткани на местах приложения полюсов постоянного тока. Если в 7-й серии кальцием смазана анодная область мышцы, калием — катодная, то в 8-й серии, наоборот, при том же (нисходящем) направлении раздражающего тока, влиянию кальция подвергается катодная, а калия анодная области мышцы. При таких противоположных условиях биполярного действия антагонистических ионов следовало бы ожидать при учете фактора проницаемости противоположных результатов опытов.

Однако данные 7-й и 8-й серий не только не выявляют принципиальной разницы в отношении влияния противоположного расположения калия и кальция на величину *Wendungseffekt*, но, наоборот, иллюстрируют сходство в обеих сериях. Это сходство, конечно, не может быть понято при толковании феномена Scheminzky с точки зрения проницаемости.

В заключение приношу мою глубокую благодарность проф. Л. Л. Васильеву за инициативу и содействие в данной работе и доц. Ю. М. Уфлянд за всестороннее руководство при выполнении настоящей работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gulaszy, Pfl. Arch., 223, 1929.—2. Некрасов, П. А. Арх. биол. наук т. XXXIII, в. 5—6, 1933.—3. Филистович, В. И. Сб. Трудов сектора физиологии нервной системы Ленинградского института мозга, 1935.

THE EFFECT OF POTASSIUM AND CALCIUM IONS ON THE
«WENDUNGSEFFEKT»by *G. N. Litvinenko*

From the Sector of Nerve Physiology (Head—Prof.
L. L. Vassiliev) of the Bekhterev Institute of the
Brain)

Summary

Experiments on Scheminzky's phenomenon («Wendungseffekt») have shown:

1. K^+ and Ca^{++} ions influence antagonistically the duration of fatigue in frog's muscle, both—when applied to it in toto and when applied locally at either end of the muscle.

2. The magnitude of the Wendungseffekt depends on the state of the tissue adjoining both (the cathode and the anode) of the stimulating current.

3. A minimal Wendungseffekt is obtained by bipolar action of ions of equal valency.

4. A maximal Wendungseffekt is obtained with any bipolar distribution of the antagonistic K^+ and Ca^{++} ions.

These results show that the cause of the Wendungseffekt cannot be confined to the mechanisms hitherto considered, in particular to changes in membrane permeability; for the Wendungseffekt is affected not only by the near-cathodic tissue, but also by the near-anodic tissue.

О ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЯХ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ В ОНТОГЕНЕЗЕ

СООБЩЕНИЕ II. ИССЛЕДОВАНИЯ НА КРОЛИКАХ

И. М. Вул

Из сектора физиологии нервной системы (зав. — проф. Л. Л. Васильев) Ленинградского института по изучению мозга

Поступила 17.IX.1936

Изучение функциональных особенностей нервно-мышечной системы у новорожденных крыс вскрыло ряд свойств, резко отличных от тех же свойств у взрослых. Представляло интерес проверить эти данные на другом виде млекопитающих. Мы считали также необходимым проследить эти функциональные свойства и у эмбрионов. Но выполнение этого на эмбрионах крыс представляло большие затруднения ввиду малого их размера. Поэтому мы остановились на кроликах и решили изучить детальнее вопрос о сдвигах хронаксии под влиянием включения зрительного рецептора. В данной работе мы подвергаем также изучению вопрос об особенностях хронаксии у отдельных индивидов.

Методика

Вопросы методического порядка играют в хронаксиметрии огромную роль. Достаточно вспомнить, что вся большая дискуссия Lapicque — Rushton (1,2) об изогетерохронизме сводится первым к вопросам методического характера, вернее, к вопросу об электродах. Хронаксия нерва исследовалась при псевдоуниполярном раздражении. Что касается мышечной хронаксии, то в нашей работе на крысах серебряный электрод диаметром 0,5 мм вкалывался в мышцу. По Lapicque (3), именно такой электрод дает истинную хронаксию. Однако при исследовании взрослых таким же способом мы рядом с обычными хронаксиями иногда получали более высокие величины. С целью контроля и во избежание могущих быть возражений мы теперь применили новый электрод. Серебряная хлорированная проволока обматывалась ватой, и диаметр электрода составлял 2—4 мм в зависимости от величины исследуемого объекта. Уже по окончании нашей работы мы имели возможность познакомиться с диссертацией Неуськиной [Néoussikine (4)], вышедшей из лаборатории Laugier в 1936 г. Работа посвящена преимущественно вопросам методическим, и автор приходит к выводу, что электроды диаметром от 2 до 2,5 мм дают стабильную хронаксию.

Особо нам следует остановиться на методике исследования зародышей. Первый вопрос, который встает, это о методике Кесарева сечения. Наркотизацию самки следует считать противопоказанной: под влиянием наркоза должны измениться функциональные свойства нервной системы как матери, так и зародыша.

Вначале мы прибегли к методике, рекомендуемой рядом американских авторов [Windle (5), Swenson (6), Carmichael (7)] с другими целями.

Самка наркотизировалась, и спинной мозг перерезался на уровне VII шейного — I грудного позвонка. После этого животное помещалось в термостат на 2—3 часа до исчезновения всяких следов наркоза. По истечении этого времени делался разрез брюшной стенки, вскрывалась матка и из нее удалялись эмбрионы. Нам, однако, казалось, что такое вмешательство может сделать наши результаты не безупречными. Мы поэтому попытались произвести Кесарево сечение без

предварительного обездвижения. Оказалось, что кролики переносят его вполне спокойно. После вскрытия брюшной полости вскрывалось поочередно каждое ампулообразное расширение рога матки и из него вываливался плод в подставленную парафиновую чашку, наполненную теплым физиологическим раствором. Здесь вскрывались все оболочки; пуповина не перерезалась. Определение хронаксии велось следующим образом. Индифферентный электрод помещался в рот, а дифферентный прикладывался к соответствующей мышце. Исследуемая конечность вытягивалась из раствора только в моменты исследований, во избежание охлаждения. Point moteur у самых ранних эмбрионов совсем не отыскивался, а в дальнейшем отыскивался весьма грубо при учете необходимости быстрых манипуляций.

Следует напомнить указания Min-kowski (8), который считает, что на эмбрионах нельзя обнаружить точку, соответствующую point moteur у взрослого.

Особенности хронаксии и реобазы у эмбрионов

Было оперировано 20 кроликов на разных стадиях беременности, от первого дня появления сократительного эффекта до последнего дня беременности. Всего было исследовано 44 зародыша. Исследовались *mm. tibialis anticus, gastrocnemius* и *p. ischiadicus*.

Заслуживает внимания прежде всего самосокращение, — часто, особенно у ранних эмбрионов, оно носит вялый характер. При вызывании сокращения постоянным током можно часто заметить, что оно длится во все время прохождения тока. Часто приходилось замечать, что при повторных определениях хронаксии последняя, а также и реобаза значительно вырастали. Это напоминает явление, описанное нами ранее у крыс как феномен роста хронаксии и реобазы в процессе исследования.

Однако устанавливать здесь значительные интервалы между посылкой пробных раздражений

Таблица 1

Размах колебаний реобазы и хронаксии у эмбрионов кроликов

Возраст	Передняя конечность				Задняя конечность			
	Сгибание		<i>m. tibialis anticus</i>		<i>m. gastrocnemius</i>		<i>p. ischiadicus</i>	
	реобаза в V	хронаксия в σ	реобаза в V	хронаксия в σ	реобаза в V	хронаксия в σ	реобаза в V	хронаксия в σ
16 дней берем.	12,0—20,0	11,1—19,3	15,0—30,0	9,3—25,3	—	—	—	—
17 дней берем.	5,0—12,0	9,0—24,0	7,0—25,0	8,0—28,0	—	—	—	—
18 дней берем.	—	—	3,0—5,5	3,4—9,2	3,0—5,0	4,6—9,6	0,08—0,20	1,08—1,20
24 дня берем.	—	—	5,0—6,5	3,6—5,2	3,4—7,0	2,4—5,2	0,10—0,20	0,8—0,6
29 дней берем.	—	—	—	—	—	—	—	—

На гальванический ток никакого эффекта

Сокращение задней конечности вызывается редко

с целью приведения исследуемой ткани к исходному функциональному состоянию весьма затруднительно: жизнь зародыша, особенно раннего, измеряется минутами.

С этой точки зрения здесь говорить о каких-либо твердых величинах хронаксии, особенно по отдельным дням, не приходится. Поэтому мы представим лишь размах колебаний величин на разных этапах внутриутробного существования кролика.

Абсолютная величина хронаксии мышц оказывается больше хронаксии взрослого во много десятков раз. Вместе с тем на этом материале можно заметить сдвиги хронаксии от больших к относительно меньшим величинам по мере развития эмбриона. Хронаксия нерва является очень высокой. Что касается реобазы мышц, то в момент появления сократительного эффекта ее величины превосходят соответствующую величину у взрослого кролика. Но уже к 24—29 дням абсолютные величины реобазы такие же, как у взрослых, либо даже ниже их.

Следует принять во внимание, что кожные покровы у эмбриона и взрослого морфологически разные. А между тем кожный покров сказывается на величине реобазы, так как исследуемая через кожу и на самой мышце реобаза оказывается совершенно различной; при этом хронаксия претерпевает весьма незначительные изменения. Нами были проведены подобные сравнительные исследования. Для примера приведем результаты, полученные на кролике 9 суток после рождения.

Реобаза, измеренная на коже, равнялась 8,5V, на апоневрозе — 2,3V, на самой мышце 1,2V.

Таким образом, морфологически различный субстрат кожи у эмбриона и взрослого животного может влиять на величину их реобаз и затруднять сравнение их между собой.

Особенности хронаксии и реобазы у новорожденных кроликов

Исследовались те же мышцы и нерв, что и у эмбрионов. Всего было исследовано 18 пометов, по 4 новорожденных в среднем.

Исследования велись по отдельным дням, от первых часов, после рождения до 80 дней. К концу 2-го месяца мышечные хронаксии ничем уже не отличались от хронаксий взрослого. Но на протяжении 2-го месяца сдвиги хронаксии совершались уже в весьма узких пределах. Поэтому мы в целях демонстративности сгруппировали данные на 2-м месяце по компактным временным отрезкам в среднем по 10 дней в каждом.

Данные всех исследований представлены на следующей кривой.

Прежде всего и тут следует отметить большую абсолютную величину хронаксий мышц, которая приблизительно в 10 раз превышает ту же величину у взрослого объекта. По мере роста животного хронаксия обнаруживает закономерное снижение. И здесь, как и у крыс, последующий день дает иногда большую хронаксию, чем предыдущий. Однако основная тенденция и здесь не вызывает никаких сомнений. Эволюция идет от больших к малым хронаксиям. При этом хотя уже и к 27—30-му дню встречаются величины, характерные для взрослого кролика, однако преобладающими они становятся в половине 2-го месяца.

Отдельно следует коснуться хронаксии нерва. Ее развитие идет чрезвычайно быстро: к 9—10-му дню она уже ничем не отличается от хронаксии взрослого.

Что касается хронаксий мышц-антагонистов, то на протяжении первых 10 дней отношение между ними весьма изменчиво с преобладанием величин *m. gastrocnemii* над величинами *m. tib. antici*. С 12—13-го дня между ними устанавливается достаточно постоянная

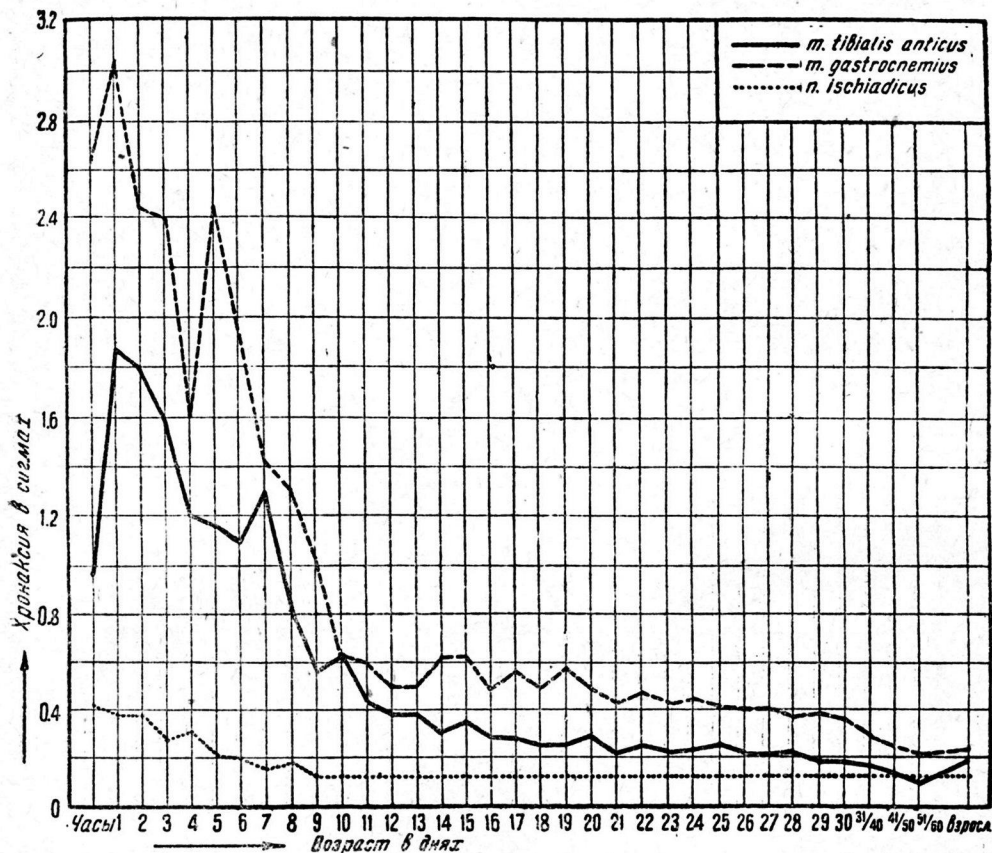


Рис. 1. Средние величины хронаксии нервно-мышечного комплекса в онтогенезе кроликов

дифференциация: хронаксия *m. gastrocnemii* больше, чем хронаксия *m. tib. antici*. Однако в отдельных случаях встречается как равенство хронаксий, так и обратное их отношение.

Некоторые авторы, как Marinesco, Sager и Kreindler (9) утверждают, что отношение хронаксий-антагонистов неизменно и всегда равно 1:2. Однако на XV Международном конгрессе Lapicque (10) заявил, что у собаки нет того постоянного отношения между хронаксиями-антагонистов, которое находят у человека.

Обратимся теперь к эволюции реобазы. Эти данные представлены на следующей кривой (рис. 2).

На этой кривой заметить какие-либо закономерные сдвиги на протяжении небольших отрезков времени, ото дня ко дню, не представляется возможным. Но если охватить большие временные про-

межутки, то удастся видеть, что максимальной своей величины реобаза достигает в первые 8 дней после рождения. После этого она идет в общем на более низкие величины.

На обеих кривых — хронаксии и реобазы — можно заметить, что в возрасте 8—12 дней они образуют значительные переломы, — резко

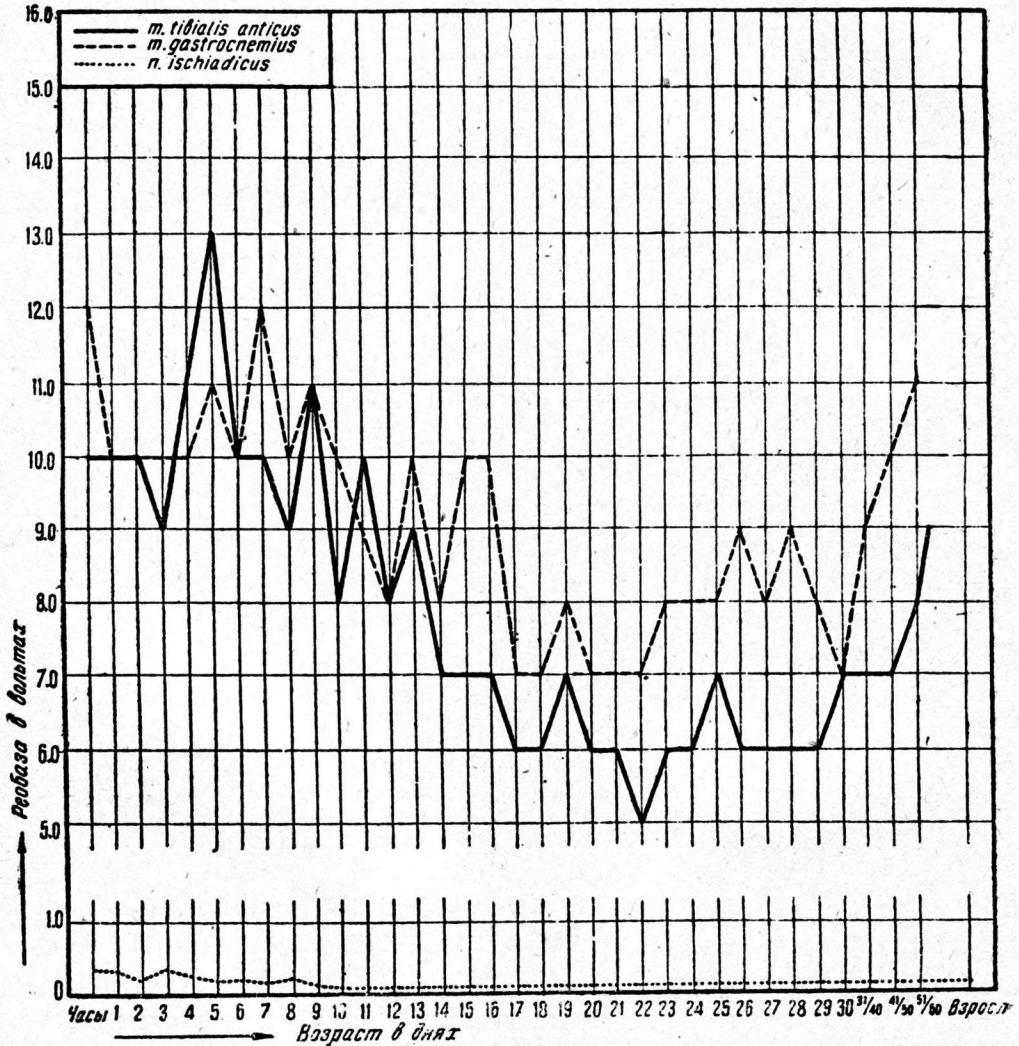


Рис. 2. Средние величины реобазы нервно-мышечного комплекса в онтогенезе кроликов

выраженные на кривой хронаксии, менее выраженные на кривой реобазы. Чему можно было бы приписать эти переломы? В жизни животного происходит в это время одно большое событие — открытие глаз, включение зрительного рецептора. Едва ли можно полагать, что этот скачок, особенно заметный в развитии хронаксии, связан с какими-то другими событиями в организме, либо является простой случайностью

Скорее всего надо допустить, что этот скачок вызван именно открытием глаз. За это говорят отдельные протоколы, из которых можно видеть, что с открытием глаз уменьшение хронаксии достигает в некоторых случаях 50% исходной величины.

Для примера приведем данные о двух кроликах (табл. 2).

Таблица 2

Влияние включения зрительного рецептора на хронаксию и реобазу

№ кролика	Возраст	m. tibialis anticus		m. gastrocnemius	
		реобазы в V	хронаксия в σ	реобазы в V	хронаксия в σ
Помет X № 1	7 дней	14,0	0,8	11,0	1,64
	9 дней (открытие глаз)	9,5	0,40	12,5	0,8
Помет XI № 1	8 дней	14,0	0,84	12,0	1,20
	9 дней (открытие глаза)	14,0	0,38	10,5	0,76

Из этой таблицы видно, что с открытием глаз величина хронаксии уменьшается в среднем в 2 раза. Что касается реобазы, то, наряду с уменьшением, можно видеть и ее увеличение.

Следует сказать, что такой сдвиг хронаксии обнаруживается не во всех случаях. Иногда его нельзя заметить, иногда можно видеть значительное снижение хронаксии и за 1—2 дня до открытия глаз. Во всяком случае наш материал дает нам право сказать, что включение зрительного рецептора не остается без влияния на функциональные особенности мышечной периферии. Это обстоятельство достойно детального изучения, и мы надеемся к нему вернуться еще в дальнейшем.

Об особенностях эволюции хронаксии и реобазы у отдельных кроликов

Разбирая данные наших кривых (рис. 1 и 2), мы должны помнить, что имеем дело со средними величинами, которые маскируют индивидуальные особенности объектов. Между тем представляет интерес знать, с какими конкретными величинами мы имеем дело на каждой стадии развития кролика.

Следующая таблица 3-я дает об этом представление. Здесь дан размах колебаний реобазы и хронаксии за весь интересующий нас период.

Размах колебаний, как мы видим, очень велик. Значит ли это, что такие большие колебания имеют место у отдельных индивидов? Отнюдь нет. Здесь представлены все величины, какие встречались на данном этапе развития у всех исследованных кроликов. Не лишен, однако, интереса вопрос о том, в каких пределах происходят колебания величин исследуемых нами параметров у отдельных индивидов.

Нами прослежен ряд кроликов на протяжении больших временных отрезков, при этом оказалось, что у отдельного индивида эти колебания совершаются в довольно узких пределах.

Таблица 3

Размах колебаний реобазы и хронаксии нервно-мышечного комплекса в онтогенезе кроликов

Возраст в днях	m. tibialis anticus		m. gastrocnemius		n. ischiadicus	
	реобазы	хронаксия	реобазы	хронаксия	реобазы	хронаксия
До 1	7,0—13,5	0,6—1,52	8,5—16,0	1,52—4,68	0,24—0,44	0,24—0,68
1	8,5—14,0	0,6—4,26	8,5—12,0	1,64—4,28	0,24—0,38	0,24—0,48
2	9,0—12,0	1,88—2,4	9,5—11,0	1,40—4,36	0,18—0,24	0,22—0,56
3	6,5—17,0	1,32—1,76	8,5—11,0	1,40—3,88	0,30—0,40	0,18—0,34
4	8,0—16,5	1,04—1,52	8,0—12,0	1,4—2,0	0,16—0,28	0,20—0,38
5	5,0—17,5	1,08—1,24	8,0—14,0	1,6—2,8	0,18—0,24	0,16—0,36
6	8,0—15,0	0,72—1,48	7,5—12,0	1,84—2,10	0,16—0,28	0,12—0,30
7	7,5—15,0	0,76—1,88	7,0—14,0	0,84—1,76	0,12—0,24	0,12—0,20
8	8,0—14,0	0,56—1,08	7,5—12,0	0,76—2,0	0,18—0,30	0,12—0,20
9	6,5—15,0	0,38—0,82	10,0—12,0	0,68—1,52	0,10—0,18	0,08—0,16
10	7,0—9,5	0,36—0,80	8,0—12,0	0,48—0,88	0,08—0,16	0,08—0,16
11	9,5—13,0	0,34—0,56	7,5—11,5	0,56—0,72		
12	5,5—9,0	0,30—0,44	7,5—9,0	0,32—0,92		
13	6,0—11,5	0,24—0,48	9,0—10,0	0,40—0,68		
14	5,0—9,0	0,26—0,36	6,0—10,5	0,48—0,78		
15	6,0—8,0	0,32—0,38	7,0—12,0	0,48—0,76		
16	5,5—8,5	0,20—0,48	8,5—12,0	0,36—0,78		
17	5,0—7,0	0,22—0,30	5,0—11,0	0,44—0,88		
18	4,0—8,0	0,22—0,36	6,0—9,0	0,38—0,84		
19	7,0—8,5	0,20—0,30	7,0—9,0	0,40—0,86		
20	5,5—8,0	0,20—0,36	6,0—8,0	0,40—0,68		
21	4,0—8,0	0,18—0,26	5,5—8,5	0,36—0,88		
22	4,0—7,0	0,22—0,44	5,5—8,5	0,40—0,64		
23	4,0—7,0	0,14—0,40	7,0—8,5	0,32—0,62		
24	5,5—6,5	0,16—0,42	6,0—8,5	0,34—0,76		
25	4,5—8,5	0,16—0,46	6,5—10,0	0,32—0,72		
26	4,5—8,5	0,10—0,40	7,0—10,0	0,32—0,64		
27	4,0—8,0	0,12—0,30	7,0—9,0	0,30—0,64		
28	5,0—6,5	0,10—0,32	8,0—10,0	0,30—0,68		
29	5,5—6,0	0,10—0,30	7,5—9,0	0,32—0,52		
30	6,0—9,0	0,10—0,30	5,5—7,5	0,26—0,52		
31—40	4,0—12,0	0,06—0,32	5,0—11,5	0,20—0,52		
41—50	4,0—10,5	0,06—0,28	5,0—15,0	0,18—0,44		
51—60	4,0—12,0	0,06—0,18	4,0—13,0	0,14—0,31		
Взрослый	5,0—15,0	0,10—0,34	5,0—18,0	0,16—0,38	0,12—0,16	0,10—0,14

В табл. 4 представлено развитие хронаксии и реобазы у двух кроликов от рождения до достижения ими величин, характерных для взрослых.

Рассматривая развитие величин у кролика № 2, следует отметить снижение хронаксии на всем протяжении. Однако развитие это идет отнюдь не равномерно. Кроме скачка на 9-й день, связанного, очевидно с открытием глаз, мы имеем второй скачок и на 39-й день, когда хронаксия сгибателя и разгибателя уменьшается почти в 2 раза. Наконец, в возрасте 18—35 дней — самые незначительные колебания хронаксии. Но в общем основная закономерность — от больших хронаксий к малым, совершенно ясна. Если последующие дни иногда дают величину большую, чем предыдущая, то это происходит в небольших пределах тех величин, которые характерны для этого кролика на данном этапе развития.

То же самое мы видим и у кролика № 5. Большое колебание здесь можно видеть от 17-го к 20-му дню, когда хронаксия m. tibialis

Таблица 4

Эволюция хронаксии и реобазы мышц у отдельных кроликов

П о м е т VI, № 2					П о м е т IX, № 5				
Возраст в днях	m. tibialis anticus		m. gastrocnemius		Возраст в днях	m. tibialis anticus		m. gastrocnemius	
	реобаза	хронаксия	реобаза	хронаксия		реобаза	хронаксия	реобаза	хронаксия
До 1	10,5	1,2	14,0		До 1	13,5	1,28	10,5	3,0
4	12,0	1,0	12,0	2,08	5	12,0	0,9	11,0	1,7
7	10,5	0,82	11,0	1,72	7	10,0	0,76	7,0	1,4
		Открытие глаз							
9	9,5	0,44	11,0	0,88	8	12,0	0,80	12,0	1,26
		Открытие глаз							
11	9,5	0,4	—	—	9	9,0	0,38	10,5	0,76
14	7,5	0,36	6,0	0,78	12	8,5	0,38	4,0	1,2
18	6,5	0,22	6,0	0,50	13	8,5	0,28	12,0	1,32
25	6,0	0,20	8,5	0,44	14	9,0	0,21	9,0	0,78
32	4,0	0,22	9,0	0,44	16	8,5	0,20	6,0	0,58
35	5,0	0,21	—	—	17	7,0	0,22	6,0	0,48
38	6,0	0,18	10,0	0,38	20	6,0	0,36	6,0	0,48
39	6,5	0,108	9,5	0,22	21	5,0	0,21	6,5	0,38
40	6,5	0,10	9,0	0,26	23	7,0	0,14	8,5	0,36
42	6,0	0,08	8,5	0,24	24	8,5	0,18	8,5	0,34
					25	8,0	0,16	10,0	0,32
					26	8,0	0,12	10,0	0,36
					29	6,0	0,10	7,5	0,26

антици увеличивается на 0,12σ, т. е. в пределах 30%. С таким колебаниями нам приходится встречаться и при исследованиях на одном и том же взрослом животном, и их следует рассматривать как физиологические. Совсем другое дело те изменения, коим подвергалась хронаксия m. gastrocnemii на 12—13-й день, поднявшись от 0,76 до 1,2—1,32σ. Эти колебания нельзя уже рассматривать как физиологические, и они оставались бы для нас необъяснимыми, если бы нам не помог случай. Кролик из одного помета, прослеженный до 35-го дня и дававший уже малые величины хронаксии, вдруг на 37-й день дал при исследовании на сгибателе реобазу 2,5 V, хронаксию 0,76σ, а на разгибателе — такую же реобазу, а хронаксию 1,2 σ, т. е. резкое уменьшение реобазы и увеличение хронаксии.

Многочисленные повторные исследования в этот же день дали те же результаты. Случай оставался непонятным. Но когда на следующий день мы решили вновь его исследовать, то оказалось, что он погиб. К сожалению, не было произведено патологоанатомического вскрытия, которое могло бы выяснить характер патологического процесса. Но не подлежит сомнению, что именно патологический процесс был причиной экстраординарных сдвигов хронаксии и реобазы. На этом основании мы допускаем, что и у кролика № 5 мог иметь место преходящий патологический процесс, вызвавший сдвиг реобазы и хронаксии на разгибателе и давший, таким образом, большой разрыв между хронаксией сгибателе и разгибателе. Разумеется, это лишь одна из возможных гипотез.

Следующее заслуживающее внимания обстоятельство в этой таблице — это темпы эволюции. Тогда как кролик № 5 уже к 29-му дню

обладает хронаксиями, характерными для взрослых, развитие хронаксии у кролика № 2 заканчивается на 9—12 дней позже, т. е. его хронаксии на каждом данном этапе выше, чем у кролика № 5. Что касается развития реобазы, то такой тонкой корреляции с возрастом установить нельзя. Можно лишь сказать, что после 9—10-го дня величины реобазы в общем снижаются. С другой стороны, кролик № 5 дает несколько большие величины реобазы, чем кролик № 2.

Мы полагаем, что своеобразная закономерность поведения хронаксии, а отчасти реобазы, у каждого индивида на протяжении значительной части онтогенеза должна быть связана с какими-либо функциональными особенностями нервно-мышечной системы данного индивида.

Анализ полученных данных

Мы должны прежде всего обратиться к тому своеобразному феномену, который был обнаружен на ткани эмбриональной и ранних новорожденных, — росту хронаксии и реобазы в процессе исследования. Ход этого явления, весьма капризного, в общем следующий. После определения хронаксии следует сначала ее рост при повторных определениях и с сохранением той же реобазы либо ее снижением. Хронаксия может иногда достигать больших величин, после чего наступает другая фаза, характеризующаяся ростом реобазы и сохранением хронаксии на том же уровне, либо ее снижением. Если учесть, что различные фазы этого феномена находятся в связи с количеством и качеством нанесенных пробных раздражений (гальванический, конденсаторный токи), что комбинации этих раздражений при поисках реобазы и хронаксии могут быть самыми различными, то станет ясно, в сколь разнообразных и сложных для интерпретации формах может обнаружиться указанный феномен.

Мы можем попытаться представить наш феномен таким образом? Ткань эмбриона или раннего новорожденного состоит из элементов различного уровня лабильности. При посылке первых раздражений мы определяем хронаксию наиболее лабильных образований; однако известного количества пробных раздражений достаточно, чтобы эти элементы пришли в пессимальное состояние, из которого они могут выйти через 15—20 и т. д. секунд. Если же при увеличении интенсивности или времени прохождения тока нам удастся тут же вызвать эффект, то, очевидно, мы привели в состояние возбуждения менее лабильные образования, для которых первые раздражения были подпороговыми.

Это толкование — грубо схематично, мы принимаем его лишь в первом приближении. Вопрос нуждается в специально поставленных экспериментах. Исследования рефрактерной фазы, скорости проведения и других функциональных особенностей эмбриональной ткани должны пролить свет и на объяснение нашего феномена.

Исследования эмбрионов кроликов выявили целый ряд особенностей их скелетной мышцы — вялый характер сокращения, способность давать сокращения во все время прохождения постоянного тока; феномен роста хронаксии и реобазы в процессе исследования здесь резко выражен. Soltman (11) показал, что мышца новорожденных способна давать тетанус уже при 16—18 раздражениях в 1 минуту. Мы повторили эти опыты и подтвердили их с тем лишь отличием, что у новорожденного в возрасте нескольких часов мы уже при частоте 5 в 1 минуту получили тетанус. Однако тетанус ли это? Мед-

ленно нарастающий подъем и низкая частота приближают его к типу «тонических» эффектов, полученных в последнее время Briscoe (12), Горшковым и Гусевой (13).

К типу «тонических» должны быть отнесены и ранее перечисленные нами особенности. Можно сказать, что эмбриональная мышца характеризуется способностью давать «тонические» эффекты, из которых одни вызываются на взрослом животном только в специальной обстановке, другие вовсе не могут быть получены. Но свои «тонические» эффекты, полученные на периферическом приборе, Briscoe по целому ряду оснований сближает с познотоническими рефлексамии, которые характеризуются малой частотой токов действий (от 5 до 20 в 1 минуту). Тем более оснований для сближений с этими рефлексамии эффектов, получаемых на нашей эмбриональной мышце. Если мы к тому же вспомним, что наша эмбриональная мышца характеризуется огромной хронаксией, то предположение о ее низкой лабильности превращается в уверенность. По мере роста эмбриона и перехода в постнатальный период пропадают постепенно тонические эффекты, снижается хронаксия — повидимому, ткань становится все более лабильной. И эти сдвиги лабильности можно проследить долго в постнатальном онтогенезе. Не так обстоит дело с возбудимостью, определяемой нами по реобазе. Мы помним, что в эмбриональном периоде она обнаруживает сдвиги лишь в первые дни после появления сократительного эффекта в мышце. А следующие сдвиги можно отметить тоже лишь в первые дни после рождения. Получается впечатление, что реобазе отражает сдвиги лишь в переходные, критические, периоды.

Позволительно поэтому сказать, что лабильность и возбудимость, улавливая различные стороны функционального состояния ткани, — неодинаковой чувствительности, тогда как первая способна характеризовать эволюцию нервно-мышечной системы на протяжении эмбрионального и постнатального периодов, вторая отражает эволюцию лишь в критические периоды перехода из одного состояния в другое.

В заключение мы позволим себе коснуться вопроса об отмеченных нами особенностях развития хронаксии у отдельных индивидов. Чем могут объясняться эти особенности? На этот счет можно высказать лишь соображения гипотетического характера. Уже Bourguignon (14) в своей монографии приводит такой факт. При исследовании 4 собак он обнаружил на одной и той же мышце у двух из них хронаксию от 0,08 до 0,11з, а у двух других от 0,40 до 0,48з. Так как они оказались принадлежащими к разным породам (первые фокстерьеры, а вторые дворняжки), автор полагает, что именно в этом нужно видеть различие хронаксий: фокстерьеры как более живые и «быстрые» обладают меньшей хронаксией.

Сослюсь еще на одно наблюдение, сделанное Э. А. Асратяном. Весной 1935 г. я по его приглашению произвел в лаборатории Академии наук исследование хронаксии у 2 собак, принадлежащих к типу уравновешенных и сильных, из коих одна относилась к форме спокойной (флегматик), вторая — очень оживленной (сангвиник). Оказалось, что у 1-й хронаксии были очень высокие, у 2-й — низкие. Асратян полагает, что эти два вида собак отличаются лишь по лабильности коры, и относительный уровень хронаксии связан, таким образом, с типом нервной деятельности.

Мы уже ранее говорили, что одна хронаксия может косвенно и, разумеется, недостаточно указывать на состояние лабильности нервно-мышечного прибора. Однако если стоять на точке зрения Lapicque

о субординационной хронаксии, то надо считать что хронаксия периферии отражает в известной мере тонические влияния, идущие со стороны центров. Поэтому можно допустить, что в классификации типов нервной деятельности, устанавливаемой школой акад. И. П. Павлова, хронаксиметрический «тест» сослужит известную службу.

Однако надо иметь в виду, что в характере развития нервно-мышечной системы значительную роль должны играть и экзогенные факторы. Переход кролика от кормления грудью матери к самостоятельному существованию должен играть большую роль в его развитии. Можно предположить, что тот скачок на 39-й день, который мы видели в табл. 4 у кролика № 5, связан с переходом его к самостоятельному существованию. Но этот вопрос требует специальных исследований.

Выводы

1. Хронаксия нервно-мышечного комплекса у ранних эмбрионов отличается огромной величиной, которая подвергается постепенному снижению.

2. Хронаксия нервно-мышечного комплекса у новорожденных кроликов характеризуется большой величиной, которая уменьшается в онтогенезе; хронаксия мышцы достигает величины взрослого кролика к 30—50-му дню, а хронаксия нерва — к 9—10-му дню.

3. Сдвиги, обнаруживаемые реобазой и хронаксией как индикаторами эволюции нервно-мышечной системы, не идут параллельно друг другу: первая отражает сдвиги лишь в переходные периоды — на ранних стадиях эмбриональной и постнатальной жизни, вторая — и на дальнейших стадиях онтогенеза.

4. Эволюция нервно-мышечной системы происходит неравномерно: в возрасте 8—12 дней отмечается скачок в развитии хронаксии, отчасти и реобазы, что связано, очевидно, со включением зрительного рецептора.

5. Эмбриональная скелетная мышца, характеризуясь рядом тонических эффектов и большой хронаксией, может быть отнесена к образованиям низкой лабильности. Лабильность скелетной мышцы в онтогенезе увеличивается.

ЛИТЕРАТУРА

1. L. Lapique, Journ. of Physiol., 73, 189, 1931; 73, 219, 1931.—2. Rushton, *Ebenda*, 70, 317, 1930; 74, 231, 1932.—3. L. Lapique, Les cours de Sorbonne, p. 57, 1935.—4. Néoussikine, Thèses présentées à la faculté des Sciences, 1936.—5. Windle et Griffin, Journ. comp. neurol., 52, 149, 1931.—6. Swenson, Anat. Rec., 30, 147, 1925.—7. Carmichael, Handbook of child psychol., 61, 1933.—8. Minkowski, Handb. d. biol. Arbeitsmeth., Abt. V, T. 5-B, H. 5.—9. Marinisco, Sager D. u. Kreindler, Z. f. Nervenheilk., 130, 171, 1933.—10. L. Lapique, доклад на XV Международном конгрессе физиологов, 1935.—11. Soltmann, Habilitationsschrift, Breslau, 1877.—12. G. Briscoe, Journ. of Physiol., 81, 292, 1931.—13. Горшков и Гусева, Тр. Физиол. ин-та ЛГУ, 74, 1934.—14. Bourguignon, La chonaxie chez l'homme, Paris, 1923.

ÜBER DIE FUNKTIONELLEN EIGENHEITEN DES NERVMUSKELSYSTEMS IN DER ONTOGENESE

2. MITTEILUNG. UNTERSUCHUNGEN AN KANINCHEN

von *J. M. Wuhl*

Aus dem Sektor für Physiologie des Nervensystems (Vorstand—Prof. L. L. Wassiliew) des Bechterew-Instituts für Gehirnforschung, Leningrad

Untersuchungen an 44 Kaninchenembryonen verschiedenen Alters und an 72 neugeborenen Kaninchen im Alter von 1 bis 80 Tagen. Bestimmungen der Rheobase und der Chronaxie des musc. tibialis ant., musc. gastrocnemius und nerv. ischiadicus. Bei 17 Tage alten Kaninchenembryonen schwankte die Rheobase der Muskeln zwischen 12,0 und 20,0 mV, der Wert der Chronaxie war 9,0—29,0 σ ; die Chronaxie des nerv. ischiadicus betrug 0,6—1,20 σ ; bei der myographischen Registrierung der Kontraktionen des musc. gastrocnemius hat Verf. bei der Reizfrequenz 5 in 1 Sek. eine «Verschmelzung» der Kontraktionen beobachtet, wobei die Kontraktionskurve einen Anstieg aufwies. Dieser tonische Effekt, der an Muskeln von Embryonen von vielen Forschern beobachtet wurde, wird vom Verf. mit tonischen Reflexen zusammengestellt; dabei neigt sich Verf., auf die hohe Chronaxie des Muskels hinweisend, zur Annahme, dass dieser Effekt als Ausdruck einer geringer Labilität im Sinne Wedensky-Uchtomsky's betrachtet werden könne.

Nach der Geburt werden die Chronaxiewerte geringer und erreichen eine bestimmte beständige Höhe: die Chronaxie der Muskeln etwa 30—50 Tage und die der Nerven etwa 9—10 Tage nach der Geburt. In der Periode vom 8.—12. Tage nach der Geburt tritt plötzlich eine starke Herabsetzung der Chronaxiewerte ein; diese Erscheinung kann wohl mit der eintretenden Einschaltung des optischen Receptors in Zusammenhang gebracht werden.

О ПИЩЕВЫХ И ОБОРОНИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ У СОБАКИ

СООБЩЕНИЕ II. СОПОСТАВЛЕНИЕ СЕКРЕТОРНЫХ И ДВИГАТЕЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ В ПИЩЕВЫХ И ОБОРОНИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ У СОБАКИ

Р. Б. Гарибьян

Из кафедры физиологии (зав. — проф. Н. А. Рожанский), Ростовского-на-Дону медицинского института

Поступила 11.VI.1936

Для исследования высшей нервной деятельности акад. Павлова была использована секреторная реакция. Несмотря на кажущуюся простоту, а может быть, именно потому последняя оказалась очень пригодной для исследования наиболее сложной нервной деятельности у животных, двигательные же реакции использованы были школой Павлова только в общей форме — учитывались положительный или отрицательный характер реакции, способ захватывания пищи, положения животного в станке. Между тем даже эти недостаточно полные наблюдения показали, что сопоставление секреторных и двигательных реакций может дать материал для очень глубокого анализа явлений. Преследуя задачу найти характеристику пищевых и оборонительных реакций, мы принуждены были сначала искать методы определения их в секреторных и двигательных проявлениях, а затем определить сходство и различие их в разных условиях проявлений как оборонительного, так и пищевого поведения. Оборонительная и пищевая характеристика слюны была дана полностью Павловым. В лаборатории проф. Рожанского принято пользоваться особым коэффициентом P/S (отношение количества слюны из околоушной железы к отделению из подчелюстной — подъязычной желез за то же время), который оказался очень чувствительным показателем комплексного проявления действия разных раздражителей.

В качестве двигательной реакции нами предложено пользоваться движениями рта при попадании в него разных раздражителей. Оказалось возможным при этом разграничение пищевого и оборонительного характера кривой записи движения при учете как общего типа ее (равномерные движения при пищевых раздражениях и неравномерные при отвергаемых), так и ритма движений (более частого при пищевом раздражении, более редкого при отвергаемом).

В применяемой нами комбинированной секреторнодвигательной методике движения рта собаки передавались системой воздушной передачи на кимограф, количество слюны определялось системой замкнутых воронок — околоушной и подчелюстной — в делениях смещения столбика жидкости в горизонтальной трубке. На пути от воронки к горизонтальной трубке поставлена система отсасывающих со-

судов, куда собирается слюна и откуда она может быть взята для определения свойств (в основном система эта заимствована из лаборатории акад. Павлова).

Раздражители вливались в рот через защечную трубку или системой накачивания баллончиком (система Г а н и к е), или непрерывным, регулируемым вливанием. Время вливания во всех случаях бралось постоянное — 1 минута. В качестве пищевых раздражителей мы брали молоко, сахар, мясной бульон; в качестве отвергаемых — 0,3% раствор HCl, 0,3% растворов хинина и 0,2% раствор КОН.

Коэффициент P/S, типичный для известного раздражителя, устанавливается, спустя известное количество опытных дней. У некоторых собак период установки очень затягивается. В двигательном компоненте реакции для установки общего характера кривой движений также требуется известное количество опытных дней, в то время как ритм ротовых движений устанавливается в первом же опыте. У собак различных типов нервной системы постоянный тип секреторных и двигательных проявлений во времени устанавливается различно. После того как устанавливается постоянный коэффициент P/S на определенный раздражитель и постоянный общий характер кривой ротовых движений, секреторные и двигательные проявления как в пищевых, так и

Таблица 1

Секреторные и двигательные проявления в пищевых и оборонительных реакциях при постоянных условиях эксперимента

М о л о к о					К и с л о т а			
Количество слюны P/S	Коэффициент P/S	Общий характер кривой	Количество ротовых движений в 1 минуту	Количество раздражителя в см ³	Количество слюны P/S	Коэффициент P/S	Общий характер кривой	Количество ротовых движений в минуту
$\frac{6,5}{12,5}$	0,52	Молочная	108	20	$\frac{34,0}{36,0}$	0,94	Кислотная	88
$\frac{6,5}{13,0}$	0,50	»	110	20	$\frac{44,0}{47,0}$	0,94	»	92
$\frac{5,0}{8,0}$	0,62	»	106	20	$\frac{40,0}{40,0}$	1,00	»	90
$\frac{3,0}{6,0}$	0,50	»	108	20	$\frac{40,0}{40,0}$	1,00	»	90
$\frac{4,0}{8,0}$	0,50	»	112	20	$\frac{35,0}{30,0}$	1,16	»	92
$\frac{3,0}{6,0}$	0,50	»	115	20	$\frac{38,0}{36,0}$	1,05	»	94
$\frac{4,0}{8,0}$	0,50	»	105	20	$\frac{40,0}{41,0}$	0,98	»	91

в оборонительных реакциях при сохранении постоянных условий эксперимента оказываются протекающими совершенно параллельно в том смысле, что всегда, когда секреторная реакция обнаруживает при-

знаки, характерные для определенного биологического типа реакции, одновременно и двигательная реакция дает все признаки того же типа реакции.

Табл. 1 показывает, с одной стороны, насколько резко отличны в своих секреторных и двигательных проявлениях пищевые и оборонительные реакции, а с другой стороны, из нее видно, насколько в пределах одного и того же типа реакции секреторный и двигательный компоненты ее остаются постоянными.

Подобные опыты нами поставлены в большом количестве на многих собаках, и всегда мы получали совпадающую характеристику типа реакции.

В специальных модификациях эксперимента мы получали расхождение в секреторных и двигательных проявлениях пищевых и оборонительных реакций. Нами поставлено несколько серий опытов по изучению влияния гаснущего тормоза, взаимодействия двух пищевых реакций (двух оборонительных) и взаимодействия пищевой и оборонительной реакции. Мы обнаружили при этом 3 типа расхождения между секреторными и двигательными проявлениями пищевых и оборонительных реакций.

Ниже приводим 2 протокола опытов по влиянию экстрараздражителя на пищевые и оборонительные реакции.

Из протоколов опытов видно, что экстрараздражитель вместе с пищевым раздражителем оказал резко тормозящее влияние как на секреторное, так и на двигательное проявления пищевой реакции. Слюноотделение из околоушной железы отсутствует, слюноотделение из подчелюстной снизилось в 2,5 раза. Одновременно кривая ротовых движений вместо обычной ровной «молочной» становится неровной, причем количество ротовых движений уменьшается почти вдвое. Торможение на двигательном компоненте особенно резко выражено в начале раздражения, — количество движений от начала к концу раздражения составляет в каждые 8 минут последовательно 7—13—18.

Интересно, что в то время, как секреторный компонент реакции возвращается к показателям, бывшим до применения экстрараздражителя через стадию превращения коэффициента P/S в кислотный, на двигательном компоненте тормозящее влияние экстрараздражителя не обнаруживается уже через 16 минут, несмотря на продолжающееся действие его. Последствие, следовательно, на секреторном компоненте пищевой реакции длительно.

Таким образом, в момент действия экстрараздражителя наблюдается совершенно параллельное течение обоих компонентов реакции в том смысле, что в обоих случаях имеется явно выраженное торможение. В последствии мы имеем случай расхождения в секреторных и двигательных проявлениях: в то время как абсолютное количество слюны остается без изменения и ритм ротовых движений остается типичным для пищевой реакции, коэффициент P/S резко меняется, превращаясь на довольно длительное время в коэффициент, характерный для оборонительной реакции, а общий характер ротовых движений тотчас уже при следующем после экстрараздражения раздражении молоком приобретает типичный пищевой характер.

Нам еще недостаточно ясен механизм явления расхождения, ясно только, что в основе его лежит нарушение координации в деятельности околоушной и подчелюстной желез. Можно полагать, что расхождение произошло вследствие взаимодействия пищевого и оборонительного центров, но в этом случае надо принять, что взаимодействие,

Таблица 2

Влияние экстрараздражителя на секреторные и двигательные проявления
пищевых и оборонительных реакций
Трус*

Раздражитель	Количество слюны P/S	Коэффициент P/S	Характер кривой	Количество ротовых движений в 1 минуту	Примечания
Протокол № 1					
Молоко	$\frac{1,5}{2,5}$	0,6	Пищевой	—	
»	$\frac{1,5}{2,5}$	0,6	»	—	
»	$\frac{1,5}{2,5}$	0,6	»	—	
»	$\frac{1,0}{2,0}$	0,50	»	140	
Молоко + экстрараздражитель (грохот камней в металл. коробке)	$\frac{0,0}{0,8}$	0,00	Неопределенный	78	Особенно выражено угнетение в первые 15 минут
Молоко	$\frac{2,0}{1,0}$	2,0	Пищевой	134	
»	$\frac{1,0}{1,0}$	1,0	»	148	
»	$\frac{0,5}{1,0}$	0,50	»	140	
Протокол № 2					
Кислота	$\frac{17,0}{12,0}$	1,50	Оборонительный	—	
»	$\frac{19,0}{13,0}$	1,46	То же	—	
»	$\frac{24,0}{21,0}$	1,14	»	124	
Кислота + экстрараздражитель (резкий электрический звонок)	$\frac{8,0}{10,0}$	0,80	»	46	Угнетение нарастает к концу раздражения
Кислота	$\frac{26,0}{27,0}$	0,92	»	114	
»	$\frac{24,0}{28,0}$	0,86	»	128	

вызвавшее нарушение координации деятельности желез, не отразилось на двигательной реакции.

В опыте, иллюстрирующем влияние экстрараздражения на оборонительный рефлекс, мы имеем быстрое возвращение к типичной форме обоих компонентов реакции. Надо, повидимому, полагать, что наличный «вредящий» раздражитель тормозит оба компонента реакции, в то время как след его и рефлекс на кислоту действуют, как аллилуйные рефлекссы.

Если длительно применять какой-либо один тип раздражителя (лучше отвергаемое вещество), то последующее пищевое раздражение вызывает второй тип расхождения в секреторном и двигательном компонентах реакции. Абсолютные количества слюны и ритм ротовых движений устанавливаются сразу типичными, тогда как коэффициент P/S и общий характер кривой ротовых движений надолго оказываются превращенными в оборонительные и лишь постепенно снова устанавливаются типичные особенности пищевой и оборонительной реакций.

Таблица 3

Различия в характере действия первого и последующих раздражений при пищевых реакциях
„Серый“

Реакция на	Количество слюны P/S	Коэффициент P/S	Общий характер кривой ротовых движений	Количество ротовых движений в 1 минуту	Раздражитель
1-е раздражение	$\frac{5,0}{8,0}$	0,62	В первые 10 минут неопределенный, затем пищевой	106	Молоко
Среднее за день	$\frac{3,0}{6,0}$	0,50	Пищевой	108	
1-е раздражение	$\frac{6,5}{8,5}$	0,76	В первые 10 минут неопределенный, затем пищевой	115	Молоко
Среднее за день	$\frac{3,5}{7,0}$	0,50	Пищевой	112	
1-е раздражение	$\frac{19,0}{23,0}$	0,83	Пищевая кривая, но размахи необычно высоки	110	Молоко
Среднее за день	$\frac{7,0}{13,0}$	0,54	Пищевой	109	
1-е раздражение	$\frac{13,0}{15,0}$	0,86	В первые 5 минут неопределенный, затем пищевой	112	Молоко
Среднее за день	$\frac{10,0}{15,0}$	0,66	Пищевой	111	

Этот тип расхождения можно наблюдать и в пределах одного опытного дня. Реакция на первое раздражение у многих собак, особенно у собак тормозимого типа, отличается от реакций на последующие раздражения. Реакция на первое пищевое раздражение ча-

сто — особенно в состоянии общего возбуждения собаки — оказывается оборонительной по коэффициенту P/S и по общему характеру кривой ротовых движений, оставаясь типичной в отношении количества слюны и ритма ротовых движений.

Табл. 3 обнаруживает явные отличия в показателях реакции на первое и последующие раздражения. Повидимому, в основе этого явления лежит влияние ориентировочного рефлекса, но для нас интересно то, что здесь наблюдается расхождение между качественной и количественной характеристикой секреторной и двигательных реакций.

Отметить особенности первого раздражения в реакции на кислоту не удастся, так как проявляется отмеченное Зельгеймом, Болдыревым, Былиной, Фольбортом, Хазеном и другими повышение слюноотделения при повторном вливании кислоты.

Наконец третий тип соотношения между секреторной и двигательной реакциями, обнаруженный нами при изучении взаимодействия между пищевыми и оборонительными реакциями, виден из табл. 4.

Таблица 4

Соотношение между секреторными и двигательными проявлениями реакции при взаимодействии пищевых и оборонительных реакций

„Серый“

Раздражитель	Интервал между раздражениями в минутах	Количество раздражителя в см ³	Количество слюны P/S	Коэффициент P/S	Общий характер кривой ротовых движений	Количество ротовых движений в 1 минуту	Примечание
Молоко	—	20	$\frac{19,0}{23,0}$	0,83	Пищевой	110	
»	14	20	$\frac{7,0}{14,0}$	0,50	»	112	
»	17	20	$\frac{7,0}{12,0}$	0,58	»	103	
»	17	20	$\frac{7,0}{12,0}$	0,58	»	110	
Кислота	1	20	$\frac{46,0}{37,0}$	1,24	Неопределенный	85	Частота в начале кривой—1,7 движений в 1 секунду, в середине кривой—1,5 движений в 1 секунду, в конце кривой—1,3 движений в 1 секунду
Молоко	20	20	$\frac{14,0}{20,0}$	0,70	То же	111	
»	12	20	$\frac{7,0}{13,0}$	0,54	Пищевой	106	

Несмотря на близкое отставание кислоты от молока, секреторная реакция на кислоту не претерпевает никаких изменений, в то время как двигательная реакция нарушена; общий характер кривой стал неопределенным. Особенно характерно в этом опыте то, что ритм ро-

товых движений, который оказывался постоянным в многочисленных опытах для определенного типа раздражителя, при такой постановке опыта меняется.

В самом начале устанавливается ритм, характерный для предыдущего раздражителя (молока), затем постепенно устанавливается ритм, типичный для наличного раздражителя (кислоты). При предшествовании раздражению молоком раздражения кислотой наблюдается обратное соотношение ритмов. Здесь отмечаются 2 периода расхождения между секреторной и двигательной реакциями: первый — расхождение при смене раздражителей, когда расхождение происходит за счет нарушения общего характера ротовых движений и отчасти за счет нарушения ритма ротовых движений в самом начале раздражения; второй период — это расхождение в последствии, заключающееся в том, что абсолютное количество слюны и ритм ротовых движений остаются в пределах типа реакции, в то время как коэффициент P/S и общий характер кривой ротовых движений оказываются нарушенными.

Факт повторения ритма, характерного для предыдущего раздражителя, при даче нового раздражителя по-новому ставит вопрос о толковании наблюдений, сделанных раньше над секреторной реакцией.

Парфенов и Цитович давно отметили, что «при первой даче нового раздражителя слюна выделяется такого сорта, какая была при последних раздражениях, или по крайней мере в сильной степени зависит от этого и ею маскируется». Авторы считают возможным объяснить это явление механическими причинами — смещением слюны на новый раздражитель со слюной, оставшейся в протоках после предыдущего раздражения. Наши данные, полученные с помощью двигательной методики, подтверждая наблюдение, опровергают это толкование. Механизм этого явления, несомненно, нужно искать в центральной нервной системе. Остается вопрос, с чем в центральной нервной системе мы имеем дело, — имеет ли здесь место значение доминанты, или моменты инерции в центральной нервной системе, или, быть может, сложность характера последующего раздражителя, включающего в себя условный компонент предыдущего раздражителя?

В ы в о ы

1. Методика регистрации ротовых движений дает возможность более точного наблюдения над соотношением секреторных и двигательных проявлений в пищевых и оборонительных реакциях, чем наблюдение над суммарной двигательной реакцией.

2. Характерный для определения биологического типа реакции ритм ротовых движений устанавливается в первом же опыте; типичный коэффициент P/S и типичный общий характер пищевой и оборонительной кривых ротовых движений устанавливаются после известного числа опытов.

3. При постоянных условиях опыта секреторный и двигательный компоненты пищевой и оборонительной реакции протекают совершенно параллельно.

4. При различных модификациях эксперимента можно получить 3 типа расхождения в секреторном и двигательном проявлениях реакции, главным образом в отношении коэффициента P/S и общего характера кривой ротовых движений:

а) первый тип расхождения, наблюдающийся в периоде последствия и выражающийся в том, что изменения, вызванные в двигатель-

ном компоненте, прекращаются, в то время как нарушение секреторного компонента реакции продолжается;

б) второй тип расхождения, выражающийся в сохранении постоянным абсолютного количества слюны и ритма ротовых движений и в нарушении коэффициента P/S и общего характера кривой ротовых движений;

в) третий тип расхождения, наблюдающийся в момент смены раздражителей и заключающийся в нарушении двигательного компонента при нетронутым секреторным компонентом и в момент последствия протекающий по уже изложенному второму типу расхождения.

ЛИТЕРАТУРА

Залманзон А. Н., Сб. Тр. Ин-та высш. н. д., в. 1, 1929. — Конради Г. П. и Никитина А. М., Русск. физиол. журн., XIII, № 1, 1930. — Конради Г. П. Тр. физ. лабор. акад. Павлова И. П., IV, № 1—2, 1932. — Павлов И. П., Лекции о работе больших полушарий головного мозга, 1927; Павлов И. П., О пищевом центре; Павлов И. П., Материалы к физиологии сна. — Цитович И. С., дисс., 1911. — Ющенко А. А., Условные рефлексy ребенка. 1928.

UEBER DIE NÄHR- UND SCHUTZREAKTIONEN BEIM HUNDE

II. MITTEILUNG. VERGLEICH DER SEKRETORISCHEN UND MOTORISCHEN KENNZEICHEN BEI DEN NÄHR- UND SCHUTZREAKTIONEN DES HUNDES

von *R. B. Garibjan*

Aus der Abteilung für Physiologie des Rostower
Medizinischen Instituts (Leiter—Prof. Dr.
N. A. Rožanski.)

Schlussfolgerungen

1. Die Registration von Mundbewegungen ergibt die Möglichkeit, die gegenseitigen Verhältnisse der sekretorischen und motorischen Kennzeichen bei den Schutz- und Nährreaktionen genauer als durch Untersuchung der summierten Bewegungsfunktion zu beobachten.

2. Der zur Bestimmung des biologischen Reaktionstypus charakteristische Rhythmus der Mundbewegungen wird schon während des ersten Versuchs festgestellt, während der typische Koeffizient P/S und der typische Allgemeincharakter der Nähr- bzw. Schutzreaktionskurven der Mundbewegungen erst nach einer bestimmten Versuchszahl verzeichnet werden kann.

3. Bei konstanten Versuchsbedingungen verlaufen die sekretorischen und die motorischen Komponenten der Nähr- und Schutzreaktionen völlig parallel.

4. Bei verschiedenen Modifikationen des Experimentes lassen sich drei abweichende Reaktionstypen der sekretorischen und der motorischen Kennzeichen feststellen, die hauptsächlich den Koeffizienten P/S und den Allgemeincharakter der Mundbewegungskurve betreffen; und zwar:

a. Abweichung 1, die während der Nachwirkungsperiode beobachtet wird und darin besteht, dass die in der motorischen Komponente her-

vorgerufenen Veränderungen aufgehoben werden, während die Störungen der sekretorischen Reaktionskomponente noch bestehen bleiben.

b. Abweichung 2, die in der Konstanz einer beständigen, absoluten Speichelmenge und eines beständigen Mundbewegungsrhythmus sowie in Störungen des Koeffizienten P/S und des Allgemeincharakters der Mundbewegungskurven ihren Ausdruck findet.

c. Abweichung 3, die während zweier Perioden beobachtet wird im Augenblicke des Wechsels der Reizstoffe, indem die motorische Komponente bei unveränderter sekretorischer Komponente gestört wird, — und im Moment der Nachwirkung, wo sie nach der schon geschilderten zweiten Abweichung verläuft.

АНАЛИЗ ФУНКЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПРОЦЕССЕ
ОШИБОЧНЫХ ПЕРЕБЕЖЕК КРЫС В ЛАБИРИНТЕ¹

А. О. Долин и Ю. М. Конорский

Из сектора сравнительной физиологии высшей нервной деятельности и сравнительной психологии животных Ленинградского института по изучению мозга

Поступила 10.V.1936

Настоящая работа имеет целью объяснить некоторые основные элементы двигательной деятельности животного в лабиринте с точки зрения современной физиологии больших полушарий головного мозга.

Представленные эксперименты являются, насколько нам известно, первыми в своем роде. Они имеют предварительный характер, не претендуют на решение всей «проблемы» по изучению поведения животного в лабиринте и служат ориентиром того направления, по которому должны вестись дальнейшие исследования.

Эти эксперименты касаются одного вопроса, весьма существенного для всей так называемой проблемы лабиринта, а именно изучения условий, вызывающих нарушение приобретенного навыка, — причины «ошибок» животного.

Отправным моментом предпринятых исследований служит предположение, что явления избегания тупиков (отрицательных лабиринтных путей) в индивидуальном опыте животного основаны на процессе активного (внутреннего) торможения этих бесполезных движений и что «ошибки» служат показателем нарушения тормозного процесса.

Как известно, процесс активного торможения может быть нарушен или даже устранен под влиянием различных условий. Явление это обычно называется растормаживанием. Между многими условиями растормаживания заслуживают внимания: 1) торможение положительного пункта коры, вызывающее по принципу индукции раздражение существующих отрицательных полей, и 2) трудные встречи процессов возбуждения и торможения, ведущие к различным фазовым явлениям «срывного» характера. В одной из таких экспериментально вызванных «ошибок» мы получаем своеобразное функциональное отклонение, «извращение» нормальной деятельности коры, выражающееся в торможении возбужденных очагов и раздражении тормозных. Эти смещающиеся нарушения, связанные с фазовыми явлениями в деятельности центральной нервной системы, достаточно хорошо изучены школой акад. И. П. Павлова.

¹ Доклад в Ученом совете Ленинградского института по изучению мозга 17.IV.1933.

Исходя из этих предпосылок, мы образовывали сначала навык бега по лабиринту и затем в соответствующей стадии упрочения вариировали условия эксперимента так, что в одной серии опытов с целью затормозить выработанные положительные реакции применяли острое угашение навыка, в другой серии мы вводили момент «ошибки» — столкновения процессов возбуждения и торможения, — превращая тупик в правильную дорогу, а правильный путь — в тупик. Этим мы заставляли животное тормозить движения, ведущие к пище, заменяя их движениями, бывшими ранее заторможенными. В обоих этих случаях мы анализировали наблюдаемые изменения и нарушения навыка животного.

Физиологический механизм лабиринтного навыка можно рассматривать как сложный двигательный условный рефлекс, эффектом которого является последовательный ряд движений, обусловленных конструкцией лабиринта. Весь комплекс экстро-, интро- и проприоцептивных раздражений и их следов, действующий в данный момент на нервную систему животного, является результатом реакций животного на предшествовавшие раздражения и в то же время он как раздражитель обуславливает последующие реакции. Это дает нам право рассматривать приобретенный животным лабиринтный навык как своего рода последовательную цепную связь двигательных реакций, где все элементы взаимосвязаны и взаимобусловлены и конечным подкрепляющим агентом всей этой сложной системы двигательных рефлексов является пища. С другой стороны, так как каждое последовательное продвижение животного в лабиринте приводит его к новой ситуации, являющейся в свою очередь раздражителем для нового движения, то здесь мы вправе говорить о том, что всякая частичная реакция целостного навыка «подкрепляется» той ситуацией, которая достигнута при помощи предшествовавшей реакции животного. Последнее подкрепление, пища, объединяет всю систему движений и как бы спаивает их в последовательную цепную связь, в единую функциональную единицу.

В наших опытах, чтобы резче подчеркнуть описанный «цепной» характер лабиринтного навыка, мы не сразу пускали крысу в самый сложный лабиринт, а постепенно удлинляли его, добавляя новые секции, и тем самым усложняли лабиринтный навык животного¹. Это дало нам возможность разобраться в постепенности образования навыка и точнее проанализировать те возникающие изменения, которые выступают при наших экспериментах с участием навыка или при частичной его переделке.

Экспериментальная часть. Предварительные опыты

Мы экспериментировали параллельно на двух белых крысах Ла и Би, одного помета в возрасте около 9 месяцев. Опыты с обеими крысами протекали аналогично, и потому мы описываем подробно эксперименты с одной крысой и лишь по мере надобности ссылаемся на параллельные опыты с другой.

¹ Возможность множественных вариаций представляет разборный лабиринт, сконструированный нашим сотрудником Б. И. Хотиным, который мы и применяем в наших опытах. Подробное описание методики дано в нашей работе совместно с В. В. Яковлевой: «Проба анализа физиологических закономерностей побежки собаки в лабиринте».

Первый «лабиринт» (рис. 1, схема 1) представляет небольшой коридорчик. На одном его конце находится клетка K , из которой крыса выпускается, на другом — клетка B , где крыса при пробегании через лабиринт получает пищевое подкрепление (пища — определенная порция толченого печенья в особой жестяной тарелочке). При входе крысы в клетку B дверцы этой клетки закрываются и крыса остается там во время интервала в 2—3 минуты. В интервале клетки перемещаются: та, в которой находится крыса, переносится на место входа в лабиринт (на место K , в другую клетку кладут корм и ставят ее

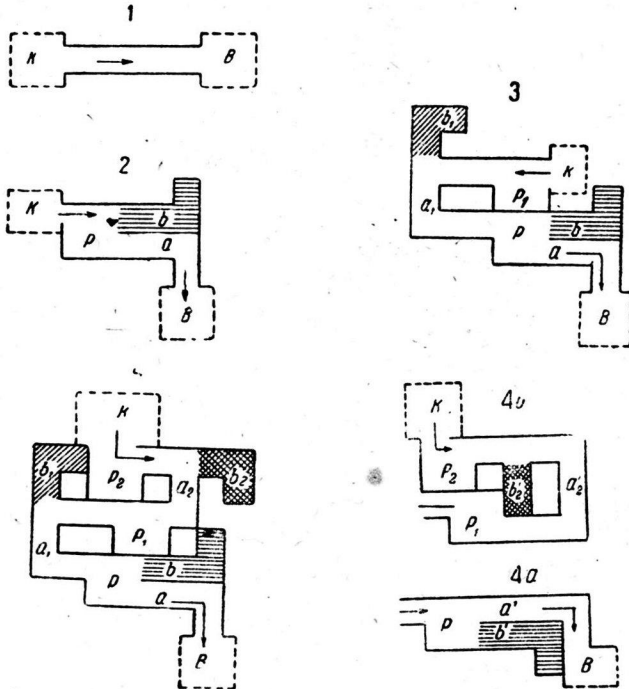


Рис. 1

открытой у выхода лабиринта (место B). В определенный момент открывают клетку K и выпускают крысу в лабиринт, регистрируя латентный период двигательной реакции и длительность бега. Среднее число таких проб в 1 опыте около 10.

В 1-й опытный день обе крысы находились в состоянии крайнего двигательного беспокойства. Лишь только открывалась клетка K , животное выбегало из нее и стремительно бежало прямо по коридору в открытую клетку B . После опускания дверец клетки крыса пищи не брала, металась по клетке, грызла прутья при резко выраженном двигательном возбуждении. Спустя несколько минут, начинала есть, затем снова бросала еду, и вновь выступали явления двигательного беспокойства. Во время бега по коридору крыса несколько раз пыталась перепрыгнуть стенку лабиринта.

В этой первоначальной фазе адаптации у крысы главным образом выступает оборонительная реакция: обе клетки, как и сам коридорчик, действуют как «отрицательные» агенты и вызывают реакцию убеждения от этих «малознакомых» мест. Лишь изредка эта преоблада-

ющая реакция делается слабее и крыса берет находящуюся в клетке пищу.

Протокол 2-го опытного дня мы приводим полностью.

Опыт 2. 7.II.1933 г. Крыса Ла

№ перебежки	Время опыта	Длительность перебежки в секундах	Пищевая реакция	Примечания
11	19 час. 2 мин.	3	+	После того как двери клетки <i>B</i> закрыты, крыса проявляет двигательное беспокойство. Ест только спустя 20 секунд. После еды беспокойство вновь нарастает
12	19 » 5 »	20	++	Не вошла в клетку <i>B</i> , возвратилась в клетку <i>K</i> . При перебежке пытается пролезть сквозь стенку, при повторной перебежке вошла в клетку <i>B</i> . Ест сразу. После еды беспокойна
13	19 » 9 »	2	++	Ест сразу, беспокойна во всем интервале
14	19 » 12 » 30 сек.	5	++	Короткая задержка с ориентировкой вверх. Потом бежит прямо в клетку <i>B</i> . Ест сразу
15	19 час. 17 мин.	2	+++	Бежит сразу в клетку <i>B</i> . Ест с жадностью
16	19 » 23 »	4	++	Незначительная задержка у входа. Ест сразу
17	19 » 27 »	2	+++	Бежит сразу. Ест хорошо, с жадностью
18	19 » 31 »	2	+++	То же

Из протоколов видно, как постепенно пищевая реакция «вытесняет» оборонительную, причем вся обстановка опыта (клетки, коридор) приобретает все большее пищевое значение и превращается в элементы комплекса пищевой реакции. На следующий день беспокойство и стремление уйти из опытной обстановки исчезли совершенно. Этим закончился адаптационный период у животных в опытной обстановке.

С 5-го опытного дня (10.II) после упрочения простого навыка мы усложнили форму нашего лабиринта: вместо одного коридора он состоит теперь из площадки *P*, продолжением которой служат 2 параллельных коридора *a* и *b*. Коридор *a* ведет к клетке *B*, коридор *b* является тупиком (рис. 1, схема 2). В этом новом лабиринте крыса первоначально реагирует легкой ориентировочной реакцией, быстро уступающей место нормальной пищевой реакции. Это вполне понятно, если принять во внимание, что клетки, пол и стенки лабиринта остались такими же, как и в схеме лабиринта 1, почему в силу закона генерализации этот в сущности только немного измененный комплекс вызывает такую же реакцию, как и в предшествовавших опытах.

Но теперь крысе предоставлен двойной выбор—пробегая лабиринт, она может по коридору *a* попасть в клетку *B* и тогда получит пищу или же, попадая в коридор *b*, кончающийся тупиком, она в поисках

пищи вынуждена возвратиться на площадку P и оттуда или в исходное положение—в клетку K ,—или же в коридор a . Конечно, дорога, по которой крыса пойдет сначала, является продуктом «случайности»¹.

Из этой группы опытов приводим протокол 2-го опытного дня:

Опыт 6. 13.II.1933. Крыса Ла

№ сочетания	Время опыта	Длительность перебежки в секундах	Путь
10 (48)	19 час. 6 мин.	10	$K \rightarrow b \rightarrow K \rightarrow a \nearrow \nearrow \rightarrow B$
11 (49)	19 » 9 »	10	$K \rightarrow P \rightarrow K \rightarrow b \rightarrow K \rightarrow a \rightarrow B$
12 (50)	19 » 12 »	3	$K \rightarrow a \rightarrow B$
13 (51)	19 » 15 »	6	$K \rightarrow \frac{1}{2}b \rightarrow K \rightarrow a \rightarrow B$
14 (52)	19 » 18 »	4	$K \rightarrow a \rightarrow B$
15 (53)	19 » 21 »	3	$K \rightarrow a \rightarrow B$
16 (54)	19 » 25 »	4	$K \rightarrow (b) \rightarrow a \rightarrow B$
17 (55)	19 » 29 »	3	$K \rightarrow a \rightarrow B$
18 (56)	19 » 32 »	3	$K \rightarrow a \rightarrow B$

Примечание. Обозначения в протоколах: K —выпускная клетка (начало пути); B —клетка с кормом (конец пути); P —площадка (начало лабиринта); a —коридор, ведущий к пище; b —коридор-тупик; $\frac{1}{2}b$ —означает, что крыса прошла только половину тупика и вернулась; (b) —вернулась к тупику b , но остановилась и не вошла; \nearrow —попытка крысы влезть на стенку лабиринта.

При описании пути, если крыса из клетки K бежит прямо в коридор a или b . для упрощения записи пропускается обозначение постоянного пункта пробега—площадка P .

Из приведенного протокола видно, как постепенно коридор b дифференцируется от коридора a , точнее говоря «неправильная» реакция b ; дифференцируясь от «правильной» реакции a , тормозится по принципу внутреннего торможения. Результатом этого является установление навыка в виде правильной перебежки по коридору a в клетку B .

После нескольких опытных дней, когда этот навык упрочился и крыса уже не «ошибалась», мы снова усложнили форму опыта: к лабиринту 2 присоединили новую часть, состоящую из площадки P_1 , тупика b_1 и правильной дороги a_1 , которая ведет в прежний лабиринт—на площадку P (рис. 1, схема 3).

Уже по схеме рисунка легко заметить, что участок $P_1 a_1 b_1$ отличается по своей структуре от лабиринтного участка Pab (разветвление дорог $a_1 b_1$ имеет совсем другой вид и направление, чем разветвление

¹ Возможно, что здесь имеют значение указываемая некоторыми авторами «натуральная» тенденция крысы к поворотам в одну сторону и затруднения при поворотах в другую, чем, может быть, и объясняется то, что в 1-й день у одной из наших крыс (Ла) первые 5 перебежек были правильными и крыса сразу поворачивала в правый коридор a .

² Здесь (и в дальнейшем) мы употребляем следующее сокращение: «реакция a » или «реакция b » (или «движение a »; или «движение b »). Это обозначает двигательную реакцию—перебежку по коридорам a или b .

ab). Это сделано для того, чтобы крыса при общих чертах сходства старой и новой секций лабиринта при «овладении» этой новой присоединенной частью лабиринта не могла бы непосредственно перенести свой опыт, приобретенный ею в прежнем лабиринте (схема 2).

При выработке нового навыка бросаются в глаза качественные отличия в двигательной деятельности животного в разных отрезках пути. В начале дороги, когда крыса идет по «незнакомым» местам, сильно дает себя знать ориентировочная реакция «на новизну»: животное идет медленно, обнюхивает путь (пол, стенки лабиринта), но лишь только крыса попадает на площадку P , она быстро переключается на другую скорость движений и мчится по правильной дороге в клетку B .

Уже на 2-й день новый навык был у обеих крыс выработан, и тупик B_1 , как не ведущий к пище, был отдифференцирован от правильной дороги.

Спустя несколько дней, мы присоединили новую и последнюю часть к нашему лабиринту. Здесь снова мы стремились присоединить звено, отличающееся от предыдущих. С площадки P_2 путь идет вначале по общему коридору a_2b_2 , который впоследствии разветвляется: правильный путь a_2 ведет к площадке P_1 , зато прямой коридор b_2 кончается тупиком (рис. 1, схема 4).

Мы приводим протокол 2-го опытного дня в этом новом лабиринте.

Опыт 13. 22.II.1933. Крыса Ла

№ сочетания	Время опыта	Длительность перебежки в секундах	П у т ь ¹
4 (104)	19 час. 11 мин.	42 (38+4)	$K \rightarrow b_2 \rightarrow K \rightarrow b_2$ — $K \rightarrow a_2 \rightarrow B$ 38 сек. — 4 сек.
5 (105)	19 » 16 »	21 (17+4)	$K \rightarrow \frac{1}{2}b_2 \rightarrow K \rightarrow P_2 \rightarrow K$ — $a_2 \rightarrow B$ 17 сек. — 4 сек.
6 (106)	19 » 20 »	5,5	$K \rightarrow \frac{1}{4}b_2 \rightarrow a_2 \rightarrow B$
7 (107)	19 » 23 »	6,5	$K \rightarrow a_2 \rightarrow B$ (2-минутная задержка в K)
8 (108)	19 » 26 »	8,5	$K \rightarrow a_2 \rightarrow B$ (1-минутная задержка в K)
9 (109)	19 » 29 »	4	$K \rightarrow a_2 \rightarrow B$
10 (110)	19 » 32 » 30 сек.	4,5	$K \rightarrow a_2 \rightarrow B$
11 (111)	19 » 37 »	4	$K \rightarrow a_2 \rightarrow B$

Уже во второй половине этого опыта сложный навык «тройной цепи» уже вполне образован, и крыса каждый раз без ошибки пробегает лабиринт. К концу опыта время перебежки сокращено до предельной скорости.

Если бы мы сразу пустили крысу в сложный лабиринт (рис. 1, схема 4), конечный результат выработки этого навыка был бы таким

¹ При беге по правильному пути детали дороги не отмечены.

же, как и в наших опытах, однако отдельные элементы, которые у нас выделены, выступали бы суммарно в запутанном виде. При подобном ведении опыта мы не могли бы анализировать ход адаптационной фазы, «освоение» отдельных участков пути, участие оборонительной реакции на отдельные элементы экспериментальной обстановки и степень генерализации при усложнении навыка; трудно было бы выявить постепенность в процессе выработки активного торможения при дифференцировании тупиков лабиринта, роль постепенной тренировки тормозного процесса и т. д.

Мы разбили комплексную сложную задачу на ряд простых задач, которые крыса должна была преодолевать постепенно. В самом простом лабиринте 1, без тупиков, мы связали весь комплекс раздражителей — клетки, коридоры и т. д., с пищей и этим вытеснили совершенно оборонительную реакцию, выступавшую на первых порах. Когда поведение крысы в этой обстановке имело уже выраженный пищевой характер, мы ввели первое разветвление дорог и научили крысу бежать по коридору a , избегать коридор b . Таким образом, весь комплекс раздражителей экспериментальной ситуации лабиринта 2, в частности, площадка P , является отставленным условным раздражителем двигательного рефлекса, заключающегося в беге животного по коридору a к пище. Длительность отставления и двигательный эффект в целом зависят от активной деятельности животного и определяются скоростью «правильного выбора» и перебежки по коридору a к B . На основании вышесказанного надо предвидеть, что площадка P может служить подкрепляющим агентом для второго звена усложняющейся цепи двигательного условного рефлекса. Поэтому после присоединения к лабиринту 2 комплексного раздражителя $P_1 - b_1 - a_1$ фиксируется a_1 как «полезная» двигательная реакция, ведущая к P , а реакция b_1 как ведущая в тупик дифференцируется.

После выработки такого усложненного навыка площадка P_1 является уже условным раздражителем (более сложного) цепного двигательного условного рефлекса. Здесь новоприсоединенный комплекс раздражителей, и, в частности, P_1 может в свою очередь также служить подкрепляющим агентом для третьего звена цепного рефлекса: $P_2 - b_2 - a_2$.

Постепенность в образовании сложного навыка предоставила нам выгодные условия для физиологического анализа двигательной деятельности животного при наших дальнейших экспериментальных вариациях.

Заканчивая этим изложение предварительной части опытов, переходим к описанию основных экспериментов.

1-я серия. Первой нашей задачей было произвести угашение сложного навыка, не подкрепляя его пищей, и преследить весь ход этого угашения.

Впервые острое угашение было проведено 27.II.1933 (опыт 18). Протокол опыта представлен схематически в виде диаграммы (рис. 2). На этом же рисунке для сравнения приведен нормальный ход опыта от 25.II.

Как видно из протокола, отмена пищи самым резким образом изменила все поведение крысы в лабиринте. Прежде всего чрезвычайно удлинилось время пробежек по лабиринту. Вместо обычных 3,5—4,5 секунд мы получаем 20, 37, 44 секунды и т. д.; характер кривой угашения типичный: постепенное возрастание длительности перебежки с 7-го раза сменяется волнообразными колебаниями кривой. Это удли-

нение времени перебежки идет за счет остановок в пути, уменьшения скорости движения и забегания в тупики. Во время перебежки наблюдается смена темпа движений: крыса то бежит очень быстро, то замедляет ход, то на время совсем останавливается. Остановки (черные кружки на диаграмме) начинаются уже с 3-го раза и в дальнейшем учащаются, длительность их нередко доходит до десятков секунд. Поведение крысы при остановках не стереотипно: то она спокойно сидит, то длительно и усиленно чешется или же встает на задние лапки, обнюхивает воздух, стенки лабиринта и т. п. Заслуживает еще внимания выступающее в этих опытах особое явление — крыса часто воз-

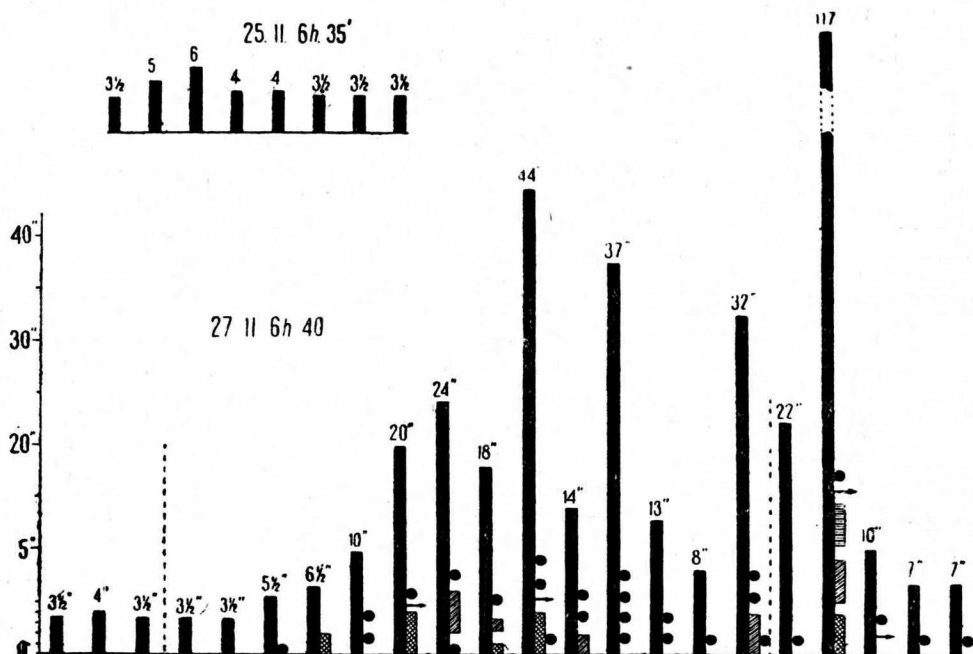


Рис. 2. Интервалы между перебежками — 3 минуты. Угасание начинается после 3-й перебежки (штриховая линия). Черные кружки (●) — остановка бега. Стрелки (→) обозначают, что животное возвратилось в клетку К. Прямоугольники обозначают, что животное зашло в тупик. Заштрихованные участки соответствуют обозначениям лабиринтной схемы на рис. 1. Величина прямоугольника означает степень растормаживания: если животное возвратилось, не дойдя до конца тупика, то и величина соответствующего прямоугольника меньше. Читать снизу вверх. Например, 9-я перебежка длилась 20 секунд. Крыса вошла в тупик b_2 , дошла до его конца, возвратилась в клетку К, затем пошла правильно с одной остановкой в клетку В и т. д.

вращается в исходное положение (в клетку К). Иногда такие возвращения случаются несколько раз во время одной перебежки и наблюдаются даже тогда, когда крыса находится уже почти у входа в клетку, где обычно получает корм (клетка В). И, наконец, что для нас в данный момент самое важное, крыса начинает «ошибаться», т. е. заходит в дифференцированные ранее коридоры, кончающиеся тупиками.

Если проанализировать эти «ошибки», то окажется, что они происходят с некоторой закономерностью. Чаще всего крыса попадает в первый (считая с начала дороги), самый трудный и позднее всех дифференцированный тупик b_2 , затем растормаживается тупик b_1 .

Тупик b как самый давний и наиболее упроченный не растормаживается вовсе.

После 17-й пробы (54-я минута опыта) угасание прекращается и мы снова даем пищу. Первый раз крыса пищи не берет; следующая перебежка имеет совсем неожиданный характер: крыса мечется по всему лабиринту, тревожно возбуждена, пытается все время пролезть через стенку лабиринта, много раз заходит во все тупики, наконец, на 17-й минуте попадает в клетку B ; ест не сразу. Следующие перебежки уже почти совсем нормальны, лишь несколько удлинена их продолжительность.

Совершенно такой же ход опыта с угашением мы наблюдали у крысы Би. В опытах с этой крысой также имели место остановки, сменяемые быстроты бега с более медленного темпа на более ускоренный и, наоборот, более частые возвращения в исходную клетку (K) и растормаживание тупиков, причем тупик b_2 был расторможен 6 раз, тупик b_1 3 раза, тупик b только 1 раз.

На следующий день после опыта с угашением поведение крысы Би резко отличается от нормального. Крыса идет медленно, делает остановки, одну ошибку ($0,25 b_2$), очень долго не выходит из клетки K , последний раз — отказ от пищи. Вероятно, такое необычное поведение крысы является длительным последствием угасания, произведенного в предыдущий день.

Выше мы обосновали положение, что в нашем эксперименте бег по лабиринту является в целом эффектом индивидуально приобретенного сложного навыка, образованного по принципу «цепного» последовательного двигательного условного рефлекса. Ясно, что его торможение должно выражаться в замедленности реакции животного, где или страдает навык в целом, или отдельные его элементы (задержки, остановки, возвращения назад и т. д.) в зависимости от состояния интенсиности и глубины процесса коркового торможения, действующего в данный момент.

Рассматриваемый нами сложный навык, кроме «цепи» последовательных положительных реакций, включает и ряд заторможенных реакций отдифференцированных тупиков (b_2, b_1, b), находящихся, по видимому, с положительными компонентами (a_2, a_1, a) навыка в индукционных отношениях. С этой точки зрения становится понятным, что под влиянием угасательного торможения, ослабляющего раздражительный процесс и действующего тормозящим образом на положительные компоненты цепи, становятся «положительными», растормаживаются эти ранее отдифференцированные тормозные реакции. По видимому, этот механизм растормаживания лежит в основе обнаруживаемых в эксперименте «ошибок» животного.

Остается объяснить ту чрезвычайную разнообразность двигательного поведения крысы, которую мы наблюдаем при опытах с угашением и носящую на первый взгляд, как бы характер хаотической деятельности. Протоколы этих опытов пестрят записями: крыса то идет медленно, то вдруг мчится стремглав, то с большими остановками, то правильно проходит весь лабиринт, то возвращается в клетку K , то делает всевозможные ошибки (схематично это отражено на рис. 2). Чем объяснить всю сложность полученной картины? Как известно, торможение является очень изменчивым и лабильным процессом, что специально резко выражается в опытах с двигательными рефlekсами. Положим, например, что животное в каком-нибудь месте лабиринта, вследствие определенной фазы тормозного состояния, оста-

новилось. Мы знаем, что в силу большой динамичности корковой нервной деятельности раздражительный процесс имеет тенденцию под влиянием времени восстанавливаться. Поэтому, чем длительнее задержка крысы на месте остановки, тем интенсивнее восстанавливается раздражительный процесс, дающий новую волну в колебаниях кривой угашения.

Выше нами было указано, что в частоте растормаживания тупиков существует некоторая закономерность, зависящая от степени относительной прочности этих дифференцировок. «Ошибающаяся» крыса в трудных условиях опыта растормаживает более лабильные дифференцировки, в то время как в «давние тупики», прочно закрепленные дифференцировки, она почти совсем не заходит. Этот факт непосредственно подчеркивает характерность самой природы процесса торможения: известно, что чем торможение менее закреплено, а тем самым и более лабильно, тем оно легче устраняется.

Итак, посещение крысой тупиков мы можем уяснить себе на основе наших знаний о лабильности процесса торможения и функциональном взаимодействии процессов возбуждения и торможения. Однако, кроме описанного растормаживания тупиков, ошибки животного могут быть обусловлены еще и выступающими в связи с угашенными ориентировочными реакциями. В опытах с угашением, когда мы начинаем тормозить (угашать) положительный путь, не подкрепляя его пищей, мы этим создаем условия для выявления ориентировочных реакций и возврата в стадии «пробовательного поведения», в силу которых крыса в поисках новых путей заходит в тупики.

Таким образом, в данных условиях ошибки животного могут быть объяснены как явлениями растормаживания заторможенных пищевых реакций вследствие положительной индукции, так и выступающими ориентировочными реакциями вследствие неподкрепления упроченного ранее.

Оба представленные механизмы, вероятно, играют роль в описываемых опытах¹.

2-я серия. Этот вид опытов имеет целью дальнейший анализ поставленного вопроса введением в опыт момента так называемой переделки. Эта форма опытов аналогична практикующимся в лабораториях И. П. Павлова опытам с «переделкой» для исследования инертности нервных процессов.

Мы превращали правильную дорогу в тупик и бывший ранее тупик в правильную дорогу. Этим мы принуждали животное переделать выработанный ранее навык на противоположный, где коридоры a и b приобретают другое биологическое значение для организма животного.

Первая переделка заключалась в изменении лабиринта таким образом, что в последней его секции — P , a , b — из правильного коридора a был сделан тупик (мы его обозначаем теперь через b) и, наоборот, тупик b был превращен в коридор, ведущий к B (теперь a)

¹ В одном случае крыса ошибается, «путает» правильные дороги с неправильными вследствие растормаживания по принципу индукции от угасательного торможения. В таких опытах крыса вдруг поворачивает в тупик, проходит несколько шагов и, не дойдя даже до поворота коридора, отворачивается и бежит обратно. В другом случае крыса «ищет» новые дороги как следствие выявляющихся ориентировочных реакций. В подобных случаях крыса «разведует» на своем пути коридоры, где давно или даже совсем не была, и тогда она обязательно доходит до конца коридора или до места, откуда видно, что он кончается тупиком.

(рис. 1, схема 4 а). Все остальные лабиринтные секции остались неизменными.

Приводим протокол первого опыта с одной из крыс в переделанном лабиринте.

Опыт 28. 16.III.1933 г Крыса Би

№ перебежек	Время опыта	Длительность перебежки в секундах	П у т ь ¹
1 (227)	20 час. 10 мин.	48	$K \rightarrow b^1 \rightarrow K \rightarrow b^1 \rightarrow K$ 20 сек.
2 (228)	20 » 13 »	28	$K \rightarrow b^1 \rightarrow P \rightarrow a^1 \rightarrow B$
3 (229)	20 » 16 »	12	$K \rightarrow b^1 \rightarrow a \rightarrow B$
4 (230)	20 » 19 »	10	$K \rightarrow b^1 \rightarrow a^1 \rightarrow B$
5 (231)	20 » 22 »	48	$K \rightarrow b_1 \rightarrow K \rightarrow b_1 \rightarrow b^1 \rightarrow a^1 \rightarrow B$
6 (232)	20 » 26 »	18	$K \rightarrow b^1 \rightarrow a^1 \rightarrow B$
7 (233)	20 « 29 »	9	$K \rightarrow b^1 \rightarrow a^1 \rightarrow B$
8 (234)	20 « 32 »	5	$K \rightarrow a^1 \rightarrow B$

Как мы видим, сначала крыса не может справиться с трудностями поставленной задачи и 2 раза возвращается в исходное положение (клетку K). Во второй перебежке намечается правильное решение; при наличии «законной ошибки» сначала крыса идет по прежней — правильной — дороге и, попадая в тупик b^1 , сразу же поворачивает обратно и, уже не возвращаясь к K , у площадки P переходит в a^1 . Последующие две перебежки идут по такому же типу. Казалось бы, что задача на пределе решения. Но здесь так же «неожиданно», как это часто имеет место при решении трудной задачи в опытах по обычным условным рефлексом, крыса при пятой перебежке делает «ошибку», теперь уже совсем «незаконную» — входит в тупик b_1 , возвращается в клетку K , здесь задерживается, вновь выбегает, опять посещает тупик b_1 , наконец, после «законной ошибки» (забегание в b_1) на 48-й минуте отыскивает правильную дорогу. За этой хаотической перебежкой следуют уже более правильные (с «законной ошибкой»). И, наконец, последняя перебежка в этом опыте правильная — крыса, попавшая на площадку P , идет сразу по новой дороге a_1 , скорость перебежки равна 5 секундам (рис. 3).

Когда эта измененная перебежка по лабиринту была упрочена и обе подопытные крысы преодолели трудности переделки и научились без ошибки бежать по новому маршруту, мы пошли на вторую переделку — изменили таким же образом лабиринтный путь в другом месте. В первой секции мы тупик b_2 превратили в положительный коридор (a^1_2), а бывший правильный путь a_2 был превращен в тормозный тупик (b^1_2) (рис. 1, схема 4 в).

Приводим протокол этого опыта.

¹ Условные обозначения те же, что и в предыдущих протоколах.

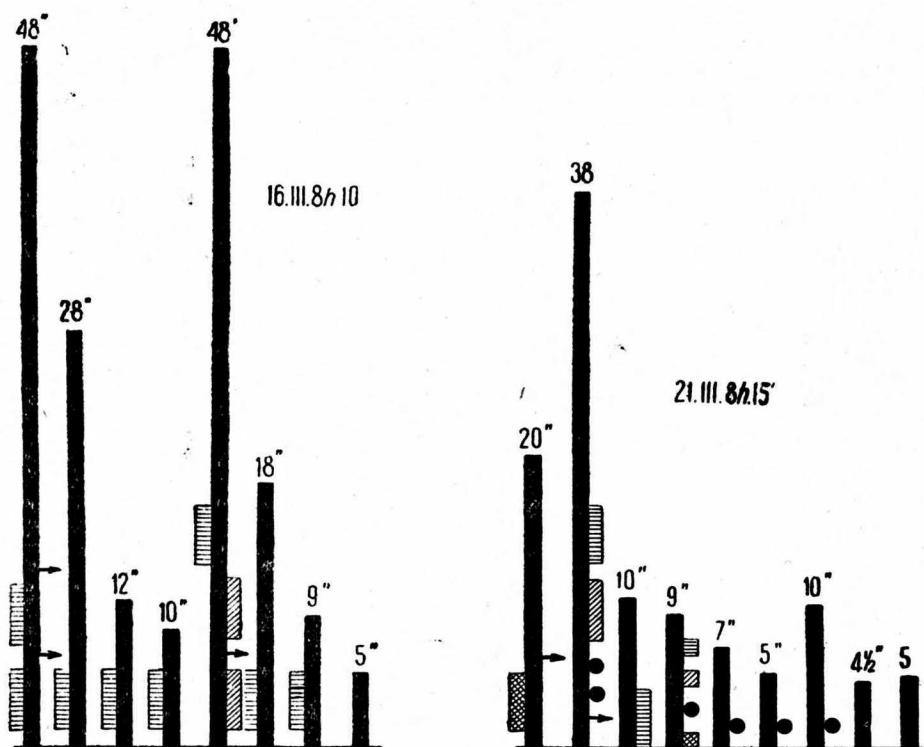


Рис. 3

Опыт 32. 21.III.1933. Крыса Би (рис. 3)

Перебежки	Время опыта	Длительность перебежки в секундах	П у т ь ¹
1 (260)	20 час. 15 мин.	20	$K \rightarrow b_2 \rightarrow K \rightarrow b^1_2 \rightarrow a^1_2 \rightarrow B$
2 (261)	20 » 19 »	38	$K \rightarrow \frac{1}{2}a_2 \rightarrow K \rightarrow a_2 \nearrow \rightarrow P_1 \rightarrow b_1 \rightarrow b^1 \rightarrow B$
3 (262)	20 » 23 »	10	$K \rightarrow P \nearrow \rightarrow b \rightarrow B$
4 (263)	20 » 24 »	9	$K \rightarrow \frac{1}{4}B^1_2 \rightarrow a^1_2 \rightarrow P \rightarrow \frac{1}{4}b_1 \rightarrow (B^1) \rightarrow B$
5 (264)	20 » 29 »	7	$K \rightarrow P_1 \uparrow \rightarrow B$
6 (265)	20 » 32 »	5	$K \rightarrow B$
7 (266)	20 » 35 »	10	$K \rightarrow B$
8 (267)	20 » 38 »	45	$K \rightarrow B$
9 (268)	20 » 40 »	5	$K \rightarrow B$

¹ Условные обозначения, как и в предыдущих протоколах. Детали правильной дороги не обозначены. Точка под буквой обозначает остановку животного.

Уже со второй перебежки крыса минула новый тупик b^1_2 (прежний правильный путь a_2) и прошла прямо по коридору a^1_2 . Казалось бы, что намечается разрешение задачи, но здесь вместо продолжения пути она с полдороги возвращается в исходное положение и при повторных пробах пути при этой же перебежке делает ряд «незаконных ошибок», посещая тупик b_1 и b^1 . Третья и четвертая перебежки — по тому же пути, в этой последней еще частично растормаживается новообразованный тупик. Начиная с пятой, все последующие перебежки уже правильные с укорочением среднего времени двигательной реакции. Встретившаяся трудность переделки в ограниченном участке лабиринтного пути отразилась на целостном поведении крысы в лаби-

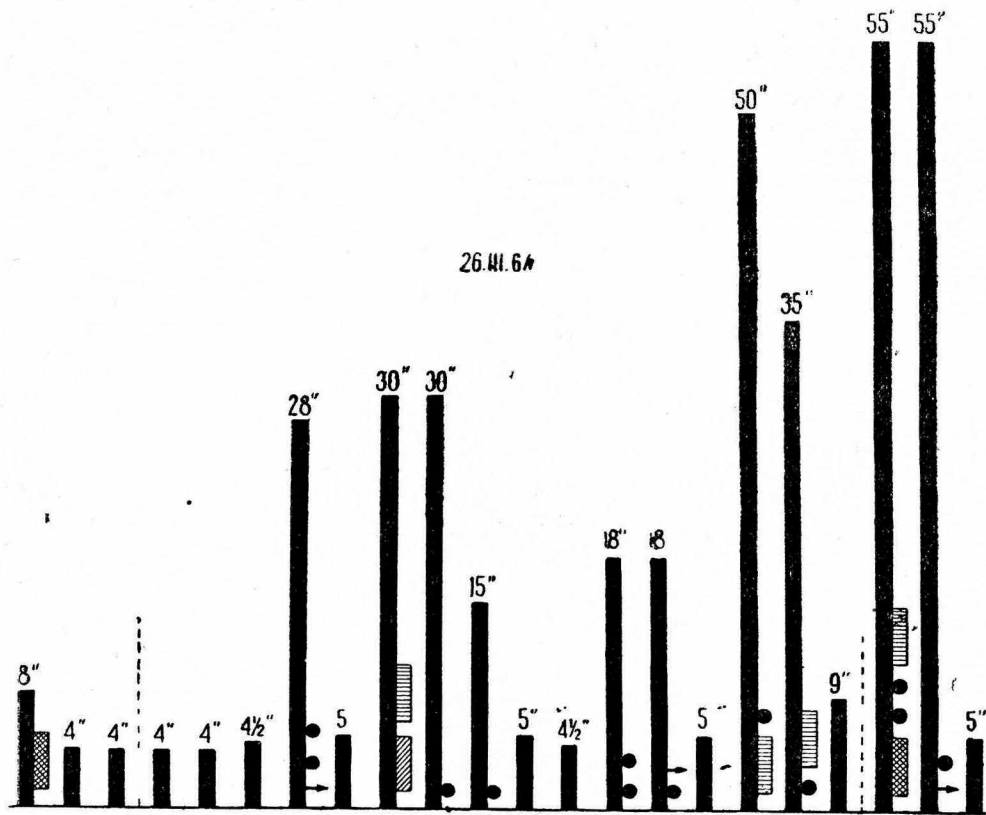


Рис. 4

ринте и вызвала растормаживание отдифференцированных ранее тупиков как тормозных реакций животного. При этом (рис. 3) легко заметить, что характер нарушения навыка и, в частности, растормаживание тормозных элементов этой цепной условной связи во многом зависят от места переделки — начальный или конечный путь лабиринта.

После упрочения «нового» вида измененного лабиринтного навыка естественно было ожидать и изменения лабильности дифференцировок, в особенности переделанных из ранее положительных и находящихся в различной степени упрочения. С этой целью мы во второй серии вновь ввели опыты с угашением.

Протокол графически представлен на рис. 4.

Мы получили уже известную нам картину кривой угасания (ср. рис. 2). Здесь также имеются моменты удлинения времени бега, остановки, возвращения в клетку K и растормаживания тупиков. Однако растормаживание в этих опытах по сравнению с опытами, приведенными в первой серии от 27.II, имеет совсем другой характер. Здесь чаще всего растормаживается тупик b^1 (конечная секция), в то время как аналогичный тупик b в опыте от 27.II ни разу не растормозился. Объясняется это тем, что в первой серии тупик b был самый давний и прочнее всех отдифференцирован, в то время как теперь тупик b претерпевший «переделку», является свежим и мало еще зафиксированным. Казалось бы, что в еще большей степени должен был пострадать тупик b^1_2 как самая свежая дифференцировка, а в то же время он-то почти вовсе не растормаживается. Причина этого явления, как нам кажется, в том, что коридор b_2 существенно разнится от всех других тупиков тем, что с места разветвления коридоров уже видно, что он кончается тупиком, что, конечно, вызывает сразу отрицательную реакцию крысы, поэтому этот отрезок лабиринта при переделке был быстро заторможен и при опытах с угашением, и меньше других растормаживался. Повидимому, тупик b_2 (по конструкции опытной обстановки) находится в ином положении, чем все остальные тупики опытной ситуации, а потому и нет ничего удивительного, что он растормаживается относительно труднее.

Эта серия опытов подтверждает предположение, что те ошибки животного, которые выражаются в наших опытах в забегании в тупики (растормаживание дифференцировки), в первую очередь и главным образом касаются менее прочных дифференцировок как более лабильных функциональных тормозных полей в коре больших полушарий животного. Вместе с тем эти опыты опровергают допущение о закономерном соответствии между растормаживанием тупиков как тормозных элементов системного навыка и степенью отдаления тупика от места исходного положения или приближения к месту пищевого подкрепления.

В заключение приведенной экспериментальной части мы должны обратить внимание еще на одно выступающее часто явление, о котором мы выше только вскользь упомянули. Это тот факт, что крыса иногда возвращается в исходное положение (клетка K), иногда даже с весьма отдаленного пункта, когда она уже прошла почти всю дорожку C с этим фактом мы встречаемся впервые уже при выработке навыка (см. протоколы опыта от 13.II.1922) В дальнейшем это явление выступает при каждой трудности для животного в опытной ситуации, и при угашении очень частой реакцией является возвращение в клетку K Можно ли это явление целиком трактовать с точки зрения выставляемых нами выше положений и исходить в объяснении этого из известных нам правил ультрапарадоксальности реакций по отношению к нормальному положительному пищевому бегу, — этот вопрос мы пока оставляем открытым.

В начале настоящей работы мы выдвинули предположение, что в основе избегания животным тупиков лежит процесс внутреннего, активного торможения. В пользу этого говорит уже сам по себе процесс выработки у животного лабиринтного навыка — характер его образования и упрощения с элиминированием ненужных движений. Существенным свойством этого процесса является постепенность в развитии его, осложняемая некоторой волнообразностью, т. е. здесь выступают именно те черты, которые обычно свойственны процессу

образования внутреннего торможения. Точно так же удастся здесь установить аналогию между трудностью различения правильной дороги от тупика и процесса дифференцирования раздражителей по методу условных рефлексов. Чем более тонко различие между тупиком и правильной дорогой, чем менее отчетлива разница между движениями, ведущими в тупик, и теми, которые ведут к пище, тем труднее устраняются ошибки и тем более лабильным является навык и легче подвергается различным нарушениям после образования. Соответственно этому при условных рефлексах, чем более тонкая дифференцировка, чем ближе стоит дифференцируемый раздражитель к положительному, тем медленнее достигается полное его торможение и тем легче такая дифференцировка подвергается растормаживанию.

С другой стороны, известно, что одним из характерных свойств внутреннего торможения является его подверженность нарушению в виде растормаживания; поэтому мы сочли нужным проследить, получим ли мы явления, аналогичные растормаживанию при нарушении навыка, состоящего из системы положительных и тормозных компонентов.

Произведенные нами опыты как с последовательным усложнением навыка, так и угашением и частичной его переделкой показали, что наши предположения вполне оправдались. Везде, где в соответствующих условиях эксперимента с обычными условными рефлексами мы наблюдаем явления трудности образования и упрочения процесса внутреннего торможения, там где в силу состояния лабильности тормозного процесса наблюдается частое его растормаживание, в экспериментах с лабиринтом мы получаем замедление в процессе выработки навыка в зависимости от тонкости различения (по форме, месту и т. д.) между положительными и тормозными компонентами навыка. В дальнейшем от этих же условий зависит и степень подверженности навыка различным нарушениям, выступающим в опытах с угашением или переделкой в виде растормаживания тупиков, обуславливающих ошибки животного. Таким образом, исходя в анализе поведения животного в лабиринте из известных нам законов высшей нервной деятельности, мы обладаем могучим средством понимания, объективного знания и в известном смысле предвидения явлений поведения животного как в нормальных, так и в измененных опытных ситуациях в лабиринте.

Говоря о том, что в основе избегания тупиков лежит процесс активного торможения, мы умышленно не характеризовали его ближе и не определяли, какой именно вид внутреннего торможения играет здесь существенную роль. Легче всего предположить, что мы имеем здесь дело с дифференцировочным торможением, так как животное в процессе образования навыка научается различать, дифференцировать правильный путь от тупика (или соответствующие двигательные реакции). Против этого утверждения возникает существенное и вполне законное сомнение. Дифференцировочное торможение заключается в том, что в то время как положительный раздражитель или реакция подкрепляется, соответствующий тормозный раздражитель или реакция никогда не подкрепляется. В лабиринтных опытах с пищевым подкреплением вне зависимости от того, зашло ли животное в тупик или миновало его, бег его по выходе из лабиринта все равно подкрепляется пищей, т. е. подкрепляется вся система положительных и отрицательных компонентов целостной реакции животного. Существенным моментом, утверждающим выработку у животного именно

процесса дифференцировочного торможения, является то обстоятельство, что животное, попадающее в тупик, должно возвратиться назад и при этом оно производит ряд лишних побочных движений, не «подкрепляемых» последующей ситуацией лабиринта. С другой стороны, время, потраченное на забегания в тупики и возвращения к правильной дороге, равно времени излишнего отставания момента пищевого подкрепления, и животное должно подавлять эти лишние движения путем отдифференцирования тупика от правильной дороги. Несмотря на правомерность подобного толкования избегания тупиков, мы здесь лишь устанавливаем, что в основе этого лежит процесс активного внутреннего торможения, и вопрос о том, является ли это видом строго дифференцировочного торможения, мы оставляем открытым для наших дальнейших исследований.

Нашу первую пробу понимания процесса образования навыка и его нарушения с точки зрения физиологии высшей нервной деятельности мы можем заключить следующими выводами:

1. Лабиринтный навык нужно понимать как системный двигательный условный рефлекс характера цепной последовательной связи. Здесь условными раздражителями являются экстероцептивные (от разных частей лабиринта) и проприоцептивные раздражения (от собственных движений, проделанных животным в отдельных отрезках лабиринтного пути), эффектом служит последовательная цепь движений в виде сложного бега животного по лабиринту, а безусловным подкреплением — пища.

2. В основе процесса выработки навыка избегать лабиринтные тупики лежит процесс внутреннего активного торможения, по характеру своему приближающегося к дифференцировочному виду торможения.

3. В образованном и упроченном системном лабиринтном навыке положительные и отрицательные компоненты системы постоянно находятся во взаимно индукционных отношениях.

4. Ошибки животного при экспериментальном нарушении навыка (угашение, переделка) являются продуктом соучастия индукционного и ориентировочного растормаживания тупиков (заторможенных, повидимому, реакцией) вследствие общего торможения правильной дороги (положительных реакций), вызванного угасательным торможением или «ошибкой» процессов возбуждения и торможения при взаимной переделке правильного пути в тупик, а тупика в правильную дорогу

5. Растормаживанию легче всего подвергаются те тупики, которые менее прочно отдифференцированы от правильных дорог вследствие тонкости дифференцировки (по форме, месту, направлению и т. д.).

6. При нарушении навыка перебежки, помимо ошибочных заходов животного на лабиринтные тупики, отмечаются еще следующие явления: общее, удлинение времени, смена темпа двигательной реакции, частые остановки и, наконец, возвраты в исходное положение к начальному моменту двигательной реакции.

7. Исходя из законов высшей нервной деятельности, в анализе элементов поведения животного в экспериментальных ситуациях лабиринта удастся путем физиологического анализа функций больших полушарий головного мозга объективно изучать основные явления двигательной деятельности животного как в обычных, так и в измененных условиях эксперимента и познать природу ошибок животного, наблюдаемых как в процессе образования навыка, так и при экспериментальном его нарушении (угашение, переделка) и других трудностях для животного в условиях эксперимента.

ANALYSE DER GEHIRNFUNKTIONEN WÄHREND DES UMHERRIRENS
VON RATTEN IN EINEM LABYRINTHvon *A. O. Dolin* und *J. M. Konorski*Aus der Abteilung für vergleichende Physiologie
der höheren Nerventätigkeit und für vergleichende
Psychologie von Tieren des Instituts zur Gehirn-
forschung, Leningrad

1. Die Labyrinthgewöhnung muss man als bedingten System-Bewegungsreflex von der Art einer aufeinander folgenden Kettenverbindung betrachten. Den bedingten Erreger stellen hier exterozeptive Reize (von den verschiedenen Teilen des Labyrinths) dar und propriozeptive (von den Eigenbewegungen, welche das Tier in den verschiedenen Abschnitten des Labyrinthganges ausführt). Als Effekt dient die aufeinander folgende Kette von Bewegungen in Form eines komplizierten Laufes des Tieres in dem Labyrinth, während als unbedingte Befestigung Nahrung dient.

2. Dem Prozess der Ausarbeitung und Gewöhnung, den Irrgängen des Labyrinths zu entgehen, liegt der Vorgang einer inneren, aktiven Hemmung zugrunde, der sich seinem Wesen nach der differenzierenden Art der Hemmung nähert.

3. In einer ausgebildeten und befestigten Labyrinth-Systemgewöhnung befinden sich die positiven und negativen Komponenten des Systems dauernd in gegenseitig induzierten Beziehungen.

4. Die Fehler des Tieres bei experimenteller Störung der Gewohnheit (Ver- oder Umstellung) sind das Ergebnis eines Zusammenarbeitens der Induktions- und Orientierungslösung für die Sackgassen (offenbar gehemmter Reaktionen) infolge einer allgemeinen Hemmung des richtigen Weges (positive Reaktionen). Diese ist verursacht durch eine auslöschende Hemmung oder durch einen Fehler der Erregungs- und Hemmungsprozesse bei einer Umwandlung des richtigen Weges in eine Sackgasse und umgekehrt.

5. Einer Lösung unterliegen am leichtesten die Sackgassen, welche infolge der Feinheit der Differenzierung weniger genau und fest von den richtigen Wegen differenziert sind (nach Form, Ort, Richtung usw.)

6. Bei einer Störung der Laufgewohnheiten lassen sich ausser dem falschen Hineinlaufen des Tieres in die Labyrinthsackgassen noch folgende Erscheinungen beobachten: eine allgemeine Verlängerung der Zeit, ein Wechsel im Tempo der Bewegungsreaktionen, häufiges Anhalten und schliesslich eine Umkehr zu der Ausgangsstellung im Anfangsmoment der Bewegungsreaktion.

7. Von den Gesetzen für die höhere Nerventätigkeit ausgehend, gelingt es durch eine Analyse der Elemente des Verhaltens der Tiere in den experimentellen Situationen im Labyrinth, mittels einer physiologischen Analyse der Funktionen des Grosshirns objektiv die Hapterscheinungen der Bewegungstätigkeit des Tieres sowohl unter gewöhnlichen wie auch unter den veränderten Bedingungen des Experiments zu untersuchen. Ferner kann man die Natur der Fehler, welche sich bei dem Tier in dem Prozess der Ausbildung einer Gewöhnung wie auch bei deren experimenteller Störung (Ver- und Umstellung) und bei anderen Schwierigkeiten im Experiment beobachten lassen, erkennen.

К КИНЕТИКЕ ОСАЖДЕНИЯ СЫВОРОТОЧНЫХ КОЛЛОИДОВ
ЭЛЕКТРОЛИТАМИ НА РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ СТУПЕНЯХСООБЩЕНИЕ II. ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ КОЛЛОИДОВ
СЫВОРОТКИ И ИХ КОАГУЛЯЦИЕЙ

Е. Э. Гольденберг и А. В. Логинов

Из физико-химической лаборатории (зав. — проф.
Е. Э. Гольденберг) отдела общей физиологии
(зав. — проф. К. М. Быков) Ленинградского
филиала ВИЭМ

Поступила 25.VI.1936

1 ВВЕДЕНИЕ

В предыдущем сообщении (1) нами было показано, что ход кривых коагуляции сывороточных коллоидов при прибавлении электролитов неодинаков для сыворотки молодых и старых животных: в первом случае кривые лежат значительно ниже, чем во втором, т. е. сывороточные коллоиды старых животных при прочих равных условиях коагулируют значительно быстрее и полнее, чем молодых животных. Таким образом подкрепляется развиваемое нами положение, выдвинутое впервые Ružička (Bauer, Lumière, Marinesco, что с возрастом величины коллоидных зарядов в организме падают. Мы полагаем, что с возрастом вообще могут меняться физико-химические свойства коллоидов. К этому вопросу мы еще вернемся. Однако подобная трактовка вопроса наталкивается на некоторые сомнения и возражения, как будто не предусмотренные или во всяком случае не разрешенные цитированными авторами. Одно из таких наиболее существенных возражений заключается, как нам кажется, в следующем.

Выпадающая в наших опытах при прибавлении $AlCl_3$ муть представляет, несомненно, частично или, быть может, целиком белковое тело, вероятнее всего глобулинового характера. С возрастом содержание белка в крови животного увеличивается, в частности, содержание глобулинов возрастает за счет альбуминов. По Bergauer (2) это возрастание происходит в течение всей жизни животного, по Буланкину (3) — только до известного возраста, после чего начинается медленное падение содержания как общего белка, так и глобулиновой фракции. Для иллюстрации сказанного привожу данные Буланкина, полученные в лаборатории проф. А. В. Нагорного (табл. 1).

Итак, в сыворотке старых животных белка больше, чем в сыворотке молодых. Поэтому увеличение коагуляции белка с возрастом могло бы быть простым следствием его повышенного содержания в сыворотке. В этом-то мы и видим возражение, о котором только что упоминалось. Изученное нами с фактической стороны явление объяснялось бы простым изменением количества растворенного и коагули-

Таблица 1

Возрастные изменения в содержании общего белка и глобулинов в сывротке белых крыс (по Буланкину)

- Возраст	10 дней	20 дней	30 дней	4 месяца	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца	36 месяцев
Содержание об- щего белка в %	3,863	4,475	4,741	6,826	6,837	7,154	7,047	6,042
Содержание гло- булинов в %	1,289	2,080	2,514	3,323	2,753	3,866	3,304	2,876

рующего под влиянием электролитов белка. Задача настоящей работы и состояла в тщательной проверке этого предположения и в решении дилеммы — «количество или качество» белка.

2. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ОПЫТЫ С МАСТИЧНЫМ ЗОЛЕМ

Не будем останавливаться здесь на описании нашего прибора, сконструированного нами для измерения помутнения — электронефелометра с селеновым фотоэлементом. Это описание дано в предыдущем

сообщении (1). Отметим, что этот прибор оказался весьма тонким, надежным и удобным для исследований подобного рода. Конструкция прибора была еще более упрощена: мы пользовались лишь одной линзой, расположенной в ящике между источником света и кюветкой с испытуемым раствором, так, чтобы по возможности вся площадь фотоэлемента была захвачена световым пучком, прошедшим через кюветку.

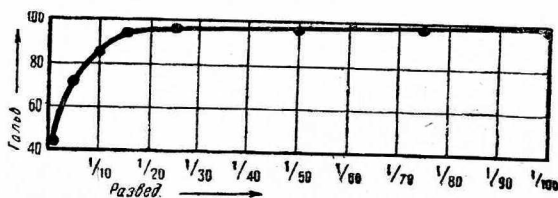


Рис. 1. Зависимость между фототоком и разведением мастичного золя

Прежде чем перейти к нашим опытам с сывроткой, мы поставили ряд измерений с мастичным золем с целью выяснить, как наш прибор отвечает на изменение концентрации золя в широком диапазоне. Для исследования этой зависимости между фототоком в нашем фотоэлементе (показания гальванометра) и разведением мутного раствора мы воспользовались золем мастики, приготовленным, как обычно (см. «Практикум» Michaelis), и содержащим на 1 см^3 около $0,003 \text{ г}$ эмульсии мастики. Если показания гальванометра откладывать на оси ординат, а разведение на оси абсцисс, то получится следующая кривая (рис. 1).

Из рисунка видно, что в области весьма разведенных растворов (приблизительно от 1:15 до 1:100) кривая весьма медленно повышается с разведением. Таким образом, в этих пределах значительные изменения в концентрации раствора весьма мало отражаются на показаниях гальванометра. При этом и на-глаз изменения в мутности почти незаметны, растворы кажутся почти прозрачными.

От неразведенного раствора до разведения приблизительно 1:2 кривая поднимается вверх весьма круто, а далее между разведениями 1:2 и 1:15 менее круто и равномерно идет вверх. Можно, повидимому, считать, что в этом отрезке кривой точки расположены на прямой, т. е. в этих пределах показания гальванометра практически прямо пропорциональны разведению, и на-глаз различия в мутности весьма заметны. С другой стороны, в этой области разведений мутность на-глаз приблизительно такая же, как та, которая наблюдается при при-

бавлении в наших опытах к сыворотке соответствующих количеств электролита. Так как с сывороточными коллоидами мы работаем главным образом именно в области достаточно заметных мутностей, соответствующих приблизительно разведениям мастичного золя между 1:2 и 1:15, то мы исследовали эту область разведений более детально и получили, приняв показания гальванометра для чистой воды за 100, следующую прямую (рис. 2).

Как было указано, в этих пределах показания гальванометра можно без большой погрешности принимать прямо пропорциональными разведению. Если помутнение выражать как $N=100-a$, где a — показание гальванометра, то здесь помутнение практически действительно прямо пропорционально концентрации [см. работу Canals и Hortala (4)].

3. ВЛИЯНИЕ РАЗВЕДЕНИЯ СЫВОРОТКИ НА ХОД КОАГУЛЯЦИИ СЫВОРОТОЧНЫХ КОЛЛОИДОВ

После изложенных опытов мы приступили к изучению зависимости между разведением сыворотки 0,9% NaCl и ходом коагуляции при прибавлении к сыворотке $AlCl_3$.

Привожу результаты (табл. 2) одного из опытов этой серии в виде таблицы, а также кривые, построенные на числах этой таблицы.

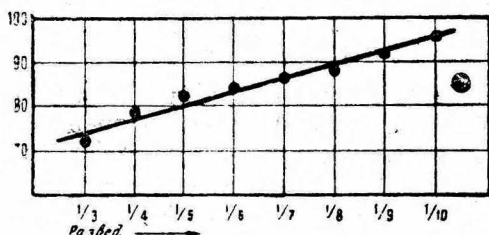


Рис. 2. Зависимость между фототоком и разведением мастичного золя в пределах от $1/3$ до $1/10$

ления электролита считается равным нулю.

В приводимом опыте к $1,5 \text{ см}^3$ сыворотки, разведенной в 20, 30 и т. д. раз, прибавляется $0,08 \text{ см}^3$ 0,25% $AlCl_3$. Кровь взята от собаки Тузик.

Таблица 2

Влияние разведения сыворотки на коагуляцию сывороточных коллоидов (Вр.—время отсчета с начала опыта. Гальв.—показания гальванометра)

№ измерения	Разв. 1:20		Разв. 1:30		Разв. 1:40		Разв. 1:50		Разв. 1:60	
	Вр.	Гальв.	Вр.	Гальв.	Вр.	Гальв.	Вр.	Гальв.	Вр.	Гальв.
I	0 мин.	100	0 мин.	100	0 мин.	100	0 мин.	100	0 мин.	100
II	1 »	70	1 »	70	1 »	63	1 »	72	1 »	80
III	2 »	81	2 »	73	2 »	66	2 »	68	2 »	78
IV	3 »	85	3 »	76	3 »	67	3 »	66	3 »	76
V	4 »	87	4 »	77	4 »	67	4 »	66	4 »	75
VI	5 »	90	5 »	78	5 »	68	5 »	65	10 »	71
VII	6 »	90	6 »	79	10 »	70	13 »	62	15 »	70
VIII	9 »	90	8 »	88	15 »	73	18 »	61	20 »	70
IX	14 »	91	23 »	87	20 »	75	23 »	60	25 »	70
X	23 »	92	28 »	88	25 »	76	25 »	60	30 »	70
XI	29 »	93	33 »	87	30 »	75	33 »	60	35 »	70

Построенные на числах этой таблицы кривые представлены на рис. 3.

Внимательное рассмотрение приведенных в таблице и на рисунке результатов, а также непосредственное наблюдение за ходом опыта позволяют сделать следующие заключения.

Характер коагуляции сывороточных коллоидов весьма сильно зависит от разведения сыворотки. При малых разведениях от прибавления электролита выпадает осадок, который затем медленно растворяется. Раствор поэтому начинает просветляться. При несколько больших разведениях образуются крупные хлопья через некоторое время после прибавления электролита, но вследствие наступающей, повидимому, пептизации и частичного оседания хлопьев на дно пробирки, раствор все же просветляется, хотя ни в этом, ни в предыдущем случае это просветление не доходит до начальной прозрачности раствора. Наиболее мутным раствор остается при больших разведениях, наибольшей прозрачности он достигает при малых разведениях.

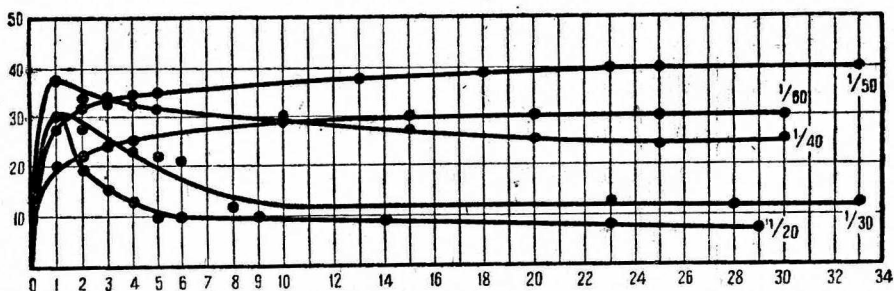


Рис. 3. Влияние разведения сыворотки (абсцисса) на коагуляцию сывороточных коллоидов (ордината — помутнение)

В тех случаях, когда с самого начала наступает значительная коагуляция или, вернее, флокуляция, тогда последующее прояснение происходит обычно в меньшей степени. Эта начальная флокуляция обычно тем слабее, чем концентрированнее раствор. Понятно поэтому, что кривые помутнения идут сначала резко вверх, затем падают сначала быстро, затем медленнее. Эта закономерность тем резче выражена, чем меньше разведение раствора. Так, она резко выражена для сыворотки в разведениях 1 10, 1 20, 1 30, менее резко для разведения 1 40. При разведении 1 50 мы имеем уже другую картину: при прибавлении электролита раствор очень слабо мутнеет, но со временем это помутнение несколько возрастает. Здесь мы вступаем в область той закономерности, выяснению которой посвящена следующая серия опытов. Пока на основании только что изложенной серии можно сказать следующее. Если сравнить помутнения при различных разведениях, но при одном и том же промежутке времени, например, после 20-й минуты опыта, когда все более или менее быстро идущие изменения закончились, то окажется, что чем больше разведение, тем больше мутность, и наоборот. Сказанное справедливо, однако, только для разведений в пределах от 1 : 10 до 1 · 50.

4. ВЛИЯНИЕ РАЗВЕДЕНИЯ СЫВОРОТКИ НА ХОД КОАГУЛЯЦИИ СЫВОРОТОЧНЫХ КОЛЛОИДОВ

Как видно из приведенных выше кривых и как было только что упомянуто, к 20-й минуте кривые коагуляции уже более или менее стабилизированы и идут почти параллельно оси абсцисс. Поэтому мы

задались целью получить при прочих равных условиях кривые зависимости между помутнением на 20-й минуте и разведением сыворотки. Эта серия опытов привела нас к результатам, представленным на табл. 3. Кровь бралась от взрослой собаки Бермы. Приводятся отсчеты по гальванометру через 20 минут после прибавления к сыворотке (1,5 см³) хлористого алюминия. AlCl₃ (1/4 %) прибавлялся по 0,08 см³; сыворотка разбавлялась физиологическим раствором (0,9% NaCl)

Таблица 3

Коагуляция сывороточных коллоидов в зависимости от разведения сыворотки

№ серии	Разведение									
	1:10	1:20	1:30	1:40	1:50	1:60	1:70	1:80	1:90	1:100
I	100	100	94	52	44	46	51	53	60	61
II	97	95	95	65	44	43	49	53	57	59
III	100	101	99	—	47	49	51	53	55	62
IV	97	98	86	58	41	43	48	50	54	59
Среднее	98,5	98,5	93,5	63	44	45	50	52	56,5	60

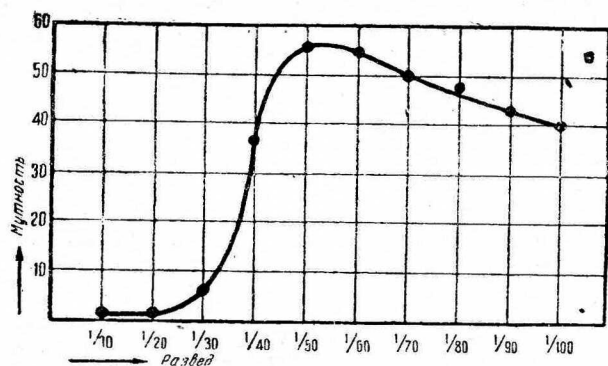


Рис. 4. Зависимость между разведением (абсцисса) и коагуляцией сыворотки через 20 минут после прибавления электролита (ордината — помутнение)

На рис. 4 представлена кривая, построенная на средних числах этой таблицы.

Рассмотрение этой кривой позволяет изменить в ней 3 части. Первая — приблизительно до разведений 1:30. Это те величины помутнения, которые, как было выше описано, после предыдущей незначительной коагуляции раствора вернулись к значениям, характеризующим большую или меньшую прозрачность. Слабый наклон кривой в этой области аналогичен, возможно, ходу кривой мастичного золя при очень больших разведениях (рис. 1): в этих областях значительное изменение концентрации может вызвать лишь весьма незначительное изменение фототока. Далее, при разведениях до 1:50 или 1:60 кривая мутности резко поднимается с разведением, образуя иногда между 1:50 и 1:60 некоторое плато. Наконец, после разведений 1:50 или 1:60 кривая мутности начинает медленно и довольно равномерно падать.

Таким образом, конечная коагуляция сывороточных коллоидов с разведением сначала возрастает приблизительно до 1:50—1:60, затем падает. Аналогичный ход кривых наблюдается и для чистых белко-

вых растворов, как видно, например, из схемы, приведенной Смородинцевым (5).

Таким образом, для наиболее полной коагуляции необходимо некоторое определенное соотношение между концентрацией белка и концентрацией электролита, что оправдывается и в нашем случае.

5. ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА КОАГУЛЯЦИЮ СЫВОРОТОЧНЫХ КОЛЛОИДОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РАЗВЕДЕНИЯХ СЫВОРОТКИ

Установив тип интересующих нас кривых для взрослого животного, мы перешли к изучению этих кривых для молодых и старых животных. Кровь бралась от щенков 2—3 месяцев и старых собак в возрасте 9 и более лет. Результаты приведены в следующей таблице (табл. 4). Условия опыта прежние. Каждая серия представляет в большинстве случаев среднее из нескольких измерений.

Таблица 4

Коагуляция сывороточных коллоидов при различных разведениях сыворотки у молодых собак

Примечание	№ серии	Разведение									
		1:10	1:20	1:30	1:40	1:50	1:60	1:70	1:80	1:90	1:100
Булька 2—3 месяца	I	95	97	94	73	51	55	60	66	78	80
Жулик 2—3 месяца	II	97	98	98	69	55	55	59	62	64	69
Тузик 2—3 мес. . .	III	93	95	95	68	47	49	55	60	67	70
Среднее . .		95	97	96	70	51	53	58	63	70	73
Барс . 9 лет	IV	95	94	81	44	47	48	55	60	65	69
Полкан 9—10 лет . .	V	94	98	96	58	44	46	51	55	62	63
Вакк 13—14 лет .	VI	96	96	95	60	48	50	55	57	63	67
Среднее . .		95	95	91	54	46	48	54	57	63	66

На рис. 5 приведены кривые, построенные на средних числах табл. 4.

Из рисунка ясно видно, что кривые мутности для старых животных располагаются значительно выше кривых мутности для молодых животных. Мы ограничиваемся приведенными опытами, так как полученные результаты лишь подтверждают полностью данные нашего предыдущего сообщения.

6. ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА КОАГУЛЯЦИЮ СЫВОРОТОЧНЫХ КОЛЛОИДОВ ПРИ ОДНОЙ И ТОЙ ЖЕ КОНЦЕНТРАЦИИ БЕЛКА

Изложенные до сих пор результаты позволяют подойти к разрешению вопроса о значении количества белка для хода коагуляции. Для этого было лишь необходимо еще экспериментально получить

значение для концентрации белка, соответствующее применяемым нами разведениям. Это и было сделано с помощью рефрактометрического метода (рефрактометр Pulfrich). Как и следовало ожидать, для старых собак найденный процент содержания белка оказался выше, чем для молодых.

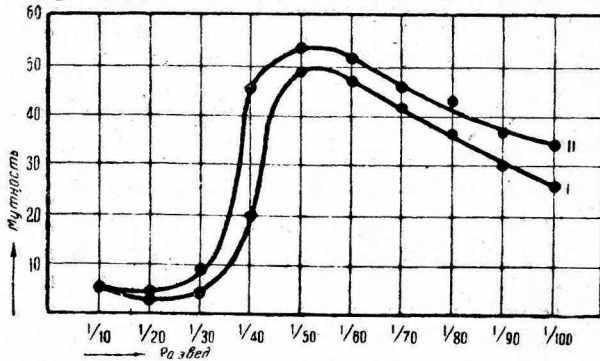


Рис. 5. Кривые коагуляции сывороточных коллоидов (ордината—мутность) при разведении (абсцисса) у молодых (I) и старых (II) животных

стрирующую зависимость помутнения от концентрации белка. Две такие кривые для щенков (средняя кривая для 3 животных) и для старых собак (средняя кривая для 3 животных) приведены на рис. 6.

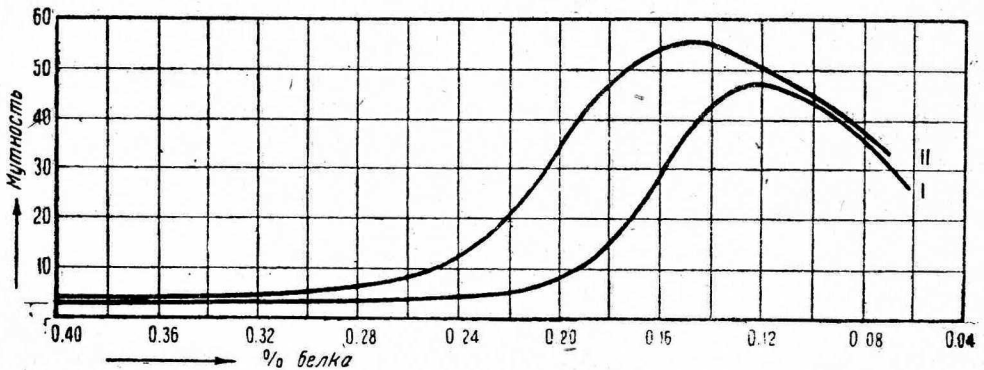


Рис. 6. Кривые коагуляции сыворотки коллоидов (ордината—мутность) в зависимости от концентрации белка (абсцисса) у молодых (I) и старых (II) собак

Если эту зависимость представить в цифрах, то мы получим следующую таблицу (табл. 5).

Таблица 5

Коагуляция коллоидов сыворотки молодых и старых собак при одних и тех же концентрациях белка

% белка	(I) Помутнение у молодых собак	(II) Помутнение у старых собак	Разность (II—I)
0,60	4	4	0
0,50	4	4	0
0,40	3	4	1
0,30	3	5	2
0,25	4	10	6
0,20	8	34	26
0,18	17	46	29
0,16	27	54	27
0,14	42	55	13
0,12	47	50	3
0,10	44	45	1
0,08	36	37	1
0,07	30	33	3

Как из таблицы, так и из рисунка ясно видно, что при одних и тех же концентрациях белка степень коагуляции белка, определяемая по помутнению раствора, выше у старых собак, чем у молодых. Эта разница особенно велика при концентрациях белка между 0,16—0,20%. Следовательно, в изученной нами в предыдущем сообщении коагуляции сыворотки играет роль не увеличение количества белка само по себе при переходе от сыворотки молодых животных к сыворотке старых, а иной фактор. В этом отношении поставленный нами вопрос, как нам кажется, мы можем считать решенным.

7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как следует представлять себе эти изменения сыворотки, с возрастом ведущие к различной осаждаемости белков или белковых комплексов? Эти изменения как мы полагаем, могут быть вызваны двояким путем.

Во-первых, могут меняться в каком-либо отношении небелковые компоненты сыворотки и влиять, вследствие этого, на свойства белковых комплексов и осаждением их электролитами. Во-вторых, могут меняться внутренняя структура и свойства самой белковой частицы. Не исключена, конечно, возможность одновременных изменений обоих типов. Рассмотрим несколько детальнее каждый из них.

Наиболее существенными из возможных изменений небелковых компонентов сыворотки можно считать изменения содержания электролитов, сдвиг рН и изменения содержания липоидов.

Что касается рН, то, согласно данным Менделеевой (6) и Bauer (7), рН сыворотки с возрастом заметно увеличивается. Так, у новорожденной морской свинки, по Менделеевой, рН = 6,2, через 6 дней рН = 7,0, у взрослой рН = 7,4. По Bauer, у новорожденного человека рН = 5,5, у старого рН = 7,6¹. Если при этом изоэлектрическая точка белков не меняется, то «écart» по Vlès (10) увеличивается с возрастом, заряд коллоидных частичек также увеличивается, и белки должны были бы выпадать все труднее и труднее. На самом деле, как мы видим, происходит обратное. Этот фактор, следовательно, затушевывается другими более значительными.

Теоретически учесть возможное влияние сывороточных электролитов весьма затруднительно, тем более что литературные данные относительно возрастных изменений в содержании этих электролитов противоречивы. Так, например, по Cahane (11), содержание кальция в крови морских свинок с возрастом падает. То же нашли Parhon и Werner (12), Watchorn (13), Bethe, Stenbock и Nelson (14). Однако Шуменко и Кузнецова (15) в лаборатории Нагорного нашли, что содержание кальция в сыворотке белых мышей с возрастом увеличивается. Наконец, согласно новейшим данным, для человека [Kirk, Lewis и Thompson (16)] содержание кальция в плазме с возрастом не изменяется. Содержание калия (Parhon и Werner) увеличивается (12), содержание магния (Watchorn) падает (13).

Что касается липоидов, то, согласно данным Никитина (17) из лаборатории Нагорного, содержание лецитина в крови белых мышей с возрастом падает, содержание холестерина растет и отношение холестерина к лецитину («индекс») значительно увеличивается. Однако, согласно данным новейшей весьма обстоятельной и тщательной аме-

¹ Дальнейшую литературу см. в монографиях А. О. Войнара (8) и О. В. Нагорного (9).

риканской работы Page, Kirk, Lewis, Thompson и van Slyke (18), никаких изменений в содержании и химическом составе липоидов плазмы с возрастом не наблюдается. Далее, согласно ряду авторов [Arnd и Hafner (19), Ružička (20) и др.], лецитин является по отношению к белку защитным коллоидом и предохраняет его в известных пределах от выпадения. Подобное защитное действие липоидов ясно наблюдается и в сыворотке. Wu, Szu-Chin и Chen (21) показали, что если осадить из сыворотки белки, экстрагировать из них липоиды и затем вновь растворить их в солевом растворе до прежней концентрации, то такие свободные от липоидов белки осаждаются электролитами в значительно больших количествах, чем в присутствии липоидов. Эти и другие факторы говорят, согласно цитируемым авторам, за существование в сыворотке липопротеиновых комплексов. Поэтому если с возрастом содержание липоидов в сыворотке не меняется, но возрастает содержание белков (что едва ли подлежит сомнению), то с возрастом их осаждаемость электролитами должна увеличиваться, так как на одно и то же количество белка у старого животного будет приходится меньше липоидов, чем у молодого. Следовательно, не исключена возможность того, что полученные нами результаты объясняются относительным уменьшением содержания липоидов. Как могут влиять при этом другие факторы, например, гуморальные, сказать весьма трудно.

Рассмотрим, наконец, вторую возможность, именно, что наши результаты обусловлены возрастными изменениями в свойствах и характере самого белка. В самом деле, эта возможность представляется вполне правдоподобной. Так, Tadocoro (22) нашел разницу в свойствах между мужскими и женскими белками одних и тех же животных. Если существует не только видовое, но даже заметное половое различие в белках, то почему не может существовать возрастное различия? В недавно появившейся работе Brinkman и Jonxis (23), так же как и ряд авторов, работавших до их, устанавливают различие в характере гемоглобина на различных возрастных ступенях. Правда, Капланскому и его сотрудникам (24, 25) не удалось пока заметить возрастных изменений в содержании некоторых аминокислот. Не будем здесь углубляться в литературу этого вопроса. Во всяком случае приведенные данные и нам позволяют думать, что хотя бы некоторые физико-химические свойства белков или белковых комплексов сыворотки, не говоря уже об известном изменении соотношения глобулин — альбумин, могут меняться с возрастом.

Мы привели два основных возможных объяснения полученных нами результатов. Попытка экспериментального решения этого принципиально важного вопроса уже предпринята нами, и изложение ее, как мы надеемся, составит предмет одного из наших следующих сообщений.

В ы в о д ы

1 Изучены с помощью электронейлометра ход и конечные величины коагуляции (определяемой по помутнению) электролитами сывороточных коллоидов при различных разведениях сыворотки собак. Сначала конечные значения помутнения (коагуляция посредством $AlCl_3$) с разведением сыворотки увеличиваются, затем при разведениях 1 : 50 или 1 : 60 дают хорошо выраженный максимум и, наконец, начинают уменьшаться.

2. При одном и том же содержании белка помутнение (коагуляция посредством $AlCl_3$) в сыворотке старых собак больше, и при извест-

ных концентрациях весьма значительнее, чем в сыворотке молодых. Следовательно, более легкую осаждаемость электролитами сывороточных коллоидов у старых собак нельзя объяснить увеличенным у них содержанием белка в сыворотке. Это явление можно объяснить влиянием небелковых компонентов сыворотки (изменения в содержании электролитов, липоидов и др.) или возрастными изменениями самого белка или белкового комплекса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гольденберг Е. Э. и Остроумова В. А., Физиол. журн. СССР, XXI, № 3, 1936.—2. Bergauer V., Roux Arch., 172, 284, 1927.—3. Буланкин И. Праці Зообіол. Інст., 2, 53, 1934.—4. Canals et Hortala, Bullet. Soc. Ch. Biol., 15, 1535, 1933.—5. Смородинцев И. А., Введение в биологическую химию, 1925, стр. 26.—6. Менделеева. С. R. S. Biol., 88, 291, 1923.—7. Bauer E., Arch. f. micr. Anat., 107, 485, 1924.—8. Войнар А. О., Материалы к возрастным изменениям коллоидов тканей. Дисс., 1935.—9. Нагорный О. В., Проблема старения та смерти, Харків, 1935.—10. Dognon, Précis de physico-chimie biol. et méd., Paris, 1931.—11. Cahane M., C. R. S. Biol., 95, 1168, 1927—12. Parhon C. J. et Werner G., C. R. Soc. Biol., 109, 1392, 1934.—13. Watchorn E., Bioch. J., 27, 1875, 1933.—14. Bethe A., Stenbock u. Nelson. Цит. по Нагорному (9) стр. 23'—15. Шуменко И. Д. и Кузнецова М. П., Праці Зооб. Інст., 11, 45, 1934.—16. Kirk E., Lewis W. H., Thompson W. K., J. of biol. Chem., 111, 641, 1935.—17. Никитин В. М., Праці Зооб. Інст., 11, 47, 1934.—18. Page I. H., Kirk E., Lewis W. H., Thompson W. K., van Slyke D. D., Journ. of biol. Chem., 111, 613, 1935.—19. Arndt O. u. Haffner E. A., Bioch. Z., 167, 440, 1926.—20. Ružička, Studies in gen. Biol., 111, 1925—27. Цит. по Никитину.—21. Wu, Szu-Chin Liu a. Chen, Сообщ. XV Междунар. физиол. конгр., стр. 440, 1935.—22. Tadocoro F., In. Fac. Sc., Hokkaido, Imp Univ., Ser. III, Vol. I, № 1 u. 2. Цит. по Н. Н. Иванову, Усп. биол. хим., XI, 164, 1935—23. Brinkman R. a. Jopxis, Journ. of physiol., 85, № 2, 1935.—24. Капланский С., Боровская В. и Буданова А., Арх. биологических наук, 37, 485, 1935.—25. Боровская В. и Болдырева Н., там же, стр. 493.

ZUR FRAGE DER KOAGULATION DER SERUMKOLLOIDE DURCH ELEKTROLYTEN IM VERSCHIEDENEN LEBENSALTER

MITTEILUNG 2. ABHÄNGIGKEIT DER KOAGULATION VON DER KONZENTRATION DER SERUMKOLLOIDE

von E. E. Goldenberg und A. V. Loginow

Aus dem Laborat. f. physikalische Chemie (Vorstand—Prof. E. Goldenberg) der Abteil. f. allgemeine Physiologie (Vorstand—Prof. K. Bykow) des Leningrader Filials des Instituts f. exp. Mediz. der UdSSR

1. Es wurden mit Hilfe eines Elektrophelometers der Gang und die Endwerte der Koagulation (Bestimmung nach dem Grad der Trübung) der Serumkolloide bei verschiedenen Konzentrationen des Serums bei Hunden untersucht. Zuerst nehmen die Endwerte der Trübung (Koagulation mit Hilfe von $AlCl_3$) mit der Verminderung der Konzentration des Serums zu; sie weisen ferner bei Konzentrationen $1/50$ — $1/60$ ein Maximum auf und werden schliesslich geringer.

2. Bei ein und demselben Eiweissgehalt ist die Trübung (Koagulation mit Hilfe von $AlCl_3$) im Blutserum von alten Hunden grösser als im Se-

rum von Jungen; dieser Unterschied tritt bei einigen Konzentrationen ganz besonderes deutlich hervor. Die bei alten Hunden festgestellte leichtere Koagulation der Serumkolloide durch Elektrolyten lässt sich somit durch den Umstand, dass bei diesen Tieren der Eiweissgehalt des Serums grösser sei, nicht erklären. Die beschriebene Erscheinung lässt sich durch den Einfluss von anderen Bestandteilen des Serums (Änderungen im Gehalt der Elektrolyten, der Lipoide usw.) oder durch Veränderungen des Eiweisses selbst oder des Eiweisskomplexes erklären, die durch das Altern bedingt sind. Weitere Untersuchungen sind im Gange.

ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ СИСТЕМЫ РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ КУРИНОГО ЭМБРИОНА

М. Я. Галвяло и Т. А. Горюхина

Из кафедры биологической химии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (нач. кафедры — проф. М. Я. Галвяло)

Поступила 21.IX.1936

Одному из нас (М. Я. Галвяло, 1928 г.) при изучении ферментативных систем *maculae germinativae* куриного яйца удалось показать, что в зародышевом диске куриного яйца можно легко обнаружить и диастатическую, и липолитическую, и каталазную ферментативные системы. При развитии эмбриона из *macula germinativa*, естественно, образующиеся новые клетки должны также содержать указанные ферменты. Проследить количественно распределение этих ферментативных систем в различных тканях развивающегося эмбриона, выяснить интенсивность возрастания их в процессе развития представляет собой одну из глав ферментологии, именно главу об онтогенезе ферментативных систем, разработка которой может пролить свет на некоторые общие вопросы ферментологии.

В своем исследовании мы исходили из тех установок на структуру ферментативных систем, которые вытекают из работ Галвяло и Доброторской, Галвяло и Зиминной, Галвяло и Сучковой-Нечаевой. В этих работах удалось показать каталазное, оксидазное и липолитическое действие систем, составленных из белков (или продуктов их гидролиза) и электролитов при соответственной реакции среды. Не проводя знака равенства между подобными системами и ферментативными системами клетки, мы как рабочую гипотезу принимаем следующее положение. Основой всякой ферментативной системы клетки является протоплазматический белковый комплекс в сочетании с электролитами или органическими веществами. Если даже концентрация и соотношение электролитов в развивающемся курином эмбрионе изменяются незначительно, то изменения в коллоидно-белковом составе эмбрионального тела на протяжении времени пребывания в яйце очень велики. Для примера можно указать хотя бы на следующие данные. Количество плотных веществ в теле эмбриона на 9-й день развития — 6,3%, на 20-й день развития — 18,7—21% (Ильин), количество плотных веществ в мышцах бедра на 12-й день развития — 7,7%, у вылупившегося цыпленка — 21,4% (Владимиров—рукопись). Изучению активности ферментативных систем в отношении каталазного, протеолитического, липолитического и амиллолитического действия в различных эмбриональных тканях в различные дни развития и посвящена настоящая работа.

Методика

Для исследования брались как эмбрионы целиком, так и различные их органы (печень, желудок, мозг и кожа, а также и кровь), начиная с 9-го дня развития

и кончая вылупившимися цыплятами до 3-дневного возраста. Органы замораживались жидким воздухом, измельчались в фарфоровой ступке в порошок и из последнего готовились в соотношении 1 : 5 глицериновые вытяжки. Для изучения протеолитического действия из органов готовилась кислотная вытяжка (0,1n HCl в соотношении 1 : 5).

Для определения каталазного действия крови мы пользовались методом Баха и Зубковой, а именно, определяли количество разложенной перекиси водорода (Perhydrol Merck) в миллиграммах при обычных условиях постановки опыта, т. е. при применении 2 см³ 1% раствора перекиси водорода при комнатной температуре (около 17—19°) и со сроком действия ферментативной системы в 30 минут. Кровь для опыта бралась разведенная в 1000 раз и в различных количествах (от 1 до 10 см³).

Активность диастетической системы определялась по Wohlgemuth. В отдельные пробирки помещались ряды разведений вытяжки фермента, в каждую пробирку добавлялось по 5 см³ 1% раствора крахмала и по 1 см³ фосфатного буфера при pH = 6,8. Затем пробирку ставились в термостат при температуре 38°. Через 30 минут в каждую пробирку прибавлялось по 2 капли раствора Люголя и определялся предел сахарифицирования крахмала. Для контроля в опытах с органами эмбриона на 14-й и 20-й день развития были проведены определения предела сахарифицирования за 24-часовой срок пребывания проб в термостате. О липолитической активности мы судили по количеству разложенного трибутирина, причем процент разложения последнего определялся по изменению поверхностного натяжения. Поверхностное натяжение определялось при помощи установки Ребиндера следующим образом. К 50 см³ насыщенного раствора трибутирина добавляли 1 см³ глицериновой вытяжки исследуемого органа и 2 см³ боратного буфера с pH = 8,6, смесь ставилась в термостат при 38°, и через промежуток в 1 час, 2 часа и 24 часа забирались пробы для определения поверхностного натяжения на границе раздела жидкость — воздух. По кривой зависимости поверхностного натяжения раствора от процента насыщения трибутирином воды рассчитывалось количество трибутирина, оставшегося нерасщепленным, и уменьшение количества трибутирина в растворе служило мерилем липолитической активности.

Кроме того, ряд опытов был проведен с эмульсией из нейтрального подсолнечного масла. Количество образовавшихся за 30 минут при 38° жирных кислот определялось титрованием n/10 NaOH из микробюретки при индикаторе — фенолфталеине. В качестве субстрата для определения протеолитической силы полученных нами кислотных вытяжек из измельченных органов мы воспользовались растворами миозина — мышечного белка, извлекаемого из промытой водой измельченной мышечной массы при помощи 0,25% CH₃—COOH. Миозин является очень удобным объектом для выявления активности ферментов типа пепсина, так как очень быстро переводится последним в пептон. Как миозин, так и его ацид-альбумины при нейтрализации раствора до изоэлектрической точки выпадают из раствора. Чем больше пептонизировано миозина, тем меньшее количество осадка выпадает при нейтрализации и тем большее количество азотистых тел переходит в фильтрат.

Опыты проводились следующим образом. В 2 эрленмейеровские колбочки на 25 см³ помещались 5 см³ раствора миозина (содержанием 5,95 мг азота), добавлялся 1 см³ кислотной вытяжки органа и добавлялось 4 см³ воды. Содержание HCl в растворе соответствовало 0,01 n HCl, т. е. тому содержанию, которое создаст pH, близкое к оптимальной зоне pH для выявления пепсина. В 1-й колбе осаждение миозина производилось сразу, и эта проба служила контролем, во 2-й же пробе — после 3-часового пребывания в термостате при 38°, осаждение производилось прибавлением n/10 NaOH до перехода индикатора метилрода до светлооранжевого цвета, исходя из данных Владимирова (1930), что изоэлектрическая точка миозина лежит при pH = 6. По осаждении каждая проба фильтровалась, и 5 см³ фильтрата брались на определение азота по микро-Kjeldahl. Вычитая из количества азота, определенного в пробе, бывшей в термостате, количество азота, определенного в контрольной пробе, получали меру протеолитической активности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

А. Определение силы каталазной системы в крови куриного эмбриона

Нами были проведены опыты во время инкубации а) летом и б) осенью. В таблицах приводим полученные результаты раздельно.

Таблица 1

Каталазная активность крови куриного эмбриона (в разведении 1:1000) в различные дни развития (летний период)

День развития	№ опыта	Количество разложенной H_2O_2 в миллиграммах при употреблении различного количества разведенной крови		
		1 см ³	5 см ³	10 см ³
11-й	1	0,17	0,85	1,36
	2	0,17	0,68	1,36
	3	0,08	1,19	1,34
13-й	1	0,17	0,59	1,19
	2	0,17	0,68	1,34
	3	0,34	1,19	1,33
14-й	1	0,17	1,36	2,55
	2	0,08	1,03	3,23
	3	0,34	1,70	2,72
16-й	1	0,3	2,04	3,23
	2	0,17	1,70	3,23
	3	0,17	2,04	2,72
Цыпленок 1-дневный	1	—	2,02	—
» 3-дневный . . .	1	—	2,21	—

Таблица 2

Каталазная активность крови куриного эмбриона (в разведении 1:1000) в различные дни развития (осенний период)

День развития	№ опыта	Количество разложенной H_2O_2 в миллиграммах при употреблении различного количества разведенной крови		
		1 см ³	5 см ³	10 см ³
13-й	1	0,34	1,02	2,04
	2	0,17	1,02	2,38
	3	0,085	1,70	3,24
14-й	1	0,34	1,53	2,55
	2	0,17	2,21	2,55
16-й	1	—	1,85	2,21
	2	0,17	1,36	2,55
	3	0,51	2,04	3,23

Таблица 3

Диастатическая активность глицириновых вытяжек (1:5) из печени, желудка и мозга куриных эмбрионов (летний период)

День развития	Печень			Желудок			М о з г		
	$D \frac{38^\circ}{30'}$	$D \frac{38^\circ}{2^h}$	$D \frac{38^\circ}{24^h}$	$D \frac{38^\circ}{30'}$	$D \frac{38^\circ}{2^h}$	$D \frac{38^\circ}{24^h}$	$D \frac{38^\circ}{30'}$	$D \frac{38^\circ}{2^h}$	$D \frac{38^\circ}{24^h}$
13-й . .	20	—	—	5	—	—	20	—	—
14-й . .	20	20	160	5	10	10	20	20	20
16-й . .	20	—	—	5	—	—	—	—	—
20-й . .	40	80	320	10	10	80	20	20	20

Таблица 4

Диастатическая активность глицириновых вытяжек (1:5) из печ. ни, желудка, мозга и кожи куриных эмбрионов (осенний период)

День развития	Печень			Желудок			Мозг			Кожа		
	38° D $30'$	38° D 2^h	38° D 24^h	38° D $30'$	38° D 2^h	38° D 24^h	38° D $30'$	38° D 2^h	38° D 24^h	38° D $30'$	38° D 2^h	38° D 24^h
14-й	20	40	160	5	20	80	10	40	80	—	10	80
16-й	—	40	160	5	20	80	10	40	80	—	10	80
18-й	—	40	320	5	20	80	—	—	—	—	—	—
20-й	40	40	320	5	20	80	—	—	—	—	—	—
Цыпленок 1-дневный	20	40	320	5	20	80	10	40	80	—	5	40
» 3-дневный	20	40	320	5	20	80	10	40	80	—	5	40

Как видно из таблиц, каталазная активность крови эмбрионов очень невелика. При применении 1 см³ разведенной 1:1000 крови получают величины, едва определимые (0,17 мг H₂O₂ соответствует 0,1 см³ п/10 КМпО₄). При применении 5 и 10 см³ разведенной крови получают более надежные данные. Эти данные показывают, что в течение 3—5 дней развития каталазная активность возрастает в 1,5—3 раза.

Б. Определение силы диастатической системы печени, желудка, мозга, кожи куриных эмбрионов

Опыты были проведены в 3 вариантах. с воздействием ферментативной системы на крахмал в течение 30 минут ($D = \frac{38^\circ}{30'}$), 2 часов $D = \frac{38^\circ}{2^h}$ и 24 часов $D = \frac{38^\circ}{24^h}$. На 8-й и 10-й день развития исследовался эмбрион целиком. Для 8-дневного эмбриона было получено $D = \frac{38^\circ}{24^h} = 20$, для 10-дневного $D = \frac{38^\circ}{30'} = 5$, $D = \frac{38^\circ}{2^h} = 10$, $D = \frac{38^\circ}{24^h} = 40$. Результаты опытов с органами приведены в табл. 3 и 4.

Из таблиц видно, что наибольшей диастатической активностью обладает печеночная ткань, причем с развитием эмбриона эта активность возрастает. Диастатическая активность желудка и мозга не изменяется, а диастатическая активность кожи уменьшается. Что касается желудка, то он состоит из значительной массы мышечной ткани и слизистой, покрытой некоторой массой, повидимому, проникшей из амниотической жидкости. Исследование слизистой оболочки вместе с содержимым на 20-й день развития и мышцы желудка показало, что разницы в диастатической активности между ними отметить нельзя (табл. 5).

Таблица 5

Диастатическая активность глицериновых вытяжек (1:5) из мышцы желудка и содержимого желудка куриных эмбрионов

День развития	Мышца желудка			Слизистая оболочка и содержимое желудка		
	D 38° 30'	D 38° 2 ^h	D 38° 24 ^h	D 38° 30'	D 38° 2 ^h	D 38° 24 ^h
18-й	5	20	80	5	20	80
20-й	5	10	40	—	—	—
20-й	5	5	40	10	10	80

В. Определение силы липолитической системы печени, желудка, мозга и кожи куриного эмбриона

Сила липолитической системы измерялась по уменьшению количества трибутирина в процентах к исходному количеству при прибавлении 1 см³ глицериновой вытяжки (1:5) органа к 50 см³ насыщенного раствора трибутирина и при действии в течение 1, 2 и 24 часов. На 10-й день развития бралось все тело эмбриона целиком. За час расщепилось 16%, за 2 часа — 38% и за 24 часа — 56% трибутирина. Результаты опытов с органами приведены в табл. 6 и 7.

Таблица 6

Липолитическая активность глицериновых вытяжек (1:5) из печени, желудка и мозга куриного эмбриона в процентах расщепления трибутирина (летний период)

День развития	Печень			Желудок			Мозг		
	1 час	2 часа	24 часа	1 час	2 часа	24 часа	1 час	2 часа	24 часа
13-й	66	79	97	20	42	64	16	34	64
14-й	62	69	79	24	27	69	16	20	51
16-й	64	66	75	34	49	66	—	—	—
20-й	71	97	100	27	51	97	8	16	64

На 20-й день развития в летнем периоде были также исследованы мышцы желудка и слизистая оболочка желудка с содержимым. Получились следующие результаты: мышца желудка — 49% (1 час), 62% (2 часа) и 90% (24 часа), слизистая желудка с содержимым — 0% (1 час), 8% (2 часа) и 56% (24 часа).

Отдельно исследованная мышца желудка дала следующую липолитическую активность: на 18-й день — 16% (1 час), 62% (2 часа) и 100% (24 часа) и на 20-й день — 49% (1 час), 54% (2 часа) и 100% (24 часа).

Из приведенных таблиц видно, что сила липолитической системы печени при развитии эмбриона отчетливо повышается, особенно в

Таблица 7

Липолитическая активность глицериновых вытяжек (1:5) из печени, желудка, мозга и кожи куриных эмбрионов в процентах расщепления трибутирина (осенний период)

День развития	Печень			Желудок			Мозг			Кожа		
	1 час	2 часа	24 часа	1 час	2 часа	24 часа	1 час	2 часа	24 часа	1 час	2 часа	24 часа
14-й	64	71	83	20	27	66	12	16	51	—	—	—
16-й	64	69	100	20	49	64	0	16	66	—	—	—
18-й	64	71	100	16	49	75	—	—	—	20	42	83
20-й	73	100	100	38	42	90	—	—	—	—	—	—
Цыпленок 1-дневный	83	100	100	62	69	100	—	—	—	16	49	83
Цыпленок 3-дневный	73	75	100	62	62	75	27	51	75	31	51	86

самые последние дни развития (20-й день) и после вылупления цыпленка. Такие же самые отношения показывают желудок и мозг, хотя абсолютная активность их липолитической системы значительно ниже. Липолитическая активность желудка зависит не от слизистой оболочки и содержимого желудка, а от мышцы желудка, так как последняя, взятая отдельно, обладает большей активностью, чем желудок, взятый целиком. Липолитическая активность кожи изменяется незначительно.

Кроме того, приводим опыты, в которых в качестве субстрата, на который действовала липолитическая система, служило нейтральное подсолнечное масло. Активность липолитической системы определялась количеством куб. сантиметров $n/10$ NaOH, потребных для нейтрализации освободившихся за 30 минут жирных кислот

Таблица 8

Липолитическая активность глицериновых вытяжек (1:5) печени, желудка и мозга в 1 см^3 $n/10$ NaOH, пошедшего на нейтрализацию освобожденных жирных кислот

День развития	Печень	Желудок	Мышца желудка	Слизистая и содержимое желудка	Мозг
13-й	0,19	0,11	—	—	0,15
14-й	0,25	0,12	—	—	0,15
16-й	0,24	0,12	—	—	—
20-й	0,27	0,12	0,03	0,15	0,15

Г Определение силы протеолитической системы печени, желудка и кожи куриных эмбрионов

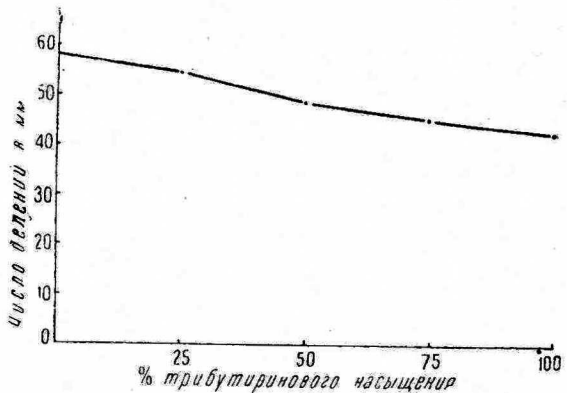
Сила протеолитической системы выражалась в процентах пептонизированного в течение 3 часов миозина, общее количество которого содержало 5,95 мг азота. Вытяжки из органов экстрагировались $n/10$ HCl. Количество вытяжки 1 см^3 , общий объем ее 10 см^3 . Взятые на 10-й день развития эмбрионы показали силу, отвечающую перевариванию 6% взятого миозина. Результаты этих опытов приведены в табл. 9.

Таблица 9

Протеолитическая активность кислотных вытяжек (1:5) печени, желудка и кожи в процентах расщепления миозина

День развития	Печень	Желудок	Мышцы желудка	Слизистая и содержимое желудка	Мозг	Кожа
13-й	9.	6	0	—	6	—
14-й	7	9	0	—	9	—
14-й	—	4	0	—	14	—
16-й	—	18	—	—	7	—
18-й	—	17	—	—	—	7
20-й	11	10	19	19	14	—
20-й	13	19	10	4	—	—
Цыпленок 1-дневный	2	23	—	—	—	3
Цыпленок 3-дневный	—	15	—	—	—	9

Из приведенной таблицы видно, что печень, богатая липолитическим и диастатическим ферментом, оказывается в отношении протеолитического фермента беднее, чем желудок. Большой протеолитиче-



Соотношение между процентом насыщения трибутирином и уровнем жидкости в манометре (манометром служила наклонно установленная трубка)

ской активностью обладает и мозговая ткань. По мере развития количество протеолитического фермента возрастает особенно сильно в желудке. Любопытно, что после вылупления встречались пониженные цифры как для желудка, так и в особенности для печени.

Заключение

Настоящие исследования были посвящены изучению силы ферментативных систем развивающегося куриного эмбриона. Общей закономерности в отношении возрастания ферментативной силы исследованных тканей при развитии эмбриона в наших опытах отметить не удалось. Опыты с такими органами, как мозг, в отношении диастатической и липолитической активности (исключая цыпленка 3-дневного возраста), желудок в отношении диастатической активности и печень в отношении протеолитической активности, нам не показали возрастания ферментативной силы. Данные о ферментативной активности кожи немногочисленны и при тех колебаниях, которые были получены в наших опытах, могут рассматриваться лишь как ориентировочные.

Отчетливое нарастание показывают каталазная активность крови, диастатическая и липолитическая активность печеночной ткани и протеолитическая (типа действия пепсина) активность желудка. Нарастание каталазной активности можно объяснить возрастом эритроцитов и эмбриональной крови. Таким образом, каталазная система эритроцитов, вероятно, остается без особых изменений. Как известно из работы, проведенной в нашей лаборатории Г. Е. Владимировым (рукопись), по содержанию плотных веществ, а следовательно, и белков, эритроциты эмбриона почти не отличаются от эритроцитов взрослых животных. В этом отношении имеется любопытный параллелизм между химическим составом и каталазной активностью.

Высокая диастатическая и липолитическая активность печени связана с тем, что печень у эмбриона принимает большое участие и в углеводном, и в жировом обменах. Любопытным является то обстоятельство, что в последние дни развития, несмотря на увеличение диастатической и липолитической активности печеночной ткани, имеет место накопление и гликогена, и жира. Накопление гликогена установлено в работе Владимирова (1930), что же касается резкого накопления жира, то оно определимо на-глаз. Таким образом, та активность, которая нами определяется как расщепляющая полисахариды и жиры, в неповрежденной печеночной клетке, повидимому, направлена в обратную сторону, именно в сторону синтеза гликогена и жиров.

Интересно затем накопление протеолитического фермента в желудке. Первая мысль, которая приходит в голову, это объяснение активности протеолитической системы желудка за счет работы пепсиновых желез. Однако опыты с мышцей желудка, освобожденной от слизистой оболочки, противоречат этому предположению. Смысл и значение этих изменений протеолитической активности объяснить трудно, если не связать их с пластической функцией быстро увеличивающейся мышцы желудка.

В отношении других органов мы должны подчеркнуть то общее положение, что протеолитическое действие несравненно сильнее выражено, чем можно было бы предполагать на основании интенсивности белкового обмена у эмбрионов (Needham). Таким образом, исходя из обратимости действия ферментативных систем в зависимости от условий среды и от связи с протоплазматическим комплексом, действие ферментативной системы может быть направлено или в сторону расщепления, или в сторону синтеза. Эта мысль о пластическом значении клетки для проявления действия фермента в зависимости от структуры системы, на наш взгляд, заслуживает внимания.

Наконец, в качестве общего заключения следует указать на следующее. Сила ряда ферментативных систем, рассчитанная на единицу веса эмбриональной ткани, при развитии эмбриона увеличивается. Таким образом, общее количество фермента в организме эмбриона возрастает быстрее, чем вес последнего. При этом интенсивность этого увеличения приблизительно такого же порядка, как и увеличение веса плотных веществ в эмбрионе. Плотные вещества доставляются эмбриону из запасов, имеющих в белке и желтке куриного яйца. Что же касается ферментативных систем, то они образуются в самом организме эмбриона. Если допустить, что ферменты являются столь специфическими, что можно применить аналогию с ключами к французским замкам, то необходимо допустить огромное количество специфических ферментов. Если к тому же считать, что ферменты представляют сложные ор-

ганические вещества *suī generis*, то совершенно невероятно допустить сложнейшие синтезы ферментов в таком быстром темпе. Исследования ферментативных систем развивающегося эмбриона дают, таким образом, материал для рассмотрения ряда основных вопросов ферментологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Галвяло, *Bioch. Z.*, 177, 1926.—2. М. Галвяло и Р. Доброгворская, *Bioch. Z.*, 207, 1929.—3. М. Галвяло и Л. Зимина, *Bioch. Z.*, 238, 1931.—4. М. Галвяло и Сучкова-Нечаева, *Физиол. журн. СССР*, XVII, № 3, 1934.—5. М. Ильин, *Исследования по развитию зародыша куриного яйца*, 1917.—6. Г. Владимиров, 1935 (рукопись).—7. J. Needham, *Chemical Embryology*.

ENZYME SYSTEMS IN THE DEVELOPING CHICKEN EMBRYO

by M. J. Galvialo and T. A. Goryukhina

Chair of Biochemistry (Head—Prof. M. J. Galvialo)
of the Military Medical Academy, Leningrad

During the development of the chicken embryo there is an increase in activity of certain enzyme systems per unity weight of embryonic tissue. A distinct increase is observed in the activity of blood catalase, in diastatic and lipolytic activity of liver tissue and in proteolytic activity of the stomach. The rate of increase in activity of the above enzyme systems is proportionate to the increase of the solid residue of the tissues. With regard to other tissues and enzyme systems no regular changes could be established.

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКИХ И НИЗКИХ ТЕМПЕРАТУР НА КАТАЛАЗНЫЕ И ДИАСТАТИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ СИСТЕМЫ

М. Я. Галвяло

Из кафедры биологической химии Военно-медицинской академии РККА им. С. М. Кирова

Поступила 20.IX.1936

I

Нам хорошо известно, что ферментативные системы имеют оптимальную температуру своего действия и такие температуры, о которых говорят, что они убивают ферментативные системы.

При температуре 0° ферментативные системы за исключением каталазной оказываются почти в недействительном состоянии. Минимальной температурой, при которой ферментативные системы начинают проявлять свое действие, можно считать $3-5^{\circ}$. Температурный оптимум для большинства ферментов за исключением папайотина, имеющего оптимум действия при 80° , лежит в пределах $35-45^{\circ}$. Температура выше 45° начинает коагулировать ферментативные системы.

Однако в работах М. Граменицкого мы находим, что диастатический фермент, подвергшийся воздействию температуры в 120° , вновь регенерирует свое действие. По работам Галвяло, птисалин, нагретый при 170° в папиновом котле в течение 15 минут и потом поставленный в термостат на 6 часов, способен восстановить значительную долю своей активности. Значительно меньше изучено влияние очень низких температур. Наша работа имела своей целью изучить влияние очень низкой температуры, именно температуры около -190° (температура кипения жидкого воздуха) на ферментативные системы, а также и влияние высокой температуры в особых условиях постановки опыта.

II

Для изучения влияния низкой температуры на каталазные системы мы пользовались человеческой кровью. Замораживание крови велось при помощи жидкого воздуха при температуре -190° . Исследование крови производилось при замораживании жидким воздухом цельной крови и при замораживании цельной крови после разбавления водой.

Определение силы каталазной системы производилось по методу Баха и Зубковой. Полученные данные активности каталазной системы замороженной крови сравнивались с данными для крови незамороженной. Результаты этой 1-й серии опытов приведены в табл. I

Из таблицы мы видим, что низкая температура на каталазную систему никакого влияния не оказывает. Как видно из табл. 2, при кипячении замороженной крови наблюдается сильное падение активности каталазной системы. Другая группа опытов была проведена с последовательным действием на каталазу низкой и высокой температур. Именно после замораживания кровь подвергалась воздействию в течение 15 минут температуры в 100° (в водяной бане). Результаты опытов приведены в табл. 2.

Таблица 1

Сила каталазной системы в 1 см^3 разведенной крови (1 1000) до и после замораживания. Сила действия каталазной системы выражена в миллиграммах разложенной H_2O_2 на 1 мм^3 крови за 30 минут

№ опытов	Кровь незамороженная	Кровь замороженная при -190°
1	13,26	13,26
2	11,56	11,56
3	12,24	12,15
4	12,75	12,07
5	12,41	12,41
6	13,26	13,26
7	12,56	12,56
8	12,70	12,70

Таблица 2

Сила каталазной системы в человеческой крови, сначала замороженной, а потом подвергнутой кипячению. Сила действия выражена в миллиграммах разложенной H_2O_2 на 1 мм^3 крови за 30 минут

№ опытов	Кровь нормальная	Кровь замороженная	Кровь замороженная и прокипяченная
1	17,0	17,0	8,75
2	17,08	17,08	7,90
3	16,84	16,93	8,92
4	16,74	16,84	8,24
1. Кровь разведена водой			0,34
2. Кровь заморожена			0,25
3. Кровь прокипячена.			0,34

Кроме того, очень важен тот факт, что в прокипяченной цельной крови после предварительного замораживания каталитическая сила системы падает лишь наполовину, а если предварительно цельную кровь развести водой, потом заморозить при -190° , потом прокипятить, то сила каталазной системы падает до сотых долей первоначальной силы.

Наконец, мы приводим полученные данные о влиянии кипячения разбавленной крови 1 1000 в табл. 3 и о влиянии различных температур в табл. 4.

Как видно из табл. 3, сила каталитической системы падает в 10 и больше раз по сравнению с каталазной активностью нормальной крови. Данные табл. 4 подтверждают литературные данные о том, что активность каталазы при 0° имеет даже тенденцию к повышению

Таблица 3

Сила каталазной системы крови после кипячения. Сила действия выражена в миллиграммах разложенной перекиси водорода на 1 мм³ крови за 30 минут

№ опытов	При 15°	После кипячения
1	12,24	3,73
2	12,58	1,02
3	13,77	1,02
4	12,24	5,27
5	13,26	0,68

(Oppenheimer). Кроме приведенных выше данных, нами были поставлены опыты для выяснения влияния на каталазные системы высушивания крови при 105—110°. Для этой цели мы брали 100 мм³ крови и после высушивания растирали сухой остаток в порошок. После растворения в 100 см³ воды при определении силы каталазной системы мы установили, что 1 см³ этого раствора (отвечает 1 мм³ крови) разлагает за 30 минут всего 2,72 мг H₂O₂. Если 100 мм³ крови высушить вместе с кварцевым песком и растереть в мельчайший порошок, то после растворения в 100 см³ воды и определения каталитической силы мы получаем, что 1 см³ этого раствора уже разлагает 3,73 мг H₂O₂. Надо полагать, что кипячением мы не столько разрушаем каталазную систему, сколько коагулируем находящиеся на поверхности белковой коллоидной системы частицы железа. Это видно из того, что чем больше мы измельчаем коагулированную систему, тем больше увеличивается каталазная сила.

Таблица 4

Сила каталазной системы при различных температурах. Сила действия выражена в миллиграммах разложенной H₂O₂ на 1 мм³ крови за 30 минут

№ опытов	При 15°	При 0°	После замораживания	После кипячения
1	12,24	13,56	12,24	0,68
2	12,58	13,72	13,26	1,02

III

Для выяснения влияния на силу диастатической системы низких и высоких температур мы пользовались человеческой слюной.

Для замораживания слюны мы пользовались жидким воздухом. После оттаивания и центрифугирования определяли силу диастатической системы по Wohlgemuth. Результаты опытов приведены в табл. 5.

Таблица 5

Слюна нормальная	Слюна замороженная
$D \frac{38^\circ}{24h}$	$D \frac{38^\circ}{24h}$
624	312
624	312

Как видно из таблицы, сила диастатической системы под влиянием замораживания жидким воздухом понижается в два раза.

IV

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. На каталазные системы низкая температура абсолютно не влияет

2. Диастатическая система при воздействии температуры -190° ослабляется почти в два раза.

3. Инактивирование каталазных и диастатических систем при воздействии высоких температур, повидимому, обусловлено коагулированием их белкового носителя. Опыты с растиранием инактивированных высокой температурой ферментативных систем (в особенности с кварцем) свидетельствуют о том, что при увеличении носителя ферментативной системы увеличивается и активность этой системы.

ЛИТЕРАТУРА

М. Граменицкий, Дисс., 1910.—М. Галвяло, Вр. газета, № 5, 1924.—Carl Orenheimer, Die Fermente und ihre Wirkungen, 1926.

THE EFFECT OF HIGH AND LOW TEMPERATURES ON THE ACTIVITY OF CATALASE AND DIASTASE

by *M. I. Galvialo*

Chair of Biochemistry of the Military
Medical Academy, Leningrad

1. Low temperature does not produce any effect on the catalase system of blood.

2. The activity of the diastase system of saliva is nearly half reduced by the action of low temperature (-190°).

3. The inactivation of catalase and diastase by the action of high temperatures appears to be caused by the coagulation of their protein carriers.

МОДИФИКАЦИЯ ОПЫТОВ О. LOEWI С ГУМОРАЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧЕЙ ВАГОСИМПАТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ НА СЕРДЦЕ ЛЯГУШКИ

Н. П. Синицин

Из фармакологической лаборатории Горьковского
медицинского института (зав.—проф. Н. П. Нехорошев)

Поступила 26.VIII.1936

В классической методике О. Loewi, при помощи которой он доказал образование в сердце лягушки особых веществ при раздражении п. *vago-sympathici*, имеется несколько моментов, не вполне удовлетворительных в смысле воспроизведения физиологических условий работы сердца.

1. О. Loewi пользовался сердцами Straub, в которых жидкость соприкасается главным образом с желудочками сердца и в недостаточной степени попадает в предсердия и синус, которые являются наиболее чувствительными отделами сердца.

2. Последовательные процедуры состоят у О. Loewi из отсасывания и смены точно отмеренных количеств жидкости, что вносит в условия деятельности сердца, по Straub, моменты механического и физико-химического раздражения, не говоря уже о технической обременительности этих приемов, особенно при учебных демонстрациях.

Второй момент был в свое время устранен Kahn.

Чтобы устранить дефекты методики, отмеченные как в п. 1, так и в п. 2, я видоизменил ее таким образом, что сердца лягушек (*Rana esculenta* var *ridibunda*) включались в замкнутую систему циркуляции, причем естественная последовательность перфузируемых отделов сердца была сохранена. Для увеличения количества гуморальных факторов, образующихся при раздражении п. *sympathici* или п. *vagi* у сердец-доноров, я предпочел включать не одно, а два сердца-донора, пользуясь прибором следующей конструкции (рис. 1).

Концы 5-мм стеклянной трубочки ($a-a_1$) длиной 6 см (имеющей оба конца в виде кончиков канюль Straub) сгибаются в одном направлении под прямым углом и вводятся через одну из аорт в желудочки сердец-доноров по Straub. В середине описанной трубочки под прямым углом от направления согнутых концов ее имеется третье отверстие с короткой трубочкой b для вызывания в *v. cava inferior* сердца-реципиента.

Резервуар C емкостью в 2 см³ соединялся при помощи идущих из дна его 2 тонких трубочек $d-d_1$ с синусами сердец-доноров через *vv. cavae inferior lat.* для последовательной перфузии сердец-доноров.

Рингеровский раствор, оттекающий из желудочков сердец по трубочкам $a-a_1$, поступал в синус сердца-реципиента через *v. cava inferior* и, последовательно перфузируя все отделы, уходил через одну из аорт по вставленной в нее стеклянной трубочке e обратно в общий резервуар C . Таким образом, круг замыкался. Шла последовательная и одновременная перфузия 2 сердец-доноров, перфузат которых поступал в синус сердца-реципиента и, последовательно омывая все его отделы, уходил обратно через аорту в общий резервуар C . При-

соединение сердец к системе трубок производилось в следующем порядке. После разрушения центральной, нервной системы и отпрепарирования ваго-симпатических стволов сердца-донора свободная стеклянная канюля f диаметром 3 мм ввязывалась в *v. cava inferior* еще не вырезанного сердца. Вслед за ввязыванием канюли производилась перевязка всех сосудов сердца за исключением одной аорты, через которую вводился один из кончиков трубки a a_1 в желудочек сердца-донора. Так поступали и со вторым сердцем-донором другой лягушки.

После этого рингеровским раствором заполнялся резервуар C и без единого пузырька воздуха свободные трубочки $f-f_1$ присоединялись к резиновым концам трубочек $g-g_1$, идущих из дна резервуара. Начинаясь одновременная перфузия обоих сердец-доноров, и, как только раствор Рингера наполнял трубку $a-a_1$, на резиновые трубочки $g-g_1$ накладывались зажимы. Приготавливалось сердце-реципиента. Перевязывались все сосуды, за исключением *v. cavae infe-*

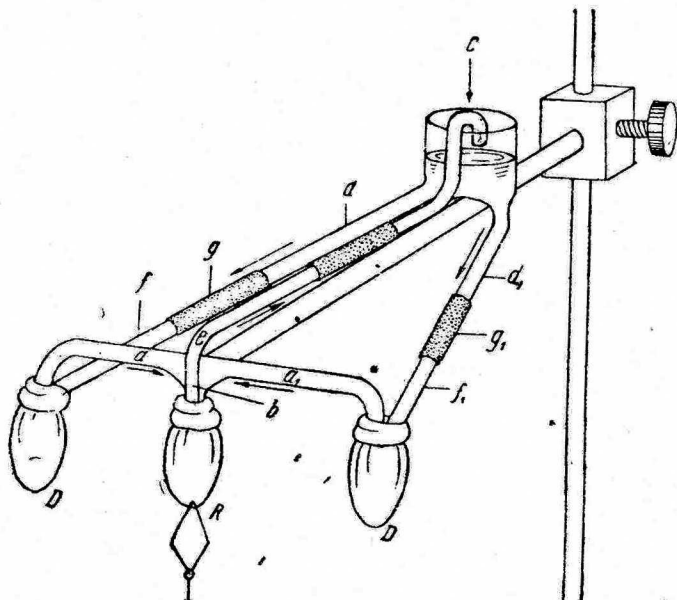


Рис. . R — реципиент, D — доноры

rioris и аорты. В *v. cava inferior* вставлялся конец b трубочки $a-a_1$. После этого сердце вырезалось. Потом в аорту сердца-реципиента вставлялся кончик трубочки e , соединяющей сердце-реципиент с резервуаром. Резервуар C вновь наполнялся рингеровским раствором, зажимы с трубок $g-g_1$ снимались, начиналась последовательная перфузия всех 3 сердец.

Путем отведения в сторону от резервуара стеклянно-резиновой трубочки e , идущей от сердца-реципиента, можно промывать все 3 сердца по мере необходимости с заменой рингеровского раствора, ушедшего из резервуара C , свежим.

Описанная методика позволяла сохранять работоспособность 3 сердец более 24 часов.

Для раздражения nn. *vago-sympathici* сердец-доноров производилось препарирование *vv. cavae anteriores d. et s.* до присоединения к ним ствола nn. *vago-sympathici*. Несколько выше вены перевязывались и nn. *vago-sympathici* перерезались как справа, так и слева.

Регистрировались на кимографе сокращения сердца-реципиента. Раздражение nn. *vago-sympathicorum* производилось индукционным током с частотой колебания 110 раз в 1 минуту через катушку в 5000 витков, питаемую аккумулятором в 4 V. Для этого были использованы 2 пары вольфрамовых электродов с межполюсным расстоянием в 2 см. Питающей жидкостью для сердец был физиологический раствор следующего состава: 6,5 NaCl, 0,12 CaCl, 0,14 KCl, Aq. *bidestillatae* 1000 см³. Двууглекислая сода (NaHCO₃) не прибавлялась ввиду большего разрушения гуморальных факторов в щелочной среде. pH раствора был 6,8—6,5.

Опыты обычно начинали с обыкновенным рингеровским раствором, содержащим $0,2 \text{ NaHCO}_3$, $\text{pH} = 7,3$, а потом переходили на рингеровский раствор без соды, что всегда сопровождалось некоторым отрицательным инотропным действием на сердце-реципиент

Для раздражения симпатических или блуждающих нервов сердец-доноров брался индукционный ток (110 перерывов в 1 минуту с силой, адекватной силе тока, вызывающей соответственно симпатический или вагусный эффект на сердце лягушки по Straub. Это получается в 1-м случае (симпатическом) при расстоянии катушек 13—20 см и во 2-м случае (вагусном) при расстоянии катушек 20—28 см.

В некоторых опытах я брал силу тока, почти неуловимую языком (29 см), с постепенным усилением («вкрадыванием») тока.

С описанной методикой я не только устранил указанные недостатки в методике O Loewi, но и получил ряд преимуществ, заключающихся в возможности повышения концентрации предполагаемых химических агентов путем использования 2 сердец-доноров и снижения общего количества рингеровского раствора для 3 сердец до $1,5 \text{ см}^3$, что составляет $0,5 \text{ см}^3$ для каждого сердца (O Loewi работал при 2 см^3 для каждого сердца).

Рингеровский раствор в канюле Straub у Loewi соприкасался главным образом с желудочком сердца.

В моей методике испытуемый рингеровский раствор соприкасается в первую очередь с синусом и предсердиями сердца-реципиента, являющимися наиболее чувствительными для многих химических раздражителей отделами сердца лягушки.

Результаты исследований

С описанной методикой было поставлено 2 серии опытов.

В 1-й серии сделано 16 опытов. Целью их было выяснение влияния перфузата, оттекающего от сердец-доноров в период раздраже-

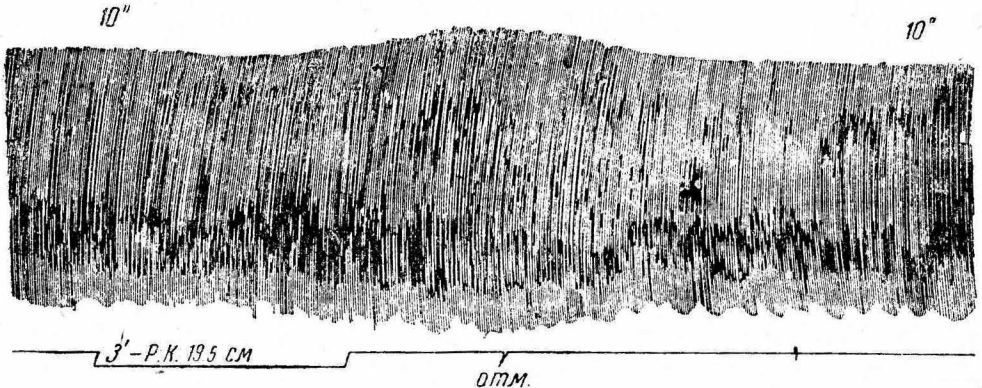


Рис. 2. Симпатический эффект на сердце-реципиенте при условии последовательной перфузии всех 3 сердец и раздражении п. vago-sympathicis сердец-доноров током с силой, адекватной силе, дающей симпатический эффект на сердце Straub (расстояние катушек 19,5 см). Нижняя линия на всех кривых показывает время раздражения п. vago-sympathicis сердец-доноров, силу индукционного тока в сантиметрах расстояния катушек и смену рингеровского раствора. Цифры наверху всех кривых обозначают продолжительность 5 сокращений сердца-реципиента

ния их п. vago-sympathicis нервов переменным током при силе, адекватной силе тока, вызывающей симпатический эффект на сердце лягушки по Straub (13—20 см).

Такое раздражение n. vago-sympathici сердец-доноров в течение 3—15 минут производилось 42 раза и вызывало положительный инотропный эффект на сердце-реципиенте 34 раза, т. е. в 80% всего числа раздражений n. vago-sympathici.

В 5 случаях к положительному инотропному действию присоединилось положительное хронотропное действие, что нами расценива-

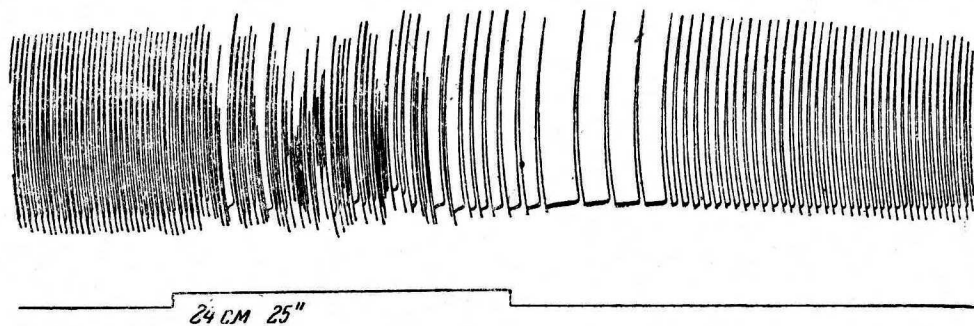


Рис. 3. Смешанный ваго-симпатический эффект на сердце-реципиенте при раздражении током с силой, адекватной силе, дающей вагусный эффект на сердце Straub (расстояние катушек 24 см)

лось как положительный симпатический эффект на сердце-реципиенте.

Атропинизация сердца (0,0001) обычно улучшала эффект (обработка сердца атропином производилась в течение 10—15 минут, после чего рингеровский раствор сменялся).

Подщелачивание раствора (до pH = 7,5) ухудшало эффект 2-я серия опытов (17) была поставлена с раздражением током с силой, адекватной силе, дающей вагусный эффект на сердце Straub

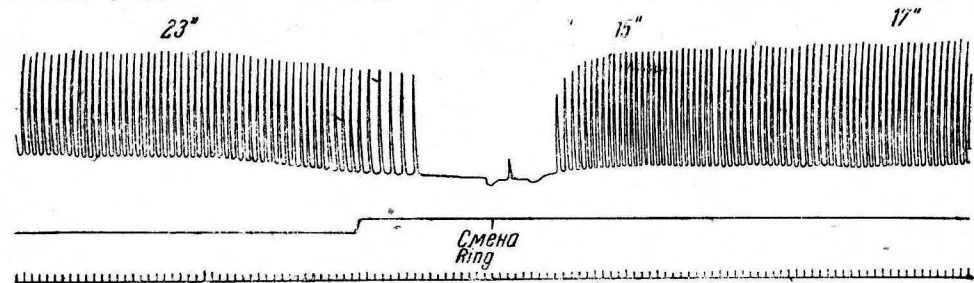


Рис. 4. Вагусный эффект на сердце-реципиенте, полученный после обработки всех 3 сердец апокодеином (0,0001) в течение 12 минут

(20—28 см) В 5 опытах получен двойкий эффект на сердце-реципиенте; I фаза выражалась в отрицательном инотропном и положительном хронотропном эффекте и II фаза — в положительном инотропном и отрицательном хронотропном эффекте. В 3 опытах такое раздражение не оказывало почти никакого влияния на работу сердца-реципиента.

Невозможность получения отчетливого вагусного эффекта на сердце-реципиенте объясняется одновременным раздражением блуждающих и некоторых симпатических волокон сердец-доноров, не смотря на упомянутые «вкрадывания» с силой тока, адекватной для раздражения n. vagi.

Чтобы избежать влияния симпатических медиаторов на вагусный эффект сердца-реципиента, О. Loewi пользовался эрротамином.

Я воспользовался для этой цели апокодеином в виде его соли (Aprocodēini hydrochl. E. Merck), хотя литературные данные о механизме действия этого препарата недостаточно однородны. Одни полагают, что апокодеин парализует симпатические нервные окончания (Скворцов), другие — что он, подобно никотину, парализует симпа-

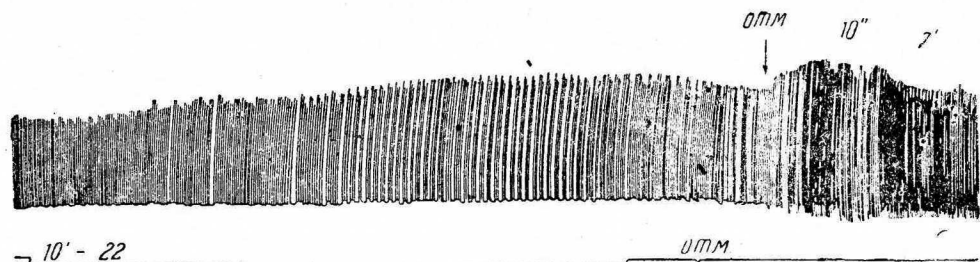


Рис. 5. Вагусный эффект на сердце-реципиенте в виде отрицательного хронотропного и положительного инотропного действия при той же обработке сердец апокодеином. Смена рингеровского раствора вызвала резкий положительный хронотропный и инотропный эффект на сердце-реципиенте

тические ганглии (Cushny). Некоторые как будто наблюдали общее угнетающее действие на оба отдела вегетативной иннервации.

В наших опытах подтверждается парализующее действие апокодеина на симпатические нервные окончания в сердце лягушки.

После предварительной обработки всех 3 сердец апокодеином в течение 4—8 минут, не сменяя рингеровского раствора (в большинстве опытов), вновь производилось раздражение nn. vago-sympathicorum сердец-доноров в течение 3—10 минут.

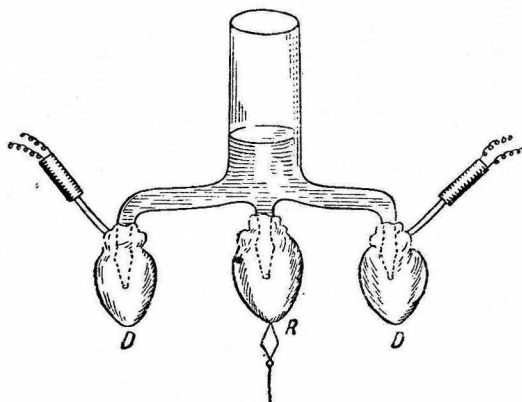


Рис. 6

При этих условиях в 9 опытах из 58 раздражений n. vago-sympathici получался отчетливый вагусный эффект 42 раза, т. е. в 74%, в виде отрицательного хронотропного или отрицательного инотропного действия, а в некоторых опытах отрицательное хронотропное действие комбинировалось с положительным инотропным действием.

Получив отчетливые результаты гуморальной передачи симпатического и вагусного эффектов на сердце лягушки, соответствующие

результатам опытов О. Loewi, я несколько изменил более простую методику Kahn, упомянутую выше. Здесь эффект получался не всегда такой же отчетливый, но все же вполне убедительный. Сущность этой методики (рис. 6) заключается в следующем. Обычная канюля Straub выдувалась не с одним кончиком для введения в желудочек сердца, а с тремя такими концами в виде трехрогой вилки с общим резервуаром для питания всех 3 сердец. Нп.

vago-sympathici сердец-доноров раздражались так же, как и при первой методике.

Недостаток этой методики заключается в том, что здесь нет последовательной перфузии сердец, раствор Рингера приходит в соприкосновение главным образом с желудочками сердец и только ча-

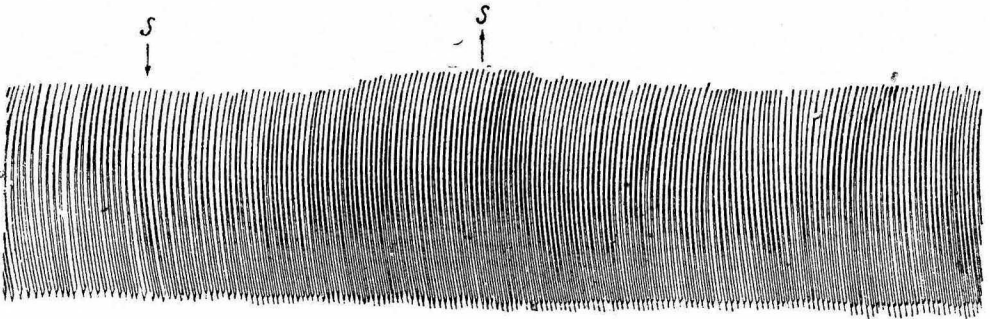


Рис. 7 Симпатический эффект на сердце-реципиенте. Стрелки вверх показывают начало и конец раздражения пп. vago-sympathicorum сердец-доноров

стично он омывает предсердия и синусы подвергающихся испытанию сердце. Преимущество этой методики перед методикой О. Loewi заключается в том, что здесь непрерывно улавливается сердцем-реципиентом появление в рингере предполагаемых медиаторов, выделяе-

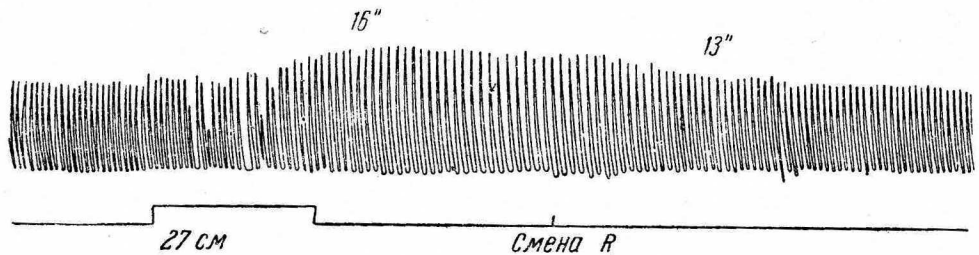


Рис. 8. Смешанный ваго-симпатический эффект на сердце-реципиенте при раздражении пп. vago-sympathicorum сердец-доноров током с силой, адекватной силе, вызывающей вагусный эффект на сердце Straub (расстояние катушек 27 см)

мых сердцами-донорами во время раздражения их нервов, кроме того, не надо делать никаких отсасываний и подливаний жидкости в канюлю сердца-реципиента, что устраняет описанные выше побочные влияния на работу испытуемого сердца.

Преимущество этой методики перед методикой Kahn заключается в использовании двух сердец-доноров, что позволяет в 2 раза повысить концентрацию предполагаемых химических агентов в испытуемой жидкости.

Со второй методикой мной были проведены также 2 серии опытов. 1-я серия опытов (7) была проведена с раздражением пп. vago-sympathicorum сердец-доноров током с силой, адекватной силе тока, вызывающей симпатический эффект на сердце Straub (13—20 см).

Из общего числа раздражений (19) получен положительный инотропный эффект на сердце-реципиенте 14 раз, т. е. в 73%

2-я серия опытов (10) была проведена с раздражением индукционным током с силой, адекватной силе тока, вызывающей вагусный эффект на сердце Straub (20—28 см). Результаты этой серии опытов были также выражены в виде двойной волны на кривой сердца-ре-



8' - 22 см

Рис 9. Вагусный эффект на сердце реципиента при условии обработки сердца апокодеином (0,0001)

ципиента, т. е. начиная с отрицательного инотропного и кончая положительным инотропным действием.

Для получения отчетливого вагусного эффекта был применен также Арокодеинum hydrochloricum в физиологическом растворе. Рингеровский раствор применялся без соды с рН — 6,5.

В 63%, т. е. в 14 из общего числа 22 раздражений, были получены — отрицательный инотропный, и в 3% — отрицательный хроно-

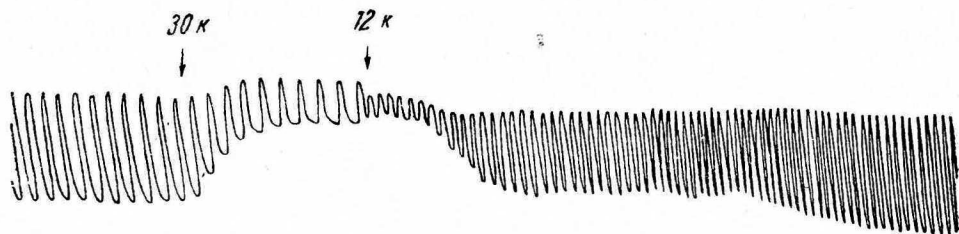


Рис. 10. Влияние на работу сердца-реципиента изменения давления водяного столба. Переход с 12 на 30 см вызывает «подтягивание» кривой и отрицательные хронотропное и инотропное действия. Обратный переход с 30 на 12 см вызывает положительные хронотропное и инотропное действия, а также исчезновение систолического «подтягивания» кривой

тропный и положительный инотропный эффекты на сердце-реципиенте, что нами расценивалось как вагусный эффект на сердце-реципиенте.

Наряду с описанными преимуществами, в моей методике имеется и недостаток, заключающийся в некоторой возможности влияния на работу сердца-реципиента изменений давления жидкости в системе трубочек, вызванное вагусным или симпатическим эффектом сердец-доноров. В другой своей работе (Физиологический журнал СССР, т. XIX, № 5) я проверял влияние изменения давления рингеровского раствора на работу сердца-реципиента, имеющего такую же последовательную перфузию. Там мной было найдено, что изменение давления жидкости в пределах 6—8 см не оказывает влияния на работу сердца. Более резкие колебания давления жидкости (от 12 до 24 см) вызывают в случае повышения давления замедление ритма сердца и систолическое «подтягивание» кривой; при снижении давления с 24 до 12 см и ниже до нуля наблюдаются учащение сердечных сокращений и диастолическое снижение кривой. Так как при раздражении симпатического нерва сердец-доноров можно предполагать повышение

«венозного притока» к сердцу-реципиенту, а при раздражении блуждающего нерва, наоборот, понижение, то в случае, если бы влияние венозного притока имело существенное значение, это сказалось бы на деятельности сердца-реципиента только что описанным образом. В действительности же наблюдался прямо противоположный эффект (при раздражении симпатического нерва — учащение ритма, а блуждающего — замедление). Поэтому мы считаем, что в нашей методике изменения венозного притока к сердцу-реципиенту не имеют существенного значения.

В ы в о д ы

Примененная нами методика последовательной перфузии сердца-реципиента и сердец-доноров вполне пригодна для получения вагусного и симпатического эффектов на сердце-реципиенте и ставит в более физиологические условия работу сердец-доноров и реципиентов.

Методика с последовательной перфузией сердец допускает возможность получения большего количества медиаторов, появляющихся в перфузате в момент раздражения, пп. vago-sympathicorum сердец, что делает более доступным исследование химической природы медиаторов.

Результаты опытов с модифицированной методикой Kahn адекватны результатам опытов с первой методикой, но выражены с меньшей отчетливостью.

Простота выполнения опытов по второй методике позволяет широко демонстрировать гуморальную передачу ваго-симпатического эффекта сердца лягушки.

ЛИТЕРАТУРА

Kahn R. H., Pfl. Arch., 214, 1926. — Loewi O., Pfl. Arch., 1924. — Loewi O. u. Navratil E., Pfl. Arch., 214, 1926. — Plattner F., Pfl. Arch., 214, 1926.

EINE MODIFIKATION DER VERSUCHE O. LOEWI MIT DER HUMORALEN ÜBERTRAGUNG DER VAGUS- BEZW. SYMPHATIKUS-EFFEKTE AM FROSCHHERZ

von N. P. Sinizin

Aus dem Pharmakol. Laborat. des
Medizinischen Instituts in Gorkiy
(Vorstand—Prof. N. N. Choroschew)

Mit Hilfe der von uns angewandten Methodik der ununterbrochenen aufeinanderfolgenden Perfusion des Recipienten- und der Donorherzen, lassen sich die Vagus- und Sympathikuseffekte am Recipientenherzen sehr gut beobachten; diese Versuchsbedingungen sind für den Verlauf der Tätigkeit des Recipienten- und der Donorherzen günstiger als bei anderen Perfusionsmethoden.

Die von uns vorgeschlagene Untersuchungsmethodik gestattet grosse Mengen der Mediatoren zu erhalten, die in der Perfusionsflüssigkeit während der Vagosympathikusreizung erscheinen; dadurch wird eine Untersuchung der chemischen Natur dieser Stoffe ermöglicht.

Die Ergebnisse der Versuche mit der modifizierten Methodik von Kahn fallen mit den mit Hilfe der von uns angewandten Versuchsmethodik erhaltenen Daten vollkommen zusammen, doch treten alle Erscheinungen bei der Anwendung unserer Methodik deutlicher hervor.

Infolge der höchsten Einfachheit dieser Modifizierung lässt sich die humorale Übertragung der Vagus- bzw. Sympathikuseffekte sehr leicht demonstrieren.

НОВЫЙ МЕТОД ОБЪЕМНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЖЕЛЕЗА В КРОВИ

*Д. Б. Иохельсон*Из Института экспериментальной ветеринарии,
Харьков

Поступила 3.VIII.1936

Вопрос о количественном определении железа в крови приобретает особенно большое значение при исследовании функционального состояния ретикуло-эндотелиальной системы путем экспериментального введения в кровь коллоидального железа. Это исследование основано на свойстве элементов ретикуло-эндотелиальной системы поглощать электронегативные коллоиды, искусственно вводимые в кровь (Nissen, Strassen, Лейтес и Рябов). Железо в крови до и после введения определяется колориметрически (Pincussen, Bergmann, Fowweather). Несмотря на сравнительную быстроту колориметрического определения железа, метод этот не лишен весьма существенных недостатков.

а) интенсивность окраски раствора роданида железа непропорциональна концентрации и в значительной степени зависит от природы присутствующих веществ [влияние на эту реакцию фосфатов, сульфатов (Stokes и Cain)],

б) наблюдается постепенное побледнение раствора роданового железа вследствие восстановления железа до двухвалентного под влиянием изодисульфациановой кислоты, которая всегда образуется при подкислении роданидов и быстро восстанавливает соль железа (Martioli и Wolf),

в) источником ошибок может также служить легкая испаряемость ацетона, применяемого при определении железа в крови.

Принцип предлагаемого метода заключается в следующем. Кровь озольется сжиганием. Зола обрабатывается азотной кислотой и полученная окись железа определяется иодометрически в солянокислом растворе.

Реактивы

1. Азотная кислота химически чистая (уд. вес 1,4).
2. Соляная кислота химически чистая 25% (при отсутствии химически чистых реактивов, не содержащих железа, ставят «холостой опыт» в одинаковых условиях и учитывают поправку).
3. Кристаллический КJ.
4. n/200 раствор гипосульфита.
5. 1% раствор крахмала.

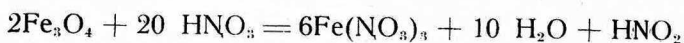
Ход анализа

0,5—1 см³ крови, к которой прибавлено для предупреждения свертывания 0,2% сухого щавелевокислого калия, помещают в фарфоровый тигель и сначала хорошо высушивают на слабом, потом сжигают на сильном огне до полного озольения, что достигается в течение

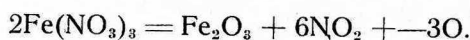
20—25 минут Зола смачивают 3 каплями крепкой азотной кислоты, высушивают на водяной бане и вторично прокаливают в течение 1—2 минут до прекращения выделения краснобурых паров окислов азота. Полученный после прокаливания остаток растворяют при нагревании в 2 см³ соляной кислоты. Раствор переливают в склянку с притертой пробкой, дважды ополаскивают тигель, вливая по 5 см³ воды. Промывные воды вливают в ту же склянку и прибавляют 0,2 г кристаллического иодистого калия. Закрывают склянку и, взболтавши, оставляют смесь в покое 15 минут Выделившийся иод титруют из микробюретки n/200 раствором гипосульфита до обесцвечивания, прибавив под конец титрования 5 капель свежеприготовленного профильтрованного раствора крахмала. Израсходованное при титровании количество куб. сантиметров гипосульфита, умноженное на 0,2792, показывает в миллиграммах количество железа, содержащегося во взятом для определения количестве крови.

Реакции протекают следующим образом:

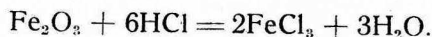
1 Окисление железа азотной кислотой:



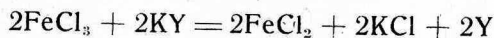
2. Прокаливание азотнокислой окиси железа.



3. Растворение окиси железа в соляной кислоте.

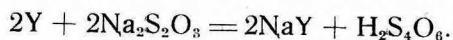


4. Окисление ионов иода трехвалентным железом до свободного иода



Реакция протекает до тех пор, пока практически все ионы трехвалентного железа не восстановятся до двухвалентного.

5. Определение свободного иода.



Итак, 2 атомам железа соответствуют 2 атома выделенного иода, следовательно, 2 молекулы гипосульфита.

Таким образом, 1 см³ n/200 раствора гипосульфита соответствует 0,2792 мг железа. Полученный результат надо привести к 100 см³ крови.

Пример. Для определения взято 0,8 см³ крови. При титровании выделенного при вышеизложенных условиях из иодистого калия иода израсходовано 1,4 см³ n/200 раствора гипосульфита.

$$\text{Расчет: } X = \frac{1,4 \times 0,2792 \times 100}{0,8} = 48,86 \text{ мг железа в } 100 \text{ см}^3 \text{ крови.}$$

Содержащиеся в крови следы солей марганца, никеля и кобальта не вредят реакции.

В нижеследующей таблице приведены параллельные определения железа, сделанные по предлагаемому методу и колориметрически.

Количество железа в 100 см ³ крови в мг			
	колориметрически	иодометрически	по литературным данным (Hammarsten)
Лошадь .	46	51,2	54
Кролик .	39,8	43,8	43
Собака	38,4	44,2	44,6
Морская свинка	40,2	46,2	48

Отчетливые результаты, получаемые при определении железа в крови по предлагаемому методу, дают ему большое преимущество перед колориметрическим, помимо вышеуказанных недостатков, не свободных также и от субъективных ошибок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Н. Аничков, Учение о ретикуло-эндотелиальной системе, гл. 6, 1930.—
2. M. Bergmann, J. Biol. Chem., 35, 231, 1913.—3. Fowweather, Biochemical Journal, 1926.—4. Pinkussen, Микрометодика, Русск. пер., 1930.—5. Stokes a. Cain, J. Am. Chem. Soc., 29, 409, 1907.—6. Marrioth u. Wolf, J. Biol. Chem., 7, 451, 1906.

EINE TITRIMETRISCHE BESTIMMUNG DES BLUTEISENS

von *D. Jocheſon*

Aus dem Staatsinstitut
für Veterinärforschung,
Charkow

Der Verfasser macht den Vorschlag, das Bluteisen mit Hilfe folgender Methode zu bestimmen: Eine bestimmte Blutmenge wird im elektrischen Ofen verascht. Um das Bluteisen in das Eisenoxyd zu überführen, behandelt man die Blutasche mit Salpetersäure. Dann glüht man den Rest und löst ihn in Salzsäure auf. Die Menge des Eisenchlorids bestimmt man jodometrisch. Spuren von Mangan, Nickel- und Kobaltsalzen beeinträchtigen die Reaktion nicht. Die Methode zeichnet sich durch grosse Einfachheit und Genauigkeit aus, was ihr den Vorzug vor der kolorimetrischen Bestimmung gibt.

К ВОПРОСУ О ТАК НАЗЫВАЕМОМ ОТВЛЕКАЮЩЕМ ДЕЙСТВИИ РАЗДРАЖАЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

Сообщение II¹

С. В. Цыганов

Кафедра фармакологии Одесского государственного
медицинского института (зав. — проф.
С. В. Цыганов)

Поступила 15.VI.1936

В предыдущем нашем сообщении определялась возможность различных красящих веществ отлагаться на участках кожи, подвергнутых аппликации раздражающих химических агентов. При этом оказалось, что наиболее эффективную окраску дает конгорот, который в силу этого является наиболее подходящим для изучения способности раздражающих веществ изменять проницаемость сосудистой стенки. Это зависит, повидимому, от того, что конгорот весьма легко коагулируется на местах своего выделения из сосудов и поэтому трудно удаляется, давая, таким образом, прочную окраску места поражения. Весьма естественно было попытаться использовать эту краску для количественного, а быть может, и качественного определения силы действия отдельных раздражителей на сосуды. Это действие на сосуды является одним из элементов раздражения сложной ткани наряду с другими элементами, каковыми являются влияние на нервы и клетки собственно ткани.

До настоящего времени отдельными авторами были предложены некоторые способы качественного и количественного определения силы действия раздражающих веществ, что имеет практическое значение прежде всего с точки зрения применения их в терапии.

Укажем на способ, предложенный R. Sobet, состоящий в измерении температуры на месте раздражения посредством специально построенного им весьма сложного прибора. При этом способе определяется количественная сторона действия раздражителя на кожу в отношении активности гиперемии, с которой связана местная температурная реакция.

Heubner, желая выявить главным образом качественный характер действия раздражителей и их воздействие на отдельные элементы ткани (сосуды, нервы, клетки), производил свои исследования путем нанесения раздражающих веществ на кожу руки, слизистую губ, языка и роговицу человека и наблюдал последующее клиническое течение процесса, отмечая субъективные и объективные симптомы, бывающие при этом. Наконец, E. Фрейфельд и А. Шилова в качестве индикатора для выявления действия бензина на сосуды кожи кролика применяли трипановую синьку. Конгорот для исследований функций ретикуло-эндотелиальной системы предложили Singer и Adler, а Ebbecke и Hoff изучали переход его в содержимое волдыря после приложения кантаридина.

¹ Доложено на III научной сессии ОМИ 6.III.1936 г.

Методика

Кролику за 5 минут до нанесения раздражающих веществ в ушную вену вводился конгорот (Merck) в количестве 0,04 в 2 см³ раствора NaCl. Ввиду того что раствор конго легко коагулируется, он готовился всегда ex tempore, без нагревания. Краска в этих опытах вводилась всегда до нанесения раздражающих веществ на кожу для того, чтобы выявить инкубационный период действия того или другого раздражителя. Раздражающие вещества наносились на выстриженную кожу брюшка кролика стеклянной палочкой в количестве 2 капель, после чего место нанесения покрывалось на 5 минут куском ваты. Одновременно кролику наносилось 4 разных раздражающих вещества. Каждый опыт повторялся 3 раза. В качестве раздражителей были взяты вещества различных химических групп (табл. 1).

Так как нас интересовала количественная сторона вопроса (интенсивность окрашивания), то при испытании различных раздражителей для сравнения во всех опытах, наряду с другими веществами, брался и хлороформ, дававший весьма характерное и постоянное окрашивание ткани конгоротом на месте его аппликации. Опыты показали, что соотношение между степенью окраски ткани при разных раздражителях является весьма постоянным, если только точно соблюдены все прочие условия опыта и животное здорово.

Оценка окраски производилась по 5-балльной системе, причем 1 означала очень резкое окрашивание, 2 — резкое, 3 — средней силы, 4 — слабое и 5 — окраска едва намечается. Наблюдения за интенсивностью окрашивания и характером его производились через 5, 10, 15, 30 и 60 минут, 2 и 24 часа.

Полученные результаты представлены на табл. 1.

Из данных таблицы видно, что все испытанные нами вещества можно разделить на 3 группы.

В 1-ю группу можно отнести такие вещества, которые совершенно не давали никакого окрашивания от конгорот на месте их нанесения. Следовательно, при нашем способе исследования они на месте аппликации не вызывали изменения по разности сосудистых стенок и выделения краски из кровяни. Это будут: этиловый, метиловый и амидный алкоголи, ацетон, эфир, бензол, тинктуры из красного перца и чеснока, AgNO₃. Интересно, что, например, примененная нами тинктура перца не дает сосудистой реакции, хотя она довольно резко раздражает чувствительные нервы (жжение) при нанесении на кожу руки человека.

Ко 2-й группе можно отнести вещества, дающие одинаковую качественную реакцию, а именно, диффузное прокрашивание места нанесения. Сюда можно отнести: хлороформ, четыреххлористый углерод, ксилол, гваякол, бензин, керосин, нитробензол, скипидар, нашатырный спирт и кротоновое масло. Наиболее сильно действующим в смысле интенсивности окрашивания места нанесения оказался ксилол. Слабее влияли хлороформ и четыреххлористый углерод, причем последний всегда давал несколько менее интенсивное окрашивание, чем хлороформ. Керосин, нитробензол и нашатырный спирт давали весьма слабую окраску, приближаясь по своему действию к веществам 1-й группы. Бензины разных сортов давали различную окраску (3—5). Их раздражающее действие, следовательно, зависит от сорта и связано, вероятно, с различием химического состава, так как они резко отличались друг от друга и по запаху. Любопытно, что у веществ этой группы, дававших слабую реакцию (бензин, керосин, нитробензол, скипидар и нашатырный спирт), окрашивание через 1—2 часа уже ослабевает или даже исчезает совсем. Повидимому, поражение сосудов тут бывает относительно незначительным и через них проходит только наиболее дисперсная часть краски, а таковая в дальнейшем и быстро уходит с места отложения. В этом убеждают нас опыты с другими красками, о которых было упомянуто в первом

Таблица 1

Опыты с конгорот. Кролики

№ п/п	Наименование раздражающего вещества	Максимальная интенсивность окраски по 5-балльной системе	Время окрашивания	Качественный характер окраски
1	Хлороформ	2	Появляется через 5—10 минут. Максимум окрашивания через 1—2 часа. На 3-й день слабеет	Диффузное окрашивание места нанесения
2	Четыреххлористый углевод	2—3	То же	То же
3	Ксилол	1	» »	» »
4	Гваякол	5	» »	» »
5	Беизин (3 сорта)	3—5 (в зависимости от сорта)	Появляются через 5—10 минут. Через 1—2 часа слабеет. Через 4—5 часов исчезает	» »
6	Керосин	5—0	Появляется через 5—10 минут. Через 1 час исчезает	» »
7	Нитробензол	5—0	Появляется через 5—10 минут. Через 1—2 часа исчезает	» »
8	Скипидар	4—5	Появляется через 10—15 минут. Через 2 часа слабеет	» »
9	Нашатырный спирт	5	Появляется через 5—10 минут. Через 20—30 минут исчезает	» »
10	Кротоновое масло	3—4	Появляется через 1 час 30 мин. Нарастает в течение 24 часов	» »
11	Фенол (liquefactum)	2	Появляется через 5 минут. Нарастает быстро	Зональное окрашивание вокруг места нанесения. На другой день диффузно окрашено и место нанесения
12	Креозот (буковый)	1	Появляется через 5—10 минут. Окраска быстро нарастает. Слабеет на 3—5-й день	Зональное окрашивание вокруг места нанесения, затем через 15—20 минут диффузно окрашено и место нанесения
13	Эфирное горчичное масло	2	Появляется через 10 минут. Максимум окраски через 1—2 часа	Резко выраженное зональное окрашивание по окружности. На другой день диффузно окрашено место нанесения
14	Муравьиная кислота	2	Появляется через 10 минут. Максимум окраски через 1—2 часа	То же

Продолжение табл. 1

№ п/п	Наименование раздражающего вещества	Максимальная интенсивность окраски по 5-балльной системе	Время окрашивания	Качественный характер окраски
15	Соляная кислота 3%	4	Появляется через 10 мин. Максимум окраски через 1—2 часа	Резко выраженное зональное окрашивание по окружности. На другой день диффузно окрашено место нанесения
16	Едкая щелочь 10%	3	Появляется через 20 минут. Нарастает медленно	» »
17	Хлорпикрин	2	Появляется через 10 минут	» »
18	Метиловый спирт	0	Окрашивания нет	—
19	Этиловый спирт	0	То же	—
20	Амиловый спирт	0	» »	—
21	Ацетон	0	» »	—
22	Эфир (этиловый)	0	» »	—
23	Бензол	0	» »	—
24	T-ra Allii sativi (чеснок)	0	» »	—
25	T-ra Capsici (перец)	0	» »	—
26	AgNO ₃	0	» »	—

нашем сообщении. Интересно, что кротонное масло дает окрашивание только через 1½ часа и имеет, таким образом, длительный скрытый период действия. Тут речь может идти или о медленном его всасывании, или, что нам кажется более правдоподобным, о какой-то химической реакции внутри ткани, после чего и начинают проявляться его раздражающие свойства.

Наконец, к 3-й группе можно причислить такие вещества, как фенол, креозот, эфирное горчичное масло, муравьиную и соляную кислоты, едкий калий и хлорпикрин, которые при наших условиях опыта дают зональное окрашивание. Последнее состоит в том, что через 5—10 минут после аппликации по окружности места нанесения появляется окрашивание кожи, быстро усиливающееся по своей интенсивности, в то время как само место нанесения остается совершенно бесцветным и даже более бледным по сравнению с окружающей тканью. В дальнейшем и само место нанесения принимает также розовую окраску, так что последующая картина окраски мало чем отличается от таковой при веществах 2-й группы. Но все же разница есть и тут, а именно, при веществах 2-й группы окраска ограничивается только местом нанесения раздражителя, а здесь окраска захватывает поверхность, большую, чем та, на которую был нанесен раздражитель. Следует отметить, что при креозоте это последующее

окрашивание самого места нанесения начинается уже через 15—20 минут, а при остальных веществах — только на следующий день. Как объяснить себе это сперва зональное окрашивание по окружности, а затем и последующее самого места нанесения? Раздражающее действие на верхние слои кожи у одних веществ, к которым относятся и испытанные нами кислоты, обнаруживается, как видно, уже через 5—10 минут, у других (щелочи — КОН и нашатырный спирт) медленнее — через 20—30 минут. Сосуды подлежащего участка кожи, по всей вероятности, суживаются, вследствие чего место нанесения бледнеет и не окрашивается. Затем вокруг этого участка по окружности развивается процесс воспаления с расширением сосудов, где и образуется окрашенная зона. В дальнейшем расширяются и сосуды, лежащие под местом нанесения вещества, и окраска принимает диффузный характер. При креозоте, как уже было указано, это бывает весьма скоро, и он является веществом как бы переходным от 3-й группы ко 2-й. Последующее появление окраски на месте нанесения при веществах этой группы показывает, что тут повреждение ткани, если оно имеет, захватывает только самые поверхностные слои кожи, не распространяясь вглубь на ткань, содержащую сосуды; последние расширяются и пропускают через стенку краску. В противном случае, т. е. если бы повреждение ткани было глубоким, кровообращение в сосудах было бы прекращено и красящее вещество не могло бы подойти к ткани и окрасить ее.

Мы полагаем, таким образом, что подобное накопление коллоидальной краски, введенной в кровь на месте раздражения, может быть только при наличии функционирующего тока крови в сосудах.

Любопытно, что азотнокислое серебро, будучи применено *in substantia*, не дало никакого окрашивания ни по окружности, ни на месте нанесения, на основании чего и было отнесено нами к 1-й группе, хотя оно является прижигающим веществом. В отличие от других веществ, испытанных нами, оно не дает воспалительной реакции вокруг некротизированного участка ткани, вероятно, вследствие своего сосудосуживающего действия. Интересно проверить в дальнейшем и ряд других подобных веществ, которые могут быть, подобно AgNO_3 , так называемыми вяжущими, т. е. суживать сосуды и уплотнять ткань.

Проведенное нами разделение раздражающих веществ на 3 группы на основании витального окрашивания конгорот не является, конечно, чем-то строго специфичным в отношении каждого данного агента. Так, при других условиях опыта получаются и иные результаты. Если, например, вместо нанесения 2 капель бензина на кожу растирать ее бензином в течение 1 минуты, т. е. к химическому фактору присоединить еще и механический, то окраска получится более интенсивная. На значение механического фактора в действии раздражающих веществ на кожу при их применении в терапии указал еще Собеи. Если ввести в кожу пролику 2 капли бензина, то при введении конгорот получается чисто зональная окраска вокруг места введения бензина. Наконец, если взять не чистый креозот, а его растворы, например, в ацетоне, то получается диффузное окрашивание и отсутствие прижигания и последующей воспалительной реакции по окружности.

При всем этом применение конгорот позволяет при определенных условиях опыта установить сравнительный характер воздействия разных раздражающих веществ на изменение проницаемости сосудистой

стенки, фактор, являющийся одним из элементов раздражения вообще. Этот метод является дополнением к методике Heubner'a, давая возможность выделить вещества с преимущественным воздействием на капилляры (капиллярные яды по классификации Heubner).

Пригодность методики с конгорот для количественного определения силы действия раздражителя и качественного характера его можно видеть и из опытов, которые были добавочно поставлены нами с различными растворами креозота в ацетоне. Нами были взяты 10, 20, 30, 40, 50, 60% растворы его и чистый креозот. Реакция получилась следующая:

Таблица 2

Растворы креозота	Степень реакции по 5 балльной системе	Характер окрашивания
10%		Диффузное окрашивание
20—30%		»
40 60%	2	» »
Чистый креозот	1	Сперва зональное, затем диффузное

Из таблицы можно видеть, что сила действия, оцениваемая по 5-балльной системе, закономерно убывала от 1 до 4 при разведении его в ацетоне.

Из наших опытов, например, с керосином и бензином, хлороформом и ксилолом и пр., следует, что то или другое воздействие на сосуды не связано только с температурой кипения данного агента при данных условиях испытания, а зависит и от целого ряда других причин, как-то: химического состава, растворимости в липоидах и пр.

При сравнении результатов, полученных нами с помощью конгорот, с данными других авторов, работавших при других условиях, можно видеть, что результаты получаются аналогичные.

Так, Фрейфельд и Шилова, применявшие вместо конгорот трипановую синь, отмечают, что от хлороформа ксилола и уксусной кислоты получается более резкое окрашивание, чем от бензина, а ацетон положительной реакции не дает. Sobet, работая по совершенно другой методике (путем определения температуры места нанесения), нашел, что аммиак и скипидар давали быстро преходящую реакцию. При эфирном горчичном масле он отмечает воспалительную реакцию по округности места нанесения, т. е. то же, что было и у нас.

Вытяжка красного перца и у нас, как и у Heubner и H. Meyer, влияла только на чувствительные нервы, не давая никакой сосудистой реакции. Между прочим Heubner в своей работе указывает, что яды, раздражающие нервы и сосуды, не являются возбудителями воспаления, а таковыми могут быть только клеточные яды. Наши опыты как будто подтвердили это полностью.

Воспалительные явления, которые, как видно, разыгрываются вокруг места нанесения раздражителя и дают зональное окрашивание, бывали у нас только при веществах, поражавших кожу на месте нанесения, как-то: кислотах, щелочах, феноле, хлорпикрине. Однако мы указывали, что и вещества, не повреждающие кожи, как бензин, и

не дающие воспаления при нанесении на кожу, при впрыскивании под кожу в толщу кожи могли повреждать ткань и вызывать воспаление по окружности. Так что свойство повреждать ткань и, следовательно, давать воспаление выявляется только при известных условиях взаимодействия клеток и яда, то оно будет не столько свойством вещества, сколько конечным результатом этого взаимодействия. Если в результате ткань не умирает, то процесса воспаления не будет; в противном случае оно разовьется, вероятно, под влиянием тех веществ, которые появляются в процессе гибели самой ткани. Прямым возбудителем воспаления будет, значит, не яд, а продукты распада ткани.

На основании полученных результатов можно сделать такие выводы.

1. В случае нанесения на кожу брюшка кролика различных раздражающих веществ и введения в вену конгорот при веществах, изменяющих проницаемость сосудов, краска в значительном количестве переходит из сосудов в окружающую ткань и дает весьма рельефную картину окрашивания.

2. Метод позволяет определить количественно силу действия на сосуды различных веществ, наносимых на кожу в качестве раздражителя, что представляется иногда чрезвычайно важным как при применении этих веществ в терапии в качестве так называемых отвлекающих, так и, например, при изучении веществ, служащих в качестве растворителей для кожноарывных БОВ при снятии последних с кожи.

3. Данный метод позволяет определить воздействие на сосуды различных концентраций раздражителей и их минимальные концентрации, которые влияют на сосуды.

4. На основании опытов с конгорот представляется возможным определить местное повреждение ткани, сопровождающееся воспалительной реакцией по окружности, глубину этого повреждения, наконец, инкубационный (скрытый) период действия данного раздражителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. R. Cobet, M. m. Woch., S. 161, 1924.—2. W. Heubner, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., 107, S. 129.—3. Е. Фрейфельд и А. Шилова, Промышленная токсикология, стр. 144, 1934.—4. Singer u. Adler, цит. по Voerner-Patzelt. Ретикуло-эндотелиальная система. Русск. пер., стр. 48, 1926.—5. Hoff u. Ebbeske, цит. по Э. Гельхорн. Проблема проницаемости. Русск. пер., стр. 1932.

ZUR FRAGE NACH DER SOGENANTEN ABLENKENDEN WIRKUNG VON REIZSTOFFEN

2. MITTEILUNG

von S. W. Zyganow

Aus der Abteilung für Pharmakologie
der Staatlichen medizinischen Instituts
(Leiter: Prof. S. W. Zyganow), Odessa

1. Bringt man auf die Bauchhaut eines Kaninchens verschiedene Reizstoffe und spritzt in die Vene Kongorot ein, so geht bei Stoffen, welche die Durchlässigkeit der Gefäße ändern, die Farbe in ganz er-

heblichen Mengen aus den Gefässen in das umgebende Gewebe über und liefert ein plastisches Bild der Verfärbung.

2. Die Methode gestattet, quantitativ die Wirkungsstärke der verschiedenen Stoffe auf die Gefässe zu bestimmen, wobei die Stoffe auf die Haut aufgetragen werden. Dies ist manchmal ausserordentlich wichtig, und zwar sowohl bei der Verwendung solcher Stoffe in der Therapie als sogenannte ablenkende Stoffe, wie auch zum Beispiel bei der Untersuchung der Substanzen, welche als Lösungsmittel von Zugplastern B. O W zum Entfernen derselben dienen.

3. Die Methode gestattet ferner, die Wirkung der verschiedenen Konzentrationen der Reizstoffe auf die Gefässe zu bestimmen sowie die Minimalkonzentration, welche noch auf die Gefässe einen Einfluss hat.

4. Auf Grund der Versuche mit Kongorot ist es möglich, eine lokale Gewebeschädigung festzustellen, welche von einer Entzündungsreaktion in der Umgebung begleitet wird, sowie die Tiefe der Schädigung und die Inkubationsperiode der Wirkung des betreffenden Reizstoffes.

ИССЛЕДОВАНИЕ О КОМБИНИРОВАННОМ ДЕЙСТВИИ НАРКОТИКОВ

СООБЩЕНИЕ II. О ГЕМОЛИЗЕ IN VITRO ПРИ ДЕЙСТВИИ СМЕСЕЙ НАРКОТИКОВ

Т. А. Штессель

Из Токсикологической лаборатории (зав. Н. К. Лазарев) Ленинградского института гигиены труда и профзаболеваний

Поступила 27.X.1936

Результаты, полученные при изучении комбинированного действия паров наркотиков на мышей, побудили нас продолжать эти исследования на другом материале. Возникло желание выяснить, каково будет действие комбинации 2 наркотиков не на целый организм, а на объект менее сложный, например, на отдельную клетку. Давно уже известно, что между собственно наркотическим и гемолитическим действием наркотиков существует постоянный параллелизм. Поэтому нам представлялось целесообразным выяснить, какие количественные отношения наблюдаются при комбинированном действии индифферентных наркотиков на эритроциты, если критерием действия избрать гемолиз.

Вопрос этот уже был предметом специального исследования Fühner и Greb, которые изучали действие целого ряда бинарных смесей, состоявших из 17 различных веществ, и пришли к выводу, что смесь 2 гемолитически действующих веществ чаще дает меньший эффект, чем нужно было бы ожидать в случае простого суммирования. Такое ослабление эффекта наблюдалось, например, в опытах этих авторов со смесями этилового спирта с соланином, сапонином или дигитонином. Смеси из двух спиртов, например, этилового и пропилового, давали простое суммирование эффекта, смесь этилового спирта и хлоралгидрата действовала сильнее, чем можно было бы ожидать при простом суммировании.

Однако работа Fühner и Greb не дает достаточного материала для разрешения интересующего нас вопроса о комбинированном гемолитическом действии индифферентных наркотиков.

Во-первых, в этой работе изучалось комбинированное действие лишь при некоторых определенных соотношениях обоих компонентов: авторы сначала исследовали действие смесей, в которых оба компонента содержались в половинных гемолитических концентрациях, а затем уже, если, например, при этом не получалось гемолиза, испытывали действие смесей, содержавших большие количества обоих веществ. Но, как подчеркнуто Loewe, при различных соотношениях одних и тех же компонентов могут наблюдаться то усиление эффекта, то его ослабление, то простое суммирование. Чтобы судить о за-

кономерностях, которые наблюдаются при совместном действии двух ядов, нужно изучить действие различных их комбинаций, иначе говоря, найти все данные для графического построения, изоболы действия смеси (ср. Штессель, I сообщение), ибо форма изобол мыслима самая различная. Между тем Fühner и Greb большей частью приводят данные для нахождения всего одной точки изоболы.

Во-вторых, в работе Fühner и Greb часть веществ не может быть отнесена к числу индифферентных наркотиков (уксусная кислота, аммиак, пиперидин, хинин, соланин, сапонин, дигитонин, гликохоле-

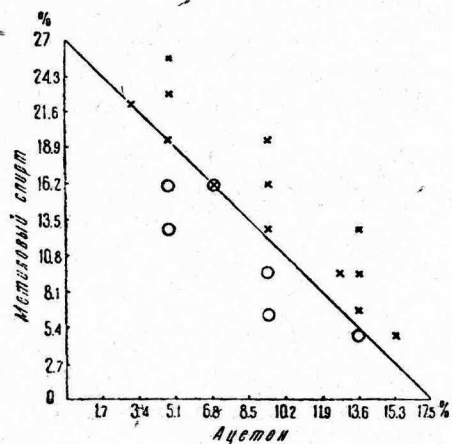


Рис. 1

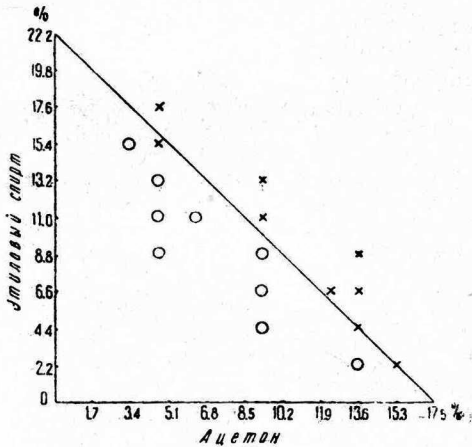


Рис. 2

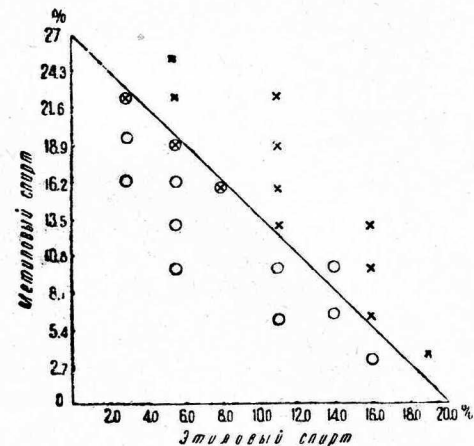


Рис. 3

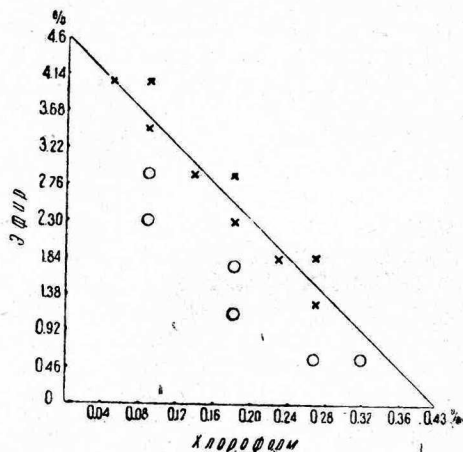


Рис. 4

вокислый натрий). Наконец, как указывают сами авторы, компоненты ряда исследованных ими смесей могут вступать между собой в химические или физиологические реакции. Разумеется эти случаи при рассмотрении общей проблемы комбинированного действия наркотиков должны быть исключены, так как подобные реакции отнюдь не являются типичными для наркотиков и не стоят в связи с их наркотическими свойствами.

Наша работа была проведена со следующими смесями наркотиков. метиловый спирт + ацетон, этиловый спирт + ацетон, этиловый

спирт + метиловый спирт, хлороформ + этиловый спирт, этиловый эфир + метиловый спирт, хлороформ + ацетон, хлороформ + метиловый спирт, уретан + хлоралгидрат и хлоралгидрат + этиловый спирт (рис. 1—10).

При выборе наркотиков мы руководствовались, с одной стороны, их растворимостью в воде, поскольку некоторые вещества обладают слишком малой растворимостью, не достаточной, чтобы вызвать гемолиз, а с другой стороны, их летучестью из растворов. Не имея возможности ставить опыты в условиях полной герметизации, мы

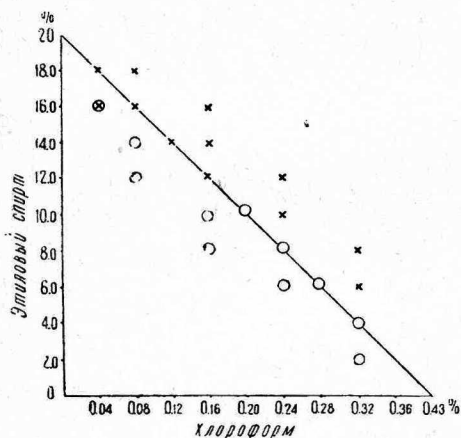


Рис. 5

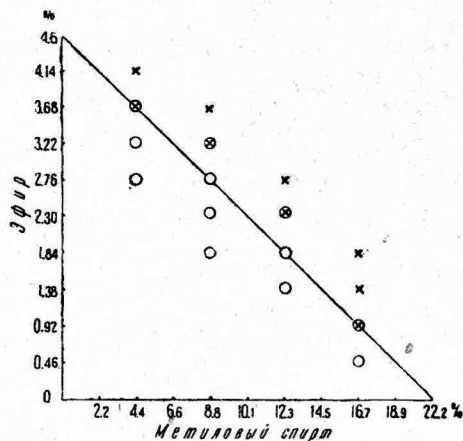


Рис. 6

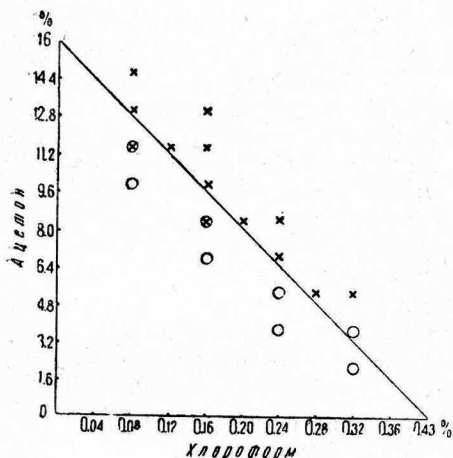


Рис. 7

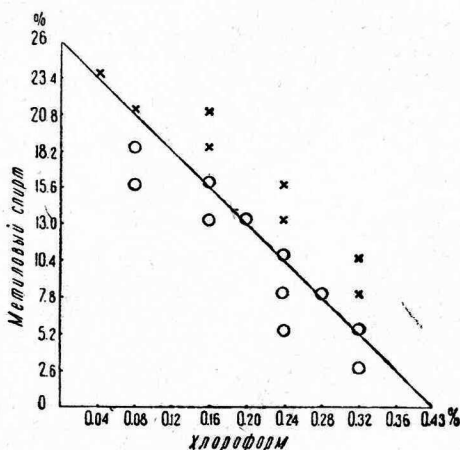


Рис. 8

должны были выбирать главным образом наркотики, обладающие возможно меньшей летучестью (летучесть из водных растворов не следует смешивать с летучестью вещества в чистом виде; она определяется преимущественно коэффициентом растворимости летучего вещества в воде). Методика нами применялась обычная: дефибрированная кровь кролика 3 раза отмывалась физиологическим раствором, после чего приготавливалась 4% взвесь эритроцитов в физиологическом растворе. Определялась минимальная гемолитическая концентрация каждого из испытуемых веществ. Затем выбирались такие

концентрации для каждой пары наркотиков, которые давали в сумме 100% гемолитической концентрации, больше 100% и меньше 100%. Одновременно с гемолитическим рядом из 2 веществ ставился и контрольный ряд, т. е. гемолитическая граница определялась для каждого из 2 веществ — обязательно в том же опыте. Опыты ставились при комнатной температуре. Гемолиз отмечался в одних случаях че-

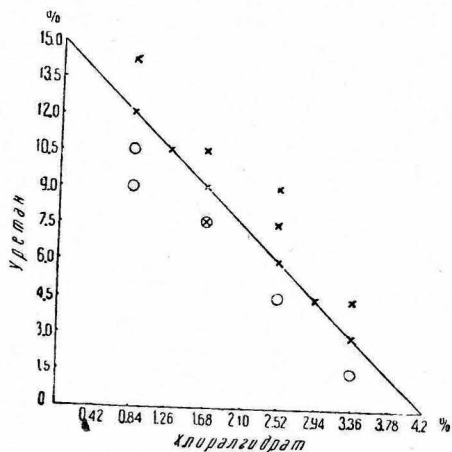


Рис. 9

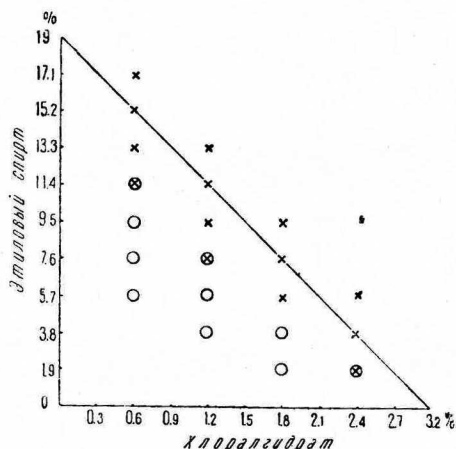


Рис. 10

рез 0,5 часа, в других через 1 час или 2 часа. Результаты опытов представлены на диаграммах, построенных, как и в предыдущем сообщении, по методу Loewe. Крестиками отмечался полный гемолиз, кружками — неполный гемолиз, кружком — отсутствие, гемолиза. Концентрации приведены в весовых процентах.

Как видно из представленных диаграмм, мы во всех случаях наблюдали суммирование эффекта. Незначительные отклонения (в пределах 10% от результата, ожидаемого при суммировании), которые наблюдались в некоторых опытах с хлороформом и эфиром (рис. 6, 8), вероятнее всего являются результатом ошибки опыта — испарения части этих наркотиков, которые среди всех испытанных нами веществ отличаются наименьшими коэффициентами растворимости в воде. Помимо опытов со смесью 2 наркотиков, были также поставлены опыты со смесью из 5 компонентов, а именно метиловый спирт + этиловый спирт + ацетон + хлороформ + этиловый эфир. В одном случае были взяты концентрации каждого вещества, соответствовавшие 15% от гемолитической концентрации (в сумме 75%), в другом по 20% каждого (в сумме 100%) и в третьем по 25% (в сумме 125%). Гемолиз отмечался через 1 час. Результаты были следующие: в 1-м опыте через 1 час гемолиза не наступило, во 2-м был полный гемолиз, а в 3-м гемолиз наступил сразу же после добавления эритроцитов.

В одном лишь случае в наших опытах изобода явно уклоняется от диагонали диаграммы — именно при действии смеси хлоралгидрата и этилового спирта (рис. 10). Здесь результаты наших опытов вполне совпадают с данными Fühner и Greb. Объяснение этому обстоятельству было дано последними авторами: хлоралгидрат с алкоголем дает кристаллические соединения. Это обстоятельство ничего не меняет в нашем общем заключении: гемолитическое действие сме-

сей индифферентных наркотиков является чисто аддитивным свойством (по крайней мере в условиях наших опытов).

ЛИТЕРАТУРА

1. Fühner u. Greb, Arch. f. exper. Pathol. und Pharm. 69, 348, 1912.—2 Loewe Erg. d. Physiol., 27, 47, 1928.—3. Штессель, Физиол. журн. СССР.

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE KOMBINIERT E WIRKUNG DER NARKOTIKA

2. MITTEILUNG. ÜBER DIE HÄMOLYSE IN VITRO UNTER DER EINWIRKUNG VERSCHIEDENER INDIFFERENTER NARKOTIKA GEMISCHE

von. *T. A. Stessel*

Aus dem toxiologischen Laboratorium
(Vorstand—N. W. Lazarew) des Insti-
tuts für Arbeitshygiene und Berufskrank-
heiten, Leningrad

Gegenstand der Untersuchung war die Wirkung binärer Gemische verschiedener Narkotika auf die ausgewaschenen Kaninchenerthrozyten (4% Aufschwemmung): Methylalkohol + Azeton, Äthylalkohol + Azeton, Methylalkohol + Äthylalkohol, Aether + Chloroform, Äthylalkohol + Chloroform, Aether + Methylalkohol, Azeton + Chloroform, Methylalkohol + Chloroform, Urethan + Chloralhydrat und Äthylalkohol + Chloralhydrat. Die Kombinationen der Komponenten wurden so gewählt, dass auf dem isodynamischen Diagramm nach Loewe die ganze Isobole der Wirkung des Gemisches erhalten werden konnte. Die erhaltenen Ergebnisse wurden graphisch auf den Abb. 1—10 dargestellt. Bezeichnungen: auf den Abszissen sind gleiche Portionen der hämolitischen Konzentration des einen Komponenten aufgetragen (auf Abb. 1 und 2—Azeton, Abb. 3—Aethylalkohol, Abb. 4, 5, 7, 8—Chloroform, Abb. 6—Methylalkohol, Abb. 9 u. 10—Chloralhydrat); auf den Ordinaten die entsprechenden Werte für die anderen Komponente. (Abb. 1, 3, 8—Methylalkohol, Abb. 2, 5, u. 10—Aethylalkohol, Abb. 4 u. 6—Aether, Abb. 6—Azeton, Abb. 9—Urethan). Die Kreuze bedeuten die volle Hämolyse, eingekreiste Kreuze—unvollständige Hämolyse, Kreise—das Fehlen einer Hämolyse. Wie aus den Diagrammen zu ersehen ist, in allen Fällen einer Hämolyse ist die Wirkung der Gemische fast streng additiv. (Geringe Abweichungen sind nur bei einigen Gemischen zu verzeichnen, die Chloroform und Aethyläther enthalten—sich Abb. 6 und 8. Eine Erklärung ist wohl in der Flüchtigkeit dieser Stoffe in Wasserlösungen zu suchen). Die einzige Ausnahme—im Falle von Aethylalkohol und Chloralhydrat (Abb. 10)—ist seinerzeit von Fühner und Greb gedeutet worden (chemische Zusammenwirkung beider Stoffe). Das Gemisch von 5 Komponenten (Methyl und Aethylalkohol, Chloroform, Azeton und Aethyläther) gibt auch nur eine einfache Addition.

К ФАРМАКОЛОГИИ АКРИХИНА

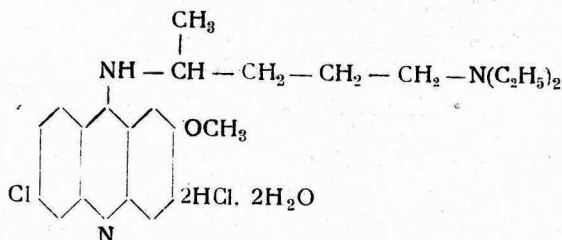
СООБЩЕНИЕ I. МЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ И ВЛИЯНИЕ АКРИХИНА НА КРОВЬ¹

А. Д. Штейнберг

Из Фармакологической лаборатории (зав. — проф. И. С. Цитович) Ростовского на-Дону медицинского института

Поступила 1.VII.1936

Прошло уже 100 лет, как Пеллетье и Кавенту был выделен в чистом виде алкалоид-хинин из хинного дерева. Однако синтез этого ценного алкалоида еще до сих пор не осуществлен. С лечебной точки зрения, наряду с положительными качествами, у хинина имеется целый ряд недостатков, проявляющихся в виде побочных явлений при его приемах. Эти обстоятельства заставили искать новые активные антималярийные препараты, которые могли бы получить широкое производственное значение и вместе с тем не обладали бы недостатками, присущими хинину. Подмеченный Шулеманом и его сотрудниками факт, что путем некоторой модификации молекулы метиленовой синьки (введением аминоалкильной группы) значительно повышаются противомаларийные свойства ее, окончательно подтвердили правильность таких исканий, и в дальнейшем исследования были направлены по пути приготовления препаратов, близких по своему строению хинину, т. е. производных хинолинового ряда. Среди синтезированных таким образом соединений наиболее эффективным оказался германский плазохин, предложенный Шулеманом и его школой. Своих работ авторы не опубликовали, и только благодаря работам Фурно стало известным его строение. В СССР был получен аналогичный препарат под названием плазмоцида. Эти соединения не оправдали полностью надежд, возложенных на них (им присуще только гаметоцидное действие; они, вследствие большой токсичности, требуют особой осторожности при применении), почему дальнейшее получение аналогичных препаратов было направлено по пути приготовления производных акридина. Расширение кольцевой системы имело целью освободить противомаларийные препараты от токсических свойств, связываемых с хинолиновым ядром. Результатом работ явилось получение ряда активных антималярийных препаратов, производных акридина. Особого внимания из них заслуживает атебрин, приготовленный Mitsch и Mauss, и наш отечественный препарат, идентичный с германским Atebrin J. G., выпущенный под названием акрихина. Его структура: дихлоргидрат-метоксихлордиэтиламинометилбутиламиноакридин (1).



Это — яркожелтый порошок сильно горького вкуса, растворимый в воде в количестве 3%, спирте, глицерине, серной и уксусной кислотах и нерастворимый в эфире, аммиаке и щелочах. В растворах обладает флуоресценцией. Изу-

¹ Доложено в Ростовском на-Дону физиологическом обществе 3.XII.1935.

чение терапевтической активности производных акридина велось Магидсоном, Кричевским и др. (2) на чижках, зараженных *Plasmodium praesox*. Препарат оказался вполне действенным и получил широкое практическое применение по всему Союзу как надежный заместитель хинина. Уже имеется большая клиническая литература, в которой приводится достаточно данных о его лечебном противомаларийном эффекте. Токсико- и фармакодинамика этого препарата все же изучена недостаточно. Это изучение необходимо для того, чтобы можно было еще шире использовать его ценные терапевтические свойства и постараться объяснить побочные осложнения, описываемые некоторыми клиницистами, при его применении.

Задачей нашего исследования было изучение действия этого препарата на простейшие микроорганизмы, выяснение местного действия и влияние его при длительных повторных введениях. Для изучения влияния акрихина на микроорганизмы были взяты парамеции, относящиеся, как и плазмодии, к группе Protozoa.

Методика заключалась в том, что к капле культуры парамеций, рассматриваемой под микроскопом, добавлялась капля раствора акрихина в водопроводной воде определенной концентрации; обе капли осторожно смешивались, после чего велось наблюдение над изменениями, происходившими с парамециями. Применявшиеся для опытов концентрации при расчетах делились на 2, так как капля взятой культуры уменьшала их разведение в 2 раза.

Результаты проделанных опытов выражаются в следующем. Если добавить слабый раствор акрихина к одной стороне капли с культурой парамеций, то последние перемещаются на другую сторону. Это явление указывает на то, что акрихин обладает отрицательным хемотропным действием по отношению к парамециям. В крепких концентрациях акрихина (1 : 2 000) парамеции погибают в течение 1—2 минут. Они становятся округлыми и неподвижными, а протоплазма окрашивается в желтый цвет. В концентрациях 1 : 10 000 тигель их происходит минуты через 3—4. В больших разведениях (1 : 20 000), в течение первых 3—4 минут погибают единичные экземпляры, а через 5—6 минут замечается сначала замедленное движение остальных, а затем полная остановка с превращением в характерную округлую форму. Эти явления напоминают данные, установленные Бинцом, Кравковым для хинина, являющегося общепризнанным протоплазматическим ядом.

Перед нами стал вопрос, нельзя ли и акрихин отнести к группе протоплазматических ядов. Для этого была проведена серия сравнительных опытов влияния акрихина и хинина на парамеции. Оказалось, что под влиянием хинина в разведении 1 : 20 000 парамеции гибнут лишь через 10—15 минут. Следовательно, влияние акрихина выражено более резко. Для проверки были поставлены опыты, но в другом направлении, — изучалось сравнительное действие этих препаратов на лейкоциты теплокровных животных. Наблюдение велось под микроскопом в нагревательном столике. В то время как лейкоциты прекращали свои амебоидные движения под влиянием хинина в концентрации 1 : 8 000, акрихин парализовал их движение в концентрации 1 : 10 000. Таким образом, эти опыты подтвердили данные, полученные на парамециях.

Объектом для изучения протоплазматического действия является также мерцательный эпителий задней стенки пищевода лягушки. Поэтому сравнительное действие исследованных препаратов было проверено и на мерцательном эпителии. Критерием в данном случае служила скорость продвижения кусочка пробки на определенном участке. Для иллюстрации приводим диаграмму (рис. 1).

При более сильных концентрациях действие оказывается иным. 1% раствор хинина вызывает через 5 минут полный паралич мерцательно-го эпителия. Такой же раствор акрихина замедляет движение пробочки на 10—15% и только лишь 3% раствор вызывает паралич через 8 минут. Таким образом, акрихин действует на парameции и лейкоциты сильнее, чем хинин, на мерцательный же эпителий он действует по сравнению с хинином гораздо слабее, можно, следовательно, предположить, что акрихин действует главным образом паразитотропно и гораздо слабее органотропно.

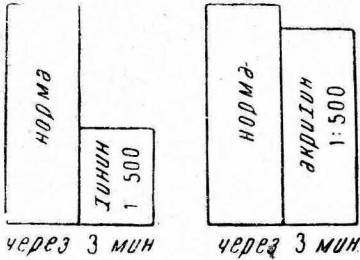


Рис. 1. Расстояние, проходимое пробочкой в течение 1 минуты в норме и под влиянием акрихина и хинина в разведении 1:500 через 3 минуты после воздействия

Влияние акрихина на парameции и мерцательный эпителий дало право предположить, что он должен обладать также и местным действием. Последнее изучалось на теплокровных животных. Уже при даче собакам, кошкам акрихина *per os* в дозе 0,1 мы подметили, что он вызывает рвоту. После 2-дневного применения акрихина в виде клизм в 2% растворе наблюдается слизистый понос, который на 3-й день переходит часто в кровавый. При подкожном введении собакам 0,1 г акрихина в виде 3% раствора образуется на 6—7-й день кожное уплотнение, которое часто на 12—13-й день приводит к образованию некроза или язвы. При двукратном введении в определенный участок получается язва большого размера (рис. 2).

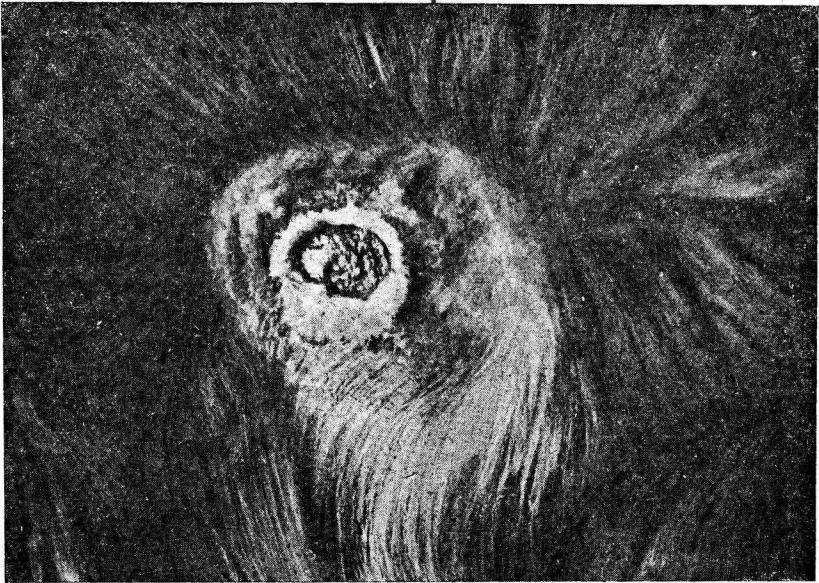


Рис. 2. Язва, образовавшаяся у собаки после двукратного подкожного введения в один участок по 0,15 г акрихина в 3% растворе

Опыты с подкожным введением ставились также и на белых мышках и крысах. Результаты получались аналогичные. При внутримышечном введении образуется плотный инфильтрат, впоследствии рас-

сасывающийся. Только интравенозный способ введения не дает никаких осложнений. При всех этих видах аппликаций, за исключением введения *per os*, рвота не получается, что указывает, что она не центрального происхождения, а вызывается местным раздражением слизистой оболочки желудка.

Так как курс лечения акрихином продолжается обычно в течение 7—10 дней, нашей задачей было проследить в условиях хронического эксперимента какие изменения произойдут под влиянием повторных введений в течение нескольких дней. В данном исследовании изучена только кровь. Для исследования мы избрали кровь собак.

Перед началом опыта в течение 2—3 дней у собак исследовалась кровь на свертываемость, вязкость, резервную щелочность, на содержание эритроцитов, их резистентность, РОЭ, содержание гемоглобина, лейкоцитов; подсчитывалась лейкоцитарная формула по Шиллингу; определялось содержание газов в крови. Одновременно отмечались общее состояние животного, его вес и температура. Свертываемость определялась в аппарате Егорова, вязкость вискозиметром Детермана, резервная щелочность по *van Slyke*, РОЭ по Панченко, содержание гемоглобина по Sahli. Газовый состав крови устанавливался параллельными исследованиями артериальной и венозной крови одновременно в микроаппарате *Warcroft*. Артериальная кровь бралась тонкой иглой, соединенной с микропипеткой из *a. femoralis*, после чего кровь переносилась под слой аммиака с примесью *Kal. oxalic. neutr* в приемник микроаппарата. Венозная кровь бралась из *v. jugularis* таким же образом. После установления нормы собакам вводился акрихин в дозах, несколько превышающих терапевтическую дозу для человека, в течение максимального срока, предписываемого инструкцией НКЗдрава, т. е. 3 раза в день ежедневно в продолжение 10 дней. Мы давали крупной собаке весом в 15,6 кг по 0,05 г *pro dosi* акрихина.

Таблица 1

Общее состояние и изменения морфологического состава и физико-химических свойств крови собаки № 9 под влиянием продолжительных повторных введений терапевтических доз акрихина (по 0,05 г 3 раза в день *per os* в течение 10 дней)

	До опыта	Через 5 дней	Через 10 дней	
Вес	15 600	15 300	15 400	
Температура	39°,2	39°,4	39°,0	
Свертываемость {	Начало	2 мин.	1 мин. 47 сек.	
	Конец	3 мин. 12 сек.	2 мин. 59 сек.	
Вязкость	8,6 сек.	8,2 сек.	8,4 сек.	
Резервная щелочность	0,42	0,40	0,45	
Эритроциты	5 800 000	5 600 000	5 500 000	
Резистентность эритроцитов в % {	Максим.	0,36	0,36	
	Миним.	0,44	0,46	
РОЭ в мм {	Через 1 час	4	4	
	» 2 часа	7	8	
Гемоглобин	69	—	59	
Лейкоциты	9 200	59	9 300	
Формула по Шиллингу {	Эозинофилы	4	9 500	5
	Нейтрофилы { Юные	1	—	1
	Палочковидные	4	—	5
	Сегментные	62	—	64
	Лимфоциты	23	—	20
	Моноциты	5	—	4
Тюрк	1	—	1	

Результаты опытов, представленные в табл. 1, с очевидностью доказывают, что небольшие дозы препарата никаких существенных изменений в крови не вызывают.

Проведенное наблюдение еще не исключало влияния акрихина на кровь. Исчерпывающий ответ может быть дан только после изучения результатов воздействия также и больших доз.

Таблица 2

Общее состояние и изменения морфологического состава и физико-химических свойств крови собаки № 10 под влиянием продолжительных повторных введений больших доз акрихина (по 0,1 г 3 раза в день внутримышечно в течение 10 дней)

	До опыта	Через 10 дней		
Вес в кг	7 500	6 900		
Температура	39°	38°,7		
Свертываемость {	Начало	2 мин. 14 сек.	2 мин. 5 сек.	
				Конец
Вязкость	11,5 сек.	10,8 сек.		
Резервная щелочность	0,40	0,39		
Эритроциты	5 200 000	4 600 000		
Резистентность эритроцитов в % {	Максим.	0,40	0,38	
	Минимум	0,46	0,44	
РОЭ в мм {	Через 1 час	15	15	
	» 2 часа	30	30	
Гемоглобин	59	53		
Лейкоциты	8 800	20 100		
Формула по Шиллингу {	Эозинофилы	7	2	
	Нейтрофилы {	Юные	1	1
		Палочковидные	6	10
	Лимфоциты	Сегментные	62	74
		Лимфоциты	19	10
	Моноциты	5	3	

В следующей серии опытов мы определяли, какое действие окажут количества, превышающие обычные терапевтические дозы. В табл. 2 приведена сводка данных, полученных при ежедневном внутримышечном введении по 0,1 г по 3 раза в день собаке небольшого веса в 7 500 г. Такая доза является уже субтоксической¹. Она вызывает небольшое уменьшение числа эритроцитов и гемоглобина в среднем на 10—15%. Со стороны ретикулоцитов характерных изменений не наблюдалось. Минимальная и максимальная резистентность эритроцитов по отношению к гипотоническим растворам изменяется мало (в пределах 0,02%). Соответственно с уменьшением процента гемоглобина падают степень насыщения крови кислородом и ее емкость (табл. 3 и 4). Количество лейкоцитов при малых дозах не изменяется. Полученный же лейкоцитоз при введении больших доз акрихина (табл. 2) следует, по видимому, объяснить реакцией организма на образовавшийся инфильтрат при внутримышечном введении. Это подтверждается тем, что в других опытах при интравенозном введении таких же количеств акрихина лейкоцитоза не получалось.

¹ Подробнее о дозировке см. в сообщении II.

Таблица 3

Влияние акрихина на газовый состав крови собаки № 9 под влиянием продолжительных повторных введений терапевтических доз

Артериальная кровь			Венозная кровь		
Н о р м а					
Насыщенность крови O ₂	Емкость O ₂	Содержание CO ₂	Насыщенность крови O ₂	Емкость O ₂	Содержание CO ₂
86	15,9	45,2	49,2	16,2	51,7
85,3	16,1	41	46,8	16,8	49,5
Через 5 дней после дачи акрихина					
87	16	45,9	48	15,9	50,3
Через 10 дней после дачи акрихина					
85,8	16,3	39,6	46,2	15,8	47,7

Таблица 4

Влияние акрихина на газовый состав крови собаки № 10 при повторных введениях больших доз

Артериальная кровь			Венозная кровь		
Н о р м а					
Насыщенность крови O ₂	Емкость O ₂	Содержание CO ₂	Насыщенность крови O ₂	Емкость O ₂	Содержание CO ₂
87,5	17,8	54,3	41	16,9	61,8
Через 10 дней после дачи акрихина					
81,4	14,4	46,7	39,2	13,2	50,4

Интересно было выяснить, не вызывает ли акрихин лишь кратковременное изменение числа лейкоцитов, как это было описано Брюлловой и Любимовой для бензина (3). Для этого собаке была введена субтоксическая доза акрихина (0,015 г на кило веса), и каждый час в продолжение 5 часов, а затем через 8 часов после введения подсчитывалось количество лейкоцитов. Никаких изменений как с количественной, так и с качественной сторон в наших опытах обнаружено не было. Таким образом, акрихин не оказывает влияния на лейкоцитов ни при однократных, ни при повторных введениях.

Акрихин не обладает гемолитическими свойствами. Будучи прибавленным к взвеси крови в физиологическом растворе, он не вызывает гемолиза. Точно так же нельзя было обнаружить явлений гемолиза и в крови животного при смертельных дозах. Спектроскопические исследования на образование метгемоглобина дали отрицательные результаты как *in vitro*, так и *in vivo*. Общее состояние животного и его вес к концу хронического опыта не представляют отклонений от нормы. Температура снижается незначительно (на десятые доли градусов). Изменения температуры под влиянием акрихина наблюдались также при однократных введениях различных доз. Наблюдение велось ежедневно, начиная с 1-го часа после дачи акрихина. Во всех этих опытах падение температуры выражалось в десятых долях градуса, а в некоторых случаях этому падению предшествовала небольшая гиперемия.

В ы в о д ы

1. Акрихин по отношению к Protozoa является более сильным агентом, чем хинин, одновременно оказывая по сравнению с последним более слабое органотропное действие.

2. Он обладает отрицательным хемотропным действием по отношению к парамециям.

3. Акрихин в крепких концентрациях обладает местным раздражающим действием.

4. При продолжительных повторных введениях терапевтических доз акрихина никаких изменений как в морфологическом составе крови, так и в физикохимических свойствах ее не наблюдается. Большие дозы вызывают небольшое уменьшение числа эритроцитов и гемоглобина. Соответственные изменения наблюдаются и в газовом обмене. Минимальная и максимальная резистентность эритроцитов по отношению к гипотоническим растворам мало изменяется (в пределах 0,02%).

5. Акрихин гемолитическими свойствами не обладает и не образует метгемоглобина.

6. Жаропонижающие свойства акрихина выражены слабо.

7. Интравенозный способ введения акрихина является вполне приемлемым. Подкожное и внутримышечное введения дают осложнения в виде местного процесса (абсцесс, инфильтрат, некроз).

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармацевтические препараты, изд. ОНТИ, 1934.—2. Магидсон О. Ю., Кричевский И. Д. и др., журнал Микробисологии и иммунологии, т. XII, в. 1, 1934.—3. Брюллова и Любимова, Гигиена труда, № 11, 1928.

ZUR PHARMAKOLOGIE DES AKRICHINS

1. MITTEILUNG. LOCALE WIRKUNG DES AKRICHINS UND SEINE WIRKUNG AUF DAS BLUT

von A. D. Steinberg

Aus dem Pharmakol. Laborat. (Vorstand—Prof. Dr. Zitovitsch) des Mediz. Inst., Rostov a. D.

Verf. hat in einer Versuchsreihe den Einfluss von Akrichin und Chinin auf Paramaecien, Leukocyten von Warmblütern u. das Epithel des Oesophagus von Fröschen untersucht; ausserdem wurden in chronischen

Versuchen die Wirkung von Akrichin bei verschiedenen Verabreichungsmethoden und die Beeinflussung des Blutes durch wiederholte Applikationen dieses Mittels untersucht. Auf Grund der erhaltenen Versuchsergebnisse werden folgende Schlussfolgerungen gemacht:

1. Das Akrichin übt auf Protozoa eine stärkere Wirkung aus als Chinin; dabei ist seine organotrope Wirkung schwächer als die Wirkung von Chinin.

2. Die Paramaecien verhalten sich dem Akrichin gegenüber negativ chemotaktisch.

3. Starken Konzentrationen des Akrichins ist eine lokale Reizwirkung eigen.

4. Bei wiederholten Applikationen von therapeutischen Akrichindosen im Laufe einer mehr oder weniger langen Zeit lassen sich im Blut keine morphologischen Veränderungen feststellen, die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Blutes erleiden ebenfalls keine Veränderungen. Durch grosse Akrichinmengen wird unter diesen Umständen eine unbedeutende Verminderung der Zahl der Erythrocyten und des Haemoglobingehalts bewirkt; entsprechende Änderungen lassen sich auch im Gaswechsel feststellen. Die minimale und maximale Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten den hypotonischen Lösungen gegenüber weist geringe Veränderungen auf (im Bereich von 0,02%).

5. Dem Akrichin sind keine haemolytischen Eigenschaften eigen; es bildet kein Methaemoglobin.

6. Die antipyretische Wirkung des Akrichins ist sehr gering.

7 Für paranterale Verabreichungen von Akrichin eignen sich intravenöse Injektionen, bei subcutanen bzw. intramuskulären Injektionen lassen sich lokale Komplikationen beobachten (Abscesse, Infiltrate, Nekrosen).

К ФАРМАКОЛОГИИ КРАПИВЫ¹

Сообщение I

И. П. Лужецкий

Из кафедры фармакологии (зав. — проф. С. В. Цыганов) Одесского медицинского института

Поступила 12.VII.1936

Крапива двудомная или большая (*Urtica dioica*) принадлежит к семейству *Urticaceae* — крапивных. Она представляет собой многолетнее травянистое растение, весьма распространенное по всему СССР, и растет повсюду. Стебель крапивы усажен, как и листья, волосками, которые в свежем виде бывают очень жгучими. Жгучесть свежей крапивы, по Варлиху, обуславливается присутствием в клеточном соке этих волосков муравьиной кислоты и неизученного еще токсина. По Dragendorff, крапива содержит галлусовую кислоту, дубильные и белковые вещества, минеральные соли, муравьиную кислоту и глюкозид неизвестного строения.

По этому же автору, она применяется главным образом в народной медицине при кровотечениях, туберкулезе, поносах, подагре и геморрое, а стебель и семена — при дизентерии и глистах.

Левчук в своем обзоре народных лекарственных растений указывает, что крапива применялась в начале XIX столетия для лечения кашля, малокровия, кровохаркания, кровавой рвоты, желтухи и при отсутствии менструации.

По Варлиху, тинтура из свежего сока крапивы применялась не только в народной медицине, но и в научной — французскими врачами при кровохаркании, геморроидальных кровотечениях, обильных менструациях и как мочегонное.

По Пастернацкому, свежая крапива употребляется в качестве кожного раздражителя. Оголовец рекомендует ввести в культуру лекарственных растений и крапиву.

Ввиду того, что в народной медицине крапива применяется главным образом как кровоостанавливающее средство, нам казалось целесообразным начать изучение фармакодинамики ее с выяснения влияния препаратов крапивы на сосудисто-сердечную систему.

По вопросу о влиянии препаратов крапивы на сосуды мы в доступной нам литературе ничего не нашли. Что касается сердца, то по Starkenstein, алкогольный экстракт из свежей крапивы на изолированном сердце лягушки уменьшает амплитуду сердечных сокращений и замедляет ритм.

В настоящем сообщении мы приводим результаты опытов на сосудах изолированных лапок и сердце лягушки. На этих объектах изучались различные концентрации инфуза из высушенных листьев и корня крапивы.

Для выяснения действия препарата крапивы на сосуды мы пользовались задними конечностями лягушек вида *Rana esculenta*, изолированными по способу Trendelenburg-Писемского. Листья и корень

¹ Работа доложена на III Научной сессии Одесского медицинского института 6.III.1936.

крапивы вида *Urtica dioica* нами были заготовлены в июне текущего года. Инфуз готовился 1—2—5 и 10% из листьев и корня крапивы на рингеровском растворе без соды и применялся всегда свежеприготовленный. Всего было поставлено 40 опытов. Инфуз в различных концентрациях вводился в приводящую канюлю с помощью шприца в количестве 0,5 и 1 см³.

Результаты получились такие. При введении инфуза из листьев и корня крапивы в концентрации от 1 : 10 до 1 : 100 наблюдалось быстрое и длительное сужение сосудов.

Разведение 1 · 10 давало в среднем 80,3% сужения, продолжавшегося 36—38 минут. Инфуз такой же концентрации из корня действовал несколько слабее. Он давал сужение на 71,3% в течение 30—33 минут.

Концентрация инфуза 1 · 1 000 как из листьев, так и из корня крапивы давали вначале кратковременное расширение просвета сосудов, которое через 5—10 минут приходило к норме, а затем наступало их сужение, длившееся 12—15 минут.

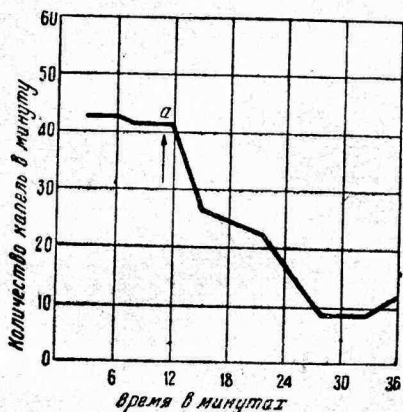


Рис. 1. Препарат по Тренделенбург-Писемскому. До *a* — норма. Стрелка показывает введение в канюлю инфуза из крапивы 1 : 10

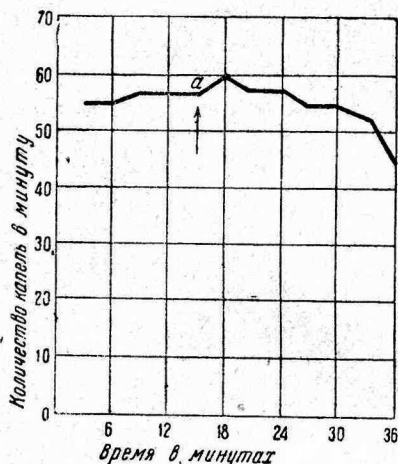


Рис. 2. Препарат по Тренделенбург-Писемскому. До *a* — норма. Стрелка показывает введение в канюлю инфуза из крапивы 1 : 1 000

При этом инфуз из листьев и в этих опытах суживал сосуды сильнее, чем инфуз из корня. Он давал расширение сосудов на 7,9%, сменявшееся их сужением, доходившим до 11,5%, тогда как инфуз из корня вначале расширял сосуды на 13,9%, а затем их суживал только на 4,7%.

Применявшиеся нами более слабые концентрации инфуза из листьев 1 · 5 000 и 1 · 10 000 давали только расширение просвета сосудов, доходившее до 11,2—13,3% и длившееся от 26 до 33 минут. Инфуз из корня в концентрации 1 · 10 000 давал расширение сосудов на 10,6% в течение в среднем до 24 минут.

В качестве иллюстрации приводим кривые двух опытов.

Изучение влияния инфуза крапивы на деятельность сердца производилось на изолированных сердцах лягушек по методу Straus-Fühner. Лягушки *Rana esculenta* были осенние, как самцы, так и самки, весом от 70 до 90 г. Опыты проводились при комнатной температуре 17—18°.

Рингеровский раствор был такого состава. NaCl —0,65; KCl —0,02; CaCl_2 —0,02; NaHCO_3 —0,01 и H_2O —100,0.

Сердечная канюля вмещала 1 см³ жидкости. Действие инфуза из листьев и корня крапивы изучалось в разведениях от 1 40 до 1 : 20 000. Всего было поставлено 35 опытов.

При действии на сердце инфуза из листьев и корня крапивы во всех указанных концентрациях систола в большинстве опытов уменьшалась и только в некоторых случаях при средних разведениях наблюдалось весьма незначительное увеличение ее.

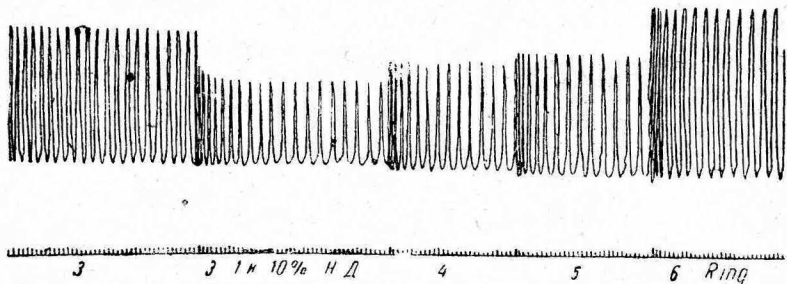


Рис. 3. Опыт 26. Препарат Straub. Систола вверх. 2—норма; 3—инфуз из листьев крапивы 1 : 200, 4—5—через 6 минут; 6—промывание рингеровским раствором

Диастола от слабых концентраций (1 : 5 000—1 : 20 000) не изменялась, при действии средних разведений (1 : 200—1 : 2 000) — увеличивалась. Амплитуда сердечных сокращений почти во всех опытах уменьшалась главным образом за счет уменьшения систолы и лишь в некоторых случаях было незначительное ее увеличение. Это бывало при средних концентрациях (1 : 200—1 : 1 000), когда наблюдалось увеличение и систолы, и диастолы.

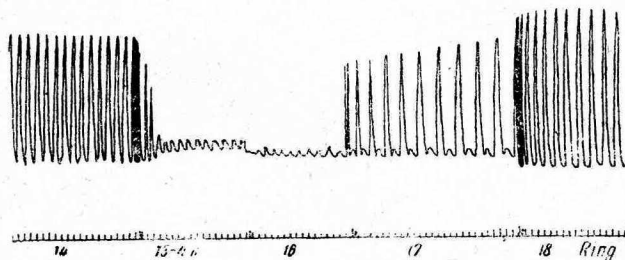


Рис. 4. Опыт 24. Препарат Straub. Систола вверх. 14—норма; 15—инфуз из листьев крапивы 1 : 50; 16—17—через 6 минут; 18 — промывание рингеровским раствором

Ритм сердца при всех концентрациях замедлялся. Разведения 1 : 40—1 : 50 влияли резко токсически. При этом наступало уменьшение как систолы, так и диастолы, иногда расстройство ритма и в конце концов сердце останавливалось или в среднем положении, или в диастоле.

В некоторых опытах сердце, остановленное токсическими дозами инфуза из листьев и корня крапивы, без промывания рингеровским раствором через 2—5 минут, возобновляло свою деятельность, возвращаясь к норме; систола при этом увеличивалась. При отмывании рингеровским раствором, следовательно, в стадии выхождения яда, во всех опытах увеличивались систола, диастола, амплитуда и учащался ритм (рис. 3, 4 и 5).

На основании изложенного можно сделать такие выводы:

1 При введении в сосуды изолированных лапок лягушки сильные концентрации инфуза из листьев и корня крапивы (1 · 10—1 100) вызывают быстрое и длительное сужение сосудов, средние концентрации (1 · 1 000) дают вначале кратковременное расширение просвета сосудов, а затем их сужение; слабые концентрации (1 5 000—1 10 000) дают только расширение сосудов.

2. На изолированное сердце лягушки инфуз из крапивы в разведении 1 · 100—1 20 000 оказывал в стадии вхождения и насыщения отрицательное ино- и хронотропное действие.

При средних концентрациях (1 200—1 1 000) иногда бывало положительное инотропное действие.

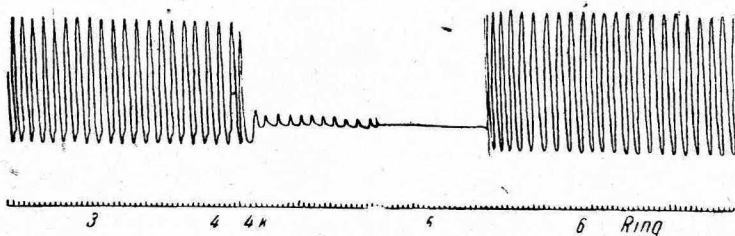


Рис. 5. Опыт 31. Препарат Straub. Систолы вверх. 3—норма; 4—инфуз из корня крапивы 1 : 50; 5—через 3 минуты; 6—промывание рингеровским раствором

3. Концентрации 1 40—1 50 дают резко токсический эффект, вызывая остановку сердца в диастолическом положении.

4. При отмывании (в стадии выхождения) наблюдалось положительное ино- и хронотропное действие.

5. Действие составных частей препаратов крапивы на сердечную деятельность является легко обратимым, так как сердце, будучи отравлено токсическими концентрациями, после отмывания рингеровским раствором, а в некоторых опытах и без этого, возобновляет свою деятельность. При пропускании же слабых и средних концентраций, не дающих остановки сердца после отмывания раствором рингера, сердечная деятельность становится выше нормы.

6. В действии на изолированные лапки и сердце лягушки инфуз из листьев действует несколько сильнее инфуза из корня.

Проф. С. В. Цыганову за предложенную тему и руководство при проведении настоящей работы выражаем сердечную благодарность.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. К. Варлик, Русские лекарственные растения, Петербург, 1901.—2. А. П. Левчук, Кровоостанавливающие и маточные средства, Москва, стр. 33, 1927.—3. Г. Оголовец, Советская фармация, № 4, 1934.—4. Пастернацкий, цит. по Варлиху.—5. G. Dragendorff, Die Heilpflanzen, S. 179, 1898.—6. L. Starkenstein u. Th. Wasserstromm, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 172, 137—148, 1933.

ZUR PHARMAKOLOGIE DER NESSEL URTICA DIOICA

1. Mitteilung

von. *I. P. Lushetzky*

Aus dem Pharmakol. Laborat. (Vorstand: Prof. S. Zyganow) des Medizinischen Instituts in Odessa

Es wurde die Wirkung von wässrigen infusa aus den Blättern und den Wurzeln der Nessel auf die Blutgefäße der hinteren Extremitäten von Esculenten (nach Trendelenburg-Pisemsky) und auf das Froschherz (nach Straub-Fühner) untersucht.

1. Werden die Blutgefäße der isolierten Hinterbeine des Frosches mit einem infus aus Blättern bzw. Wurzeln der Nessel (1:10 bis 1:100) durchströmt, so wird dadurch eine rascheintretende und anhaltende Gefäßverengung hervorgebracht; durch mittelstarke Konzentrationen (1:1000) wird zuerst eine vorübergehende Erweiterung und darauf eine Konstriktion der Blutgefäße bewirkt; schwache Konzentrationen (1:5000—1:10000) wirken nur gefässerweiternd.

2. Auf das isolierte Froschherz üben die Nesselinfusa (Konzentrationen 1:100—1:20000) einen negativen ino- und chronotropen Einfluss aus (im Stadium des Eintritts u. der Sättigung); bei der Anwendung von mittelstarken Konzentrationen (1:200—1:1000) liess sich in einigen Fällen eine positive inotrope Wirkung beobachten. Durch sehr hohe Konzentrationen (1:40—1:50) wird eine starke toxische Wirkung hervorgebracht: Herzstillstand in der Diastole oder in der Mittelstellung; während des Auswaschens (Stadium des Austritts) lässt sich eine positive ino- und chronotrope Wirkung beobachten.

3. Die Wirkung der aktiven Bestandteile der Nesselpräparate auf die Herztätigkeit ist eine umwendbare.

4. Die Wirkung der Blätterinfusa auf die Gefäße der isolierten Extremitäten und das Froschherz ist etwas stärker als die der Wurzelinfusa.

ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ СОКОТДЕЛЕНИЯ И ГОЛОДНЫХ ДВИЖЕНИЙ ЖЕЛУДКА БЕЛОЙ КРЫСЫ

К. М. Леутский (Одесса)

Поступила 7.VIII.1936

Мы выработали способ изучения работы желудка белой крысы.

Желудок крысы извне не разделен на пищеводный и железистый отделы, как у других грызунов. Он представляет округлый мешок с сильно развитым дном. Внутри желудка довольно толстая складка слизистой оболочки проходит поперек и отделяет кардиальную область от пилорической. Слизистая оболочка этих двух частей различна. В пилорической части она краснее и покрыта неправильно ветвистыми складками; в кардиальной — слизистая бледнее и складки низкие, плоские, расположенные продольно. Слизистая оболочка кардиальной части лишена пепсиновых железок; в ней кое-где лишь расположены немногочисленные слизистые железы. Слизистая оболочка пилорической части покрыта цилиндрическим эпителием и имеет пепсиновые железы.

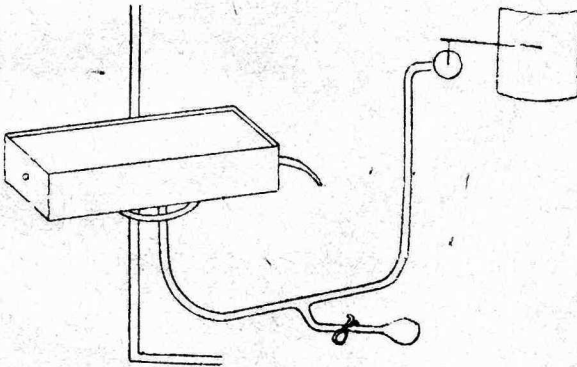


Рис. 1

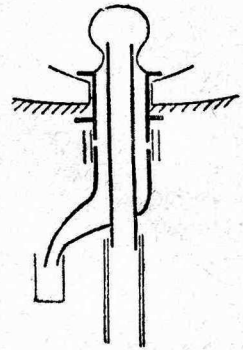


Рис. 2

В этой части желудка накладывалась фистула и вставлялась трубка из нейзильбера. Условия операции те же, что и на собаке. Недели через 2—2½ мы начали опыты. Психический сок выделялся хорошо. Для наблюдения и записи голодных движений крыса помещалась в маленькую камеру. В передней и задней стенках этой камеры сделано по отверстию. В заднее отверстие продевается хвост, переднее служит для доступа воздуха. В дне камеры сделан вырез, который дает удобный доступ к фистуле. Чтобы фистула была всегда против этого отверстия независимо от величины крысы, в передней и задней сторонах камеры вставляется в пазы по одной передвижной стенке, в каждой из которых сделано по отверстию; оба они расположены соответственно отверстиям камеры и имеют такое же назначение. Крышка камеры выдвижная.

Запись движений желудка производилась с помощью наполненного воздухом резинового баллончика, соединенного с мареевской капсулой (рис. 1).

Так как отверстие фистулы мало, то вставить 2 плотные трубочки — одну с баллончиком, другую для выделения сока — невозможно. Поэтому к фистульной трубке присоединялась изогнутая вороночка. В бок этой вороночки впаяна стеклянная трубка, на конце которой одевается баллончик из тонкой резины. На противоположный конец этой трубочки одевается резиновая трубка, идущая к мареевской капсуле. Для собирания сока к изогнутому кончику воронки привешивается сосудик (рис. 2).

После 12-часового голодания желудок крысы промывался и записывались голодные движения. Требуется сравнительно длительный срок для угашения ориентировочной реакции, после чего только и можно наблюдать выделение желудочного сока.

Изучение моторной деятельности желудка крысы показывало, что у них имеют место голодные сокращения. Сокращения эти протекают периодически. Длительность периода 20—50 минут, но в интервалах появляются отдельные сокращения. Длительность интервалов относительного покоя 10—15 минут (рис. 3).

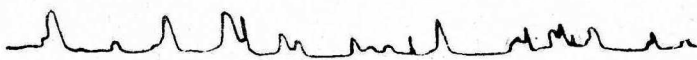


Рис. 3

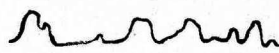


Рис. 4

Одновременно собирался желудочный сок. За 7—8 часов выделялось обычно 5—6 см³ сока. Титрованием определялось общее содержание HCl желудочного сока, взятого в разные часы наблюдения.

Определение кислотности показало, что с развитием голодных сокращений кислотность уменьшается.

Обычно на 0,4 см³ сока уходило 0,17—0,19 см³ п/10 NaOH, а в периоды голодных сокращений на то же количество сока уходило только 0,12—0,15 см³ п/10 NaOH. Последнее, вероятно, объясняется примешиванием к соку щелочной слизи.

EIN VERSUCH ZUR UNTERSUCHUNG DER SEKRETION UND DER HUNGERBEWEGUNGEN DES MAGENS VON WEISSEN RATTEN

von. *K. M. Leutski*

Der Verfasser hat eine Methode ausgearbeitet, gleichzeitig die Sekretion und die Hungerbewegungen des Magens von weissen Ratten zu untersuchen. (Abb. 1 und 2). Der Verfasser hat festgestellt, dass die Hungerbewegungen periodisch vor sich gehen, und zwar ist die Dauer der Perioden 20—50 Minuten und die Intervalle relativer Ruhe dazwischen 10—15 Minuten.

Die Untersuchung des Magensaftes, dessen Menge im Laufe von 7—8 Stunden etwa 5—6 ccm erreicht, hat gezeigt, dass seine Azidität mit der Entwicklung der Hungerbewegungen abnimmt. Der Verfasser nimmt an, dass sich dies durch Beimischung eines alkalischen Schleims zu dem Magensaft erklärt.

ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ № 1
ОРГКОМИТЕТ VI ВСЕСОЮЗНОГО СЪЕЗДА ФИЗИОЛОГОВ, БИОХИМИКОВ
И ФАРМАКОЛОГОВ В ТБИЛИСИ 12—18.X.1937 г

По постановлению Правления Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов на съезде должны быть представлены доклады, обобщающие всю исследовательскую работу лабораторий или институтов всего Союза по главным разрабатываемым ими проблемам, произведенную за время после последнего Всесоюзного съезда в целях выявления основных линий работы, суммирования и планирования их на будущее время.

Докладам по вопросам трофики, обмена веществ и связанных биокатализаторов, витаминов, гормонов и гидролизатов белка, как имеющим в настоящее время большое теоретическое и практическое значение, должно быть уделено особое внимание.

В докладах должны быть даны основные фактические и теоретические результаты, то новое и главное, что может выдвинуть лаборатория.

Доклады не должны носить характер отчетов с хронологическим перечнем фактов, а должны представлять цельную объединенную работу, которая дает постановку и решение данной проблемы.

Если научный работник руководит исследовательской работой над одной проблемой в нескольких лабораториях, он представляет один общий доклад. Когда в лаборатории ведется работа по нескольким основным проблемам, то на каждую проблему выставляется отдельный доклад, но не более трех из одной лаборатории или института.

Новые методические приемы и новые факты, по возможности, должны быть продемонстрированы на опыте. Для демонстрации опытов будет назначено особое время.

Оргкомитет издает к съезду сборник представленных докладов (краткое содержание).

Размер докладов определяется в количестве от 4 до 8 страниц, в зависимости от значения и объема объединяемых работ.

К докладу могут быть приложены рисунки, но не более одного на страницу. В докладе должен быть перечень научных сотрудников, участвующих в данной работе, и указано лицо, которое прочтет данный доклад. Доклад должен быть напечатан на машинке и рисунки вполне подготовлены для цинкографии. Срок представления докладов 1 мая. Доклады, не представленные к сроку и не напечатанные в сборнике, не будут внесены в программу заседаний.

На чтение докладов дается 20, 30 и 40 минут.

О необходимой для опытов аппаратуре и площади заранее сообщается Оргкомитету до 1 мая вместе с рукописью доклада в указанном выше размере.

Вопрос о приеме того или другого доклада, а также о времени доклада решается Оргкомитетом на заседании Оргкомитета в начале мая 1937 г. Постановление Оргкомитета будет сообщено авторам докладов в течение мая месяца.

Адрес Оргкомитета: Тбилиси, Гоеударственный университет, Физиологический институт им. проф. И. Бериташвили, секретарю Оргкомитета Н. Н. Дзидишвили.

ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ № 2
ОРГКОМИТЕТА VI ВСЕСОЮЗНОГО СЪЕЗДА ФИЗИОЛОГОВ, БИОХИМИКОВ
И ФАРМАКОЛОГОВ, СОЗЫВАЕМОГО В ТБИЛИСИ 12—18.X.1937 г

По постановлению Правительства СССР, количество иногородних делегатов на VI Всесоюзный съезд физиологов, биохимиков и фармакологов определяет ся в 500 человек.

На объединенном заседании Правления Всесоюзного общества физиологов и Оргкомитета по созыву VI Всесоюзного съезда физиологов, это количество делегатов было распределено между республиками и городами СССР следующим образом:

Москва	100 делегатов
Ленинград	100 »
Остальные города РСФСР, включая Сибирский, Восточный и Западный края	65 »
УССР	120 »
БССР	10 »
Азербайджанская ССР	5 »
ССР Армении	10 »
Узбекская ССР, Казахская ССР и Туркменская ССР	10 »
Азово-Черноморский край и Орджоникидзевский край	40 »
Сухуми, Кутаиси и Батуми	5 »
Запасный фонд	25 »
Всего	500 »

Члены семьи, сопровождающие делегатов съезда, также должны быть удовлетворены из этих лимитов.

Производить распределение делегатских мест между отдельными лицами уполномочены:

по Ленинграду — Правление Ленинградского физиологического общества в лице проф. К. М. Быкова;

по Москве и РСФСР (кроме Ленинграда и Азово-Черноморского края) — Правление Всесоюзного физиологического общества в лице проф. И. П. Раженкова;

по Украине — Правление Украинского физиологического общества в лице акад. А. В. Палладина (по Киеву) и проф. Г. В. Фольборта (по всей УССР, кроме Киева);

по Азово-Черноморскому и Орджоникидзевскому краям — проф. Н. А. Рожанский (Ростов-на-Дону);

по Белоруссии — проф. И. А. Ветехин (Минск),

по Узбекистану, Казахстану и Туркменистану — проф. Н. В. Данилов (Ташкент);

по Азербайджану — проф. А. М. Черников;

по Армении — проф. А. Г. Иоаннесян (Ереван);

по Грузии — проф. И. С. Бериташвили (Тбилиси).

Все делегаты съезда должны иметь при себе соответствующие удостоверения за подписью съезда означенных выше лиц. Кроме того, уполномоченные обязаны заблаговременно представить в Оргкомитет именной список лиц, получивших делегатские удостоверения.

Все делегаты съезда, направляемые в указанном выше порядке, будут обеспечены номерами в гостинице и питанием (3 раза в день), за что с каждого делегата взимается 50% всех этих расходов, т. е. по 15 рублей в сутки. Таким образом, за период от 12 до 18.X каждому делегату все его содержание будет стоить 95 рублей из расчета за 6 дней и 1 ночь). Кроме того, с каждого делегата взимается членский взнос в размере 10 рублей. Вся сумма (105 рублей), целиком уплачивается делегатом при получении им делегатской книжки.

Согласно предыдущему информационному сообщению Оргкомитета последний срок представления краткого содержания докладов 1 мая 1937 г. Доклад должен быть оформлен, как изложено в сообщении № 1. Если доклад будет сопровождаться демонстрацией диапозитивов или рисунков для эпидиоскопа, то об этом должно быть сообщено одновременно с представлением доклада. Время на демонстрацию будет входить в то время, которое будет предоставлено для доклада.

Председатель Оргкомитета заслуж. деят. науки проф. И. Бериташвили



СОДЕРЖАНИЕ

М. Г. Удельнов. Влияние поперечного разреза нерва на возникновение и развитие тетанизованного одиночного сокращения	143
Н. П. Синицын. Симпатический эффект при прямом раздражении скелетной мышцы лягушки	150
Г. Н. Литвиненко. Влияние ионов калия и кальция на Wendungseffekt	155
И. М. Вул. О функциональных особенностях нервно-мышечной системы в онтогенезе	166
Р. Б. Гарибьян. О пищевых и оборонительных реакциях у собаки. Сообщение II. Сопоставление секреторных и двигательных проявлений в пищевых и оборонительных реакциях у собаки	178
Л. О. Долин и Ю. М. Конорский. Анализ функции головного мозга в процессе ошибочных перебежек крыс в лабиринте	187
Е. Э. Гольденберг и А. В. Логинов. К кинетике осаждения сывроточных коллоидов электролитами на различных возрастных ступенях	204
М. Я. Галвьяло и Т. А. Горюхина. Ферментативные системы развивающегося куриного эмбриона	215
М. Я. Галвьяло. Влияние высоких и низких температур на каталазные и диастатические ферментативные системы	224
Н. П. Синицын. Модификация опытов О. Loewi с гуморальной передачей вагосимпатических эффектов на сердце лягушки	228
Д. Б. Нохельсон. Новый метод объемного определения железа в крови	236
С. В. Цыганов. К вопросу о так называемом отвлекающем действии раздражающих веществ. Сообщение II	239
Т. А. Штессель. Исследование о комбинированном действии наркотиков. Сообщение II. О гемолизе <i>in vitro</i> при действии смесей наркотиков	247
А. Д. Штейнберг. К фармакологии акрихина. Сообщение I. Местное действие и влияние акрихина на кровь	252
И. П. Лужецкий. К фармакологии крапивы. Сообщение I	260
К. М. Леутский. Опыт изучения сокоотделения и голодных движений желудка белой крысы	265

АДРЕС РЕДАКЦИИ, Москва, Всехсвятское, Балтийский поселок, 13, ВИЭМ, проф. С. Я. Капланский.

По вопросам подписки и доставки обращаться по адресу: Москва, Орликов переулок, д. 3, Дом книги, Биомедгиз.

ПОДПИСНАЯ ЦЕНА: на год — 48 руб., на 6 мес. — 24 руб., цена отдельного номера — 4 рубля.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ И ПОДПИСЧИКОВ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО
ЖУРНАЛА СССР ИМ. И. М. СЕЧЕНОВА

С 1937 г. издание журнала переведено из Ленинграда в Москву. Одновременно несколько изменяется и характер журнала. Кроме экспериментальных работ по физиологии, биохимии и фармакологии, журнал будет помещать также проблемные и обзорные статьи, дающие критический анализ современного состояния важнейших проблем физиологии, биохимии и фармакологии и отражающие итоги работы соответствующих советских лабораторий. Кроме того, в журнале вводятся отделы критико-библиографический и научной хроники. Задачей последнего отдела является отражение в первую очередь деятельности различных филиалов и отделений Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов, а также различных конференций, совещаний, созываемых Академией наук, Всесоюзным институтом экспериментальной медицины, НКЗдравом СССР и другими учреждениями. В связи с вышеизложенным редакция просит направлять журналу соответствующие материалы.

В отношении посылаемых в редакцию экспериментальных работ редакция просит авторов строго придерживаться следующих правил:

1. Рукописи должны быть четко отпечатаны на машинке на одной стороне листа. Размер рукописи не должен превышать $\frac{3}{4}$ листа (30 000 печ. знаков). Рукописи большего размера могут присылаться только после предварительного согласования с редакцией.

2. Если в статье имеются рисунки, диаграммы, фотографии и т. п., то должна быть приложена опись рисунков, а подписи к ним должны быть отпечатаны на отдельном листе в 2 экземплярах.

Ввиду того, что большое количество рисунков крайне задерживает печатание журнала, редакция просит по возможности ограничивать их число и, как правило, не давать больше 4—5 рисунков на статью.

3. К каждой рукописи должно быть приложено резюме (не более 3 000 знаков) для перевода на один из иностранных языков (или готовый реферат на иностранном языке).

4. На рукописи должна быть указана лаборатория, где данная работа выполнялась, а также надпись руководителя учреждения или лаборатории о его согласии на печатание статьи.

5. В журнале печатаются только статьи, еще нигде не опубликованные. Печатаемые в журнале статьи не могут быть одновременно помещаемы в другие русские и иностранные журналы.

6. Фамилии иностранных авторов в рукописях должны быть даны в оригинальной транскрипции и вписаны совершенно разборчиво (на машинке или от руки печатными буквами).

7. Литературный указатель помещается обязательно в конце статьи, причем после названия журнала указываются том, страница, год (например, Физиологический журнал СССР, 19, 203, 1935); при указании названий журналов следует придерживаться их международной транскрипции.

8. В случае несоблюдения указанных правил рукописи будут возвращаться обратно.

9. Редакция оставляет за собой право сокращать статьи в случае надобности.

10. Редакция просит авторов в конце статей указывать свой адрес, имя и отчество.

11. Рукописи следует направлять по адресу: Москва, Всехсвятское, Балтийский поселок, 13, Всесоюзный институт экспериментальной медицины, проф. С. Я. Капланскому для редакции Физиологического журнала СССР.

Рукописи по Ленинграду можно направлять по адресу: Ленинград, 9, Пр. К. Маркса, д. № 7-а, кв. 11, д-ру С. М. Дионесову.

745 Редакция