П-1 51

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ СССР

ИМЕНИ И·М·СЕЧЕНОВА

THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY OF THE USSR



ТОМ XXII

ВЫП. 3—4

ОГИЗ·БИОМЕДГИЗ·1937
МОСКВА

П-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. 3—4

опв. 1045

НАРОДНЫЙ КОМИССАРИАТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО БИОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МОСКВА—1937

Ин-т Эволюцион. Физиологии
БИБЛИОТЕКА

Отв. редакторы:

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

Сдан в производство 20.IV.1937 г. Техн. редактор Е. Болдырева
Подписано к печати 11.VII.1937 г. Выпускающий М. В. Аксенфельд

Заказ 564 Биомедгиз № 266 Формат 72×105/16 Тираж 1900

Уполн. Главл. Б—24225 19 1/8 печ. л. 28,5 авт. л. в 1 п. л. 60 000 зн.

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

Посвящается
академику
АЛЕКСАНДРУ ВЛАДИМИРОВИЧУ
ПАЛЛАДИНУ
в ознаменование 30-летия его научной,
педагогической и общественной деятельности



АКАДЕМИК А. В. ПАЛЛАДИН

THE FUNDAMENTAL NATURE OF THE RESPIRATORY RHYTHM

J. Barcroft and *D. H. Barron*

The essential nature of the respiratory rhythm presents a problem which cannot but be of outstanding interest to biologists. The words inspiration and expiration have come to connote the highest life and the ultimate dissolution of man.

The explanations put forward group themselves around three principal conceptions:

1) That each phase of respiration initiates a message to the brain, checking that particular phase and initiating its opposite.

According to this view, which is associated particularly with the names of Hering and Breuer (1868) and of Head (1889),

a) respiration once arrested would never restart, and

b) in the absence of sensory impulses from the respiratory tract to the brain it would not take place.

2) That there is in the central nervous system a continual urge to inspire, but that the very act of inspiration sets up sensory impulses which check the effort. The lung then reverts passively to its unexpanded condition. This view is associated particularly with the names of Gad (1880, 1881) and Lewandowsky (1896). It differs from the former in two essential respects:

a) the central nervous system is the essential seat of respiration and is not merely a telephone exchange, and

b) expiration is a purely passive movement.

3) That respiration is due to rhythmic activity of the central nervous system. The modern apologist for this view was Graham Brown, and it was strengthened by the observation of Adrian and Buytendijk (1931) that there existed in the central nervous system of the goldfish an inherent rhythm which had the same frequency as that of the gill movements.

The observations which I am about to describe support the third view. They were of a quite unexpected character and materialised from an effort in collaboration with Dr Barron to investigate the nature of the earliest movements of which the sheep embryo is capable.

I need only make a passing reference to the controversy which has centred around the initiation of mammalian movement. Briefly, two views have clashed; the first, based on the unassailable work of Coghill (1929) on Amblystoma, holds that ordinary movements have individualised out of a generalised mass movement; the second, put forward by Windle (1934, 1935) is that movements have started in a localised way and become integrated into more generalised manifestations of activity. Our work on the large and slow growing embryo of the sheep indicates an element of unreality in this controversy. It has been assumed that the two conceptions set forth above were alternatives: actually they

seem to us to represent successive stages in the life history of the sheep. The mass movement is built up from localised movements and when built up becomes resolvable into reflex or other movements of definite functional significance. It is with this mass movement that I wish to take up my parable.

The movement itself may be evoked on the 36th or 37th day in the sheep embryo whilst it is still in the embryonic sac. The point of a fine glass rod is thrust through the membrane—a procedure which does not involve the escape of any considerable quantity of fluid—and the snout of the embryo is tapped rather forcibly. The movement itself will be described shortly, but here let me say that whilst at first, on the 36th day, a single movement is elicited in response to the stimulus, a little later tapping the snout will evoke a series of two or three successive movements. By the 38th day the picture has developed in two important respects: firstly, the series has become a rhythm, embracing perhaps twenty movements and lasting it may be for half a minute; secondly, the necessity for tapping the nose has disappeared; the initiation and continuation of this rhythm is «automatic». In using the word «automatic» no more is meant than that the movements appeared without the application of any stimulus which we knowingly applied. Even that is perhaps an over-statement because on one occasion we discovered accidentally a method of eliciting them. For purposes of photography we placed a sheet of glass on the surface of the sac and then exposed the embryo to a bright light. About half a minute after the glass had been placed on the sac the movements commenced. This we repeated several times, always with the same result except in so far as the latent period might be rather more or less than half a minute. Control experiments ruled out the light and the heat of the lamp; the effect seemed, therefore, to be due in some way which we did not locate to the glass, possibly directly or indirectly to the pressure it set up in the amniotic fluid.

From the 39th to the 49th days the properties of the movements changed in two respects:

1) they became more restricted in extent,

2) they became progressively easier to elicit.

Let us take the first point, the increasing localisation of the movements.

On the 38th day the movements may be described as follows:

«The head appeared to be extended, the trunk straightened and the limbs and tail extended. These [movements] appeared rhythmically—a sharp contraction and a rather slow relaxation. On one occasion they were definitely initiated by extension of the hind foot of the left side with abduction of the toes. This rhythmic extension and relaxation of the leg occurred several seconds before the generalised extension took place».

The movements are spoken of as of the generalised extensor type merely on the basis of the appearance which they presented. Whether the extensor muscles only were involved, or whether all the muscles came into play and the extensor muscles overbore the flexors, producing extension as the nett result, we cannot say; but in one experiment Dr. Windle pointed out to us that the head movement was of the following type: an extension which passed off rapidly, leaving the movement to finish as a more drawn-out flexion.

The first obvious change was for the extensor elements to disappear, and for the flexor ones either to remain or to be developed according to whether they did or did not form part of the original mass movement. thus:

Sheep No 110 41 days length 40 mm.

«Immediately (on opening the uterus) rhythmic movements were seen... Each movement involved a flexion of the neck, but occasionally this was preceded by an extension of the neck. Sometimes there would be two or three such flexions without an extension to each flexion. The extension seemed sharper than the flexion».

By the 41st day then, the movements had assumed a flexor type. The neck movements first and then the leg movements ceased to be anything but merely passive, and by the 46th day the spontaneous rhythm was confined to the trunk. The body movements involved the drawing down of the diaphragm, which is fully formed about the 46th day. The rhythmic descent of the diaphragm is shown by the depression of the liver and the drawing-in of the chest wall which at this stage is quite soft. There is no appreciable negative pressure set up in the thorax. Except for the drawing-in of the chest wall, the movements after the 46th day closely resemble those of normal respiration.

Let us turn to the ease with which the movements may be elicited, if it is permissible to use that expression about a rhythm which has already been described as spontaneous. When we first saw the rhythm, evoked by a definite stimulus, it was in a 39 day foetus; it appeared some time after the sac had been exposed and about half a minute after a glass plate had been placed thereon. Later, in a 41 day foetus, the rhythm was observed immediately on delivery of the sac, as soon as the embryo could be seen at all. The question arose whether actually in the uterus the embryo executed these rhythmic movements. We were successful on the 49th day in trans-illuminating the unopened uterus: the foetus exhibited rhythmic movements. It cannot be claimed even here that the foetus was entirely free from outside influence, for though the uterus was unopened some degree of manipulation was necessary in order to get the light into a convenient place which would enable us to «film» the shadow of the foetus. It must be remembered, however, that at this stage the foetus is floating quite freely in the sac (anchored only by the cord), and though we cannot claim not to have set up changes of pressure in the amniotic fluid, these probably were not greater than normally take place in life.

By the 49th day rhythmic movements of the nature described become almost continuous, and are observed in any foetus in good condition at that stage of its existence.

THE RELATION OF THE RHYTHMIC TO PRIMITIVE PURPOSIVE MOVEMENTS

We commenced the above discussion by showing that on the 36th day an external stimulus evoked a spasmodic extensor movement and that at a slightly later date an extensor rhythm was observed. We then showed that the extensor rhythm might occur without the application of a definite stimulus on our part, and from that time our study took the form of observation of the rhythm with no intentional and the least possible degree of accidental stimulus. We now turn to another line of investigation followed by one of us (Barron) in which the stimulus, poking the embryo on the nose with a glass rod, was persisted with and the results observed.

Taking the matter up at the point at which the stimulus produces an extensor rhythm, it is found that about the 40th day only the first

one or two «beats» of the rhythm show extension of the head; after that the rhythm is of the flexor type. Moreover, if the nose is stimulated on one side of the middle line, the initial throw back of the head is not a symmetrical movement, though the subsequent rhythmic movements are. But this is not the beginning; as early as the 36th day (Sheep 65) faradic stimulation of the head in the region of the facial artery produced certain definite results:

«Stimulation of the face in the area of the Vth nerve was followed by slight turning of the head towards the stimulus and extension of the contralateral foreleg at all the joints». (The foetus was removed from the membrane).

On the 37th day (Sheep 64) rotation of the head was obtained with a less powerful tactile stimulus:

«The glass needle was inserted into the membranes of the amniotic sac without loss of fluid and when the nose was stimulated in the area of the front anterial facial artery rotation of the head occurred towards the stimulus».

On the 38th day, the same embryo as had shown spontaneous rhythmic movement when a glass plate was placed upon the sac, gave the following response to stimulation of the nose with the glass rod:

«A rotation of the head slightly toward the stimulus and a... flexion of the head away from the stimulus and [general] extension. In some instances the mouth opened, the forelimbs extended at the shoulder joint, and the back straightened; even the tail was extended».

The point so far has been that an asymmetrical stimulus, if it produces a result at all, produces an asymmetrical movement, the direction of which has a definite relation to the stimulus itself; this movement is followed by a symmetrical rhythm.

When the foetus is on its side, as is usually the case, gravity seems to become a component of tactile stimuli at about this stage, so that on stimulation the initial movement tends more and more to be one in which the crown of the head is directed upwards. The movements of the legs too are characteristic.

In fact by the 47th day, if the foetus is tapped vigorously either on the snout or the tail it will make a movement, which suggests an effort to get up, followed of course by the rhythm. On the subsequent days this aspect of foetal activity becomes very much accentuated till about the 50th day, when the movement produced by tapping the foetus closely resembles that often made when a new born lamb rises from the ground, rising on its forelegs and subsequently raising its hind quarters. (Later the lamb rises in a rather different way, getting on its fore knees, and then raising the back of its body and getting on to its hind feet before it gets on to its forefeet).

Seeing that this righting movement and the subsequent rhythm are parts of the same original complex, it is not surprising that the frequency and force of the rhythm should depend upon the vigour of the righting movement.

About the 49th day so lively is the foetus that it is difficult to manipulate it at all without consequent slight movements taking place, each followed by a rhythm. The result is that rhythmic mowement scarcely ceases, and the foetus presents the general appearance of an ordinary animal breathing naturally; but when energetic movement takes place as the result of a considerable stimulus, as with a rod, the rhythm quickens and deepens, giving the appearance of an animal out of breath as a result of the effort it has made.

With these facts in mind it is interesting to re-read the paper of Krogh and Lindhard (1913) on «The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work.»

The authors show conclusively that immediately on effort there is a quickening and deepening of respiration, — the same picture as is shown by a foetus of 49 days. In their words «evidence is brought forward to show that the rise in ventilation... is not produced reflexly but by irradiation of impulses from the motor cortex». This irradiation seems not to be the making of contact between two mechanisms primitively independent, but rather the removal of some factor which has dissociated two parts of a mechanism primitively one. This irradiation rather than any chemical mechanism would appear to be the fundamental regulatory mechanism.

After the 50th day, approximately, a great alteration takes place in the properties of the foetus, and all its reflexes become more difficult to elicit. On application of a glass rod it remains comparatively quiescent. We have come to an end of a definite stage of development: we do not know how these reflex activities become covered up, though several obvious suggestions present themselves. They are «covered up», however, and not really destroyed: this is shown by the fact that they can be brought out by subjecting the foetus to the appropriate degree of asphyxia.

Take a 68 day foetus (Sheep 149). That it suffered from oxygen want was shown by little haemorrhages on the skin which can be brought on by pinching the umbillical cord; moreover it was receiving blood along the umbilical vein with an oxygen saturation of 27%. It was as lively as the normal 49 day foetus.

It may seem remarkable that so little mention has as yet been made of occlusion of the umbilical cord. The fact is that up to this time (49 days) pinching the cord does not initiate respiratory movements. It has no other effect than to slow the heart and kill the foetus. The earliest effects of umbilical occlusion on respiratory rhythm were seen in a 48 day foetus such as we described in which it was otherwise impossible to reduce the embryo to such a degree of quiescence as to abolish the rhythm. Occlusion of the umbilical cord did this: the rhythm stopped when the cord was pinched and went on again when the cord was released.

REFERENCES

E. D. Adrian a. Buytendijk F. J. J., Journ. of Physiol., *71*, 121, 1931. — G. E. Coghill, Anatomy and the Problem of Behaviour, England, Cam. Univ. Press; New York, Macmillan, 1929.—J. Gad, Arch. Anat. Physiol. (Physiol.), p. 1, 1880; p. 538, 1881. — T. Graham Brown, See Sherrington, C. S., Journ. of Physiol., *47*, 196, 1913.— H. Head, J. Physiol., *10*, 1 and 279, 1889.—E. Hering a. J. Breuer, Sitzb. Akad. Wissensch., Wien, *57*, 672; *58*, 909, 1868. — A. Krogh a. J. Lindhard, Journ. of Physiol., *47*, 112, 1913.—M. M. Lewandowsky, Arch. Anat. Physiol. (Physiol.), S. 195, 1896.—W. F. Windle, W. L. Minear, M. F. Austin a. D. W. Orr, Physiol. Zool., *8*, 156, 1935. — W. F. Windle, D. W. Orr a. W. L. Minear, Physiol. Zool., *7*, 600, 1934.

ПРИРОДА ДЫХАТЕЛЬНОГО РИТМА

J. Barcroft и *D. H. Barron*

Physiology School Cambridge, England

Вопрос о природе дыхательного ритма является проблемой, представляющей исключительный интерес для биолога. Слова «вдыхание» и «выдыхание» заключают в себе представление, с одной стороны, о проявлении жизни, с другой стороны, о прекращении ее, о полном разложении человека на составные части.

Объяснения природы дыхательного ритма группируются вокруг трех основных положений:

1. Одни считают, что при каждой фазе дыхательного акта возникает посылка в головной мозг импульсов, закрывающих, тормозящих протекание данной фазы и в то же время вызывающих противоположную фазу.

В соответствии с этой точкой зрения, которая связана с именами Hering и Breuer (1868) и Head (1889), считается, что: а) дыхательный акт, достигнув остановки, никоим образом не может возобновиться, и б) при отсутствии центростремительных импульсов от дыхательного аппарата к головному мозгу дыхательный акт осуществляться не может.

2. Другие полагают, что в центральной нервной системе беспрестанно существует настоятельная потребность во вдыхании и что акт вдыхания дает начало центростремительным импульсам, выключающим, задерживающим его; в результате этого легкие вновь возвращаются в сжатое состояние. Эта точка зрения связана в особенности с именами Gad (1880 и 1881) и Левандовского (1896); она отличается от первой точки зрения в следующих двух отношениях, а именно: а) центральная нервная система является местом возникновения дыхательного акта, а не только играет роль своеобразной телефонной станции, и б) выдыхание является чисто пассивным двигательным актом.

3. Согласно взгляду, выдвигаемому третьей группой исследователей, дыхательный акт является результатом ритмической деятельности центральной нервной системы. Современным нам представителем этого взгляда является Graham Brown; в последние годы эта точка зрения находит себе подтверждение в наблюдениях Adrian и Buytendijk (1931), что в центральной нервной системе золотой рыбки существует врожденный ритм деятельности, частота которого вполне совпадает с частотой движения жабер (явление, которое было обнаружено этими авторами путем электрографических исследований).

Данные исследования, которые подвергаются разбору в настоящей статье, служат в качестве материала, подтверждающего эту последнюю точку зрения. Эти данные, явившиеся для нас неожиданными, были получены при попытке исследовать совместно с Barron природу наиболее ранних движений, на которые способен зародыш овцы.

В настоящем изложении можно ограничиться лишь общим указанием на ту полемику, которая имеет место вокруг вопроса о начальных движениях у млекопитающих; в данном вопросе столкнулись, коротко говоря, две точки зрения; первая из них, основанная на чрезвычайно интересных работах Coghill (1929) — на амблистомах, сводится к тому, что отдельные специальные движения постепенно вырабатываются из обобщенных двигательных актов; представители второй точки зрения, выдвинутой Windle (1934, 1935), считают, что движения

начинаются в виде отдельных ограниченных движений и далее превращаются в более общие двигательные акты. Наша работа на относительно крупных и медленно растущих эмбрионах овцы показывает несостоятельность этого спора; на основании наших наблюдений мы можем утверждать, что обе эти точки зрения взаимно дополняют друг друга, так как каждая из них справедлива по отношению к различным периодам жизни овцы; сложное обобщенное движение составляется из локализированных специальных движений, а будучи уже существующим, оно может быть расчленено на рефлекторные или иные какие-либо движения определенного функционального значения, и именно с этих обобщенных движений нам и хотелось бы начать наше изложение.

У зародыша овцы движения могут быть вызваны на 36—37-й день, когда он находится в эмбриональном мешке. Для этого нужно проткнуть плодный пузырь кончиком тонкой стеклянной палочки — процедура, при которой не происходит сколько-нибудь значительного вытекания околоплодной жидкости, — и довольно сильно ткнуть в нос зародыша. Возникающее движение будет описано ниже; здесь же нам хочется отметить только следующее обстоятельство: если у 36-дневного зародыша в ответ на это раздражение возникает лишь одиночное движение, то несколько позднее это же раздражение влечет за собой ряд из двух-трех следующих друг за другом движений. Около 38-го дня описанное явление претерпевает изменение в двух отношениях: во-первых, упомянутые движения становятся ритмическими, состоят примерно из 20 отдельных движений, продолжающихся полминуты; во-вторых, исчезает необходимость в прикосновении к носу зародыша; возникновение и поддержание этих ритмических движений становится «автоматическим». Применяя слово «автоматическое», мы хотим лишь сказать, что движения появляются без нарочитого применения какого-либо раздражения; однако даже такого рода заявление несколько неточно, так как в одном случае мы неожиданно натолкнулись на способ вызывать эти движения: в целях фотографирования мы поместили стеклянную пластинку на поверхность эмбрионального мешка и направили на зародыш сильный свет; примерно через полминуты после приложения стеклянной пластинки появились движения. Тогда мы эту манипуляцию повторили многократно и каждый раз наблюдали тот же эффект с той лишь разницей, что латентный период был или короче, или длиннее. Контрольными опытами было исключено значение света и излучаемого источником света тепла; таким образом, этот эффект был результатом действия стеклянной пластинки, которого мы ей не приписывали и которое сказывалось либо прямым, либо косвенным путем в результате изменения давления околоплодной жидкости.

От 39-го к 49-му дню свойства этих движений претерпевают изменения в следующих отношениях:

1) они становятся более ограниченными в размахе;

2) прогрессивно возрастает легкость вызывания их.

Если мы обратимся к первому пункту, т. е. к уточнению локализации движений, то наблюдаемые на 38-й день движения могут быть описаны следующим образом:

«Голова вытянута, туловище выпрямлено, конечности и хвост вытянуты; движения появляются ритмично — быстрое сокращение и очень медленное расслабление. В одном случае можно было сказать, что они взяли начало от экстензии задней левой ноги с разведением

пальцев; ритмическая экстензия и расслабление ноги продолжались несколько секунд, прежде чем наступила генерализованная экстензия».

Мы говорим о движениях как о принадлежащих к обобщенному экстензорному типу исключительно на основании их вида, не касаясь того, распространялось ли деятельное состояние исключительно на экстензорные мышцы или же все мышцы конечности были приведены в действие, и экстензоры только преодолевали флексорную группу, обусловливая тем самым конечный результат; однако в одном опыте Windle обратил наше внимание на то, что движение головы происходило следующим образом: экстензия, быстро закончившаяся, с последующим окончанием движения в виде более продолжительной флексии.

Первое очевидное изменение проявилось в исчезновении экстензорных элементов; флексорные же элементы либо оставались без изменений, либо развивались в зависимости от того, принимали ли они ранее участие в первоначальном общем движении или нет; так, например:

Овца № 110, 41-й день, длина 40 мм.

«Непосредственно после вскрытия матки были видны ритмические движения... Каждое движение включало в себя сгибание затылка, однако изредка этому предшествовала экстензия затылка. В нескольких случаях следовали две или три флексии друг за другом без того, чтобы каждой флексии соответствовала экстензия. Было впечатление, что экстензии имеют более быстрое течение, чем флексии».

Таким образом, мы видим, что к 41-му дню движения становятся принадлежащими к флексорному типу. Сначала движения шеи, а затем и движения конечностей перестают быть чисто пассивными; к 46-му дню спонтанный ритм распространяется и на туловище. Движения тела распространяются к этому времени также и на диафрагму, которая к 46-му дню представляется вполне развившейся. Ритмическое опускание диафрагмы видно по опусканию печени и втягиванию грудной стенки, которая является в это время крайне нежной; в грудной полости при этом не наблюдается заметного отрицательного давления; после 46-го дня дыхательные движения, за исключением втягивания грудной стенки очень схожи с нормальным актом дыхания.

Обратимся теперь к той легкости, с которой описанные движения могут быть вызваны, если позволительно применить это выражение по отношению к ритму, который ранее был обозначен как спонтанный. Ритмические движения, вызванные определенным раздражением, мы могли впервые констатировать у 39-дневного зародыша; они появлялись через некоторое время после обнажения плодного мешка и примерно через полминуты после помещения на него стеклянной пластинки; у 41-дневных зародышей ритмические движения наблюдались непосредственно после обнажения плодного мешка, как только зародыш становился доступным обозрению. Тогда перед нами встал вопрос, действительно ли зародыш производит ритмические движения, находясь в полости матки; нам удалось на 49-й день с успехом просветить нераскрытую матку и обнаружить, что эти ритмические движения действительно имеют место. Однако даже в этом случае нельзя категорически утверждать, что зародыш совершенно не подвергался никаким внешним воздействиям, так как, хотя вскрытие маточной полости и не имело места, но потребовались известные манипуляции для того, чтобы направить световые лучи в удобную точку и заснять тень зародыша. Необходимо при этом напомнить, что в это время зародыш совершенно свободно плавает в плодном

мешке (будучи прикрепленным исключительно посредством пуповины) и, хотя мы не можем утверждать, что мы не производили никаких изменений в давлении околоплодной жидкости, мы все же можем считать, что эти изменения не превышали тех, которые имеют место в нормальных условиях.

Около 49-го дня описанные ритмические движения становятся почти непрекращающимися и могут быть в этом периоде наблюдаемы при подходящих условиях у каждого зародыша.

СТНОШЕНИЕ РИТМИЧЕСКИХ ДВИЖЕНИЙ К ПРОСТЕЙШИМ ЦЕЛЕСООБРАЗНЫМ ДВИЖЕНИЯМ

Настоящее сообщение мы начали с указания на тот факт, что у 36-дневного зародыша внешнее раздражение вызывает судорожное экстензорное движение и что несколько позднее наблюдаются ритмические экстензорные движения. Далее, мы показали, что экстензорный ритм может наступить без применения с нашей стороны определенного внешнего раздражения; с этого периода наше изучение приняло форму наблюдений за ритмическими движениями, возникающими без намеренных и по возможности без случайных раздражений. Теперь мы обратимся к другому виду исследований, произведенных одним из нас (Barron), при которых раздражение стеклянной палочкой носа зародыша продолжалось некоторое время и производились наблюдения за движениями.

Если мы вернемся к тому моменту, когда раздражение вызывает экстензорный ритм, то необходимо отметить, что около 40-го дня только при первых двух движениях наблюдается экстензия шеи; дальше развивается флексорный ритм. Кроме того, если раздражение носа производится с одной стороны от средней линии, то первое откидывание головы не является строго симметричным движением, хотя все дальнейшие ритмические движения являются таковыми. Однако эти движения не представляют собой первых движений, так как уже на 36-й день (овца № 65) раздражение фарадическим током головы в области лицевой артерии влекло за собой определенный эффект:

«Раздражение головы в области тройничного нерва сопровождалось легким поворотом головы по направлению к раздражителю и экстензией контралатеральной передней конечности во всех суставах» (зародыш был извлечен из полости матки).

На 37-й день (овца № 64) поворот головы был получен при воздействии менее сильного тактильного раздражителя:

«Стеклянная игла была введена через оболочки в амниотический мешок без потери околоплодной жидкости; когда последовало раздражение морды в области передней лицевой артерии, имел место поворот головы по направлению к раздражителю».

На 38-й день у того же зародыша, у которого наблюдались спонтанные ритмические движения при помещении стеклянной пластинки на околоплодный мешок, в ответ на раздражение носа стеклянной палочкой наступила следующая реакция:

«Легкий поворот головы по направлению к раздражителю и... флексия головы в сторону от раздражителя, а также (общая) экстензия. При некоторых раздражениях происходили раскрытие рта, экстензия передних конечностей в плечевых суставах и выпрямление спины; даже хвост был вытянут»

Таким образом, мы видим, что асимметричное раздражение, если оно влечет за собой какой-либо ответ, вызывает асимметричное движение, направление которого имеет определенное отношение к данному раздражителю; за этим движением следуют симметричные ритмические движения.

Когда зародыш покоится на боку, как это обычно и имеет место в этом периоде развития, давление становится, повидимому, одним из компонентов тактильных раздражений, так что в результате этих раздражений начальное движение направлено к тому, чтобы темя смотрело кверху; движения конечностей также являются вполне характерными.

Опыты показали, что 47-дневный зародыш в случае сильного постукивания по носу или по хвосту проделывает движение, которое производит впечатление попытки встать и за которым следуют ритмические движения. В последующие дни этот вид двигательной деятельности зародыша становится более отчетливым и если около 50-го дня движения вызываются вышеупомянутым способом, то двигательная деятельность очень напоминает те движения, которые проделывает новорожденный ягненок при попытке встать с земли, когда он сначала подымается на передние ноги, а затем подымает заднюю часть тела (в более поздние периоды ягненок подымается с земли несколько иным способом, а именно: он сначала встает на согнутые колени, затем подымает заднюю часть туловища и, раньше чем встать на передние ноги, встает на задние).

Так как описанное движение вставания и последующие ритмические движения являются составными частями одного двигательного акта, не приходится удивляться, что частота и сила ритмических движений зависят от интенсивности выпрямления.

Около 49-го дня зародыш настолько легко подвижен, что при манипуляциях весьма трудно избежать возникновения слабых движений, каждое из которых сопровождается ритмической деятельностью. В результате этого ритмические дыхательные движения почти вовсе не прекращаются, и общий вид зародыша напоминает вид обычного животного, дышащего естественно и спокойно; однако в том случае, когда имеют место энергичные движения, возникнувшие в результате значительного по силе раздражения, как, например, в результате укола, дыхательный ритм углубляется и учащается, и зародыш напоминает животное, задыхающееся в результате проделанного сильного напряжения.

В связи с этим фактическим материалом интересно вспомнить статью Krogh и Lindhard (1913): «Регуляция дыхания и кровообращения в начальных стадиях мышечной работы». Эти авторы указывают, что непосредственно за напряжением следуют учащение и углубление дыхания, т. е. та же картина, которую мы видели у 49-дневного зародыша; по выражению этих авторов, «предъявлены факты, доказывающие, что усиление вентиляции... происходит не рефлекторно, а наступает в результате иррадиации импульсов в моторной области коры». Повидимому, в результате этой иррадиации наступает не контакт между двумя первоначально независимыми механизмами, а скорее устранение какого-то фактора, разобщившего две части первично единого механизма; именно эта иррадиация, более чем какой-либо химический механизм, может считаться основным регулятором.

Приблизительно после 50-го дня наступает значительное изменение свойств зародыша, и с этого времени становится значительно более

трудным вызывать те или иные рефлексы; при приложении стеклянной палочкой зародыш остается в относительном покое. Таким образом, мы подошли к концу определенной ступени развития зародыша; нам неизвестно, каким образом происходит «прикрытие» упомянутых рефлекторных деятельностей, хотя может быть высказан целый ряд предположений. Эти двигательные деятельности, действительно, лишь «прикрыты», а не разрушены; последнее видно из того факта, что они могут быть обнаружены в том случае, если зародыш подвергается воздействию определенной степени асфиксии. Возьмем для примера 68-дневный зародыш (овца № 149); то обстоятельство, что он претерпевал недостаток в кислороде, можно было видеть по небольшим кровоизлияниям на коже, которые могут быть вызваны путем зажатия пуповины; этот зародыш получал по пупочной вене кровь, насыщенную кислородом до 27%, и был столь же подвижным, как 49-дневный зародыш.

Может показаться до известной степени удивительным, что до этого мы не упоминали о влиянии зажатия пуповины. Фактический материал показал, что до этого времени, т. е. до 49-го дня, зажатие пуповины не влечет за собой появления дыхательных движений; оно сказывается замедлением сердцебиений и гибелью плода. Самый ранний эффект зажатия пуповины на дыхательный ритм был отмечен у 48-дневного зародыша, которого мы другими способами не могли привести в такое состояние покоя, при котором прекратились бы дыхательные движения, и у которого это состояние было достигнуто путем зажатия пуповины: как только пуповина была зажата, ритмические движения прекратились, и как только сжатие было прекращено, они возобновились снова.

ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛЕНИЯ ВИТАМИНА С

Н. А. Бессонов в сотрудничестве с *М. И. Волошиной*
Strasbourg

Поступила 12.X.1936

В биологических средах витамин С часто обнаруживает стойкость, которая заметно превосходит таковую растворов химически чистой (синтетической) аскорбиновой кислоты. Явление это связано с присутствием восстановителей иных, чем витамин. Дабы реакция окончательного окисления витамина оказалась замедленной и стойкость образуемой им окислительно-восстановительной системы увеличенной, достаточно, чтобы значение потенциала инородных восстановителей было близко к таковому обратимо-окисленных форм витамина. Изучая в присутствии воздуха обратимое окисление витамина дихлорфенолиндофенолом в химически чистом растворе и в биологической среде, мы обнаружили существенное различие между системами, которые образует в обоих случаях витамин [Bezssonoff и Woloszyn (1935 и 1936)].

Поясним нашу мысль следующей схемой. В биологической среде дихлорфенолиндофенол находится в равновесии с системой витамин $C \rightleftarrows$ окисленная форма $C_1 \rightleftarrows$ окисленная форма C_2, причем условия ее равновесия меняются вместе с концентрацией витамина. В чистом растворе он окисляет весь витамин, и тогда продолжает существовать только обратимая система $C_1 \rightleftarrows C_2$. Лишь первая система включает неизмененный витамин С, форму наиболее восстановленную и сильно ионизированную. Напомним, что показатель первой постоянной электролитической диссоциации витамина (pKa_1) равен 4,17 [Birch и Harris, (1933)]. Вторая система, образованная мало диссоциированными обратимо-окисленными производными витамина, отличается малой стойкостью, находясь ближе к переходу в окончательно окисленное соединение.

На подобного рода различие между окислением витамина С дихлорфенолиндофенолом в биологической среде и в химически чистом растворе нам впервые указали следующие данные:

1. Изменение pH раствора химически чистого витамина значительно отражается на его способности обесцвечивать дихлорфенолиндофенол. В условиях наших опытов 1 мг чистого витамина обесцвечивал 4,3 см³ дихлорфенолиндофенола $^n/_{1000}$ при pH = 4,2; 5,4 см³ при pH = = 3,5 и 5,7 см³ при pH = 2,3. Изменение pH в пределах кислой зоны не отражалось на способности растворов лимонного сока обесцвечивать индикатор.

2. Способность биологических растворов витамина С обесцвечивать дихлорфенолиндофенол изменяется в зависимости от концентрации витамина, тогда как таковая растворов синтетического витамина остается в этом случае неизмененной и всегда более значительной.

Первое наглядно свидетельствует в пользу нашей схемы. Известно, что чем ближе находится окислительно-восстановительная система к состоянию термодинамического равновесия, чем она устойчивее, тем менее выражено влияние pH раствора на r (H_2) системы, на степень ее восстановительной способности.

Второе становится доказательным, если признать, что потенциал, развиваемый окислительно-восстановительной системой самого витамина С, изменяется в зависимости от концентрации последнего. Измерения потенциала, развиваемого витамином в присутствии воздуха, показали, что его ионная деятельность резко увеличивается с разбавлением раствора [Bezssonoff, Delire и Van-Wien (1934), Bezssonoff (1935)] (рис. 2).

Авторы, изучавшие потенциал витамина в атмосфере азота, пользуясь различными окислителями, иодом, комплексными солями железа, хиноном, пришли к разноречивым выводам. Согласно Karrer, Schwarzenbach и Schopp (1933), Green (1933) и Laki (1933), потенциал меняется в зависимости от концентрации. Wurmser и de Lureiro (1933 и 1934) отрицают эту зависимость. Они основываются на данных электрометрического измерения потенциала очень кислых растворов (pH = 1) и на косвенных, далеко не бесспорных доказательствах, относящихся к нейтральным растворам. Отрицают ее также Borsook и Keighley (1933). Способ получения и толкование данных электрометрических измерений, к которым прибегли эти авторы, не поддаются краткому изложению.

Дабы бесспорно установить влияние концентрации на восстановительную способность витамина, на его окисляемость, мы прибегли ныне к приему, совершенно отличному от измерения потенциала. Применяя в качестве окислителя исключительно газообразный кислород, мы непосредственно определяли количество окисленного витамина в растворах различной концентрации. Особая серия опытов позволила нам также измерить поглощение растворами кислорода в различных условиях концентрации и давления. Все опыты были проведены при пользовании тождественными сосудами и растворами синтетического витамина С, приготовленного фирмой Hoffmann da Roche по способу Reichstein. Растворы подвергались действию воздуха в течение 48 часов при 37°. Постоянство pH достигалось применением буфера из смесей KCl, NaOH и HCl.

Во время опытов первой серии доступ воздуха был свободен. Оставшийся неокисленным витамин измерялся моим реактивом и $n/_{40}$ иодом. Кривая (рис. 1) показывает отношение между количеством окисленного витамина, выраженного в процентах исходного вещества, и начальными концентрациями растворов. Кривая, изображенная на рис. 2, выражает зависимость между потенциалом и концентрацией свежеприготовленных растворов синтетического витамина. Потенциал измерялся электродинамически в присутствии воздуха. Полученные экспериментальные отчеты отнесены к потенциалу нормального водородного электрода. Постоянство pH = 3,5 растворов было обеспечено применением фосфатного буфера.

Опыты второй серии были проведены в тех же сосудах, но запаянных и снабженных ртутным манометром. Внутренний объем пустого сосуда равнялся 72,26 см³ ± 0,05 см³. По окончании испытания определялось количество поглощенного кислорода и измерялось количество оставшегося в растворе чистого витамина выше указанными способами.

Продолжительность опыта 48 часов, температура 37°

№ опыта	Начальный раствор: объем в см³	Начальный раствор: витамин С в мг	Поглощенный O_2 в мг	Окисленный витамин С в мг	Степень окисления. Молекула витамина С $+ nO_2$ или $+ \frac{n}{2} O_2$ в мг		Давление при 0° в мг Hg: окончательное	Давление при 0° в мг Hg: первоначальное
				pH = 2,6				
1	20	50	2,3	29,6	$+O$ 20,4	$+{}^1/_2O$ 9,2	671	
2	10	50	1,8	20,5	$+O$ 18,8	$+{}^1/_2O$ 1,7	660	687
3	20	100	1,6	21,8	$+O$ 12,8	$+{}^1/_2O$ 9,0	660	
4	50	40	0,9	11,0	$+O$ 8,6	$+{}^1/_2O$ 2,4	683	
5	50	30	0,7	7,2	$+O$ 7,1	$+{}^1/_2O$ 0,1	687	694
6	50	20	0,8	9,0	$+O$ 7,9	$+{}^1/_2O$ 1,1	685	
7	50	10	0,5	6,5	$+O$ 5,4	$+{}^1/_2O$ 1,1	678	690
				pH=6,4				
8	10	50	2,0	42,2	$+O$ 0,9	$+{}^1/_2O$ 41,3	675	684
9	20	50	2,4	41,0	$+O$ 10,9	$+{}^1/_2O$ 30,1	672	690
9	20	50	2,8	42,8	$+O$ 19,0	$+{}^1/_2O$ 23,8	669	
10	50	10	1,6	9,9	$+O$ 1,8	$+O_2$ 8,1	663	686
11	50	5	1,7	5,0	$+O_2$ 4,5	$+2O_2$ 4,5	673	696
12	50	2	0,6	2,0	$+O_2$ 0,8	$+2O_2$ 1,2	690	

Опыты первой серии наглядно доказывают, что концентрация раствора влияет на восстановительную способность витамина С, находящегося в свободном соприкосновении с воздухом. Особенности этого влияния оказались тождественными с теми, которые были обнаружены путем измерения потенциала растворов (рис. 2).

Опыты второй серии, выполненные при пониженном давлении кислорода, показывают, что и в этом случае окисляемость витамина зависит от его концентрации. Явление выражалось менее резко и последовательно, когда кислотность растворов была pH = 2,6. Иного нельзя было ожидать, зная, что столь низкий pH ограничивает диссоциацию аскорбиновой кислоты. Но опыты второй серии приводят и к другому, очень существенному выводу. Доселе единственно известной, обратимо окисленной формой витамина была дегидроаскорбиновая кислота $C_6H_6O_6$, соответствующая степени окисления: витамин + 0. Наши опыты обнаружили, что отношение между весом поглощенного кислорода и разрушенного витамина выявляет существование окисленной формы: витамин С + ½О или витамин С—Н, следовательно, молекулы состава: $n(C_6H_7O_6)$. Разберем для примера восьмую пробу. Количество поглощенного кислорода равно 1,96 мг. Количество окисленного ви-

тамина С = 42,2 мг. Поглощение 1 атома кислорода молекулой витамина обусловливает отношение $\frac{\text{витамин С}}{\text{О}} = \frac{176}{16} = 11$. Полученное нами отношение приближается к 22. Следовательно, тело, полученное при окислении, состоит почти исключительно из молекул (витамин С + ½О) в смеси с молекулами (витамин С + О). Определим состав смеси. Количество тела (витамин С + О) = 22 × 1,96—42,2 = 0,92 мг, а (витамин С + ½О) = 42,2—0,92 = 41,28 мг, т. е. 97,8% смеси.

Реакция витамина С + ½ О должна соответствовать потере энольного водорода, связанного с третьим атомом витамина. На это указывают отсутствие диэнольной реакции и данные Михееля и Рейхштейна, которые согласно свидетельствуют о чрезвычайной подвижности этого водорода. Согласно требованиям стереометрии, единственным

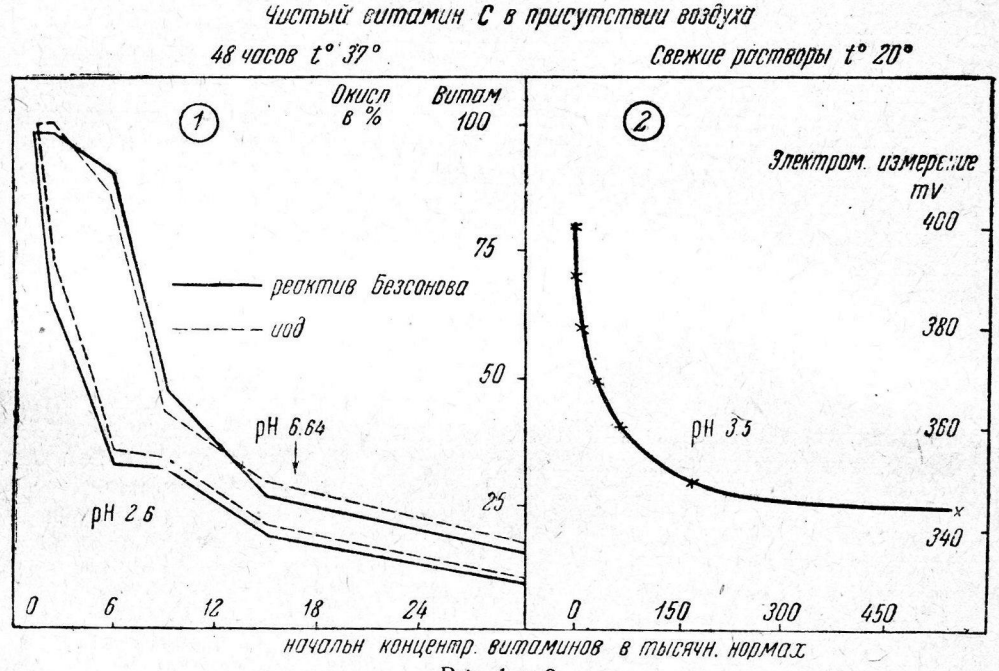


Рис. 1 и 2

телом, которое может образоваться вследствие такой реакции, является эфир аскорбиновой кислоты:

$$H_7O_5C_6 — O — O — C_6O_5H_7,$$

неизвестное еще вещество, промежуточное звено между витамином $C_6H_8O_6$ и дегидроаскорбиновой кислотой, $C_6H_6O_6$. Последняя является, следовательно, второй обратимо-окисленной формой витамина С, а аскорбиновый эфир — первой. Заметим, что, разлагаясь, эфир должен непосредственно образовывать витамин С и дегидроаскорбиновую кислоту:

$$C_6H_8O_6 \longleftarrow H_7O_5C_6 — O — O — C_6O_5H_7 \longrightarrow C_6H_6O_6.$$

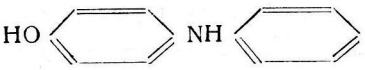
Во всяком случае образование окисленной формы витамина С ½О, обнаруженное во многих случаях и в значительных количествах, не подлежит сомнению. Оно является первым вполне конкретным дока-

зательством в пользу предположения Wurmser (1933) о существовании двух уровней окисления-восстановления в системе витамина С. Описанные нами выше опыты, подтвердив влияние разбавления на степень восстановительной деятельности витамина, позволяют также уточнить характер его окислительно-восстановительной системы. Она может быть теперь представлена следующим образом:

$$\underbrace{\text{витамин С}}_{C_6H_8O_6} \rightleftarrows \underbrace{\text{витамин С} + {}^1/_2O}_{C_{12}H_{14}O_{12}} \rightleftarrows \underbrace{\text{витамин С} + O}_{\substack{\text{(дегидроаскорбиновая кислота)} \\ C_6H_6O_6}}$$

Диссоциация второй обратимо-окисленной формы ничтожна, диссоциация первой, судя по ее возможному строению, также должна быть очень мала. Следовательно, единственной сильно ионизированной формой системы является сам витамин С. Лишь наличие последней объясняет зависимость между окислительно-восстановительным потенциалом системы (ее способностью к восстановительному действию) и разбавлением раствора. Мы наблюдали такую зависимость при окислении дихлорфенолиндофенолом лимонного сока и убедились в ее отсутствии, заменяя сок чистым раствором аскорбиновой кислоты. Следовательно, мы вправе полагать, что в первом случае система включает витамин как таковой, а во втором образована исключительно его мало диссоциированными, обратимо-окисленными формами.

Колориметрическое и электрометрическое изучение потенциалов соков растений и чистой аскорбиновой кислоты уже ранее приводило к подобному заключению [Bezssonoff и M-me Woloszyn (1935)]. Ныне удалось его подтвердить, основываясь на данных иного рода. Вводя мой реактив в растворы витамина С, предварительно окисленные дихлорфенолиндофенолом, возможно непосредственно убедиться в присутствии в них витамина в его неизменной диэнольной форме. Необходимо, однако, иметь в виду, что восстановленная бесцветная форма дихлорфенолиндофенола:



обладая двумя энольными группами в положении «пара», вызывает в присутствии моего реактива фиолетовую реакцию. Одновременно появляется красная окраска возрожденного действием реактива дихлорфенолиндофенола. Убеждаются в этом, обесцвечивая дихлорфенолиндофенол восстановителем, не реагирующим с моим реактивом, например, глютатионом. Применяя колориметр Пульфрих-Цейса, снабженный монохроматическими фильтрами, возможно определить порознь силу фиолетовой и красной окрасок, находящихся в смеси.

Обозначим фиолетовую окраску, которую дает в присутствии моего реактива 0,1 мг витамина С, растворенного в 100 см³ подкисленной воды, символом 1 е. с. Фиолетовая окраска той же силы (1 е. с.) появляется при окислении реактивом 0,6 см³ $N \times 10^{-3}$, восстановленного дихлорфенолиндофенола, находящегося в таком же растворе. Символом 1 е. к. мы будем обозначать ту красную окраску, которую дает неизмененный дихлорфенолиндофенол, введенный в количестве 0,6 см³ $N \times 10^{-3}$ в 100 см³ 5% уксусной кислоты.

Приступив к намеченным нами опытам, мы заготовили два раствора, содержавших по 0,1 мг витамина С на 100 см³ 5% уксусной кислоты. В первый раствор мы ввели витамин в виде синтетической аскорбиновой кислоты, а во второй — в виде лимонного сока. К обоим растворам был прибавлен дихлорфенолиндофенол до появления слабой розовой окраски. Раствор синтетического витамина обесцвечивал 0,6 см³ дихлорфенолиндофенола, а лимонный сок — 0,35 см³; 15 минут спустя вливали в растворы мой реактив, затем после 10 минут ожидания производили колориметрическое измерение. Сила красной окраски раствора синтетического витамина оказалась равной 1,01 е. к., а фиолетовой — 1,01 е. с.; таковые же раствора лимонного сока равнялись 0,51 е. к. и 0,92 е. с. Эти цифры показывают, что красное окрашивание, вызванное прибавлением моего реактива, в пределах точности опыта соответствует в обоих случаях первоначально введенным количествам дихлорфенолиндофенола. Измерение фиолетовой реакции приводит к тому же выводу лишь относительно раствора синтетического витамина. Фиолетовая (диэнольная) реакция лимонного сока почти вдвое превосходит ту, которую могло вызвать восстановление дихлорфенолиндофенола. Это свидетельствует о присутствии во втором растворе другого восстановления, обладающего диэнольной группой, а именно витамина С.

Итак, в присутствии дихлорфенолиндофенола в растворе синтетического витамина С существует только окислительно-восстановительная система, составленная из окисленных форм витамина, лишенных диэнольной группы [1];

$$(\text{витамин С} + {}^1/_2\,\text{O}) \rightleftarrows (\text{витамин С} + \text{O}).$$

В биологической среде (раствор лимонного сока) сохраняется сложная окислительно-восстановительная система, образованная самим витамином.

$$(\text{витамин} + \text{С}) \rightleftarrows (\text{витамин С} + {}^1/_2\,\text{O}) \rightleftarrows (\text{витамин С} + \text{O}).$$

Различие между обеими системами оказалось возможным подтвердить опытами на морских свинках. Эти опыты были произведены на группах, включавших каждая по 4 свинки. Начальный вес групп колебался между 1 717 и 1 709 г. В каждом опыте 2 группы одновременно подвергались испытанию, причем свинки первой группы получали ежедневно 1 мг витамина С в виде 1,66 см³ лимонного сока, смешанного с 1 см³ дихлорфенолиндофенола $2\ \text{N} \times 10^{-3}$, а свинки второй группы — 1 мг синтетического витамина С, растворенного в 1 см³ 7% лимонной кислоты в смеси с 1,5 см³ дихлорфенолиндофенола $2\ \text{N} \times 10^{-3}$. Лимонный сок и раствор синтетического витамина проявляли совершенно одинаковую кислую реакцию, pH = 2,35. Потенциалы этих растворов были определены спустя 2 часа после их приготовления. Измеренные при доступе воздуха обыкновенным электродинамическим способом и отнесенные к нормальному водородному электроду, они равнялись в первом случае (лимонный

[1] Отсутствие тел, обладающих диэнольной группой витамина С, в растворе синтетической аскорбиновой кислоты, окисленном дихлорфенолиндофенолом, было почти одновременно доказано спектрофотометрическими исследованиями Wurmser и M-me Mayer (1936).

сок) + 440 mV, а во втором (синтетический витамин) + 449 mV. Электростатическое измерение, любезно выполненное проф. P. Reiss, дало: лимонный сок + 439 mV, чистый витамин + 455 mV ($\pm$5 mV). Следовательно, показатель восстановительной способности лимонного сока приближался к $r(H_2) = 19{,}5$, а чистого витамина к $r(H_2) = 20{,}1$. Согласно Wurmser, такой раствор витамина в атмосфере азота близок к $r(H_2) = 17$. Свинки получали в корм либо цынготную смесь Randoin, либо мою. Цынготный корм Randoin (мука из бобов, дрожжи, сливочное масло и соли) был нами видоизменен. Сливочное масло мы заменили тем же количеством (по весу) оливкового масла, обогащенного витаминами D и A. К моей смеси (зерна овса, отруби, дрожжи, свежие яичные желтки) добавляли вволю соломы.

Опыт 1. Свинки поглощали лимонный сок и синтетический витамин немедленно после добавления дихлорфенолиндофенола. Основной корм Randoin. При этих условиях опытов не обнаружилось различия между действием окисленных индикатором лимонного сока и чистого витамина. Средняя прибавка веса обеих групп оказалась совершенно одинаковой на 25-й день опыта. Различие не достигало 0,5% начального веса на 35-й (последний) день испытания. Сильная концентрация витамина C в наших растворах должна была тормозить реакции окисления. В этих условиях преобразование системы витамина в чистом растворе, вызванное окислением дихлорфенолиндофенолом, могло требовать известного срока. Предположение это было проверено следующими опытами.

Опыт 2. Он отличается от 1-го лишь тем, что растворы витамина давались свинкам через 15 минут после добавления дихлорфенолиндофенола. Различие между действием лимонного сока и синтетического витамина выявилось чрезвычайно наглядно. Весовой прирост первой группы (лимонный сок) на 35-й день опыта +13%, второй группы (синтетический витамин) +0,2%; на 45-й (последний) день опыта — первой —16%, второй —1%.

Опыт 3. Он являлся повторением предыдущего, но с заменой корма Randoin моим кормом. При этих условиях различие в росте обеих групп почти не проявилось. На 46-й день вес первой группы, получавшей лимонный сок, увеличился на 28%, а второй, получавшей синтетический витамин, на 25%. Начиная с этого дня, животные стали получать корм Randoin. 6 дней спустя различие между ростом обеих групп обозначилось чрезвычайно резко. На 53-й день опыта увеличение веса первой группы составляло +33%, а второй +18%; на 60-й (последний) день опыта оно равнялось 38% для первой группы и 14% для второй.

Итак, различие между действием на животных лимонного сока и синтетического витамина, обратимо-окисленных индикатором, вновь проявилось при условии применения корма Randoin. На 45-й день 2-го опыта прибавка веса первой группы превосходила таковую второй на 15%, на 60-й день 3-го опыта — на 24%. В условиях точности наших опытов над свинками различия такого порядка не могут объясняться случайностью.

Опыты 4 и 5 были посвящены проверке отсутствия различий между действием обоих растворов витамина при замене корма Randoin моим. Они подтвердили, что в данном случае такое различие не проявляется с достаточной очевидностью.

Заметим, что когда уменьшают дозу нетронутого окислением витамина, такое уменьшение значительно менее отражается на росте животных, получающих корм Randoin, чем на тех, которые получают мой корм. Следовательно, нельзя объяснить наши наблюдения, основываясь на том, что содержание незатронутого окислением витамина в лимонном соке превосходило таковое раствора синтетического витамина. Противоречие устраняется при допущении, что способность свинок восстанавливать обратимо-окисленный витамин изменяется в зависимости от степени его окисления и корма животных.

Итак, на различие между обратимым окислением витамина С дихлорфенолиндофенолом в искусственном растворе и в биологической среде согласно указывают данные, полученные путем существенно различных способов исследования. Тем самым подтверждено различие между окислительно-восстановительными системами витамина в растворе искусственном и биологическом, впервые обнаруженное изучением их потенциалов [Bezssonoff и M-me Woloszyn (1935)]. Оно выражается значительным повышением стойкости витамина в биологической среде. Основываясь на наших данных, мы вправе полагать, что витамин может противостоять окончательному разрушению, даже когда уровень окислительно-восстановительной реакции живой ткани расположен выше нормального потенциала дихлорфенолиндофенола. Столь высокий уровень потенциала обусловливает начальные процессы окисления живой ткани. Участие в них витамина С доказано Quastel и Wheatley (1934). Оно объясняется действием его обратимо-окисленных форм, способных образовывать самостоятельную окислительно-восстановительную систему:
аскорбиновый эфир (витамин $+ \frac{1}{2}O$) $\rightleftarrows$ дегидроаскорбиновая кислота (витамин $+ O$).

Представляется вероятным, что влияние витамина С на строение эндотелия капилляров и на свойства крови зиждется на действии подобной системы. Первая ткань соприкасается с чрезвычайно подвижно связанным, вторая с газообразным кислородом.

ЛИТЕРАТУРА

N. Bezssonoff, Journ. de Chim. Phys., *32*, 210, 1935.—N. Bezssonoff, A. Delire et H. van Wien, Bull. Soc. Chim. Biol., *16*, 1133, 1934.—N. Bezssonoff et H. van Wien, Bull. Soc. Biol., *16*, 1160. 1934.—N. Bezssonoff et M-me M. Woloszyn, C. r. Soc. Biol., *120*, 893, 1935; C. r. Soc. Biol., Séance du 12 Juin 1936 à Strasbourg.—E. Birsch a. L. J. Harris, Biochem. Journ., *27*, 595, 1933. — H. Borsook a. G. Keighley, Proc. Nat. Ac. Sc., *19*, 875, 1933. — D. R. Green, Biochem. Journ., *21*, 1044, 1933.—P. Karrer, Schwarzenbach et H. Schopp, Helv. Chim. Acta, *16*, 302, 1933.—K. Laki, Zeitschr. phys. Chem., *217*, 54, 1933.—J. H. Quastel a. J. H. Wheatley, Biochem. Journ., *28*, 1014, 1934. — R. Wurmser et J. A. de Lureiro, C. r. Soc. Biol., *113*, 543, 1933; *116*, 101 et 583, 1934; Journ. de Chim. Phys., *31*, 419, 1934. — R. Wurmser et M-me N. Mayer, C. r. Soc. Biol., *121*, 3, 1935.

LES PARTICULARITÉS DE L'OXYDATION DE LA LA VITAMINE C

N. A. Bezssonoff en collaboration avec Mme *M. I. Woloszyn*,
Strasbourg

Résumé

La proportion de la vitamine C oxydée après un contact de 48 heures avec l'air libre à la t° de 37° s'accroît en raison inverse de la concentration initiale des solutions (Fig. 1). L'aspect du phénomène s'identifie à celui que présente la variation du potentiel des solutions fraîches éprouvées en presence de l'air (Fig. 2). L'étude de l'oxydation de la vitamine à pression réduite, en récipients clos, confirme que son activité augmente avec la dilution. Elle révéla en outre un fait nouveau important. Le calcul des rapports entre l'oxygène fixé et la vitamine détruite a permis d'établir l'apparition d'une forme oxydée: vitamine $+\frac{1}{2}$ 0 ou vitamine-H, donc d'une substance de composition $n(C_6H_7O_6)$. Sa présence fut constatée dans une série de cas et en quantités importantes. Ce corps, actuellement inconnu, devrait posséder la structure de l'éther ascorbique:

$$O_5H_7C_6 — O — O — C_6H_7O_5$$

Ainsi le système complexe, formé par la vitamine, devrait être figuré comme suit:

$$\underset{\text{vitamine C}}{C_6H_8O_6} \rightleftarrows \underset{\text{éther ascorbique}}{[C_6H_7O_6]_2} \rightleftarrows \underset{\text{acide deshydroascorbique}}{C_6H_6O_6}$$

En se décomposant l'éther peut simultanément produire la vitamine et l'acide deshydroascorbique. Le système précité comprend une seule forme dont l'ionisation est importante, représentée par la vitamine elle-même. L'influence de la dilution sur le potentiel oxydo-réducteur du système serait donc uniquement due à l'activité de cette forme.

Traitant au dichlorphénol-indophénol la vitamine présente dans le milieu biologique (jus de citron) ou en solution pure nous avons constaté les faits suivants:

1. Le pouvoir décolorant de la vitamine vis-à-vis du dichlorphénol-indophénol varie en fonction de la concentration dans le premier cas, étant stable et toujours plus importants quand la solution est pure.
2. La modification du pH ne produisant aucun effet sur le pouvoir décolorant du milieu biologique fait varier celui des solutions pures.

La 1-ère donnée indique que le système formé par la vitamine dans le milieu biologique, la conserve sous sa forme intacte même en présence du dichlorphénol-indophénol. Par contre, cette forme se trouve éliminée quand on introduit le colorant dans une solution pure. D'autre part, les observations qui se relatent à l'influence du pH attestent que le système formé dans le premier cas est plus stable et proche de l'équilibre thermodynamique que dans le deuxième cas.

Traitant la vitamine synthétique par le dichlorphénol-indophénol et ensuite au réactif Bezssonoff, nous nous sommes convaincus de l'absence d'une réaction violette (diénolique) attribuable à la vitamine intacte. La disparition du groupement diénolique de la vitamine oxydée par c colorant, en solution pure, fut aussi démontrée par Wurmser et Mm

Mayer (1936) à l'aide de mesures spectrophotométriqnes. Cependant, quand on remplace la solution pure par le milieu biologique, on constate, utilisant le réactif Bezssonoff, que la vitamine en grande partie, 40 p. cent environ, se conserve en présence du dichlorphénol-indophénol.

La différence entre l'état de la vitamine oxydée réversiblement par ce colorant dans un milieu biologique ou dans une solution pure se laisse également démontrer par l'épreuve sur le Cobaye.

Ces données, dans leur ensemble, indiquent qu'en présence du dichlorophénol-indophénol les systèmes formés par la vitamine dans le milieu biologique et en solution pure prennent respectivement l'aspect suivant:

I. $C_6H_8O_6 \rightleftarrows (C_6H_7O_6)_2 \leftrightarrows C_6H_6O_6$ et

II. $(C_6H_7O_6)_2 \leftrightarrows C_6H_6O_6$

Ainsi la stabilité de la vitamine se trouve singuliérement renforcée dans le milieu biologique, effet attribuable à la présence d'autres réducteurs propres à ce milieu. Il est évident que le système II, constitué par les formes de la vitamine oxydée réversiblement, doit pouvoir subsister dans un milieu biologique dont le potentiel oxydo-réducteur serait encore plus élevé que celui du dichlorphénol-indophénol (r[H_2] 21,3). D'après celà la vitamine serait apte à prendre part aux oxydations-réductions s'effectuant à la surface de contact du tissu vivant et de l'oxygène libre. Une telle conception s'accorde avec les données expérimentales de Quastel (1934) et avec l'influence bien connue exercée par la vitamine sur l'état de l'endothélium des capillaires et les propriétés du sang.

RECHERCHES SUR LA TENEUR DES CAPSULES SURRÉNALES EN ADRÉNALINE CHEZ LE CHIEN PLACÉ DANS DIVERSES CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

Léon Binet
Chaire de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris

Les recherches poursuivies dans notre laboratoire par Georges Weller ont abouti à la mise au point d'une nouvelle technique de dosage de l'adrénaline, consistant en extraction répétées par l'acide trichloracétique à 10 p. 100, suivies d'un dosage colorimétrique par l'iode en présence d'acétate de potassium (1). C'est cette technique que nous avons appliquée, avec la précieuse collaboration de Mlle Jeanne Lanxade pour les dosages qui sont à la base de ce travail.

Nous avons examiné: 1°) des chiens normaux; 2°) des chiens placés dans conditions expérimentales variées.

I°. Chien normal

Sur une première série comprenant 16 animaux, nous avions trouvé, avec Georges Weller, une moyenne de 1,359 mgr. d'adrénaline pour 1 gr. de tissu surrénal frais (2).

Dans un nouveau groupe d'animaux réunissant 12 chiens adultes, chloralosés depuis plus de 30 min. et sacrifiés par saignée à blanc, nous avons trouvé un taux moyen de 1,441 mgr. par gr. de tissu surrénal frais, avec des limites de variation de 1,161 et 1,739.

Il nous a semblé intéressant de rechercher, en apliquant la même technique, les variations du taux de l'adrénaline chez des chiens présentant des syndromes endocriniens tels que ceux qui résultent de la parathyroïdectomie, la thyroïdectomie ou la pancréatectomie; ou bien chez des chiens soumis à l'hyperthermie ou à l'anoxémie.

2°. Chien parathyroprivé

Nous avons eu l'occasion de signaler antérieurement, avec Georges Weller, l'existence, chez les animaux parathyroprivés, d'une diminution de la teneur en adrénaline des glandes surrénales, diminution qui peut être considérable (3). Z. M. Bacq et F. Mathieu (4) ont montré que la teneur en adrénaline était normale dans la glande surrénale des chiens en état de tétanie latente. Nous avons repris cette étude chez 11 chiens parathyroïdectomisés, et c'est seulement chez les animaux ayant eu des crises convulsives le jour de la mort, que nous avons noté une diminution de l'adrénaline (0,344—0,617—0,896). Toutes ces expériences semblent donc confirmer que la chute du taux de l'adrénaline, chez le chien parathyroprivé, est en relation avec les crises convulsives survenant chez l'animal.

3°. Chien thyroïdectomisé

Sur les quatre animaux privés de thyroïde, qui ont fait d'autre part l'objet de diverses recherches d'ordre biochimique et d'ordre biologique (5)—animaux sacrifiés, 4 mois $^1/_2$ après la thyroïdectomie, nous avons relevé, au moment de la mort, un taux moyen d'adrénaline de 2,12 mgr. par gr. de surrénale.

4°. Chien dépancréaté

9 chiens dépancréatés sacrifiés entre le 1er et le 6 ème jour, tous en état d'hyperglycémie, ont donné un taux moyen d'adrénaline de 2,09 mgr., le chiffre maximum ayant été, dans un cas, de 3,196 mgr. (p. gr. de tissu surrénal).

5°. Chien soumis à l'hyperthermie

Il nous a semblé intéressant de reprendre le problème de l'action de l'hyperthermie, provoquée sur l'adrénalinosécrétion. Déjà en collaboration avec Jean Verne (6) nous avions souligné l'existence d'un hyperfonctionnement de la surrénale chez le chien soumis à l'action du dinitrophénol 1.2.4, ou thermol, les méthodes histochimiques permettant de déceler dans cette glande une exagération de la réaction chromaffine.

Les dosages que nous venons d'effectuer sur 8 chiens traités de même par le thermol, ne nous ont montré une élévation du taux de l'adrénaline que dans les très fortes hyperthermies. Deux chiens ayant atteint une température l'un de 44°7, l'autre de 44° 9, ont respectivement donné 1,196 mgr. et 3,636 mgr. d'adrénaline par gr. de tissu surrénal.

A ces expériences, on peut objecter qu'il s'agit d'une fièvre résultant de l'introduction dans l'organisme d'une substance hétérogène. Il nous a semblé intéressant de refaire cette étude dans le cas de l'hyperthermie déterminée par les ondes courtes, 3 chiens sur 5 ont fourni des chiffres supérieurs à la normale, comme le montre le tableau ci-dessous:

N° des chiens	Température finale (°C)	Durée de l'application des ondes courtes	Taux d'adrénaline en mgr. par gr. de tissu surrénal frais
1	42	105	1,870
2	42,9	120	2,323
3	41,3	210	2,280

6°. Chiens soumis à l'anoxémie aiguë

Nous avons soumis des chiens anesthésiés à la dépression barométrique, dans un caisson pneumatique. Le chien était progressivement amené à une pression correspondant à une altitude de 10.000 à 11.000 mètres (une fois même, de 12.500 mètres); une vingtaine de minutes était nécessaire pour atteindre l'altitude de 10.000 mètres. Les

animaux étaient ensuite maintenus en palier à la pression atteinte pendant un temps qui a varié de 5 à 37 minutes, et le retour à la pression atmosphérique était réalisé en $1^1/_2$ à 8 minutes.

Nous donnons dans le tableau ci-joint les résultats de quelques dosages d'adrénaline faits sur les capsules surrénales de chiens ainsi traités.

On voit que la dépression barométrique suffisamment poussée et suffisamment prolongée est capable de déterminer, dans les capsules surrénales une augmentation du taux de l'adrénaline pouvant atteindre plus du double de la valeur moyenne normale.

No. des chiens	Poids des chiens (Kgr.)	Durée de l'expérience (minutes)	Temps passé à 8.000 m. et au-dessus (minutes)	Altitude maxima (mètres)	Adrénaline des surrénales (mgr. par. gr.)
5	17,0	59	42	10 000	2,008
6	21,9	36	20	11 000	2,055
7	11,9	60	41 $^1/_2$	12 500	2,575
8	14	27	16 $^1/_2$	10 000	2,691
9	13	64	43 $^1/_2$	11 000	3,446

Conclusions

Le dosage de l'adrénaline dans les capsules surrénales des chiens normaux nous a donné une moyenne de 1,441 mgr. par gr. de tissu surrénal frais.

La thyroïdectomie ou la pancréatectomie peuvent déterminer une élévation de ce taux.

La parathyroïdectomie l'abaisse, mais seulement, semble-t-il, du fait des réactions motrices convulsives qu'elle engendre.

Une hyperthermie ou une anoxémie accentuées et prolongées sont capables d'élever considérablement le taux de l'adrénaline dans les capsules surrénales.

LITTÉRATURE

1. G. Weller, Bulletin Soc. chim. biol., *XV*, 1308, 1933.—2. Léon Binet et Georges Weller, C. R. de la Soc. de biol., *CXIV*, 985, 1933; Ibid., *XCV*, p. 598.—3. Léon Binet et Georges Weller, C. R. de la Soc. de Biol., *CXIV*, 985, 1933.—4. Z. M. Bacq et F. Mathieu, Arch. intern. de physiol., *XLII*, 279, 1935.—5. Louis Barraya, La thyroïdectomie totale. Thèse de médecine, Paris, 1936.—6. L. Binet et J. Verne, 1-er Congrès français de thérapeutique, Paris, 23—25 octobre 1933; p. 461—473.

СОДЕРЖАНИЕ АДРЕНАЛИНА В НАДПОЧЕЧНИКАХ СОБАК РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ ОПЫТА

L. Binet

Chaire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Paris, France

В результате исследований, проведенных Georges Weller в нашей лаборатории, была выработана новая методика определения адреналина; она заключается в повторных извлечениях 10% трихлоруксусной кислотой с последующим колориметрическим определением при помощи иода в присутствии уксуснокислого калия (1). Эта методика была применена нами в сотрудничестве с Jeanne Lanxade при определении количества адреналина в надпочечниках, о чем и идет речь в настоящем сообщении. Содержание адреналина в надпочечниках нами было подвергнуто исследованию, во-первых, у нормальных собак и, во-вторых, у собак, которые были подвергнуты различным экспериментальным воздействиям.

1. Нормальные собаки

В первой серии опытов, произведенной совместно с Weller (2), мы на материале в 16 собак нашли, что в 1 г свежей ткани надпочечников содержится в среднем 1,359 мг адреналина. В другой серии опытов, произведенной на 12 взрослых собаках, которые усыплялись при помощи хлоралозы (продолжительность наркоза более получаса) и умерщвлялись путем кровопускания, содержание адреналина в 1 г надпочечников равнялось в среднем 1,441 мг при колебаниях в пределах 1,161—1,739 мг. Далее, нам представилось не лишенным интереса проследить при помощи этой же методики колебания в содержании адреналина в надпочечниках собак с различными эндокринными нарушениями, как-то: после удаления околощитовидных, щитовидных или поджелудочной желез, а также у животных, подвергнутых воздействию перегревания или понижения барометрического давления.

2. Паратиреоидэктомированные собаки

Мы уже имели ранее случай указать в совместной с Weller работе, что у собак, лишенных околощитовидных желез, наблюдается уменьшение содержания адреналина в надпочечниках, которое может достигать значительных пределов (2). Z. M. Bacq и F. Mathieu (3) показали, что у собак, находящихся в состоянии латентной тетании, содержание адреналина в надпочечниках является нормальным. Мы вновь повторили эти исследования на 11 паратиреоидэктомированных собаках и смогли обнаружить уменьшение содержания адреналина (до 0,344—0,617—0,896 мг в 1,0 ткани надпочечников) только у тех животных, у которых в день смерти были судорожные приступы. Все эти исследования указывают, повидимому, на то, что крутое падение содержания адреналина у оперированных собак стоит в известной связи с судорожными припадками, развивающимися у этих животных.

3. Тиреоидэктомированные собаки

У 4 собак с удаленными щитовидными железами, которые до этого служили нам объектами различных биохимических и биологических исследований (4) и были умерщвлены через 4,5 месяца после операции, содержание адреналина в 1,0 надпочечников равнялось 2,12 мг.

4. Собаки с удаленной поджелудочной железой

У 9 оперированных собак, убитых между 1-м и 6-м днем после операции и находившихся в состоянии гипергликемии, содержание адреналина в 1 г надпочечников равнялось в среднем 2,09 мг; максимальная цифра, наблюдавшаяся в одном случае, равнялась 3,096 мг.

5. Собаки, подвергнутые перегреванию

Далее, нами был подвергнут дополнительной разработке вопрос о действии искусственно вызванной гипертермии на секреторную деятельность надпочечников. Уже ранее в сотрудничестве с Jean Verne (5) нами было указано на существование повышения деятельности надпочечников у собак, подвергнутых воздействию динитрофенола и термоля, у которых при помощи чисто химических методов удалось выявить усиление хромафиновой реакции надпочечников. При тех дозах термоля, которые мы применили у 8 собак, мы смогли обнаружить повышение содержания адреналина в надпочечниках только в случае очень значительного повышения температуры тела: у 2 собак, температура тела которых достигла в одном случае 44,7°, а в другом 44,9°, содержание адреналина в 1 г надпочечников соответственно равнялось 1,196 и 3,636 мг.

Так как против этих опытов возможно возражение в том отношении, что повышение температуры вызывалось введением в организм чужеродных веществ, мы повторили опыты с перегреванием, применив вызывание гипертермии при помощи коротких волн (диатермии); у 3 из 5 исследованных собак мы обнаружили при этом более высокое содержание адреналина в надпочечниках, чем в норме; это видно из нижеследующей таблицы:

№ собаки	Окончательная температура тела	Продолжительность применения коротких волн в минутах	Содержание адреналина в 1 г свежей ткани надпочечников в мг
1	42°	105	1,870
2	42,9°	120	2,323
3	41,3°	210	2,280

6. Собаки в состоянии острой аноксемии

Анестезированные собаки подвергались воздействию пониженного барометрического давления в специальных камерах; понижение дав-

ления производилось постепенно и достигало цифр, соответствующих 10 000—11 000 м (в одном случае даже 12 500 м); потребное для этого время равнялось 20 минутам; после достижения указанного разрежения воздуха животные выдерживались в этой атмосфере от 5 до 37 минут; последующий переход к нормальному атмосферному давлению происходил в течение 1,5—8 минут. На нижеприлагаемой таблице приведены цифры содержания адреналина в надпочечниках этих животных. Из этой таблицы видно, что в результате достаточно быстро наступающего и длительно действующего понижения атмосферного давления наступает значительное увеличение содержания адреналина в надпочечниках, которое в некоторых случаях в 2 раза превышает средние нормальные величины.

№ собаки	Вес тела в кг	Продолжительность опыта в минутах	Время, проведенное при давлении, равном 8 000 м и больше	Предельная высота	Содержание адреналина на 1 г надпочечников в мг
5	17,0	59	42	10 000	2,0 8
6	21,9	36	20	11 000	2,055
7	11,9	60	41 1/2	12 500	2,575
8	14,0	27	16/1/2	10 000	2,691
9	13,0	64	43 1/2	11 000	3,446

Выводы

1. Количество адреналина в 1 г свежей ткани надпочечников равно в среднем 1,441 мг.

2. В результате тиреоидэктомии, а равным образом удаления поджелудочной железы может наступить повышение содержания адреналина в надпочечниках.

3. Удаление околощитовидных желез влечет за собой падение этой величины, происходящее, повидимому, лишь в результате судорожных приступов.

4. Гипертермия, а также значительная и продолжительная аноксемия влекут за собой значительное повышение содержания адреналина в надпочечниках.

ОБРАЗОВАНИЕ ГЕКСОЗОФОСФАТА В РАБОТАЮЩЕЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МЫШЦЕ, ОТРАВЛЕННОЙ МОНОИОДАЦЕТАТОМ

Н. В. Веселкин и *В. М. Веселкина*

Из лаборатории физиологической химии (зав. — проф. Н. В. Веселкин) Государственного научного института им. П. Ф. Лесгафта

Поступила 3.VII.1936

По вопросу о потреблении углеводов в мышцах при панкреатическом диабете в литературе нет до сих пор согласных данных.

По господствующему воззрению, при диабете утилизация углеводов во всем организме и в мышцах в частности, понижена; по мнению других авторов, при этом нарушено потребление только извне доставляемых организму углеводов, тогда как собственные запасы их (гликоген) расходуются нормально, и, наконец, некоторые вообще склонны отрицать нарушение потребления углеводов при сахарном диабете. Не останавливаясь подробно на этом вопросе, отметим только, что если мы имеем факты, свидетельствующие о необходимости гормона поджелудочной железы для «захвата» сахара мышцами (см., например, Cori; Cori, Cori и Goltz), для синтеза гликогена в мышцах (например, данные Brugsch, Hersters и Katz, Banting, Best, Collip, McLeod и Nolle, В. М. Веселкина) и для образования в них гексозофосфата (Lange, В. М. Веселкина), то, с другой стороны, Lesser представил экспериментальные данные, указывающие на нормальное потребление собственных запасов углеводов в мышцах при диабете, а Burn и Dale нашли, что диабетические мышцы нормально потребляют и сахар, доставляемый им извне.

Как те, так и другие данные представляются достаточно убедительными, и в то же время они оказываются вкорне противоречащими друг другу. Нам кажется, что излагаемое ниже исследование может внести некоторую ясность в рассматриваемый вопрос.

Непосредственной задачей нашего исследования было количественное определение гексозофосфата в мышцах при работе у диабетических животных. Если работа диабетической мышцы сопровождается, как и при норме, усиленным расходованием углеводов, то должен быть увеличен в ней и процесс образования гексозофосфата как промежуточного продукта распада углеводов. Однако в данном случае для получения наиболее надежного ответа на поставленный вопрос необходимо учитывать синтез гексозофосфата во всем его объеме и не довольствоваться обычным определением лишь стабильной формы его. Поэтому при своем исследовании мы использовали отравление мышц моноиодацетатом, который, как известно, останавливает аноксиобиотический распад углеводов на стадии гексозофосфата и не позволяет ускользать той лабильной части гексозофосфата, которая собственно и является, по Meyerhof, истинным интермедиарным продуктом при распаде углеводов.

Опыты производились на кошках на 4—5-й день после полного удаления у них поджелудочной железы. Для сравнения было сделано несколько опытов и над нормальными кошками. Постановка опытов была следующая. Кошка ане-

стезировалась амиталом, оба nn. ischiadici перерезались и брались на лигатуру. По истечении следующих 1—3 часов покойного сна вводился в v. jugularis медленной струей (1 см³ в минуту) нейтральный раствор моноиодацетата натрия, исходя из расчета 30—40 мг моноиодуксусной кислоты на 1 кг веса животного. После того как дыхание останавливалось, что служило указанием на развившееся действие яда, переходили на искусственное дыхание и одновременно с этим с помощью включенного метронома начинали подвергать мышцы одной конечности ритмическому раздражению прерывистым индукционным током. Путем такого раздражения стремились довести мышцу (m. gastrocnemius) до состояния контрактуры. В одних случаях это удавалось уже через 1,5 минуты, в других — только через 4—6 минут, а в немногих случаях ясной контрактуры не получалось даже по истечении 7-минутного раздражения. По окончании раздражения mm. gastrocnemii обеих конечностей вырезались, бросались в жидкий воздух, после чего в тех и других производилось определение гексозофосфата по методу Emden-Jost. В немногих опытах, кроме того, в мышцах определялись фосфаген и неорганический фосфор (преформированные фосфаты) по методу Fiske и Subbarow. Полученные результаты сведены в табл. 1 (нормальные животные) и в табл. 2 (диабетические животные).

Таблица 1

Нормальные животные

№ опыта	Моноиодацетат в мг/кг	Гексозофосфат в мг% P		Разница в %	Фосфаген в мг% P		Преформированный фосфор в мг% P		Примечания
		покоящаяся мышца	раздраженная мышца		покоящаяся мышца	раздраженная мышца	покоящаяся мышца	раздраженная мышца	
1	30	17	49	+188	53	29	43	23	Ясная контрактура
2	30	36	47	+30	—	—	—	—	Раздражение 1,5 минуты, ясная контрактура
3	30	48	68	+41	27	24	43	45	Раздражение 7,5 минуты, еле заметная контрактура

При рассмотрении цифр гексозофосфата в покоящихся мышцах обращает на себя внимание высокое содержание его как в большинстве опытов с нормальными мышцами, так и в опытах с диабетическими мышцами. Явление это становится понятным, если принять во внимание, что распад углеводов в мышцах всегда совершается и при покое их и что под влиянием моноиодацетата распад этот не идет далее образования гексозофосфата, который при этом становится как бы окончательным продуктом распада углеводов.

Далее, обращает на себя внимание то обстоятельство, что содержание гексозофосфата в покоящихся мышцах при диабете оказывается в общем не меньшим, а иногда и бо́льшим, чем в норме. На первый взгляд можно было бы отсюда заключить, что в диабетической мышце при покое распад углеводов протекает с нормальной интенсивностью, и это согласовалось бы с выводом Lesser и Burn и Dale. Однако сравнивать эти две группы наших данных — данные, относящиеся к нормальным, и данные, относящиеся к диабетическим мышцам, — и делать отсюда какие-либо выводы едва ли возможно. При наших опытах отравление мышц моноиодацетатом было, без сомнения, неполным, на что, между прочим, указывает сохранение в мышцах, даже при раздражении их, значительных коли-

Таблица 2

Диабетические животные

№ опыта	Моноиодацетат в мг/кг	Гексозофосфат в мг% Р		Разница в %	Фосфаген в мг% Р		Преформированный фосфор в мг% Р		Примечания
		покоящаяся мышца	раздраженная мышца		покоящаяся мышца	раздраженная мышца	покоящаяся мышца	раздраженная мышца	
1	30+30	15	52	+246	44	23	24	54	Первое введение моноиодацетата оказало лишь скоропроходящее действие; вторичное введение той же дозы через 22 минуты; раздражение 3 минуты; контрактуры не было
2	30	17	31	+82	54	27	66	70	Раздражение 6 минут; ясной контрактуры нет
3	30	21	60	+185	—	—	—	—	Раздражение 4 минуты; слабая контрактура
4	30	65	111	+70	—	—	—	—	Раздражение 7 минут; ясная контрактура
5	40	39	60	+54	—	—	—	—	Ясная контрактура
6	40	72	94	+30	—	—	—	—	Раздражение 5,5 минуты; контрактура

честв фосфагена, причем в различных опытах отравление было и неодинаково сильным. Так, уже отмечалось, что время от конца введения моноиодацетата до вырезания мышц сильно в опытах варьировало; далее, развитие контрактуры было не всегда ясно выраженным, а в одном опыте (№ 1 — диабет) контрактура не развилась вовсе. Наконец, в двух последних опытах с диабетом (№ 5 и 6) доза вводившегося иодацетата была больше, чем во всех опытах с нормальными животными. Все эти обстоятельства чрезвычайно затрудняют и даже делают невозможной сравнительную оценку результатов тех и других опытов, почему от какого-либо вывода относительно интенсивности обмена в диабетической мышце при покое на основании наших данных необходимо отказаться. Для этого потребовалась бы иная постановка опытов.

Что касается интенсивности распада углеводов в диабетической мышце при работе ее, то наши данные с определенностью показывают, что р а б о ч и й распад углеводов в ней совершается беспрепятственно: по сравнению с покоящейся мышцей на другой стороне того же животного содержание гексозофосфата в работающей диабетическом мышце возрастало на 30—246%. Накопление гексозофосфата под влиянием работы было здесь не меньшим, чем в опытах с нормальными животными.

О б с у ж д е н и е д а н н ы х

Наши данные, относящиеся к потреблению углеводов диабетической мышцей при работе ее, вполне согласуются с результатами тех опытов Lesser, при которых он, сравнивая содержание углеводов в диабетических лягушечьих мышцах после работы с содержанием их

в одноименных покоившихся мышцах, нашел, что под влиянием работы количество углеводов в диабетических мышцах заметно убывает. Наши данные согласуются также с данными опытов Burn и Dale над изолированным диабетическим сердцем кошки, которое поглощало сахар из питающей его жидкости в пределах нормального. Таким образом, нет оснований сомневаться в том, что во время работы расходование углеводов диабетическими мышцами совершается нормально.

Но как обстоит дело с обменом углеводов в диабетической мышце при покое ее? Хотя, как мы уже указывали, наши данные и не являются материалом, пригодным для выяснения этого вопроса, мы все же позволим себе высказать некоторые относящиеся сюда соображения, тем более что они имеют отношение и к вопросу об обмене углеводов при работе в нормальном организме.

Lesser в части своих опытов изучал расходование гликогена в нормальных и диабетических лягушечьих мышцах при покое в условиях переживания их в дестиллированной воде и получил одинаковый в процентном отношении распад гликогена как в тех, так и других мышцах. Отсюда он сделал вполне естественный вывод, что покоящиеся диабетические мышцы в отношении потребления углеводов ничем не отличаются от мышц нормальных. Однако некоторые данные нашей лаборатории заставляют нас усомниться в правильности такого вывода и сделать иную оценку результатов его опытов. По данным нашей лаборатории (см. статью Н. В. Веселкина в «Физиологическом журнале СССР», *XIX* № 1, 1935), ионы фосфорной кислоты являются как бы активаторами инсулина. Между тем при постановке опытов Lesser в мышцах, несомненно, происходил распад фосфагена с освобождением фосфатов, которые, активизируя остатки сохранившегося здесь инсулина, должны были тем самым сглаживать последствия недостатка его. Иными словами, в опытах Lesser над покоящимися, переживающими и «изменяющими свою структуру» мышцами должен был иметь место тот же существенно важный процесс образования ионов фосфорной кислоты, который происходит и при работе мышцы и который, по нашим данным, играет громадную роль в деле активирования углеводного распада. Как здесь, так и там создаются условия, благоприятные для действия остатков инсулина, причем значение пониженного содержания его или сглаживается, или становится вовсе незаметным. В том же можно видеть причину и аналогичных результатов опытов Burn и Dale над спинальными девисцерированными кошками с предварительно удаленной панкреатической железой. Авторы отмечают (стр. 181), что в их спинальных препаратах имели место «the tone and slight irregular activity shown by the muscles...», т. е. условия, вызывающие накопление в мышцах ионов фосфорной кислоты и активацию ими углеводного обмена. Основываясь на указанной роли и значении ионов фосфорной кислоты, необходимо для выяснения напряженности процесса распада углеводов в диабетической мышце создавать в эксперименте: 1) действительный покой мышц и 2) устранять все факторы, вызывающие увеличение содержания в них неорганического фосфора. К такой постановке опытов в значительной степени приближаются исследования Lange и В. М. Веселкиной, при которых было найдено сильное понижение содержания гликогена и гексозофосфата в диабетических мышцах по сравнению с нормальными. В пользу того, что инсулин необходим для нормального углеводного обмена в мыш-

цах и что недостаток его при диабете должен вызывать угнетение углеводного обмена в покоящихся мышцах, говорят также и опыты с инсулином Bule и Dale, Bissinger и Lesser, которые показали, что инсулин повышает накопление гликогена и окисление сахара.

Таким образом, в результате нашего исследования мы приходим к выводам что:

1. В отравленной моноиодацетатом диабетической мышце кошки под влиянием работы сильно повышается содержание гексозофосфата, что не отличает диабетическую мышцу в этом отношении от нормальной мышцы.

2. Это повышение гексозофосфата в работающей диабетической мышце должно быть поставлено в зависимость от освобождения при работе ее ионов фосфорной кислоты, которые активируют сохранившиеся остатки инсулина в диабетической мышце.

3. Анализ литературных данных показывает, что для признания нормальной напряженности обмена в диабетических мышцах при покое их нет серьезных оснований. Наоборот, больше оснований считать, что в состоянии покоя диабетических мышц расход углеводов в них по сравнению с нормой подавлен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Banting, Best, Collin, McLeod a. Nolle, цит. по Lusk: The elements of the science of nutrition, 1928.—2. Bissinger u. Lesser, Biochem. Zeitschr., *168* 1926.—3. Brugsch, Horsters u. Katz, Biochem. Zeitschr., *149*, 1924.—4. Burn, a. Dale, Journ. of physiol., *59*, 1924—1925.—5. Cori, The infl. of insulin and epinephrine on the fate of sugar in the animal body, Harvey Lectures, 1927—1928.—6. Cori, Cori a. Goltz, Journ. of pharmacol., *22*, 1923.—7. Lange, Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol., *118*, 926.—8. Lesser, Biochem. Zeitschr., *103*, 1920.—9. Meyerhof, Die chemischen Vorgänge im Muskel, Berlin, 1930.—10. Wesselkina, W. M. Zeitschr. f. die ges. exp. Med., *85*, 1932.

DIE BILDUNG VON HEXOSEPHOSPHAT IM DIABETISCHEN, MIT MONOJODESSIGSÄURE VERGIFTETEN MUSKEL

N. W. Wesselkin und *W. M. Wesselkina*

(Aus dem Laboratorium für physiologische Chemie des Staatlichen Lesshaft-Institutes)

Die Aufgabe der Untersuchung bestand darin aufzuklaren, wie stark der Verbrauch an Kohlehydraten im Skelettmuskel bei Arbeit nach vollständiger Entfernung des Pankreas ist. Auf die Intensität des Verbrauches wurde an Hand des Gehalts von Hexosephosphat im Muskel geschlossen, dessen Abbau durch vorhergehende Vergiftung des Tieres mit monojodessigsauren Natrium aufgehalten wurde.

Eine Analyse der durch die Nerven erregten Muskeln zeigte, dass bei Arbeit der Gehalt an Hexosephosphat in dem diabetischen, mit Monojodacetat vergifteten Katzenmuskel in nicht geringerem Masse anwächst als in einem nicht diabetischen Muskel. Hieraus folgt, dass bei Arbeit der Zerfall der Kohlehydrate im diabetischen Muskel, zum mindesten der Abbau des Glykogens und die Bildung von Hexosephosphat normal verläuft. Diese Erscheinung erklären die Verfasser durch die aktivierende Wirkung der bei der Arbeit in Freiheit gesetzten Phosphate auf die Reste ven Insulin, welche in den Geweben in den ersten Tagen nach Entfernung des Pankreas noch übrig bleiben.

ВЛИЯНИЕ ПОВТОРНОЙ МЫШЕЧНОЙ РАБОТЫ НА ГАЗООБМЕН И НА СДВИГИ УРОВНЯ МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ КРОВИ У ЛЮДЕЙ [1]

Г. Е. Владимиров, Н. С. Савченко и *А. П. Уринсон*

Из биохимической и газообменной лабораторий отдела общей физиологии (зав. отделом — проф. К. М. Быков) Ленинградского филиала ВИЭМ

Поступила 13.VII.1936

В предыдущем сообщении [Владимиров, Дмитриев, Некрасов, Савченко и Уринсон (1934 г.)] было указано, что влияние фактора повторности мышечной работы на сдвиги молочной кислоты крови у людей выражено слабо, но зато постоянно выражено понижение дыхательного коэфициента. Поведение молочной кислоты крови у людей оказалось, таким образом, отличающимся от того, которое наблюдалось Владимировым, Дмитриевым и Уринсон (1933) у собак. Это поставило перед нами вопрос, чем же обусловлена эта разница, видовыми ли особенностями обмена веществ или тем, что в наших опытах с людьми недостаточно удачно были подобраны условия опытов. В частности, мышечная нагрузка в опытах с людьми, заключавшаяся в поднимании и опускании штанги, являлась очень искусственной и вовлекавшей в напряженную деятельность не очень большую массу мышц. Кроме того, анализ материала наших предыдущих опытов затруднялся и тем, что опыты были начаты на недостаточно упитанных людях. Особенности обмена у людей с неуклонным возрастанием веса тела, т. е. в условиях постоянной переработки углеводов в жиры, осложняли картину влияния фактора повторности мышечной работы. Это побудило нас поставить новую серию опытов по выяснению влияния повторности работы на газообмен и на молочную кислоту крови на тех же подопытных людях, но в условиях постоянства их веса, с применением более интенсивной нагрузки и в возможно наиболее чистых условиях эксперимента. В частности, строго сохранялась стандартной диэта подопытных, причем большинство опытов было проведено при соблюдении двух видов диэты: 1) диэты обычной, смешанной и 2) диэты, богатой жирами.

Постановка опытов и методика

Подопытными субъектами служили двое здоровых молодых мужчин в возрасте 21 и 26 лет. Для соблюдения постоянного режима жизни и питания они были помещены в клинику ВИЭМ. В течение первого месяца пребывания в клинике вес их тела увеличивался. С начала поступления в клинику была начата и систематическая тренировка их к работе, причем величина нагрузки в течение 2 месяцев постепенно возрастала. В продолжение всего опытного периода, регулируя питание, мы добивались постоянства веса подопытных (максимальные отклонения от среднего веса не превышали 1,5 кг) и сохраняли одну и ту же величину мышечной работы.

[1] Доложено на XV Международном физиологическом конгрессе 9.VIII.1935 г.

Опыты ставились натощак с 9 часов утра до 1 часа дня, после чего подопытные получали обед. Последний прием пищи производился в 8 часов вечера. Дни с мышечной работой чередовались с изучением обмена покоя. Прибором для дачи мышечных нагрузок служил эрговелосипед конструкции Савченко (1936) с механическим торможением по принципу Prony. К началу опытного периода подопытные были натренированы настолько, что могли выполнять за 5 минут работу в 6 000 кг/м. В качестве стандартной работы для опытов была взята 4-минутная работа в 4 092 кг/м. Такая работа в течение опытного дня повторялась пятикратно с промежутками отдыха в полчаса. Изучалось влияние первой, третьей и пятой работы. Во время опытов в одни дни изучался газообмен, в другие — молочная кислота крови. При определении обмена покоя, как и обмена восстановительного периода, подопытные сидели в удобном положении в кресле. Изучение газообмена в дни с работой проводились как и в предыдущей работе, при помощи методики Douglas-Haldane причем определялся газообмен как в течение работы, так и на протяжении восстановительного периода продолжительностью 29 минут.

Опыты с определением молочной кислоты крови проводились раз в шестидневку. Взятие крови производилось до работы, затем после первой, третьей и пятой работы. Кровь бралась из вен предплечья. По окончании работы взятие крови производилось часто двукратно, причем время, протекшее от окончания работы до взятия крови, отмечалось точно по секундомеру. Такое повторное взятие крови проводилось в связи с рядом указаний на то, что содержание молочной кислоты по окончании работы может значительно изменяться, нарастая в первые минуты до некоторого максимума, после которого вновь наступает снижение. Определение молочной кислоты проводилось по Friedemann, Cotonio и Schaffer в той форме, как и в предыдущих наших работах.

За опытный период с 8.IV по 15.VI.1934 г. было проведено 85 опытов, из них 66 с определением газообмена и 19 с определением молочной кислоты. Распределяются они следующим образом:

Таблица 1

Распределение опытов по группам

Подопытные	Дни без работы		Дни с работой		Опыты с определением молочной кислоты
	общая диэта	диэта жировая	общая диэта	диэта жировая	
Шатило	7	11	7	9	10
Трофимов	6	10	6	10	9
Всего	13	21	13	19	19

Результаты опытов

Продолжительная и тщательная тренировка подопытных и строгий режим жизни и питания их позволили получить почти совпадающие цифры для ряда одинаково поставленных опытов, поэтому приводимые ниже средние цифры и кривые представляют их точное отображение.

Обмен покоя, как показывает табл. 2, несколько выше того, какой должно ожидать для полного покоя. У Шатило он такой же, какой в среднем мы наблюдали в опытах первого нашего сообщения; обмен покоя Трофимова значительно ниже. Дыхательный коэфициент, близкий к единице в опытах первого сообщения, теперь колеблется в пределах 0,83—0,87 при смешанной диэте и строго держится на 0,79 при жировой. Как при смешанной, так и при жировой диэте на протяжении опытного дня наблюдается некоторое (на 2—10%) снижение обмена покоя. Дыхательный коэфициент при этом

остается постоянным, что говорит за то, что соотношение подвергающихся окислению веществ остается неизмененным.

Таблица 2

Легочная вентиляция, выделение углекислоты, поглощение кислорода и дыхательный коэфициент в дни покоя (пробы первая, третья и пятая взяты в различные часы одного и того же дня)

№ пробы	Шатило					Трофимов				
	Вентиляция	CO_2 см³	O_2 см³	Дыхательный коэфициент	Примечания	Вентиляция	CO_2 см³	O_2 см³	Дыхательный коэфициент	Примечания
1	8,5	242	279	0,87	Общая диэта. Среднее из 7 опытов	8,2	223	267	0,83	Общая диэта. Среднее из 6 опытов
3	8,2	232	269	0,86		7,9	214	256	0,83	
5	7,8	220	251	0,89		7,9	216	260	0,83	
1	7,6	206	259	0,79	Жировая диэта. Средн. из 10 опытов	8,3	224	284	0,79	Жировая диэта. Средн. из 11 опытов
3	7,5	200	252	0,79		8,1	219	276	0,79	
5	7,5	198	251	0,79		8,1	212	268	0,79	

Изменения величины газообмена при повторной 4-минутной мышечной работе имеют совершенно одинаковый характер. Примером могут служить табл. 3, рис. 1 и 2, показывающие, что изменения в легочной вентиляции и в поглощении кислорода одинаковы по величине и одинаково протекают во времени при всех трех исследованных повторных работах. Если произвести подсчет валового потребления кислорода за время работы и за время восстановительного периода в 29 минут, то окажется, что изменения в потреблении кислорода очень незначительны. У Шатило при смешанной диэте и у Трофимова при жировой оно совершенно не изменяется. При жировой диэте у Шатило после пятой работы поглощение кислорода выше на 4%, а у Трофимова те же отношения (3%) при смешанной диэте.

Таблица 3

Валовое потребление кислорода ед. измер. во время работы и в период восстановления (29 минут) при повторной 4-минутной работе

№ работы	Шатило				Трофимов			
	Работа	Восстановление	Сумма	Примечания	Работа	Восстановление	Сумма	Примечания
1	8 604	10 881	19 485	Общая диэта. Среднее из 5 опытов	8 788	10 659	19 447	Общая диэта. Среднее из 7 опытов
3	8 736	10 449	19 185		9 162	10 478	19 640	
5	8 636	10 707	19 343		9 463	10 592	20 056	
1	9 012	10 967	19 979	Жировая диэта. Среднее из 9 опытов	9 112	10 532	19 644	Жировая диэта. Среднее для первой и пятой работы из 10 опытов. Для третьей работы из 11 опытов
3	9 543	11 120	20 663		9 316	10 419	19 735	
5	9 368	11 439	20 807		9 368	10 325	19 693	

Работа на эрговелосипеде давала возможность точно учитывать величину совершаемой работы. Отклонения от этой величины в отдельных опытах не выходили за пределы +1%. В табл. 4 даем средние цифры для каждой совершаемой работы.

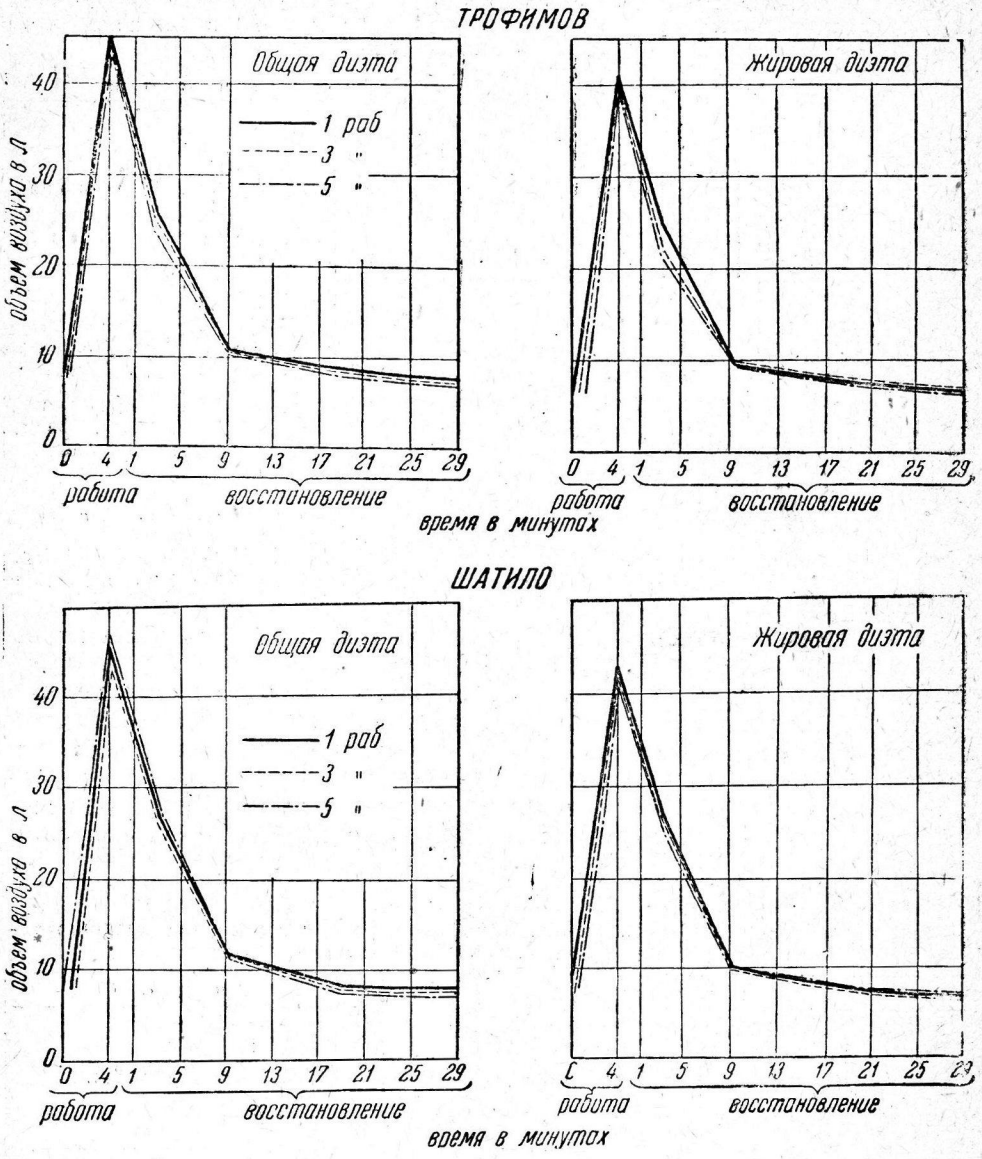


Рис. 1. Легочная вентиляция при повторной мышечной работе

Таблица 4

Величина совершаемой за 4 минуты работы в кг/м

	Работа первая	Работа вторая	Работа третья	Работа четвертая	Работа пятая
Шатило	4 089	4 098	4 095	4 095	4 098
Трофимов	4 092	4 092	4 089	4 095	4 089

Вследствие долгой тренировки стиль выполнения работы у наших подопытных был хорошо выработан, и мы имеем все основания считать, что при равенстве работы, учитываемой эргометром, была одинаковой и физиологическая работа мышц подопытных.

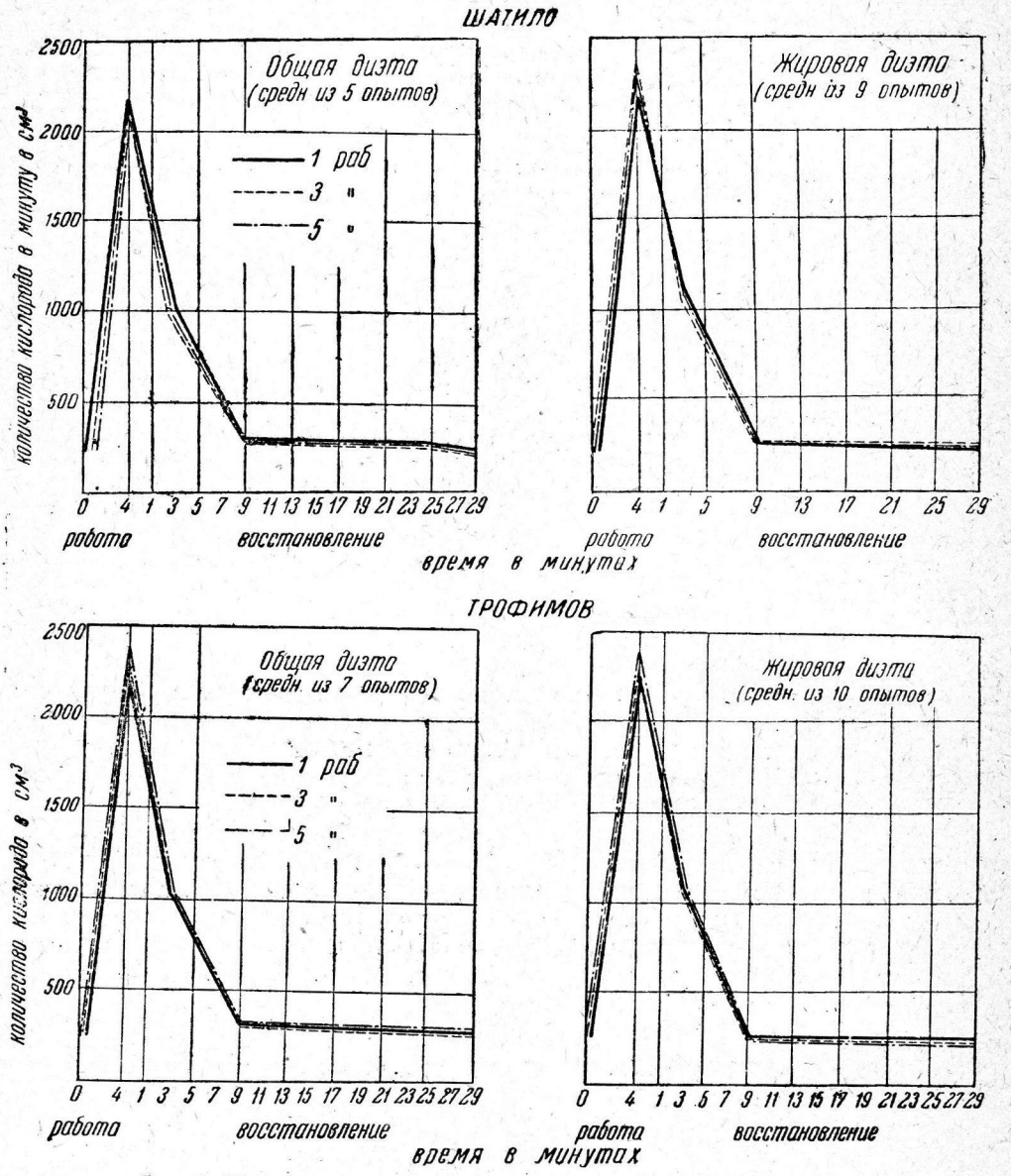


Рис. 2. Поглощение кислорода при повторной мышечной работе

Таким образом, при повторении одной и той же мышечной работы у тренированных людей во время работы и во время восстановительного периода не изменяются ни общая затрата энергии, ни ход поглощения кислорода. Последнее обстоятельство свидетельствует о том, что при повторных работах говорить об ускорении процессов ресинтеза нельзя. При сравнении опытов, проведенных на смешанной

диэте, с опытами при диэте, богатой жирами, также нельзя отметить существенной разницы. Общее потребление кислорода у Шатило при жировой диэте в среднем больше на 2,5—7%, но у Трофимова общее поглощение кислорода при обеих диэтах одинаково. Распределение поглощаемого кислорода между периодом работы и восстановительным периодом остается одинаковым при обеих диэтах.

При вычислении избыточного потребления кислорода при работе и в восстановительный период отчетливо видно, что потребление кислорода при жировой диэте больше, чем при смешанной (табл. 5).

Таблица 5

Избыточное потребление кислорода во время работы и в период восстановления (29 минут) при повторной 4-минутной работе

№ работы	Шатило				Трофимов			
	Работа	Восстановление	Сумма	Примечания	Работа	Восстановление	Сумма	Примечания
1	7 476	2 703	10 179	Общая диэта	7 744	3 090	10 834	Общая диэта
3	7 608	2 271	9 879	Среднее из 5	8 118	2 909	11 027	Среднее из 7
5	7 508	2 529	10 037	опытов	8 420	3 019	11 439	опытов
1	7 924	3 079	11 003	Жировая диэта	8 092	3 137	11 229	Жировая диэта
3	8 456	3 231	11 687	Среднее из 9	8 296	3 024	11 320	Среднее из 10
5	8 280	3 551	11 831	опытов	8 348	2 930	11 278	опытов для первой и пятой работы, из 11 опытов для третьей работы

Если, однако, принять во внимание, что калорический эквивалент кислорода при понижении дыхательного коэфициента несколько снижается, то у наших подопытных затрата энергии при смешанной и жировой диэте в среднем окажется без изменения, так как при жировой диэте дыхательный коэфициент был ниже.

Величина дыхательного коэфициента у Шатило в течение всего опыта приведена на рис. 3. Из этого рисунка видно, что при повторении мышечной работы величина дыхательного коэфициента снижается как в период работы, так и в течение всего восстановительного периода. Средний дыхательный коэфициент у обоих подопытных, естественно, тоже ниже при третьей и в особенности при пятой работе, чем при первой (табл. 6).

Таблица 6

Средний дыхательный коэфициент при повторной мышечной работе

№ работы	Шатило		Трофимов	
	смешанная диэта	жировая диэта	смешанная диэта	жировая диэта
1	1,138	1,014	1,005	0,985
3	1,082	0,960	0,988	0,938
5	1,093	0,940	0,969	0,929

Любопытно то обстоятельство, что у Шатило при смешанной диэте средний дыхательный коэфициент был всегда выше единицы. Объяснять этот избыток за счет обеднения организма угольной кислотой трудно, так как восстановительный период в 29 минут достаточно продолжителен для того, чтобы содержание углекислоты в крови и тканях вернулось к норме.

В опытах с определением молочной кислоты мы особое внимание уделили следующему обстоятельству. Известно, что по окончании мышечной работы содержание молочной кислоты в крови не остается постоянным, а вначале нарастает, достигая некоторого максимума, а затем медленно спадает. Время для достижения такого мак-

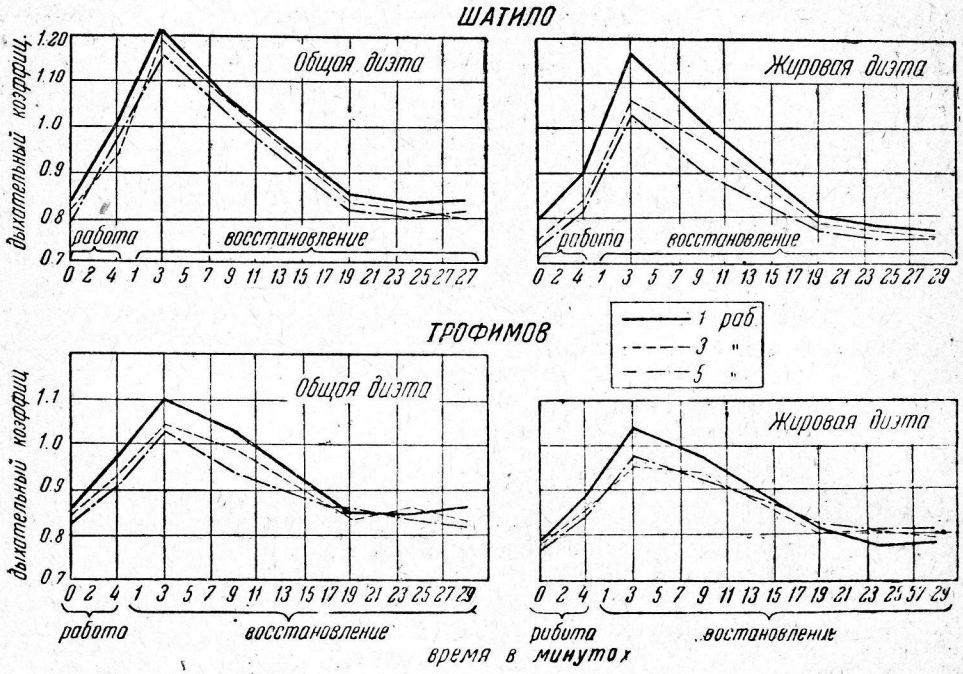


Рис. 3. Дыхательный коэфициент при повторной мышечной работе

симума не может считаться установленным. В опытах Hill и его сотрудников максимум содержания молочной кислоты в крови достигался через 5 минут по окончании работы. В опытах Barr и Himwich (1923) уменьшение содержания молочной кислоты наблюдалось с 3-й минуты по окончании работы. В литературе имеются указания и на более поздние достижения уровня молочной кислоты крови своего максимума.

Исходя из того положения, что время максимального содержания молочной кислоты в крови может зависеть и от количества новообразованной молочной кислоты в мышцах, и от деятельности ряда органов, удаляющих молочную кислоту из крови [печень, мозг — Himwich и сотрудники (1929/30, 1931), McGinty (1931), Luvatt Evans и сотрудники (1934) и др.], мы считали необходимым установить этот промежуток времени для наших подопытных и для условий совершаемой ими работы. Рис. 4 и 5 показывают эти соотношения. Из приведенных кривых видно, что в условиях проведенных нами опы-

тов (работа в 4 090 кг/м за 5 минут) максимум содержания молочной кислоты в крови приходится на время в 1,5—2 минуты по окончании работы.

Для сравнения влияния повторно совершаемой мышечной работы на уровень молочной кислоты в крови необходимо брать всегда одну и ту же точку кривой. Ввиду того что забор крови у подопытных осуществить точно в определенную секунду по окончании работы

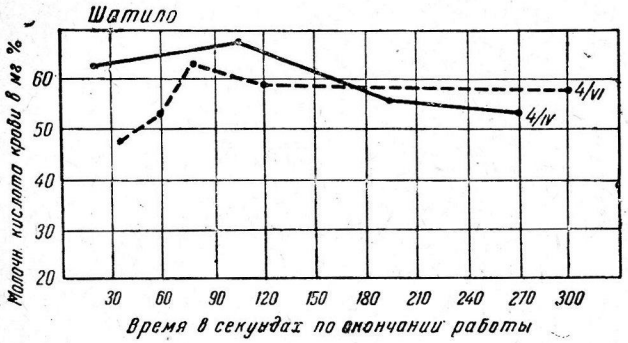


Рис. 4. Содержание молочной кислоты в крови через различные промежутки времени по окончании мышечной работы

невозможно и исходя из того, что кривые содержания молочной кислоты в своем ходе могут показывать некоторые отличия, мы решили производить забор крови дважды. Первое взятие крови происходило между 1-й и 2-й минутой по окончании работы и второе — между 2-й и 3-й минутой. Таким двойным взятием крови мы пытались исключить случайность полученных нами величин для содержания молочной кислоты в крови.

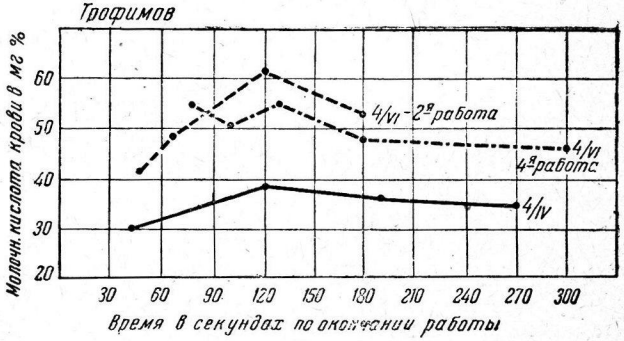


Рис. 5. Содержание молочной кислоты в крови через различные промежутки времени по окончании мышечной работы

Результаты проведенных опытов представлены в табл. 7 и 8.

Из этих таблиц прежде всего видно, что примерно в половине случаев содержание молочной кислоты было бо́льшим в первой пробе крови, в половине случаев, наоборот, во второй. Это показывает, что в наших опытах максимальное содержание молочной кислоты в крови должно наблюдаться через 2 минуты по окончании мышечной работы. Эта таблица говорит и о влиянии продолжительной тренировки. Несмотря на 2-месячную предварительную тренировку, мы видим, что дальнейшая тренировка повлекла значительное снижение уровня молочной кислоты после мышечной работы (см. средние величины, проставленные в таблицах внизу по горизонтали).

Закономерности во влиянии фактора повторности мышечной работы на сдвиги уровня молочной кислоты в одном и том же опыте, которая нами ожидалась на основании наших [Владимиров, Дмитриев и Уринсон (1933)] опытов над собаками, мы не нашли. Если у од-

Таблица 7

Молочная кислота в крови после повторной мышечной работы (Трофимов)

№ работы		4.IV	10.IV	16.IV	22.IV	28.IV	4.V	10.V	16.V	21.V	28.V	Среднее
1	a	52,2	—	—	24,7	24,9	29,2	35,4	17,3	25,2	—	29,8
	b	52,4	38,9	36,4	36,0	23,1	34,8	39,5	22,0	25,2	19,1	32,7
3	a	27,2	33,7	28,9	26,7	23,8	27,8	31,9	28,6	22,0	20,6	27,1
	b	38,9	30,5	26,9	23,3	24,5	29,2	29,2	25,8	22,2	21,8	27,2
5	a	30,6	30,8	27,2	31 2	23,6	33,5	31,2	—	16,8	18,7	27,0
	b	36,7	31,2	23,8	31,6	26,3	32,0	27,1	23,4	16,6	17,7	26,6
Среднее		39,7	32,8	28,6	28,9	24,4	31,2	32,7	25,4	21,3	19,6	—

(*a* — кровь взята в течение 1—2 минут после работы; *b* — кровь взята через 2 и более минут после работы)

Таблица 8

Молочная в кислота крови после повторной мышечной работы (Шатило)

№ работы		4.IV	10.IV	16.IV	22.IV	28.IV	4.V	10.V	16.V	21.V	28.V	Среднее
1	a	—	—	—	—	26.5	28 5	31,5	—	23,8	27,7	27,6
	b	61,1	45,6	33,3	34,7	28,5	35,0	30,8	30,5	27,4	28,5	35,5
3	a	40,1	36,4	36,2	31,4	38,0	32,8	36,2	—	32,8	26,5	34,5
	b	66,1	39,8	34,8	35,9	32,1	29,9	38,0	31,9	31,2	27,2	36,7
5	a	63,0	35,7	40 0	51,2	39,1	46,8	36,4	—	30,5	31,7	41,6
	b	58,7	41,6	40,0	43,3	—	38,8	38,9	29,7	29,8	27,4	38,7
Среднее		57,8	39,8	36,9	39,3	32,8	35,3	35,3	30,7	29 2	28,1	—

(*a* — кровь взята в течение 1—2 минут после работы; *b* — кровь взята через 2 и более минут после работы)

ного подопытного (Трофимов) после третьей и пятой работ уровень молочной кислоты в большинстве опытов был ниже, чем после первой, то у другого подопытного (Шатило) наблюдается обратная картина. Заслуживает внимания то обстоятельство, что такая же разница наблюдалась нами у этих же субъектов и при проведении предыдущей нашей работы [Владимиров, Дмитриев, Некрасов, Савченко и Уринсон (1934)]. Это позволяет предполагать, что отмеченная разница в поведении молочной кислоты является не результатом случайных отклонений опыта, а проявлением конституциональных особенностей обмена подопытных.

Обсуждение полученных результатов

Проведенные нами опыты показали, что у людей при повторно совершаемой мышечной работе нет такого закономерного уменьшения «рабочих сдвигов» в уровне молочной кислоты, как у собак. Другие подобного рода примеры влияния вида животного на динамику молочной кислоты могут быть найдены и в литературе [например, высокие цифры молочной кислоты крови и большие колебания их у кроликов — Matakas (1932)]. Менее освещен вопрос о возможности внутривидовых различий в динамике молочной кислоты. Однако Банайтис и Оппель (1935) на основании своих опытов над лошадьми пытаются обосновать такую точку зрения. Наш материал недостаточен для решения этого вопроса, но постоянство изменений у каждого подопытного позволяет скорее поддержать эту точку зрения, нежели возражать против нее.

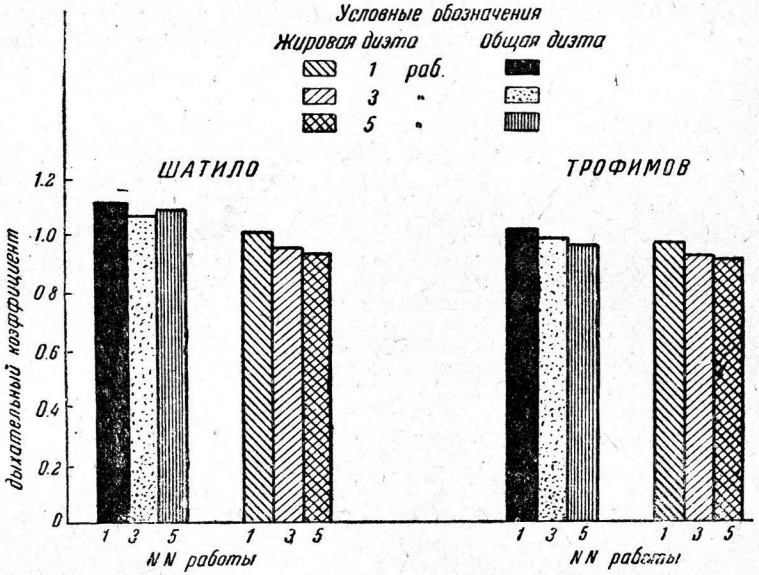


Рис. 6. Дыхательный коэфициент избытка обмена после повторной мышечной работы

Изучение газового обмена у наших подопытных показало, что как общее потребление кислорода, так и распределение поглощения его между периодом работы и периодом восстановления при повторении одной и той же работы не изменяется. Это позволяет утверждать, что в условиях повторной работы ускорения окислительных процессов в мышечной ткани нет. Напротив, величина дыхательного коэфициента при повторной работе оказывается сниженной. Несмотря на то, что этот сдвиг по абсолютной величине незначителен, строгость условий эксперимента обеспечила надежность установления наличия этого сдвига. Это проявилось, в частности, в том, что при просмотре каждого опыта в отдельности мы наблюдали тот же самый ход кривых и те же самые соотношения, какие представлены в кривых, отражающих средние величины. Естественно, что и «специфический» дыхательный коэфициент избытка газообмена при повторной работе понижается (рис. 6).

Все это показывает, что в условиях повторной мышечной работы количество энергии, затрачиваемое организмом на одинаковую работу, остается неизмененным, но при этом происходит частичное переключение на потребление неуглеводных источников энергии. Это переключение хорошо известно для опытов с продолжительной мышечной работой и объяснялось исчерпыванием запасов гликогена в теле. В наших опытах общее количество совершаемой в течение опыта работы было невелико, промежутки отдыха продолжительные, а подопытные достаточно хорошо упитаны. Поэтому за время опыта могла быть потреблена небольшая доля тех запасов гликогена, которые имелись у подопытных. Таким образом, вовлечение в качестве источников энергии других, помимо углеводов, веществ, в частности, жиров, не является простым следствием исчерпывания запасов гликогена. В пользу этого взгляда говорят и данные Gemill (1935), доказавшего потребление жиров и в свежей изолированной лягушечьей мышце. Переход на неуглеводные источники энергии при повторной мышечной работе мы рассматриваем как сложный физиологический феномен, как последействие, оказываемое предыдущей работой на протекание химических процессов в организме во время выполнения последующей работы.

Это последействие является одним из примеров того, как при повторном воздействии факторов, вызывающих функциональную деятельность различных систем организма, происходит изменение и реактивной способности организма [1].

Выводы

1. Повторная мышечная работа у людей не вызывает значительных изменений в «рабочих сдвигах» уровня молочной кислоты в крови.
2. Общее поглощение кислорода при повторной работе остается неизмененным.
3. Распределение поглощаемого кислорода между периодом работы и периодом восстановления не показывает изменений в скорости окислительных процессов при повторной работе.
4. Валовой дыхательный коэфициент при повторной мышечной работе падает как во время работы, так и в период восстановления.
5. При повторной мышечной работе происходит частичное переключение на неуглеводные источники энергии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Банайтис и Оппель, Физиол. журн. СССР.—2. Владимиров, Дмитриев и Уринсон, Физиол. журн. СССР, *16*, 899, 1933.—3. Владимиров, Дмитриев, Некрасов, Савченко и Уринсон, Бюллетень ВИЭМ, № 2, 1934.—4. Маршак, Тезисы докладов научного совещания по климатофизиологии и климатопатологии ВИЭМ, Москва, 1936.—5. Савченко, Физиол. журн. СССР, *19*, 1281, 1936.—6. Barr a. Himwich, Journ. of Biol. Chem., *55*, 539, 1923.—7. L. Evans, de Graff, Kosaka, Mackenzie, Murphy, Vacek, Williams a. Joung, Journ. of Physiol., *80*, 21, 1934.—8. Gemill, Тезисы сообщений XV Международного физиологического конгресса, Биомедгиз, 1935.—9. Hill, Muscular activity, 1926, Baltimore.—10. Himwich, Koskoff a. Nahum, Journ. of Biol. Chem., *85*, 571, 1929 1930.—11. Himwich, Chambers, Koskoff a. Nahum, Journ. of Biol. Chem., *90*, 417, 1931.—12. Mc Ginty, Am. Journ. of Physiol., *98*, 244, 1931.—13. Matakas, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., *165*, 221, 1932.

[1] Эта концепция изменения реактивной способности организма получила ряд прекрасных иллюстраций в работах М. Е. Маршака и его сотрудников.

THE EFFECT OF REPEATED MUSCULAR WORK ON GASEOUS EXCHANGE AND ON THE LACTIC ACID CONTENT OF BLOOD IN MAN

G. E. Vladimirov, N. S. Savchenko and *A. P. Urinson*

From the Biochemical and Gaseous Exchange Laboratory of the Section of General Physiology VIEM (Chief of Section—Prof. C. M. Bykov)

The experiments were carried out on 2 persons at the clinic under exceptionally strict experimental conditions. The weight of the persons under observation was kept at a constant level throughout several months during which our investigations were performed. Part of experiments was carried out on an ordinary mixed diet, another group of experiments on a diet rich in fat. The work consisted in riding a bicycle, constructed after N. S. Savchenko's design. The magnitude of the work was 4.100 kgm, its duration—4 minutes; the intervals of rest lasted 30 minutes, the number of exercises performed in the course of one experiment being 5. The results of the work performed in exercises No. 1, 3 and 5 were analyzed. The average results obtained are as follows:

1. Repeated muscular exercise either increases or decreases the range of changes of lactic acid in blood depending on the individual properties of the person under observation.
2. The consumption of oxygen remained almost unaltered (Fig. 2).
3. The distribution of the oxygen consumed between the period of work and the recovery period failed to reveal any acceleration of oxidation (Fig. 2).
4. The total respiratory quotient was found to fall under conditions of repeated muscular exercise, remaining below unity both at the time of exercise and during the whole of the recovery period (Fig. 4).
5. The magnitude of the respiratory quotient of excess metabolism also showed a marked fall (Fig. 6).

All the above reported data serve to prove that under conditions of repeated exersice the amount of energy spent by the organism remains unaltered but this energy is partially supplied by the combustion of other sources of energy, besides carbohydrates, most probably fats.

This alteration can hardly be accounted for by exhaustion of the stores of glycogen. We find here a more complex phenomenon, namely an after-effect of previous exercise on the course of the chemical processes that take place in the organism when subsequent work is performed.

О МЕХАНИЗМЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ТОРМОЖЕНИЯ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ

Д. С. Воронцов

Из физиологической лаборатории
Киевского медицинского института

Поступила 12.X.1936

Явление пессимума, или феномен Введенского, привлекало к себе внимание многих физиологов, которые объясняли его по-разному, исходя главным образом из основных свойств нервного процесса, поскольку эти свойства были уже выявлены в нормальном нерве.

Однако ни одно объяснение не исчерпывало этого явления полностью. Сам Введенский в поисках объяснения пессимума открыл новое и весьма важное свойство живых тканей впадать в особое состояние под влиянием различных воздействий, состояние, названное им парабиозом, которое он рассматривает как стойкое локальное возбуждение, подобное идиомускулярному сокращению. Это состояние важно для понимания пессимума в том отношении, что оно у функционально малоподвижных образований легко может развиться под влиянием частых и сильных импульсов, приходящих к ним, а если оно уже начало развиваться, то приходящие сюда новые импульсы быстро углубляют это состояние парабиоза и тем самым делают это образование еще менее функционально подвижным и в силу этого приводят к затормаживанию конечного звена в той системе, где какое-либо из промежуточных звеньев впало в состояние парабиоза.

Введенский считал, что в нервно-мышечном аппарате таким легко впадающим в парабиоз звеном является нервное окончание и что им-то и обусловливается пессимум.

Несомненно, что теория парабиоза наиболее удовлетворительно объясняла пессимум. Как известно, пессимум легче всего наступает при некоторой степени альтерации препарата (при утомлении, при действии химических агентов и пр.), когда мы имеем основание считать, что нервные окончания функционально изменены, что они в той или иной мере охвачены парабиозом. С точки зрения этой теории являются совершенно естественными все те разнообразные степени пессимума, которые мы наблюдаем в опыте, начиная от постепенного и слабого падения тетанической кривой вплоть до начального сокращения. Но вместе с тем и эта теория наталкивается на серьезные затруднения, из которых прежде всего надо указать: 1) вторичный подъем в пессимуме; 2) наличие даже при очень сильном пессимуме (начальное сокращение) некоторой степени остаточного сокращения, длящегося во все время пессимального раздражения; 3) особенно серьезное затруднение — очень быстрый переход пессимума в оптимум при смене пессимального раздражения на оптимальное. Уже через 30—40 σ после смены пессимального раздражения на оптималь-

ное кривая мышечного сокращения круто идет вверх и возникают большие токи действия мышцы, как это показал Ф. Серков (неопубликованные данные).

Парабиоз, как известно, представляет собой инертное состояние. Он довольно медленно развивается под влиянием вызывающего его воздействия, но еще более медленно исчезает после устранения этого воздействия, если только мы не устраняем парабиоз активным воздействием, прямо противоположным парабиотизирующему. Сама по себе живая ткань освобождается от парабиоза в течение многих минут, а то и десятков минут. Быстрая смена пессимума на оптимум еще тем более удивительна, что ведь по теории парабиоза импульсы, приходящие в парабиотический участок, должны здесь углублять парабиоз в результате суммирования их с парабиозом. При смене пессимального раздражения на оптимальное импульсы (и довольно частые) продолжают входить в нервное окончание, переживающее парабиоз, а тем не менее этот парабиоз почти мгновенно исчезает. То же самое нужно сказать и в отношении вторичного подъема при пессимуме. Под влиянием частых и сильных импульсов, вызываемых пессимальным раздражением, развился парабиоз нервных окончаний, и он, казалось бы, должен не только поддерживаться, но и еще более углубляться дальнейшим потоком импульсов; следовательно, сокращение мышцы должно было все более ослабляться и даже совсем прекратиться, а в действительности мы имеем не только некоторое остаточное сокращение, но еще и усиление этого сокращения.

Введенский сравнивал нервное окончание с парабиотическим участком нерва. Если мы будем наблюдать за импульсами (по токам действия), приходящими друг за другом в парабиотический участок, то увидим, что как частые, так и редкие импульсы здесь постепенно ослабевают. Это ослабление идет тем быстрее, чем глубже парабиоз и чем чаще следуют импульсы друг за другом. Но даже очень редкие импульсы (1 в секунду) в слубоких стадиях парабиоза испытывают постепенное ослабление. Следовательно, с точки зрения парабиоза мы должны признать, что даже при очень редких импульсах происходит углубление парабиоза, а между тем, когда мы меняем пессимальное раздражение с частотой 100 раздражений в секунду, положим, на 30 в секунду, мы сейчас же получаем значительное сокращение.

Поэтому надо признать, что в пессимуме играет роль не только лишь парабиоз нервных окончаний, но, кроме того, еще какой-то дополнительный фактор, связанный с частыми и сильными импульсами. При редких и слабых раздражениях этот фактор себя не проявляет.

Что же собой представляет этот фактор?

Попытаемся конкретнее представить себе ход событий в нервном окончании при частых и сильных раздражениях нерва. Допустим, кроме того, что нервное окончание находится уже в некоторой степени парабиоза, это значит, что нервный импульс, вступивший сюда, будет здесь медленнее распространяться, будет растянут в своем развитии в каждой отдельной точке; поэтому, когда интервалы между отдельными импульсами будут настолько коротки, что каждый последующий приходит в нервное окончание раньше, чем здесь закончил свое развитие предыдущий (а это как раз и будет иметь место при частых и сильных раздражениях нерва), то ясно, что последующий импульс нагонит здесь предыдущий и подействует на него в период относительной рефрактерной фазы. В зависимости от частоты раз-

дражения нерва импульсы в нервном окончании будут «наваливаться» друг на друга в различные периоды своего разбития, и скорее всего надо ожидать, что каждый последующий импульс будет здесь действовать на предыдущий в некоторый момент развития относительной рефрактерной фазы.

Мы, к сожалению, не можем пока еще с уверенностью говорить о механизме распространения нервного импульса, но несомненно, что он несет в себе раздражающий фактор для невозбужденных частей нерва или нервного окончания, или нервной клетки. В чем же заключается этот раздражающий фактор? Наиболее вероятным и экспериментально обоснованным пока что остается предположение L. Hermann, что волна возбуждения раздражает смежные покойные части своим током действия, который идет через окружающие проводники от невозбужденных частей к возбужденным. Следовательно, ток действия будет влиять на возбужденную часть своим анодом, а на невозбужденную — катодом. Надо думать, что и нервное окончание раздражается катодом тока действия подходящей к нему волны возбуждения. При этом предположении нервное окончание, как, впрочем, и всякая другая часть нерва, раздражается униполярно катодом тока действия подходящей к нему волны возбуждения, а когда в нем возникнет возбуждение, то на него униполярно же будет действовать анод вызванного этим возбуждением тока действия. В то время, когда возбуждение в нервном окончании будет ослабевать, когда будет иметь место относительная рефрактерная фаза, — отрицательный потенциал значительно упадет, и если теперь к нервному окончанию подойдет другая волна возбуждения, то она будет действовать катодом своего тока действия на относительную рефрактерную фазу от предыдущей волны. Это действие будет зависеть от разницы потенциалов между подходящей сюда волной и нервным окончанием, от скорости развития возбуждения в смежной с нервным окончанием точке нерва и от степени и характера раздражительности нервного окончания в данный момент.

Мной и моими сотрудниками было выяснено, что индукционный ток, а также и постоянный ток совершенно иначе влияют на волну возбуждения при униполярном действии (когда на возбужденную часть падает лишь один какой-либо полюс тока), чем при обычном биполярном действии. Эту разницу легко заметить уже и на нормальном нерве, но она особенно наглядно выступает при альтерации (парабиозе) нерва. Если на волну возбуждения в наркотизированном нерве подействовать анодом индукционного или постоянного тока в период ее абсолютной рефрактерной фазы, то эта волна затормаживается тем полнее, чем сильнее ток и чем раньше в абсолютную рефрактерную фазу он подводится к нерву. Конкретно это выражается в том, что если приложить к нерву два индукционных удара — один к проксимальной и нормальной части, а другой к наркотизированному участку восходящего направления (причем лучше, если только лишь анод этого тока расположен на наркотизированном участке),—с таким интервалом между ними, чтобы второй индукционный удар упал на наркотизированный участок в период абсолютной рефрактерной фазы развивающегося там возбуждения, то эта комбинация не дает никакого сокращения, либо незначительное, хотя каждое из этих раздражений в отдельности дает большое сокращение. При этом же интервале второй удар нисходящего направления (катод на альтерированном участке) дает усиление эффекта первого

раздражения, если этот эффект ослабел в силу понижения проводимости альтерированного участка. Это усиление дает уже столь слабый второй удар, который сам по себе не вызывает сокращения.

Если мы удлиним интервал между двумя ударами до такой степени, чтобы второй удар падал на относительную рефрактерную фазу волны, вызванной первым ударом, то оказывается, что катод при этом развивает тормозящее действие на возбуждение, и это действие оказывается тем сильнее, чем сильнее второй индукционный удар и чем глубже альтерация нерва.

Это тормозящее действие может быть выявлено и в непосредственном затормаживании эффекта первого раздражения. Такое прямое раздражение наблюдал Трофимов на нормальном нерве, где легко тормозится катодом индукционного удара слабый импульс, вызванный в раннюю стадию относительной рефрактерной фазы. Сосунцова (2) изучила это торможение на наркотизированном нерве, причем она применяла катод постоянного тока. Иногда и мне удавалось наблюдать такого рода торможения катодом индукционного удара на альтерированном нерве. Обычно же торможение катодом в относительной рефрактерной фазе выражается в том, что катод развивает в этот период тем более слабое раздражающее действие, дает тем меньшее сокращение, чем сильнее ток. Это особенно наглядно выступает, когда альтерированный участок уже перестал проводить импульсы, когда раздражение проксимальной части нерва уже не вызывает сокращений мышц. Тогда, комбинируя два индукционных удара — первый к проксимальной части нерва, второй, нисходящий, к альтерированному участку, — с таким интервалом, чтобы второй удар упал в относительную рефрактерную фазу при возбуждении, вызванном первым ударом, мы не получаем никакого сокращения, если только второй удар был настолько силен, что сам по себе давал большое сокращение. Я это явление называю тоже торможением, потому что оно при известных условиях действительно ведет к уменьшению и даже полному прекращению эффекта от первого стимула, а также и потому, что при этом получается тем более слабое сокращение, чем сильнее второй удар. По мере углубления альтерации значительно удлиняется тот период возбуждения, на который действует тормозяще катод индукционного и постоянного тока. При глубоких альтерациях этот период может длиться несколько сотых долей секунды. Кроме того, чем глубже альтерация, тем более слабые токи тормозят своим катодом. Анод в этот период, наоборот, хорошо раздражает, дает суммацию.

Принимая во внимание эти отношения нервного процесса, развивающегося в парабиотическом участке, к полюсам электрического тока при анализе деятельности нервных окончаний вообще и механизма пессимума в частности, мы должны будем признать, что возбуждение, развивающееся в нервном окончании, должно подвергаться и действию анода, и действию катода токов действия. Когда возбуждение только лишь возникает в нервном окончании, то вместе с тем в нем возникает отрицательный потенциал по отношению к невозбужденным смежным частям (мышечное волокно), в силу чего через окружающие проводники потечет ток действия, который будет входить в нервное окончание и действовать анодом на развивающееся здесь возбуждение в период абсолютной рефрактерной фазы. Когда возбуждение начнет исчезать, а вместе с тем падать отрицательный потенциал, тогда уже ток потечет из этой части туда, где возбужде-

ние является максимальным, но, с другой стороны, сюда еще будет течь ток от тех частей, которые уже вполне вышли из состояния возбуждения. Но если в этот период к нервному окончанию по нерву будет подходить второй импульс, то тогда оно будет подвергаться действию лишь катода, так как в нем будет менее отрицательный потенциал, чем в соседних частях. Следовательно, и подходящая, и уходящая волна возбуждения будет действовать на него теперь катодом своих токов действия. Это действие при прочих равных условиях будет тем сильнее, чем больше разница потенциалов между нервным окончанием в данный момент и подходящей волной возбуждения. Если интервал, отделяющий первую волну от второй, мал, то и эта разница потенциалов будет мала; но так как при парабиозе волна возбуждения тем чувствительнее к катоду в период относительной рефрактерной фазы, чем глубже парабиоз и чем ближе к началу относительной рефрактерной фазы действует катод, то и при малой разнице потенциалов может получиться значительный тормозящий эффект, тем более что при этом мы имеем, как было указано, суммированное действие катодов двух токов действия.

Когда мы прикладываем к нерву частые и сильные раздражения, то в результате этого к нервному окончанию будут подходить импульсы, из коих каждый последующий, нагоняя здесь предыдущий, будет действовать на него катодом своего тока действия в период относительной рефрактерной фазы и развивать тормозящее действие, тем большее, чем сильнее импульсы, в результате чего к мышце будут подходить все более и более слабые импульсы и наступит пессимум.

С этой точки зрения мы должны ожидать пессимума при тем более редких и слабых раздражениях, чем глубже парабиоз в нервных окончаниях (от утомления или от других воздействий), что и наблюдается в опыте.

Далее, если бы действительно пессимум обусловливался торможением в нервных окончаниях предыдущей волны током действия последующей, то надо было бы ожидать, что при выпадении одного или нескольких импульсов, путем выключения одного или нескольких стимулов из пессимального раздражения, мы тотчас же должны получить более или менее значительный эффект в силу выпадения торможения, эффект, представляющий собой либо одиночное сокращение, либо короткий быстропротекающий тетанус («начальное сокращение»), потому что последний импульс перед перерывом тормозил предпоследний и тем терял свое раздражающее действие, а первый импульс после перерыва свободно прошел через нервное окончание, так как за время перерыва тормозящая стадия последнего перед перерывом импульса либо совсем закончилась, либо в значительной степени ослабела. Этот импульс мог подвергнуться тормозящему действию анода своего тока действия, а также тормозящему действию следующих за ним импульсов. Но это тормозящее действие должно быть слабее, чем у последующих импульсов, так как этому первому после перерыва импульсу не приходится «наваливаться» на тормозящую фазу предыдущего и, затормаживая его, терять свое раздражающее действие. Исходя из изложенных соображений, мы и поставили описываемые ниже опыты.

В этих опытах нерв нервно-мышечного препарата лягушки раздражался либо индукционными ударами с ритмом 100, 150 или 200 в секунду, либо разрядами конденсатора (через неоновую лампу) различной частоты.

Когда под влиянием частого и сильного раздражения наступал пессимум, тогда путем кратковременного закрытия ключа Гельмгольца прерывалась тетанизация на короткий момент (около 0,1 секунды), а мышечный эффект регистрировался на кимографе. В некоторых опытах прерывателем в первичной цепи индукционного аппарата было колесо Verdin, в котором несколько зубцов было укорочено в различной степени, так что путем передвижения колеса по его оси можно было достигнуть того, что либо все его зубцы прерывали ток, либо же один, или два, или три из 33 не прерывали. Колесо приводилось в движение электромотором так, что оно давало 3 оборота в секунду, и следовательно, 99 перерывов в секунду. В ряде опытов, наряду с тетанизацией нерва и ее перерывами, применялось еще прямое ритмическое раздражение мышцы отдельными индукционными ударами, чтобы можно было видеть, что́ в данном эффекте должно быть отнесено на счет изменения сократительных способностей мышцы и что́ на счет изменений в нервных окончаниях.

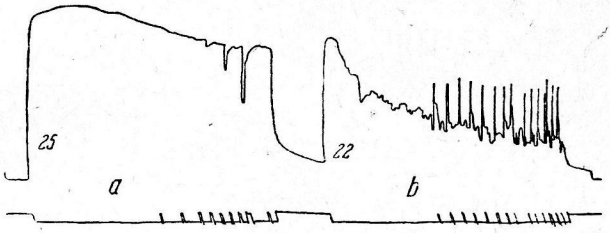


Рис. 1. Кривая *a*. Раздражение нерва индукционными ударами в 25 см, ритм—100 в секунду (порог в 30 см), отметчик во всех кризых указывает начало тетанизации и ее перерывы. Кривая *b*. Тот же препарат. Раздражение нерва инд. удар. 22 см (100 в секунду)

С развиваемой здесь точки зрения короткий перерыв тетанизации должен дать вздрагивание мышцы лишь при условии истинного пессимума, когда падение тетанической кривой вызвано торможением в нервных окончаниях. Когда же падение кривой вызвано другими причинами (падением возбудимости нерва, утомлением мышцы), то перерыв тетанизации останется либо совсем без влияния на кривую

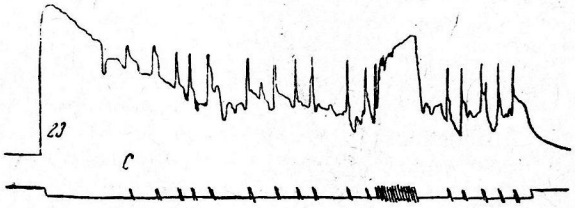


Рис. 2. Кривая *c*. Тот же препарат. Раздражение нерва инд. удар. 23 см (100 в секунду)

сокращения, либо, если он будет более длительным, вызовет падение кривой. Истинный пессимум от ложного легко отличить еще и тем, что при истинном ослабление раздражения ведет к усилению мышечного сокращения, при ложном же ослабление раздражения поведет к еще большему падению тетанической кривой.

Опыт в полной мере подтвердил теоретические предположения.

На кривых 1, 2 и 3 представлен ряд наблюдений из опыта от 22.IV.1936 г. Кривая *a* получена при раздражении в 25 см[1] (порог

[1] Сила раздражения выражена нами в сантиметрах расстояния катушек санного индуктора du Bois-Raymond.

30 см), ритме 100 в секунду. Здесь мы имеем значительный тетанус, который сначала обнаруживает тенденцию к усилению, а затем начинает падать. Короткие перерывы тетанизации, отмеченные подъемом отметчика, остаются без заметного влияния на ход кривой. Более же длительные перерывы (в конце кривой) вызывают крутое падение кривой, которое опять нарастает, как только тетанизация возобновляется. Кривая *b* получена сейчас же после кривой *a*. Здесь было применено более сильное раздражение, именно 22 см, которое оказалось уже явно пессимальным. Кривая сокращения после подъема быстро и довольно круто начинает опускаться. Короткие перерывы тетанизации теперь дают уже противоположный эффект: каждый из них сопровождается значительным вздрагиванием мышцы, носящим характер начального вздрагивания. Вслед за этим получена кривая *c* при силе раздражения 23 см. Здесь мы тоже имеем пессимум, но менее глубокий, чем в предыдущем случае, по крайней мере в начале тетанизации. Перерывы тетанизации и здесь дают вздрагивания мышцы, которые оказываются тем выше, чем глубже развивается

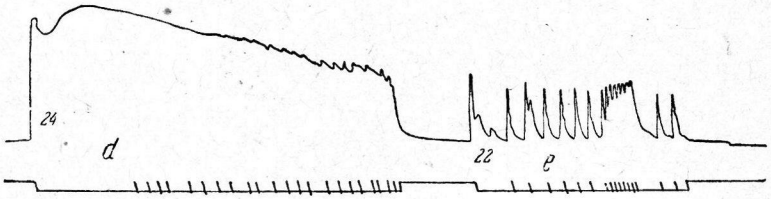


Рис. 3. Кривая *d*. Тот же препарат. Раздражение нерва инд. удар. 24 см (100 в секунду). Кривая *e*. Тот же препарат. Раздражение нерва инд. удар. 24 см (100 в секунду)

пессимум. Эти вздрагивания также имеют характер начальных сокращений. Когда короткие перерывы тетанизации быстро следуют друг за другом, то это ведет к значительному усилению мышечного сокращения, которое получает стойкий тетанический характер, как при оптимуме. Прекращение перерывов ведет к крутому опусканию кривой. После этого короткие перерывы тетанизации вызывали обычные вздрагивания мышцы. Кривая *d* получена вслед за кривой *c* при силе раздражения 24 см. После крутого подъема кривой сокращения имеем некоторое ее западение, как бы начало пессимума, но затем кривая постепенно нарастает и довольно стойко удерживается, опускаясь лишь в незначительной мере. Перерывы тетанизации сначала оставались без влияния на кривую, но затем, когда кривая стала все более опускаться, они вызывали на ней некоторую волнистость и под конец, когда кривая еще более опустилась, давали хотя и небольшие, но уже ясные вздрагивания. Наконец, кривая *e* получена при раздражении 22 см. Так как препарат подвергался уже многократной тетанизации и, следовательно, в нервных окончаниях уже развилась значительная глубина парабиоза, то мы теперь получаем более сильный пессимум, чем на кривой *b*. Теперь это раздражение вызывает лишь короткое начальное сокращение и затем мышца, дав два маленьких вздрагивания, почти нацело расслабляется. Перерывы тетанизации теперь дают вздрагивание мышцы характера одиночного мышечного сокращения почти такой же величины, как и начальное сокращение. Часто следующие друг за другом перерывы вызывают столь же частые вздрагивания, которые сливаются друг с другом и дают кривую

зубчатого тетануса. Из этих кривых ясно видно, что перерыв тетанизации дает вздрагивание мышцы лишь при хорошо развитом пессимуме, и чем лучше развит пессимум, тем бóльшие вздрагивания получаются в ответ на перерыв тетанизации. Еще яснее это видно на кривой рис. 4, полученной из другого опыта. Здесь применено к нерву раздражение силой 19 см (при частоте 150 в секунду), которое является пессимальным; мышца довольно быстро начинает расслабляться. Первый перерыв тетанизации, когда мышца расслабилась примерно на ⅓ начального сокращения, дал едва заметный подъем на кривой. Второй перерыв дал несколько бóльший подъем.

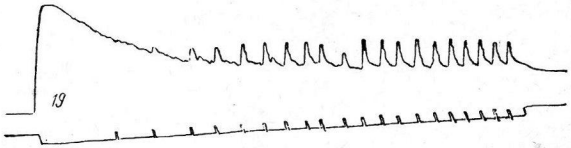


Рис. 4. Раздражение нерва индукционными ударами 19 см (150 в секунду), порог 25 см

Последующие перерывы, произведенные уже при значительном расслаблении мышцы, дают уже значительные вздрагивания, тем бóльшие, чем больше мышца расслаблена и чем продолжительнее перерыв тетанизации.

Уже на-глаз видно, что вздрагивание мышцы совпадает с моментом возобновления тетанизации после короткого ее перерыва, — при регистрации же мышечного сокращения на быстро вращающемся барабане в этом не остается никакого сомнения. Следовательно, вздрагивание вызывается первым или первыми импульсами после перерыва тетанизации.

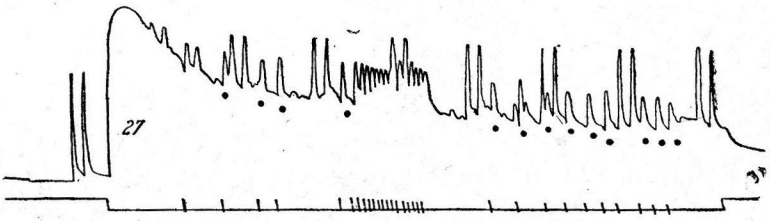


Рис. 5. Раздражение нерва индукционными ударами 27 см (100 в секунду), порог 33 см. Мышца раздражается отдельными индукционными ударами при 4 см. Первичная цепь замыкается и размыкается метрономом. Точками отмечены сокращения в ответ на перерывы тетанизации нерва

Было интересно выяснить, является ли такое вздрагивание максимальным одиночным сокращением мышцы для данного момента или же оно больше или меньше максимального. Это позволило бы нам заключить о силе первого после перерыва тетанизации импульса. По крайней мере в тех случаях, где это вздрагивание является одиночным мышечным сокращением, оно должно быть максимальным, если первый после тетанизации импульс не затормаживается, и менее максимального, если первый импульс тормозится следующими за ним.

Для решения этого вопроса я применял, наряду с тетанизацией нерва, прямое раздражение мышцы максимальными одиночными индукционными ударами. При этих условиях я получал на кривой оди-

ночные максимальные сокращения мышцы в ответ на прямое ее раздражение и, наряду с этим вздрагивание мышцы на перерывы пессимального раздражения. Обычно вздрагивания мышцы в ответ на перерыв пессимального раздражения бывают меньше максимального одиночного сокращения мышцы в данный момент. На рис. 5 представлена кривая из опыта 25.IV.1936 г., полученная при таких условиях. Метроном прерывает ток в первичной цепи индукционного аппарата, от которого удары направляются в мышцу. В начале кривой видно два одиночных сокращения на замыкание и размыкание первичной цепи. Не прекращая прямого раздражения мышцы, приложено тетанизирующее раздражение к нерву при 27 см (порог 34 см), при частоте 100 колебаний в секунду. Кривая сокращения довольно скоро начала опускаться. По мере ее опускания одиночные сокращения на прямое раздражение становятся все выше. Перерывы тетанизации все время дают вздрагивание мышцы, меньшее, чем одиночные максимальные сокращения.

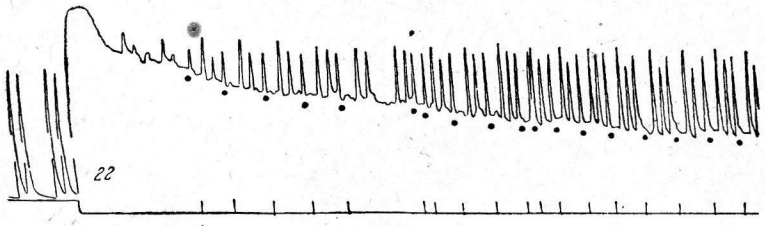


Рис. 6. Раздражение нерва индукционными ударами 22 см (100 в секунду). Одновременно мышца раздражается отдельными индукционными ударами, вызываемыми замыканием и размыканием первичной цепи метрономом. Вздрагивания, вызванные перерывом тетанизации, отмечены точками

В некоторых же случаях в ответ на перерыв пессимального раздражения мышца отвечает вздрагиванием, носящим характер одиночного сокращения и почти такой же высоты, как и максимальное одиночное сокращение на прямое раздражение.

На рис. 6 представлена кривая из опыта 30.IV.1936 г.

В начале кривой даны одиночные сокращения мышцы на прямое ее раздражение размыкательным (первая кривая в паре) и замыкательным (вторая кривая в паре) индукционными ударами. К нерву приложено раздражение в 22 см с частотой 100 колебаний в секунду. Когда кривая несколько расслабилась, пессимальное раздражение прерывалось на короткие моменты в периоды между прямыми раздражениями мышцы. На эти перерывы мышца отвечает вздрагиваниями, которые дают по форме точно такую же кривую, как и одиночные сокращения на прямое раздражение, но эти вздрагивания по своей высоте сначала равны одиночным сокращениям на замыкательные удары, а под конец стали выше их, почти сравнившись с сокращениями на размыкательные удары.

Перерывы тетанизации остаются без эффекта не только тогда, когда раздражение нерва бывает недостаточным, но и тогда, когда раздражение оказывается чрезмерно сильным. В последнем случае достаточно бывает несколько ослабить раздражение, чтобы перерывы тетанизации стали давать вздрагивания мышцы. Помимо того, препарат, дававший очень хорошие вздрагивания мышцы на перерыв пессимального раздражения в начале опыта, почти всегда при дол-

гом экспериментировании перестает отвечать на перерыв пессимального раздражения. Это прекращение реакции на перерыв пессимального раздражения сопровождается изменением характера мышечного сокращения на тетанизацию нерва. Сокращения мышцы становятся слабее и протекают более вяло, чем раньше, а главное, мышца не расслабляется так сильно, как в обычном пессимуме по мере раздражения нерва, а, немного расслабившись после начального, более значительного сокращения, остается на одном уровне очень долго, как бы долго ни продолжалось раздражение, если оно даже является очень сильным. Мне не удалось выяснить, в чем заключается данное изменение, но, повидимому, оно связано с изменением в нерве, потому что иногда бывает достаточно передвинуть электроды на другое место нерва, ближе к мышце, как вновь возвращается обычная реакция препарата на раздражение и на перерыв раздражения. Я отношу и эти случаи к ложному пессимуму.

Я пытался выяснить, какой минимальный перерыв тетанизации уже дает вздрагивание мышц. Лучше всего этого можно достигнуть не путем выключения тетанизации на определенный промежуток времени, а путем выключения определенного числа стимулов. Поэтому я избрал для этого колесо Vordin с указанными выше изменениями в качестве прерывателя. При 3 оборотах его в секунду (следовательно, 99 перерывах тока в секунду) выпадение одного зубца не давало какого-либо заметного эффекта. Выпадение двух зубцов в некоторых случаях вызывало неровности кривой, неправильную волнистость. При выключении же трех зубцов появлялись правильные ритмические вздрагивания мышцы на фоне пессимума, совпадающие с пробелами в перерывах тока в первичной цепи. К сожалению, мне не удалось увеличить скорости вращения колеса без нарушения правильности перерывов тока, поэтому я не мог установить, какое влияние оказывало бы выключение трех стимулов при более высокой частоте раздражения. В тех опытах, где в качестве прерывателя применялись камертоны (100, 150 и 200 колебаний в секунду), я не заметил, чтобы при более высоком ритме требовался более короткий перерыв пессимальной тетанизации для получения вздрагивания. Очень короткие перерывы, какие можно получить от руки путем нажатия на ключ Helmgotz, не дают вздрагиваний ни при 100, ни при 200 раздражениях в секунду.

Данные описанных здесь опытов показывают, что в нервных окончаниях при пессимуме действительно происходит активное затормаживание предыдущих импульсов последующими, как это и следовало ожидать с изложенной здесь точки зрения. Конечно, это торможение необязательно должно быть полным, да оно, повидимому, бывает таковым лишь при очень глубоком парабиозе нервных окончаний. Обычно же импульсы затормаживаются лишь частично, что и видно из того, что при самом сильном пессимуме все-таки мышца обнаруживает некоторую степень сокращения, которая может даже усилиться, несмотря на продолжающееся пессимальное раздражение, как это видно по вторичному подъему. Как вторичный подъем, так и слабое сокращение мышцы при глубоком пессимуме являются по всем своим признакам коническими сокращениями (отсутствие токов действия, медленное развитие и исчезновение по прекращении тетанизации, торможение этого сокращения тетанизирующим оптимальным сокращением, слабое напряжение мышцы при этом сокращении). А как показал Свердлов (3), такое сокращение (тоническое) вызывается

слабыми импульсами, которые по отдельности не в состоянии привести мышцу к сокращению.

Как я уже указывал, состояние парабиоза нервных окончаний является необходимым условием для пессимума, потому что только при парабиозе может иметь место значительная степень торможения предыдущего импульса последующим. Состояние парабиоза в нервных окончаниях развивается под влиянием приходящих сюда импульсов, однако для этого вовсе не требуется, чтобы эти импульсы приходили сюда часто друг за другом. Состояние парабиоза в нервных окончаниях развивается и тогда, когда импульсы приходят сюда редко (один в секунду и даже реже), но в течение долгого времени.

Я считаю, что парабиоз вызывается здесь токами действия приходящих импульсов, которые повторно действуют на нервное окончание своими катодами и вызывают такое же состояние «локального утомления», какое Scheminzky установил на мышце под катодом повторно прилагаемых к ней коротких толчков электрического тока одного направления. Когда же импульсы следуют часто друг за другом, как это имеет место в пессимальном раздражении, то они, несомненно, должны еще более, чем редкие, усиливать это локальное утомление, т. е. углублять парабиоз и этим самым еще более способствовать прямому торможению предыдущих волн последующими. Это углубление парабиоза не только при пессимальных, но и при оптимальных раздражениях видно из того, что при повторном приложении одного и того же раздражения эффект его становится все более и более пессимальным, как это видно, например, на рис. 1, если мы сравним кривую *b* и e. Это углубление, раз появившись, остается долго и выявляется даже после очень длительных (минуты) перерывов раздражений. На фоне этого углубления очень легко выступает пессимум, а вместе с тем очень легко получается вздрагивание мышцы в ответ на короткие перерывы пессимальной тетанизации как выражение прямого торможения волн возбуждения друг другом.

Мне думается, что такой способ торможения имеет место не только в периферическом нервном окончании, но и в центральных синапсах, что в известной мере уже подсказывается данными Самойлова и Киселева, а затем Scherington и Eckles. Однако этот вопрос требует специального исследования с этой точки зрения, так же как требует более подробного изучения в этом отношении и явление пессимума.

Резюме

Кратковременные (0,03—0,2 секунды) перерывы пессимального раздражения нерва во время хорошо развитого пессимума ведут к значительным вздрагиваниям мышцы, носящим характер одиночных сокращений или начальных сокращений. Такие же перерывы оптимального раздражения не дают никакого изменения в течении кривой мышечного сокращения или же вызывают кратковременное опускание кривой.

Эти вздрагивания мышцы рассматриваются как результат выпадения торможения, которое при пессимуме на фоне парабиотического состояния нервных окончаний развивается при действии каждого последующего импульса, вступающего в нервное окончание, на предыдущий здесь развивающийся.

Это торможение осуществляется катодом тока действия последующего импульса, если он падает на относительную рефрактерную фазу предыдущего импульса, точно так же, как это имеет место в альтерированном нерве, когда на развивающуюся здесь волну возбуждения в период относительной рефрактерной фазы падает катод достаточно сильного индукционного или постоянного тока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трофимов, Ученые записки Казанского гос. унив., Физиология, 1932. — 2. Сосунцова, Idem., 1933.—3. Свердлов, Idem., 1934.

ÜBER DEN MECHANISMUS DER PERIPHERISCHEN HEMMUNG (PESSIMUM) DES SKELETTMUSKELS

D. S. Woronzow

Aus dem physiologishen Laboratorium
des Medizin. Instituts zu Kiew

Zusammenfassung

Eine kurzdauernde (0,03—0,2 Sek.) Unterbrechung der pessimalen Nervenreizung während des gut entwickelten Pessimums gibt eine bedeutende Zuckung des Muskels, die den Charakter der einzelnen Zuckung oder Anfangszuckung hat.

Ebensolche Unterbrechungen der optimalen Reizung geben keine Veränderungen im Verlauf der Kurve der Muskelkontraktion oder rufen eine kurzdauernde Senkung der Kurve hervor (Abb. 1).

Diese Zuckungen werden als Folge des Ausfalls der Hemmung, betrachtet die während des Pessimums auf dem Hintergrund des parabiotischen Zustands der Nervenendplatten eintritt unter dem Einfluss, den jeder nachfolgende, die Nervenendplatte erreichende Nervenimpuls auf den vorangehenden Impuls ausübt.

Die Hemmung wird durch die Kathode des Aktionsstromes des nachfolgenden Impulses, wenn sie auf die relative Refraktärphase des vorangehenden Impulses fällt, realisiert, ebenso wie es im alterierten Nerven geschieht, wenn auf die sich hier entwickelnde Erregungswelle in ihr relatives Refraktärstadiums die Kathode eines genügend starken Induktions- oder konstanten Stromes fällt.

ВЛИЯНИЕ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ РАДИАЦИИ НА СКОРОСТЬ ДИССОЦИАЦИИ CO-Hb

З. Д. Горкин

Из кафедры гигиены труда (зав.—засл. проф. Э. М. Каган) Харьковского медицинского института

Поступила 9.I.1937

Окись углерода является одним из наиболее распространенных промышленных ядов, и естественно внимание, уделяемое этому яду. профессиональной гигиеной и профессиональной патологией.

Сущность отравления окисью углерода заключается в том, что CO из легочных альвеол, куда она попадает при вдыхании воздуха, загрязненного продуктами неполного сгорания, переходит в кровь и, благодаря значительно большему, чем кислород, химическому сродству к гемоглобину, образует соединение CO-Hb CO, соединяясь с гемоглобином крови, связывает последний и лишает его основных функций переносчика кислорода, что приводит к аноксемии со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Механизм действия оксиуглеродной интоксикации вскрыт классическими исследованиями Cl. Bernard, Haldane, Nicloux и др.

Эти исследования и дали возможность обосновать рациональные методы терапии оксиуглеродных отравлений кислородом и кислородом + 5% CO_2 (Grehaut, Nicloux, Henderson, Черкес, Черкес и Мельникова и др.).

Навряд ли мы имеем при другом отравлении такое действенное, практически эффективное и теоретически обоснованное средство терапии, как кислород при оксиуглеродных отравлениях.

Ряд исследователей изучал применение и других средств терапии при острых отравлениях CO (Behrens и Pulewka, Черкес, Bernard и Bianchani, Koza). В 1925 г. французские исследователи Bernard и Bianchani (1) изучали влияние ультрафиолетовой радиации на CO-Hb. Эти авторы облучали 2 чашки Петри, содержащие кровь, насыщенную до одинаковой степени CO, солнечным светом и ультрафиолетовыми лучами. В последнем случае уже через 30—50 минут спектроскопически не удавалось обнаружить CO в крови в то время как при облучении солнечным светом CO спектроскопически обнаруживалась.

Исходя из указанных опытов, Koza (2) (из клиники Hynek, Pressburg) решил исследобать влияние ультрафиолетовых лучей на CO-Hb in vivo и, помимо обычно применяемых средств терапии CO-отравлений, испробовать лечение облучением ультрафиолетовыми лучами. Автор подвергал острому отравлению CO двух кроликов, из коих после отравления один облучался кварцевой лампой 40 минут на расстоянии 50 см от лампы, а другой оставался лежать в темноте (вблизи лампы) при прочих равных условиях.

Результаты получались, по словам автора, «ошеломляющие», так как у облученного кролика через 40 минут процент CO-Hb в крови уменьшился после извлечения из камеры с 64 до облучения до 12 после облучения; у контрольного кролика процент CO-Hb в крови уменьшился с 62 до 45.

Автор приводит также представившийся ему случай наблюдать влияние ультрафиолетового облучения на острое отравление окисью углерода человека. В клинику были доставлены две сестры, отравившиеся у себя в комнате от плохо прикрытой печи окисью углерода. Через 10 минут после отравления спектропическое определение CO-Hb в крови показало у одной 70, у другой 68%. Помимо применения обычных терапевтических средств (лобелин, cardiazol, coffein, вдыхание O_2) по отношению к обеим, одна из них была подвергнута облучению ультрафиолетовых лучей по 20 минут спереди и сзади (все тело 40 минут) на расстоянии 60 см от источника излучения. У облученной через 40 минут — 32% CO-Hb в крови, у необлученной через 1,5 часа после отравления — 54% CO-Hb. Точно так же восстановление сознания и остальных функций у облученной протекало значительно быстрее, чем у необлученной.

Однако однократное наблюдение над влиянием ультрафиолетовых лучей на отравленного CO кролика, а также эффект облучения на человеке навряд ли дают Koza право делать какие бы то ни было выводы. Единственный опыт на одном кролике ничего не доказывает. Точно так же трудно на основании однократного наблюдения решить, за счет чего следует отнести более быструю элиминацию CO-Hb из крови у одной из двух отравленных женщин — за счет ли облучения ультрафиолетом или же это естественнее объяснить лучшим функциональным состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Нам представляется совершенно необоснованной критика, которой H. Engel подверг работу Koza (3). Однако вопрос о влиянии ультрафиолетовой радиации на диссоциацию CO-Hb in vitro и in vivo представляет значительный теоретический и практический интерес.

Наши исследования и имели своей задачей попытаться осветить указанные вопросы.

Методы исследования

Для изучения влияния ультрафиолета на диссоциацию CO-Hb in vitro гемолизированная кровь собаки в количестве 20 см³ насыщалась CO. Насыщение производилось в Schüttel-аппарате путем пропускания 20—25 л CO. По насыщении и после определения процентного содержания CO-Hb в крови в 4 одинаковые плоские чашечки разливалось по 0,2 см³ крови, разведенной в 10 см³ дестиллированной воды. 2 чашечки облучались кварцевой лампой на расстоянии 50 см от источника излучения в продолжение 15 минут. Затем из 4 чашек 2 чашечки — одна облученная и другая необлученная — оставались на свету, а 2 другие — одна облученная и другая необлученная — ставились в темноту. Через 20, 60, 120 и 180 минут после начала опыта определялся процент CO-Hb в крови. CO-Hb в крови определялся спектрометром Балтазара.

Влияние ультрафиолета на диссоциацию CO-Hb in vivo изучалось нами на собаках. Для указанной цели собака помещалась в затравочную камеру емкостью 600 л. В камеру впускалось из газометра 6 л CO. Таким образом, в камере достигалась 1% концентрация CO в воздухе. Через некоторое время, обычно через 15—30 минут, собака извлекалась из камеры. О степени отравления собаки мы судили на-глаз по ее поведению и некоторым показателям, как судороги, опистотонус, урежение дыхания и пр. У собак нами бралось пипеткой из уха 0,2 см³ крови как до помещения в камеру для контроля и проверки показаний спектрометра, так и немедленно после извлечения из камеры, а затем через определенные отрезки времени для установления процента CO-Hb в крови. Кровь бралась в пробирки с 10 см³ дестиллированной воды и заливалась немедленно толуолом. В первой серии опытов собаки после извлечения из камеры немедленно подвергались 10-минутному облучению кварцевой лампой на расстоянии 50 см от источника излучения. Во второй серии облучение продолжительностью 30 минут производилось через 10 минут после извлечения из камеры.

И в первой, и во второй серии параллельно ставились опыты на контрольных собаках.

У собак первой серии бралась также кровь для полного клинического анализа как до затравки, так и после извлечения из камеры и в периоды, когда кровь бралась для определения процента CO-Hb.

Влияние ультрафиолетовой радиации на CO-Hb in vitro

Еще в 1896 г. Haldane (4) своими исследованиями показал, что при перемешивании крови с воздухом, содержащим высокий процент CO (0,1), на дневном свету изменение цвета, характерное для CO, быстро исчезает и вновь появляется, если продолжать перемешивание в темноте. Haldane указанное явление объясняет не окислением CO под влиянием света, а первичным влиянием света на прочность соединения CO-Hb, уменьшением сродства Hb к CO.

Hartridge (5) (1912) показал, что под влиянием диффузного рассеянного дневного света насыщение красящего вещества крови окисью углерода понижается с 96 до 35% и что наиболее действенные лучи, абсорбируемые красящим веществом крови, относятся почти исключительно к ультрафиолетовым. Hartridge и Haldane причину влияния света видят в понижении устойчивости CO-Hb.

Hasselbach в 1909 г. также в основном подтвердил опыты Haldane.

Объяснение вышеприведенному мы находим в установленном еще в 1891 г. Mand и Lauger (6) факте фотохимической диссоциации карбонилжелеза. Этот феномен в свете исследований последующих лет (работ Haldane, Hartridge и Hasselbach) о чувствительности к свету CO-Hb и в особености исследований Warburg и его сотрудников относительно прекращения (обратимого торможения) клеточного дыхания окисью углерода под влиянием света представляется как общее и специфическое свойство соединений, содержащих CO, диссоциировать под влиянием света.

В противоречии с указанным находится объяснение, даваемое влиянию ультрафиолета на диссоциацию CO-Hb уже упомянутыми ранее Bernard и Bianchani. Последние считают, что CO под влиянием ультрафиолета окисляется в CO_2, однако доказательств окисления авторы не приводят.

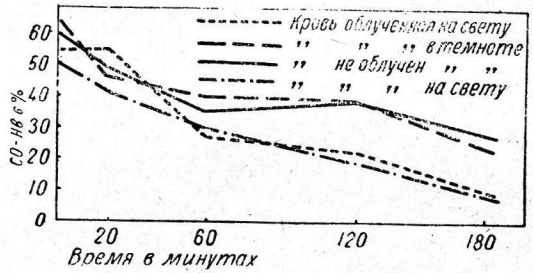


Рис. 1. Скорость диссоциации CO-Hb в % в крови in vitro

Наши наблюдения

Результаты наших исследований приведены в табл. 1. Исходное содержание CO-Hb в крови принималось нами за 100% и в среднем оно равнялось 55% CO-Hb.

Как видно из табл. 1 и рис. 1, скорость диссоциации CO-Hb в крови находится в зависимости от того, подвержена ли кровь воздействию света или же содержится в темноте. Наши опыты показывают, что дневной рассеянный свет ускоряет диссоциацию CO-Hb и что процесс выделения CO из крови, помещенной в темноту, затормаживается вне зависимости от того, подвергалась ли предварительно кровь, содержащая CO-Hb, облучению или нет.

Влияние ультрафиолетовой радиации на диссоциацию CO-Hb in vivo

Многие исследователи (Lewin, Nicloux, Черкес, Черкес и Мельникова) занимались изучением влияния вдыхания воздуха, кислорода, кислорода + 5% CO_2.

А. И. Черкес (7) своими обстоятельными исследованиями доказал, что вдыхание чистого кислорода ускоряет диссоциацию CO-Hb в 2 раза по сравнению с воздухом (и resp. элиминацию CO из крови) и что падение кривой диссоциации карбоксигемоглобина под влиянием вдыхания O_2 + 5% CO_2 идет в 2 раза быстрее. чем под влиянием чистого кислорода, и в 4 раза быстрее по сравнению с действием воздуха.

Таблица 1

Скорость диссоциации CO - Hb в % в крови in vitro

Кровь	Количество опытов	После насыщения		Через 20 минут		Через 60 минут		Через 120 минут		Через 180 минут	
		CO-Hb в %	%	CO-Hb в %	%	CO-Hb в %	%	CO-Hb в %	%	CO-Hb в %	%
Облученная на свету	4	52,4	100,0	52,0	99,2	29,0	55,3	21,0	40,0	6,0	11,2
Облученная в темноте . . .	4	62,0	100,0	43,0	69,4	38,0	61,3	36,6	59,0	22,0	35,5
Необлученная в темноте . .	3	58,0	100,0	46,0	79,3	34,5	59,5	36,5	62,9	24,0	41,4
Необлученная на свету . . .	3	48,5	100,0	40,3	83,0	30,0	61,0	18,3	37,7	6,0	12,3

Изучалось, правда, значительно меньше, и влияние лобелина, лобелина + O_2 на диссоциацию CO-Hb [Behrens, Behrens и Pulewka (8), Черкес и Мельникова (9) и др.]. Черкес и Мельникова пришли к выводу, что «на диссоциацию CO-Hb и, следовательно, на быстроту удаления CO из организма лобелиновая терапия + O_2 оказывает почти такое же действие, как и терапия O_2 + 5% CO_2».

В доступной нам литературе мы, кроме упомянутого эксперимента Koza над одним кроликом и недавно опубликованной работы Elster, ставившей своей целью проверку данных Koza, не встречали исследований по вопросу о влиянии ультрафиолета на диссоциацию CO-Hb в живом организме.

Наши наблюдения

Как уже указывалось, наши опыты были поставлены на собаках в двух сериях.

В первой серии было поставлено 15 опытов на 9 собаках; в 8 случаях собаки подвергались облучению.

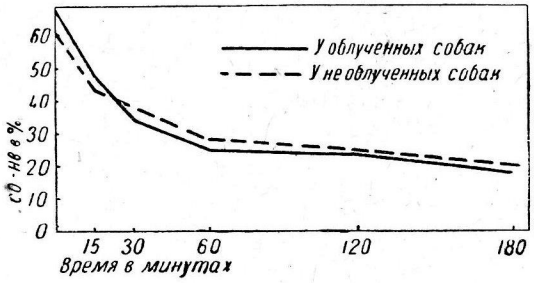


Рис. 2. Влияние ультрафиолетовой радиации на скорость диссоциации CO - Hb

Как видно из табл. 2 и 3 и рис. 2, мы в данной серии опытов под влиянием облучения ультрафиолетом получили незначительное ускорение процесса диссоциации CO-Hb.

При анализе данных динамики изменения CO-Hb в крови собак обращает на себя внимание тот факт, что у собак, подвергшихся отравлению повторно, диссоциация CO-Hb в подавляющем большинстве случаев и особенно во второй половине времени наблюдения протекает быстрее, чем у собак, первично отравленных. Указанное одинаково как у облученных, так и у необлученных собак.

Таблица 2

CO - Hb в % у отравленных собак необлученных

№ опыта	Вес собаки в г	Продолжительность действия CO в минутах	CO - Hb в % после отравления через 0 минут	15 минут	30 минут	60 минут	120 минут	180 минут
1	7 300	18,0	49,0	37,0	30,0	26,0	26,0	18,0
2	9 300	20,0	48,0	32,0	27,0	32,0	27,0	27,0
3	8 750	22,0	69,0	51,0	45.0	35,0	24,0	—
4	8 150	17,5	66,0	52,0	46,0	29,0	22,0	27,0
5	10 850	19,5	63,0	48,0	36,0	24,0	27,0	16,0
6	8 800	15,0	66,0	44,0	37,0	32,0	24,0	8,0
7	7 400	18,5	49,0	24,0	27,0	13,0	6,0	13,0
	Среднее		58,6	41,1	35,4	27,3	22,3	18,0

Таблица 3

CO - Hb в % у отравленных собак облученных

№ опыта	Вес собаки в г	Продолжительность действия CO в минутах	После отравления через 0 минут	15 минут	30 минут	60 минут	120 минут	180 минут
1	9 700	20,0	50,0	27,0	23,0	17,0	23,0	16,0
2	9 600	12,0	78,0	48,0	40,0	29,0	24,0	—
3	7 700	12,0	58,0	48,0	30,0	34,0	32,0	25,0
4	10 100	18,5	56,0	46,0	36,0	22,0	29,0	28,0
5	9 000	13,2	68,0	52,0	42,0	31,0	23,0	8,0
6	7 600	18,5	55,0	48,0	32,0	12,0	8,0	—
7	9 450	18,0	63,0	43,0	34,0	30,0	22,0	7,0
8	7 000	25,0	75,0	45,0	31,0	23,0	13,0	18,0
	Среднее		62 9	44,6	33,5	24,7	21,7	17,0

Возможно, что в данном случае мы могли бы говорить о явлении привыкания к яду у повторно затравленных собак. Однако незначительное число наблюдений, сложность самого вопроса, требующего для своего разрешения постановки ряда специальных исследований, не позволяет нам, кроме приведения вышеуказанного, делать какие бы то ни было выводы.

Картина крови. У собак этой серии в 15 опытах нами исследовалась клиническая картина крови: в 8 случаях у собак, подвергавшихся облучению, а в остальных 7 случаях — у необлучавшихся. Кровь исследовалась до затравки, сейчас же по извлечении собак из камеры, а затем через 15, 30, 60, 120 и 180 минут после извлечения из камеры.

В табл. 4 и 5 мы приводим данные о гемоглобине, эритроцитах и лейкоцитах.

Таблица 4

Изменение крови у необлученных собак

	Гемоглобин		Эритроциты		Лейкоциты	
		% (по сравнению с исходным)	в тыс.	%	абс. кол.	%
До отравления	81,5	100 0	5 582	100,0	10 900	100,0
После отравления через 0 минут	102 0	125,1	6 385	114,4	15 600	143,1
После отравления через 15 минут	92.0	112,8	6 240	111,8	13 900	127,5
После отравления через 30 минут . . .	89,5	109,8	6 140	109,6	12 000	101,1
После отравления через 60 минут	88,0	107,9	5 720	102,5	15 200	139,4
После отравления через 120 минут	83,0	101 8	5 390	96,6	15 900	145,9
После отравления через 180 минут	81,0	99,4	—	—	—	—

Таблица 5

Изменение крови у облученных собак

	Гемоглобин		Эритроциты		Лейкоциты	
		%	в тыс.	%	абс. кол.	%
До отравления	80,1	100,0	5 463	100,0	9 700	100,0
После отравления через 0 минут	99,0	120,0	6 202	113,5	11 800	121,6
После отравления через 15 минут	93,0	113,5	5 934	108,6	10 900	112,0
После отравления через 30 минут	90,5	111,5	6 310	110,0	11 400	117,5
После отравления через 60 минут	87,0	108,7	5 688	104,1	10 800	111,3
После отравления через 120 минут	82,5	103,0	5 498	100,6	11 300	116,5
После отравления через 180 минут	81,0	101.1	—	—	—	—

Из таблиц мы видим, что как у облученных, так и у необлученных собак наблюдаются полиглобулия и эритроцитоз, что, как известно (H. Hirschfeld, D'Anna, Ланг), является компенсаторной реакцией организма на аноксемию, обусловленную воздействием CO. Однако в условиях острого опыта уже через 3 часа, количество эритроцитов и гемоглобина возвращается к норме у всех животных как облученных, так и необлученных, что же касается лейкоцитов, то, в то время как у необлученных собак мы наблюдаем резко выраженный лейкоцитоз, у облученных собак, увеличение общего числа лейкоцитов по сравнению с числом их до затравки весьма незначительно.

Negeli (11) считает «лейкоцитоз и лейкопению морфологическим выражением биологических нарушений большой важности функции костного мозга».

По Шиллингу (12), при инфекционном процессе число лейкоцитов повышается соответственно тяжести процесса. Шиллинг, как и многие другие гематологи, в числе прочих лейкоцитозов различает и такие, которые сопровождают резкие изменения со стороны эритроцитов.

В нашем случае мы имеем полиглобулию, вызванную токсической аноксемией. Эта аноксемия протекает, как мы видели раньше, неодинаково у необлученных и облученных собак, и, быть может, различная степень лейкоцитоза и является отражением самого характера протекания аноксемии; таким образом, как характер кривых диссоциации CO-Hb, так и число лейкоцитов указывают, повидимому, на большую резистентность облученных животных по отношению к CO-воздействию.

Представляет интерес, какое влияние на число лейкоцитов оказывает само по себе облучение. По этому вопросу в литературе мы имеем противоречивые данные; так, например, по Baumann (13), облучение непосредственно не видоизменяет состава крови и всякие изменения являются реакцией на разрушение клеток и тканей.

Burchardi (14) нашел у пациентов, облучавшихся угольной дугой, некоторое уменьшение лейкоцитов. По Mayerson и Laurens (15), количество лейкоцитов повышается. Peemöller (16) же считает, что во время облучения наблюдается изменение числа лейкоцитов, которое, очевидно, зависит от интенсивности облучения (лейкопения при слабом облучении и лейкоцитоз при более интенсивном облучении).

Мы также на 2 собаках, не подвергавшихся отравлению и облучавшихся 10 минут ртутно-кварцевой горелкой (как это имело место в первой серии опытов), изучали изменение числа лейкоцитов до и после облучения в те же отрезки времени, как и в опытах с отравлением собак окисью углерода (табл. 6).

Таблица 6

№ собаки	До облучения	Число лейкоцитов после облучения через				
		0 минут	15 минут	30 минут	60 минут	120 минут
1	11 200	16 600	11 600	12 800	13 000	12 000
2	11 200	17 400	12 600	11 200	13 400	12 800

Полученные нами ориентировочные данные недостаточны для выяснения вопроса о влиянии ультрафиолетовых лучей на число лекйкоцитов, но во всяком случае они показывают, что ультрафиолетовые лучи не вызывают уменьшения числа лейкоцитов.

Вышеприведенное дает нам основание считать, что отсутствие выраженного лейкоцитоза у облученных собак является не результатом самого феномена облучения, а показателем состояния организма.

Во второй серии проведено 16 опытов на 8 собаках. В 8 случаях собаки подвергались облучению, в 8 случаях не облучались.

Как видно из табл. 7 и 8 и рис. 3, в данной серии опытов мы получили под влиянием облучения ультрафиолетовыми лучами значительно более выраженный эффект, чем в первой серии: ультрафиолетовая радиация, несомненно, ускоряет процесс диссоциации CO-Hb, характер кривой диссоциации зависит именно от фактора облучения

Таблица 7

CO-Hb в % у отравленных собак необлученных

№ опыта	Вес собаки в г	Продолжительность действия CO в минутах	После отравления через 0 минут	10 минут	40 минут	60 минут	90 минут	120 минут	150 минут
1	6 950	20,0	51,0	41,0	26,0	21,0	25,0	21,0	23,0
2	6 050	21,0	48.0	25,0	24,0	30,0	30,0	15,2	17,8
3	7 500	22,0	56,4	50,0	39,0	26,0	26,0	27,0	17,8
4	7 250	35,0	53,0	43,0	36,0	32,0	26,0	28,0	12,6
5	6 800	32,0	64,4	53,0	46,0	38,0	28,0	28,0	24,6
6	6 800	30,0	55,0	48,0	48,0	37,0	25,0	31,0	23,8
7	7 000	21,0	56,4	51,0	43,0	32,0	24,6	28,0	12,6
8	10 800	30,0	59,6	56,0	49,0	35,0	33.0	33,0	26,0
	Среднее		55,5	46,1	38,9	31,4	27,2	26,4	19,8

Таблица 8

CO - Hb в % у отравленных собак облученных

№ опыта	Вес собаки в г	Продолжительность действия CO в минутах	После отравления через 0 минут	10 минут	40 минут	60 минут	90 минут	120 минут	150 минут
1	9 350	28,0	64,4	30,0	28,0	21,0	24,0	24,0	26,0
2	7 200	26,0	58,0	51,0	27,0	23,0	0	0	0
3	7 050	25,0	57,0	50,0	35,0	32,0	25,4	6,0	6 0
4	6 050	25,0	59,6	51,0	39,0	23,8	27,0	6,0	6,0
5	7 500	13,0	59,6	47,0	25;4	28,0	17,8	6,0	10,0
6	6 500	24,0	69,0	61.2	27,0	26,2	8,0	8.0	0
7	6 370	26,0	73,8	62,8	29,0	27,0	8,0	0	0
8	8 800	15,0	60,0	50,0	32.0	27,8	0	0	0
	Среднее		66,4	50,3	30,3	26,1	13,8	6,2	6,0

ультрафиолетовыми лучами, а не от того, подвергается ли собака отравлению впервые или повторно (опыты на собаках № 5 и 6) (рис. 4). В этих опытах мы одну собаку в первых опытах отравляли и не облучали, а другую, наоборот, в первых опытах облучали, а затем не облучали. Во всех случаях ультрафиолетовая реакция ускоряет процесс диссоциации CO-Hb.

Для обоснования критики Engel по поводу выводов Koza Elster провел ряд исследований над кроликами о влиянии ультрафиолетовых лучей на диссоциацию CO-Hb.

Автор приходит к заключению, что ультрафиолетовые лучи не вызывают эффекта ускорения диссоциации CO-Hb. Опыты же с применением кислорода дали положительный эффект. При рассмотрении данных таблицы, приводимых автором, видно, что разница в падении

процента насыщения крови CO при вдыхании кислорода такая же, как и при воздействии ультрафиолетовых лучей. Кроме того, автор отмечает у некоторых животных нарушения сердечно-сосудистой системы при отравлении. У таких животных выделение CO заметно затягивается, однако автор не отметил, что все эти явления как раз встречаются у контрольных кроликов (необлученных).

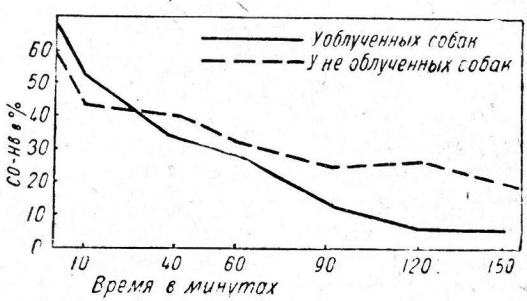


Рис. 3. Влияние ультрафиолетовой радиации на быстроту диссоциации CO-Hb

Таким образом, выводы Elster мы не можем считать убедительными.

Наши эксперименты показывают, что ультрафиолетовые лучи ускоряют диссоциацию CO-Hb в такой же приблизительно степени, как и O_2.

Механизм действия ультрафиолетовой радиации, несмотря на большую литературу по этому вопросу, еще не изучен. В нашем случае навряд ли ускорение диссоциации CO-Hb можно приписать ослаб-

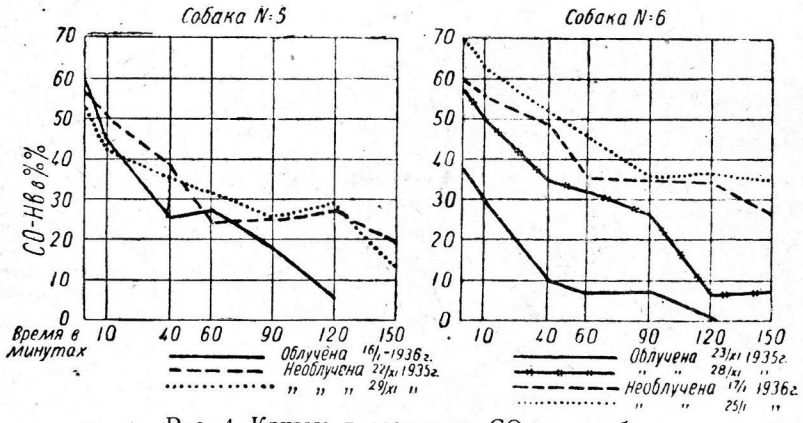


Рис. 4. Кривые диссоциации CO-гемоглобина

лению химического сродства CO к гемоглобину, как это имело место in vitro в опытах Haldane, Hartridge и др.

Скорее всего речь может итти об общебиологическом эффекте как результате воздействия физико-химического агента—ультрафиолетовой радиации — на организм в целом.

На основании литературных данных [Lehmann и Szakall (17) и др.], ультрафиолетовые лучи влияют на функции вегетативной нервной системы. Ультрафиолетовые лучи усиливают деятельность сердца, увеличивают легочный объем, активируют окислительные процессы и повышают весь жизненный тонус. Этим, пожалуй, и можно объяснить, почему животный организм после облучения лучше справляется с оксиуглеродной интоксикацией.

Выводы

1. Исследования кривой диссоциации крови собаки, предварительно насыщенной окисью углерода, а затем в одних случаях облученной ультрафиолетовыми лучами, в других необлученной и помещенной в различные условия (в темноте и на свету) показали, что в темноте быстрота диссоциации сильно затормаживается и протекает почти в 4 раза медленнее, чем на свету. Облучение по сравнению с обычным дневным светом при данной постановке опытов не играет какой-либо существенной роли.

2. Были проведены две серии исследований на собаках. Собаки в специальной камере отравлялись окисью углерода почти до коматозного состояния.

В первой серии опытов собаки подвергались немедленно после извлечения из камеры 10-минутному облучению, а затем как у облученных, так и у контрольных (не подвергавшихся облучению) исследовался на протяжении 2—3 часов спектрометрически процент содержания CO-Hb в крови.

Вторая серия опытов отличается тем, что облучение продолжительностью 30 минут производилось через 10 минут после извлечения из камеры.

3. Полученные данные показывают, что 10-минутное облучение, как это имело место в первой серии опытов, дает лишь незначительное ускорение процесса диссоциации CO-Hb в крови, облучение же 30-минутное (вторая серия опытов) вызывает резкое ускорение процесса диссоциации CO-Hb.

4. В первой серии опытов исследовалась клиническая картина крови до и после отравлений. Как у облученных, так и у необлученных животных наблюдаются полиглобулия и эритроцитоз, что является, как известно, компенсаторной реакцией организма на аноксемию, обусловленную воздействием CO. У необлученных собак наблюдается резко выраженный лейкоцитоз, в то время как у облученных лейкоцитоз слабо выражен. Отсутствие лейкоцитоза у облученных собак можно рассматривать как косвенный показатель повышения биологической устойчивости организма по отношению к воздействию CO.

5. Наряду с применением при отравлениях окисью углерода терапии кислородом + 5% CO_2 можно рекомендовать также лечение облучением ультрафиолетовыми лучами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bernard et Bianchani, Soc. Biol. Paris, 92, 1925.—2. Koza, Medizin. Klinik, № 12, 1930.—3. Engel. H., Zbl. für Gewerbehygiene, XII, 1932.—4. Haldane, Journ. of Physiol., 1912.—5. Hartridge, Journ. of Physiol., 1912.—6. Mond u. Lange, цит. по H. Engel (3).—7. Черкес А. И., Труды Ин-та патологии и гигиены труда, в. 6, 1928.—8. Behrens, Behrens u. Pulewka, цит. по Черкес и Мельниковой (9).—9. А. И. Черкес и Мельникова, Труды Ин-та гиг. труда, в. 6, 1928.—10. Elster W., Arch. für Hygiene, 115, H. 3, 1935.—11. Naegeli, Lehrbuch, 1922.—12. Шиллинг, Картина крови и ее клиническое значение, Руководство, Госмедиздат, 1931.—13. Baumann. Zeitschr. exp. Pathol. u. Pharmak., 25, H. 3.—14. Burchardt, Strahlentherapie, 12, 1921.—15. Meyerson u. Laurens, Zit, nach Elinger. Sonderbände zur Strahlentherapie, XX, Berlin, 1935.—16. Peemoeller, Strahlentherapie, 12, X, 1925.—17. Lehmann u. Szakall, Arbeitsphysiol., 5, 1932.

THE INFLUENCE OF ULTRAVIOLET RADIATION ON THE RATE OF DISSOCIATION OF CO-Hb

Z. D. Gorkin

Chair of the Hygiene of Labour (Director—Professor Emer. E. M. Kagan) of the Kharkov Medical Institute.

Summary

1. The study of the dissociation curves of dogs' blood previously saturated with carbon monoxide, followed in some cases by irradiation with ultraviolet light, in other cases with no irradiation, and kept in different conditions in darkness or light, showed that in the dark the rapidity of dissociation is strongly hindered and proceeds at a rate four times slower than in light. Irradiation in comparison with ordinary daylight, as far as our experiments showed, does not play an essential rôle.

2. Two series of experiments were carried out on dogs. Dogs in a special chamber were poisoned by means of carbon monoxide almost to a comatose condition. In the first series of experiments the dogs were subjected, immediately after removal from the chamber, to a ten-minute period of irradiation, after which the irradiated dogs and the controls (those not subjected to irradiation) were studied over a course of 2-3 hours spectrometrically to determine the percentage of CO-Hb in the blood.

The second series of experiments differed from the first in that the radiation was begun ten minutes after removal from the chamber and continued for 30 minutes.

3. The data obtained indicate that the ten-minute irradiation, as carried out in the first series of experiments produces only an insignificant acceleration in the process of CO-Hb dissociation in the blood. Irradiation for 30 minutes (as in the second series of experiments) produced a marked acceleration in the process of CO-Hb dissociation.

4. In the first series of experiments the clinical picture of the blood was studied before and after poisoning. Both the irradiated and non-irradiated animals showed polyglobulia and erythrocytosis, which is, as is well known, a compensating reaction of the organism to anoxemia brought about by the influence of CO. A pronounced leucocytosis was observed in non-irradiated dogs, while in irradiated dogs this effect was weak. The absence of leucocytosis in irradiated dogs may be considered as an indirect indicator of the increase in the biological stability of the organism with respect to the action of CO.

5. Parallel with the use of oxygen+5% CO_2 in the therapy of carbon monoxide poisoning, irradiation treatment by means of ultraviolet light can also be recommended.

ВЛИЯНИЕ ХЛОРОФОРМА НА ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ НЕКОТОРЫХ КОРКОВЫХ ПОЛЕЙ БОЛЬШОГО МОЗГА КОШКИ

Г. Я. Городисская и *Л. А. Каган*

Из кафедры биологической химии Горьковского Государственного медицинского института (зав.— проф. Г. Я. Городисская)

Поступила 12.X.1936

Влияние различных наркотических и снотворных веществ на химический состав мозга и на течение процессов обмена в нем изучалось неоднократно в различной постановке опытов и на различных животных [Russo (1), Carati (2), Heckep (3), Nerking (4), La Mandola (5), Неймарк-Топштейн (6), Reicher (7), Serejskij (8), Tscherkess и Gorodissky (9), Soula (10, 11), Waelsch и Klepeter (12), Waser (13), Winterstein u. Hirschberg (14, 15, 16) и др.].

Все эти исследования говорят о том, что более или менее длительное применение (от нескольких минут до нескольких дней) наркотических и снотворных веществ приводит к значительным изменениям как липоидного, так и азотистого состава мозга, а интенсивность процессов обмена веществ неизменно падает. Характер изменения химического состава мозга в опытах различных авторов оказывался неодинаковым и нередко противоречивым. Противоречивость результатов исследований разных авторов может быть объяснена применением разных наркотиков в разных дозировках, различной длительностью опытов на различных животных, а также — что, повидимому, не менее важно — исследованием неравнозначных по своей функции и по своему химическому составу отделов мозга. Большинство авторов изучало химический состав всего большого мозга в целом и только немногие [например, Неймарк-Топштейн (6)] изучали влияние наркоза на химический состав серого и белого вещества мозга раздельно. Между тем ряд работ [например, Palladin и Zuwerkalow (17), Palladin и Bjlajewa (18), Городисская (19, 20)] доказывает, что различные отделы нервной системы отвечают на один и тот же фактор различным изменением своего обмена. Так, при голодании аминогенез повышается в белом веществе мозга кролика и собаки и падает в сером веществе. При голодании же количество липоидного фосфора (в процентах свежего вещества) падает в сером веществе подкорковых узлов мозга и не изменяется в сером веществе коры. В то время как при голодании фосфор насыщенных липоидов количественно падает в сером веществе коры в области двигательных центров слуха, в области зрения изменений в этом отношении нет. При выключении света как раздражителя путем зашивания век у кошки падает протеолиз в сером веществе area striata и не изменяется в моторной области коры.

Уже одних только этих немногих работ достаточно, чтобы показать, насколько важно локализационное изучение биохимических процессов в мозгу под влиянием ряда факторов для понимания их действия на центральную нервную систему и для понимания роли отдельных химических составных частей мозга в процессе его обмена.

В одной из наших предыдущих работ [Tscherkess и Gorodissky (9)] нами было изучено влияние короткого наркоза (хлороформ, хлоралгидрат и эфир) на липоидный состав серого вещества коры большого мозга кролика. В данной работе мы поставили себе целью изучение влияния хлороформа на фосфористый (липоидный) состав ряда корковых полей мозга кошки.

Методика

Кошка убивалась ингаляцией большой дозы хлороформа. Животное погибало в течение нескольких минут. Мозг тотчас вынимался из черепной коробки и освобождался от оболочек. Исследованию подвергалось серое вещество коры двигательной области, области центров слуха и области центров зрения.

Навеска вещества мозга в 30—60 мг накладывалась тонким слоем на кусочек фильтровальной бумаги, быстро взвешивалась и после высушивания в эксикаторе над обезвоженным хлористым кальцием подвергалась последовательной экстракции петролейным эфиром и затем алкоголем по методу, ранее разработанному одной из нас (Городисская). После отгонки петролейного эфира и алкоголя остатки в этой же пробирке подвергались полному окислению 2 каплями концентрированной серной кислоты и 1 каплей пергидроля. Такому же сжиганию подвергалась и бумажка с веществом мозга, оставшимся после извлечения петролейным эфиром и алкоголем; после сжигания вещества и полного охлаждения в остатке определялось количество фосфора колориметрическим методом по Fiske-Subbarow (21).

Таким образом, нами непосредственно определялось количество:

а) фосфора ненасыщенных фосфатидов (петролейно-эфирная фракция);

б) фосфора насыщенных фосфатидов (алкогольная фракция);

в) фосфора нелипоидных веществ (остаток после извлечения петролейным эфиром и алкоголем).

Кроме того, на основании этих данных мы имели возможность вычислить и количество:

г) липоидного фосфора (сумма «а» и «б»);

д) общего фосфора (сумма «а», «б» и «в»).

Расчет мы вели в процентах свежего вещества мозга. Изменения в соотношениях различных фракций фосфора мы учитывали путем вычисления количества фосфора насыщенных и ненасыщенных фосфатидов в процентах липоидного и общего фосфора и количества липоидного и нелипоидного фосфора в процентах всего фосфора.

Экспериментальная часть

Результаты наших исследований, представленные в табл. 1, 2 и 3, должны быть оценены со следующих точек зрения;

1) как изменился химический состав серого вещества мозга кошки под влиянием хлороформа?

2) является ли изменение химического состава серого вещества различных корковых полей одинаковым (однотипным)?

3) оказал ли хлороформ влияние на картину топографического распределения химических составных частей корковых центров?

При одном только беглом взгляде на цифровые ряды наших таблиц обращает на себя внимание широта индивидуальных колебаний химического состава мозга. Даже в пределах одного и того же коркового участка встретившиеся максимальные и минимальные случаи различаются в 1,5 и даже в 2 раза. Такая широта индивидуальных колебаний химического состава характерна именно для отдельных участков коры мозга. При изучении всего серого вещества мозга или тем более при изучении всего мозга в целом, т. е. серого и белого вещества вместе, эти индивидуальные различия в значительной степени стираются. Широта индивидуальных колебаний химического состава именно отдельных корковых полей мозга подчеркивает сложность взаимосвязи химического состава мозга и различных факторов и ставит исследователя перед необходимостью работы на относительно численно большом материале. Наши исследования проведены на 24 кошках.

В табл. 1 приведены наши данные по определению количества фосфора ненасыщенных фосфатидов, фосфора насыщенных фосфатидов и фосфора нелипоидных веществ в процентах свежего вещества

Таблица 1

№ по пор.	Фосфор ненасыщенных фосфатидов в % свежего вещества			Фосфор насыщенных фосфатидов в % свежего вещества			Фосфор нелипоидных веществ в % свежего вещества		
	двигательная область	область слуха	область зрения	двигательная область	область слуха	область зрения	двигательная область	область слуха	область зрения
1	0 087	0 072	0,105	0,052	0,042	0,037	—	0,121	—
2	—	0,105	0,114	0,037	—	0,044	0,108	0,122	0,108
3	0,123	0 076	0,129	0,064	—	0,065	0,129	—	—
4	0,125	0,098	0.133	0,062	0,076	0,086	0,137	—	0,098
5	0,102	0,098	—	0,064	0,060	0,074	0,174	0,194	0,191
6	0,120	0,112	—	0,083	0,126	—	0,158	0.151	0,154
7	0,134	—	0,103	0,105	0,086	0,091	0,169	—	0,142
8	—	—	0,113	—	—	0,102	—	—	—
9	0,099	0,119	—	0,097	0,078	—	0,198	0,172	—
10	—	—	—	—	—	—	0 085	0,088	—
11	—	—	—	—	—	—	0,069	—	0 074
12	—	—	—	—	—	—	—	0,117	0 079
13	—	—	—	0,088	0,087	0,077	—	0,082	—
14	0,134	0,096	0,092	0,064	0,084	0 089	0,086	—	0,082
15	0,097	0,095	0,083	0.110	0,096	0,089	0,112	—	-
16	0,082	0,090	0,085	0,083	0 089	0,076	0,075	0,071	0,068
17	—	0,075	0,081	—	—	0,086	—	—	0,070
18	—	—	0,083	0,109	0,097	0,103	0 083	0.068	0,057
19	0,094	0,088	—	—	0,079	0,077	0,086	0,088	—
20	—	0.125	0,093	0,107	0,052	0,083	0 081	0,050	0,052
21	0,089	0,078	0,085	0,072	0,069	0,078	0,083	0,094	0,076
22	0,072	0,064	0,073	0,084	0,077	0,069	0,074	0,068	0,064
23	—	0,076	0,072	0,081	0,079	—	0.072	—	—
24	0.093	0,092	0,085	0.148	0,108	0,088	0,075	0,088	0,058
max.	0,134	0,125	0,133	0,148	0,126	0,103	0,198	0,194	0,191
min.	0,072	0,064	0,072	0,037	0,042	0,037	0,072	0,050	0,052
В среднем	0,104	0,092	0,096	0,084	0,081	0,079	0,108	0,109	0,092

мозга по отдельным изученным нами участкам коры. Там же указаны средние арифметические для каждого из участков в отдельности, а также отмечены все наиболее высокие и наиболее низкие данные. Сводные табл. 2 и 3 представляют результаты наших исследований в средних цифрах и по сравнению с цифрами, характеризующими химический состав тех же корковых областей мозга нормальной кошки [Городисская (19)].

При сравнении цифр, представленных в табл. 2, бросается в глаза довольно существенное различие между химическим составом мозга нормальной кошки и химическим составом мозга кошки, погибшей от ингаляции большой дозы хлороформа. Большинство цифр оказывается заметно сниженным. В расчете на свежее вещество мозга оказывается сниженным как общее количество всех фосфоросодержащих веществ (общий фосфор), так и количество отдельных составляющих его групп: количество фосфора липоидов и фосфора, принадлежащего нелипоидным веществам. Количество всего фосфора упало в среднем по всем трем изученным участкам с 0,319 до 0,267% свежего

вещества, т. е. на 16,2%; количество липоидного фосфора упало с 0,208 до 0,179% свежего вещества, т. е. на 13,2%. Еще резче упало количество фосфора нелипоидных веществ — с 0,125 до 0,103% свежего вещества, т. е. на 18,5%.

Таблица 2

		Серое вещество коры мозга кошек	
		убитых ингаляцией большой дозы хлороформа	нормальных
Весь фосфор в % свежего вещества	Двигательная область	0,296	0,346
	Область слуха	0,282	0,339
	» зрения	0,267	0,319
Фосфор липоидов в % свежего вещества	Двигательная область	0,188	0,217
	Область слуха	0,173	0,207
	» зрения	0,175	0,201
Фосфор ненасыщенных фосфатидов в % свежего вещества	Двигательная область	0,104	0,102
	Область слуха	0,092	0 091
	» зрения	0,096	0,099
Фосфор насыщенных фосфатидов в % свежего вещества	Двигательная область	0,084	0,115
	Область слуха	0,081	0,117
	» зрения	0,079	0,102
Фосфор нелипоидных веществ в % свежего вещества	Двигательная область	0,108	0,127
	Область слуха	0,109	0,128
	» зрения	0,092	0,119

Это снижение количества всех фосфорсодержащих веществ не может быть объяснено одним только обогащением мозгового вещества водой, так как в мозгу кошек, погибших от хлороформа, наблюдается не только снижение количества ряда фосфорных веществ в отношении к свежему веществу мозга, но и характерное изменение количественных соотношений отдельных групп фосфорных веществ между собой, а именно в соотношении количества насыщенных и ненасыщенных фосфатидов (табл. 3).

При расчете количества фосфора отдельных фосфорных веществ по отношению ко всему фосфору, имеющемуся в мозгу (табл. 3), оказывается, что в мозгу кошки, погибшей от ингаляции большой дозы хлороформа, так же как и в мозгу нормальной кошки, фосфор липоидов составляет [округляя] $^2/_3$, а фосфор нелипоидных веществ $^1/_3$ ко всему количеству фосфора. Но в то время как в норме фосфор ненасыщенных липоидов составляет 46,8% липоидного фосфора, в мозгу кошек, погибших от хлороформа, он составляет бо́льшую часть, а именно 54,5%. Соответственно этому фосфор насыщенных липоидов составляет в норме 53,2% фосфора липоидного, в наших же опытах — только 45,5%. Соотношение между этими липоидными фракциями изменилось. В нормальном мозгу кошки преобладают насыщенные фосфатиды, а в мозгу кошек, погибших от хлороформа, преобладают ненасыщенные фосфатиды.

Общее падение всех цифр, указывающих содержание в свежем веществе мозга всего фосфора и составляющих его групп (липоидного

Таблица 3

		Серое вещество коры мозга кошек	
		убитых ингаляцией большой дозы хлороформа	нормальных
Фосфор липоидов	Двигательная область	63,6	63,0
	Область слуха	61,4	61,4
	» зрения	65,6	62,9
Фосфор нелипоидных веществ	Двигательная область	36,4	37,0
	Область слуха	38,6	38,6
	» зрения	34,4	37,1
Фосфор ненасыщенных фосфатидов	Двигательная область	35,1	29,5
	Область слуха	32,6	26,8
	» зрения	37,3	31,1
Фосфор насыщенных фосфатидов	Двигательная область	28,5	33,5
	Область слуха	28,8	34,6
	» зрения	28,3	31,8
Фосфор ненасыщенных фосфатидов	Двигательная область	55,4	47,1
	Область слуха	53,2	44,3
	» зрения	54,8	49,1
Фосфор насыщенных фосфатидов	Двигательная область	44,6	52,9
	Область слуха	46,8	55,7
	» зрения	45,2	50,9

фосфора и нелипоидного фосфора), на 13—18% при сохранении постоянных соотношений заставляет с большой вероятностью предположить обогащение мозга кошки, погибшей от хлороформа, водой с соответствующим относительным уменьшением плотного остатка, а тем самым и количества фосфористых веществ. Но количество фосфора насыщенных фосфатидов упало значительно больше. Это падение достигает в среднем 27% (табл. 2). Следовательно, количество фосфора насыщенных фосфатидов в наших опытах упало не только относительно в связи с обогащением мозга водой, но и абсолютно. В противоположность этому количество фосфора ненасыщенных фосфатидов не упало, согласно предполагаемому обогащению мозга водой, оно сохранилось таким же, как и в норме (при расчете на свежее вещество мозга), следовательно, его количество можно считать увеличенным в отношении плотных веществ мозга.

Таким образом, изменение соотношений липоидных фракций в мозгу кошек, погибших от большой дозы хлороформа, зависит как от сдвига в сторону увеличения количества ненасыщенных фосфатидов, так и от сдвига в сторону уменьшения количества насыщенных фосфатидов.

Изменения химического состава всех изученных нами участков коры большого мозга кошки количественно различны, но однотипны. Так, например, в двигательной области и в области слуха уменьшение количества насыщенных фосфатидов глубже, чем в области зрения, и, наоборот, слабее в отношении фосфора нелипоидных веществ (табл. 2). Картина топографического распределения химических составных частей мозга по функционально различным корковым обла-

стям остается в общем той же, что и в норме, претерпевая лишь некоторые изменения. По богатству содержания в свежем веществе мозга всего фосфора, фосфора ненасыщенных фосфатидов и нелипоидного фосфора, а также фосфора насыщенных и ненасыщенных фосфатидов в проценте всего фосфора, изученные нами участки мозга кошки, убитой хлороформом, распределяются в том же порядке, как и в норме.

Выводы

1. Химический состав серого вещества мозга кошки изменяется под влиянием смертельной дозы хлороформа.
2. Под влиянием смертельной дозы хлороформа в сером веществе мозга кошки падает количество общего фосфора, всего липоидного фосфора и фосфора нелипоидных веществ.
3. Соотношение липоидных фракций изменяется за счет увеличения количества ненасыщенных и уменьшения количества насыщенных фосфатидов.
4. Изменения химического состава корковых участков мозга (двигательная область, область слуха и область зрения) количественно различны, но однотипны.
5. Картина топографического распределения фосфористых веществ по функционально различным корковым участкам остается в общем той же, что и в норме, и претерпевает лишь некоторые изменения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Busso, Fisiol. e Med., *4*, 407, 1933.—2. Carati, цит. по La Mandola (6).—3. Hecker, H. S. Zeitschr. phys. Chem., *129*, 26, 1923.—4. Nerking, Münch. Med. Wochnschr., 1475, 1909.—5. Неймарк-Топштейн, Мед. биол. журн., *3*, 123, 1927.—6. La Mandola, Arch. di farm. sperim., *38*, 1924.—7. Reicher, Zeitschr. klin. Med., *65*, 235, 1908.—8. Serejski, Bioch. Zeitschr., 182, 188, 1927.—9. Tscherkess u. Gorodissky, Bioch. Zeitschr., *168*, 48, 1926.—10. Soula, C. r. Soc. Biol., *73*, 404, 1912.—11. Soula, Journ. de Physiol. et Pathol. génér., 15. 267, 1913.—12. Waelsch u. Klepeter, Pflüg. Arch., *235*, 60, 1935.—13. Waser, H. S. Zeitschr. physiol. Chem., *94*, 191, 1915.—14. Winterstein u. Hirschberg, Ibid., *100*, 1917.—15. Winterstein u. Hirschberg, Bioch. Zeitschr., *159*, 351, 1925.—16. Winterstein u. Hirschberg, Ibid., *167*, 401, 1926.—17. Palladin u. Zuwerkalow, Zeitschr. phys. Chem., *13*, 57, 1924.—18. Palladin u. Bjelajewa, Ibid., *141*, 33, 1924.—19. Городисская, Наукові записки, т. III, 125, 1923.—20. Gorodissky, Bioch. Zeitschr., *176*, 1926.—21. Fiske a. Subbarow, Journ. of Biol. Chem., *64*, 375, 1926.

THE INFLUENCE OF CHLOROFORM ON THE CHEMICAL COMPOSITION OF CERTAIN CORTICAL REGIONS OF THE BRAIN OF CATS

H. J. Gorodisskaya and *L. A. Kagan*

Chair of Biological Chemistry of the Gorky Medical Institute (Director—Prof. H. J. Gorodisskaya)

Summary

1. The chemical composition of the gray matter of the brain of cats changes under the influence of lethal doses of chloroform.

2. Under the influence of lethal doses of chloroform the quantity of total phosphorus, the lipid phosphorus and non-lipid phosphorus, in the gray matter of brain decreases.

3. The correlation of the lipid fractions changes with an increase in the quantity of unsaturated and a decrease in the quantity of saturated phosphatides.

4. The changes in the chemical composition of the cortical portions of the brain (field of motion, field of hearing, field of vision) are quantitatively different, but of similar type.

5. The picture of the topographic distribution of phosphorus compounds in functionally different cortical sections remains, in general, the same as in the controls, and suffers only slight changes.

О СРАВНИТЕЛЬНОМ ДЕЙСТВИИ ПРОЛАНА МОЧИ И СЫВОРОТКИ КРОВИ ЖЕРЕБЫХ КОБЫЛ НА ПОЛОВУЮ СИСТЕМУ ЦЫПЛЯТ

Б. М. Завадовский и *Е. Г. Несмеянова-Завадовская*

Из биомузея им. К. А. Тимирязева (дир. — проф. Б. М. Завадовский)

Поступила 12.X.1936

На основании экспериментальных данных американских ученых Cole, McLean, Evans и др., а также собственных материалов Эндокринологической лаборатории Всесоюзного института животноводства один из нас уже ранее сформулировал мысль о том, что именно в крови животных следует искать наиболее полноценные и физиологически активные формы гонадостимуляторов и что, наоборот, пролан мочи является, повидимому, частично инактивированным обломком полноценного гормона, продуктом его частичной деструкции. Исходя из этих соображений, мы применили препараты сыворотки крови жеребых кобыл на свиньях и мышах, во всех случаях подтверждая факт более высокой и качественно более полноценной активности их по сравнению с проланом (см. статью Б. М. Завадовского «К теории и практике искусственной течки и овуляции у сельскохозяйственных животных» в Физиологическом журнале СССР, № 3, 1934 г.).

Такой же результат более высокой активности сыворотки крови получает в настоящее время на овцах ряд авторов, в том числе И. Литовченко, В. Бойченко, М. М. Завадовский и др.

Летом 1935 г. мы испробовали действие сыворотки крови жеребой кобылы в Аскании-Нова на диких утках-огарях Todorno rutila, потерявших плодовитость в результате ампутации больших пальцев крыла. Полученный нами эффект резкой активизации половой системы птиц, аналогичный тому, что описал Hamburger на петушках-цыплятах, показал, что гонадостимуляторы сыворотки крови обладают полным действием на половую систему птиц, аналогично экстрактам гонадостимулятора, полученным непосредственно из передней доли гипофиза и в отличие от препаратов пролана.

Препараты этих наших опытов мы демонстрировали на XV Международном физиологическом конгрессе в Ленинграде в августе 1935 г.

Этот эффект, полученный на огарях, был продолжен нами в развернутых сериях опытов, которые мы в отличие от Hamburger поставили в течение зимы 1935/36 г. на цыплятах обоего пола.

Настоящая работа имела своей задачей проверить, в какой мере эффект действия сыворотки крови на половую систему цыплят может быть сопоставлен с действием экстрактов гипофиза как с количественной, так и с качественной стороны.

Вместе с тем нас интересовала задача повторить на половой системе цыплят опыты McLean, Evans и его сотрудников с комбиниро-

ванным действием препаратов пролана с другими более полноценными гормонами, в данном случае выяснить возможность синергетического действия полового стимулятора крови и пролана мочи в их приложении к половой системе цыплят.

Всего для данного опыта мы взяли 59 цыплят, выведенных на батарейной фабрике в Братцеве 11.XII.1935 г.

Сыворотка крови, использованная для опыта, была запасена нами с лета 1935 г. с прибавлением к ней в целях антисептики 1% карболовой кислоты. Повторная стандартизация сывороток непосредственно перед началом опыта показала, что активность сыворотки успела за это время снизиться примерно на 50% по сравнению с первоначальным летним стандартом. Сыворотка крови, использованная для первой серии опытов, имела активность 40 м. е. в 1,0 см³ против 80 м. е. в 1,0 см³ первоначальной ее активности; сыворотка, использованная во второй серии, имела активность 20 м. е. в 1,0 см³ против первоначальных 40 м. е.

В первой серии опытов пролан был из серии М-6 фабрики эндокринных препаратов в Москве и определен был в нашей лаборатории как пролан с преобладанием фактора Б и активностью 5 м. е. в 1 мг.

Во второй серии был взят пролан серии М-3 той же фабрики, также с преобладанием фактора Б и активностью 10 м. е. в 1 мг.

Первая серия опытов была начата 10.II.1936 г., т. е. когда цыплята достигли 2-месячного возраста. 30 цыплят этой серии были разбиты на следующие группы:

10 цыплят первой группы получали ежедневно инъекции сыворотки крови жеребых кобыл в количестве 20, 50, 100 или 200 м. е.

9 цыплят второй группы получали сыворотку крови в дозах 50 или 100 м. е. в комбинации с проланом Б в тех же дозах в 50 или 100 м. е., исходя из тех соображений, чтобы получить в этих комбинациях эффект, равноценный 200 м. е. чистой сыворотки крови.

6 цыплят третьей группы получали только лишь один пролан в дозах 50, 100 и 200 м. е., и, наконец, 5 цыплят были оставлены для контроля. Почти все цыплята данной серии оказались курочками, несколько же штук, заподозренных нами как петушки, были при закладке опыта разбиты по разным группам.

Убой цыплят был рассчитан таким образом, что часть из них — по одному из получивших разные дозы каждого данного препарата — была убита на 12-й день, получив по 9 инъекций, другая же часть — на 19-й день после 15 инъекций тех же препаратов. При вскрытиях мы производили штангель-циркулем измерения длины и ширины семенников у петушков и такие же измерения яичников у курочек, причем для яичников следует оговорить большую условность этих размеров: если длина яичника легко может быть определена как расстояние между двумя наиболее удаленными точками головного и хвостового конца яичника, то ширина отличается значительно меньшей определенностью и определяется нами как расстояние от внутреннего медиального угла яичника до его наиболее отдаленного латерального угла. Ввиду значительного вариирования в местоположении обоих этих углов величина ширины отличается наибольшей условностью.

Как показывают наши данные, наиболее характерной и показательной является ширина яйцевода у курочек: здесь мы определяли штангель-циркулем диаметр яйцевода в его наиболее широкой срединной части в тех случаях, когда ширина яйцевода мало отличалась от контроля. Во всех же случаях более яркой активизации, выражавшейся в более легкой фазе в появлении первых узловатостей в отдельных частях яйцевода, а затем в появлении ряда изгибов и извилин яйцевода, уже не укладывающихся по одной прямой линии, мы подвергали измерению отдельно ширину яйцевода в области появления узлов в его центральной части и отдельно расширение яйцеводов в месте их впадения в клоаку (рис. 1—4).

Следует, однако, отметить, что результаты измерений, достаточно отчетливые сами по себе и выражающие объективно имевшие место изменения в половой системе цыплят, однако не передают полностью тех качественных, чрезвычайно ярких изменений, которые в действительности нам пришлось наблюдать и которые будут нами отмечены в дальнейшем изложении результатов опыта.

Наконец, отметим, что как при постановке опыта, так и в дальнейшем через 1 день производились тем же штангель-циркулем измерения гребней: длина измерялась от переднего основания гребня, начинающегося у восковицы ноздрей, и до задней оконечности гребня, заходящей далеко назад у петушков; высота измерялась от основания гребня над глазом и до верхушки одного из находящихся над

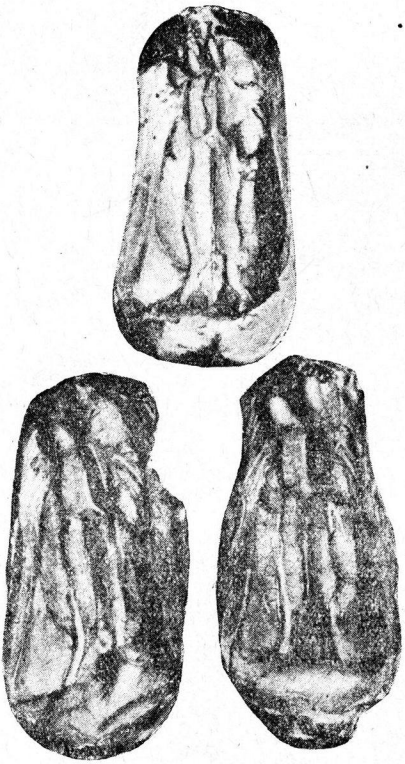


Рис. 1. Влияние сыворотки крови жеребых кобыл на половую систему самцов-огарей в период половой пассивности: вверху — семенники контрольного самца; внизу слева — самца, получавшего сыворотку крови + 50 м. е. пролана; справа — получавшего 3,0 см³ сыворотки крови жеребых кобыл, т. е. соответственно 240 м. е. гонадостимулятора крови ежедневно

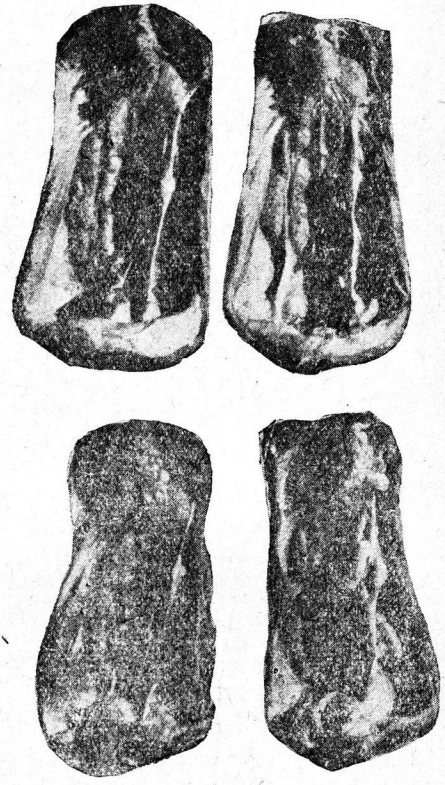


Рис. 2. Влияние сыворотки крови на половую систему самок-огарей. Вверху слева — половая система контрольной самки; справа — самки, получавшей по 50 м. е. пролана; внизу слева — самки, получавшей по 3,0 см³, т. е. 240 м. е. сыворотки крови жеребой кобылы; справа — самки, получавшей по 50 см³, т. е. 400 м. е. сыворотки крови + 50 м. е. пролана

глазом зубцов гребня, причем всякий раз избирался наиболее высокий, но всегда один и тот же зубец для данной особи.

Помимо непосредственно линейных измерений, мы определяли так называемые «индексы гребней», т. е. произведения из длины на высоту, как суммарно отражающие наступившее в росте гребня изменение.

Приступая теперь к анализу наших экспериментальных данных по первой серии опытов, нам легко установить следующее: у курочек яичники и у единственного бывшего в этой серии контрольного петушка семенники находятся в состоянии полного покоя; они бледны,

анемичны, и, в частности, яичники у курочек представляют собою плоские, бледные образования с еще не обозначившейся зернистостью строения. Яйцеводы у курочек однообразно пассивны и представляют собой нитевидные образования с тонкими прозрачными

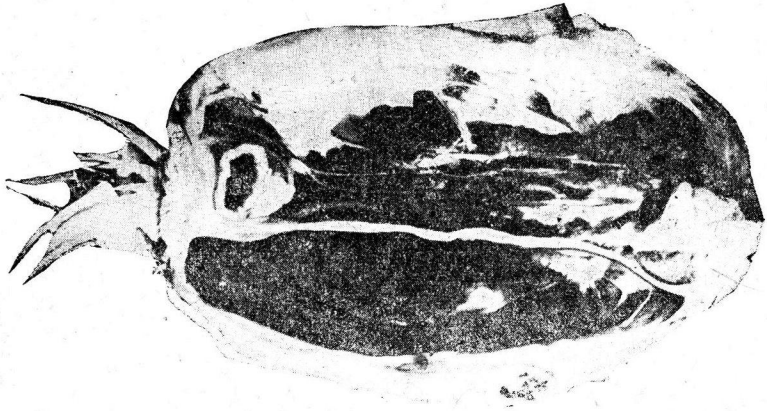


Рис. 3. Половая система контрольной курочки-цыпленка в возрасте $2^1/_2$ мес.

стенками и диаметр их в своем большинстве не превышает 1 или 1,5 мм, и лишь в одном случае диаметр яйцевода был определен нами в 1,8 мм. Сопоставляя с этим состояние половой системы у курочек, подвергнутых воздействию пролана Б, мы могли констатировать, что, как и во всех прошлых наших многочисленных опытах с этим пре-

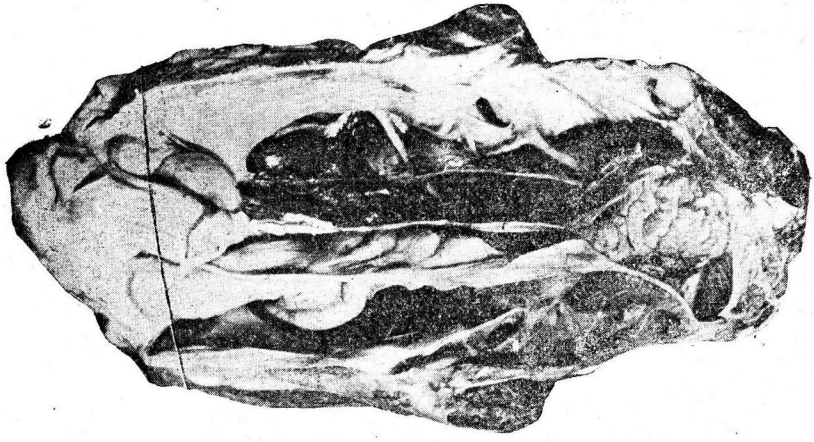


Рис. 4. Половая система курочки $2^1/_2$ мес., получавшей по 100 м. е. сыворотки

паратом, которые мы вели, начиная с 1929 г. как на взрослых курах, так и на цыплятах, пролан Б никакого заметного действия на половую систему подопытных цыплят не оказал, лишь в одном случае у курочки № 1204 наблюдалось некоторое увеличение яйцевода.

Однако, сопоставляя с этим результаты измерений гребешков, можно заключить о наличии некоторого, быть может, едва заметного и находящегося в пределах возможной ошибки сдвига у подвергну-

тых действию пролана цыплят в сторону несколько большего прироста индекса по сравнению с контролем. Этот незначительный намек на возможный эффект действия пролана совпадает с прежними результатами наших опытов, которые на общем фоне неопределенных результатов иногда все же, и, в частности, в одной из серий опытов с голубями, создают представление о некоторой незначительной активизации половой системы.

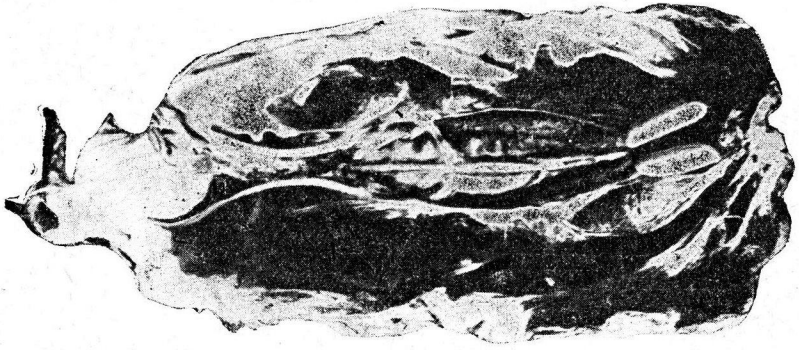


Рис. 5. Семенники контрольного петушка $2^1/_2$ мес.

Совершенно несравним с этим эффект, полученный при инъекции только сыворотки крови жеребой кобылы. В 2 случаях, когда инъекциям были подвергнуты петушки, мы констатируем значительное увеличение семенников в длину (рис. 5 и 6).

Этот эффект совпадает с тем, что описал на петушках в 1934—1936 гг. Hamburger.

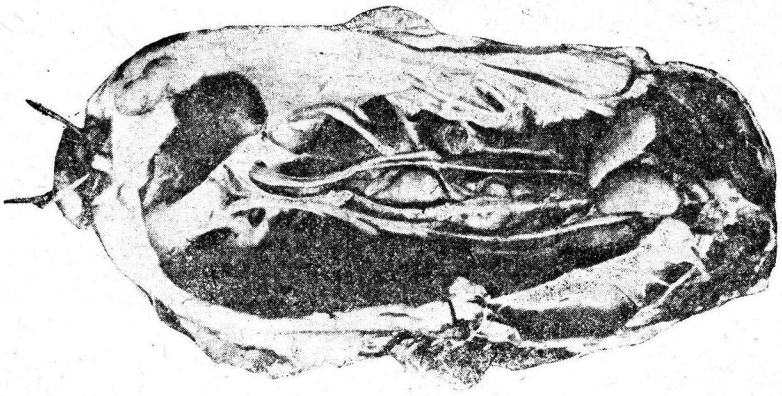


Рис. 6. Семенники петушка, получавшего в течение 15 дней по 200 м. е. сыворотки крови жеребой кобылы

Столь же несомненный и яркий эффект увеличения как в длину, так и ширину мы обнаружили в большинстве опытов на яичниках у курочек. Но, как уже это было отмечено выше, на гонадах не столь характерны цифровые показатели размеров, сколько общая картина яркой активизации половых желез: как семенники, так и яичники значительно розовеют, ткань семенников становится более рыхлой и при размозжении пинцетом приближается к молокообразной консистенции зрелых активно функционирующих тестикулов, в

сильно гиперемированных яичниках появляется ясно выраженная зернистость, в некоторых случаях в виде ясно обозначающихся отдельных фолликулов; яичники вместо плоской лепешкообразной формы значительно набухают, и, несомненно, при взвешивании общее увеличение массы яичника свидетельствовало бы в значительно большей мере о происшедших изменениях, чем те две величины, которые мы получаем в наших опытах при измерениях.

Исключительно яркая картина получена нами во всех случаях в смысле активизации яйцеводов. Лишь при наименьшей дозе в 20 м. е. ежедневных инъекций у курочки № 1230 мы имели ширину яйцевода, незначительно превосходящую контрольную, т. е. в 2,5 мм, а также у курочки № 1229, получавшей 50 м. е., ширина яйцевода равнялась лишь 3 мм. Во всех же остальных случаях мы имеем дело с ярко выраженной гиперемией и гипертрофией яйцеводов, начиная от появления узловатостей и кончая огромным разрастанием яйцеводов, которые своими изгибами заполняют всю заднюю часть тазовой впадины, достигая в ширину 24 или 25 мм.

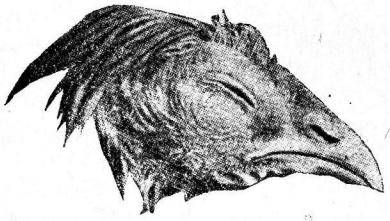


Рис. 7. Голова и гребень контрольной курочки

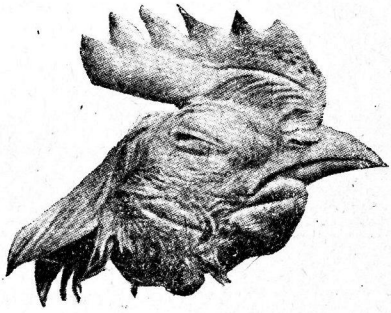


Рис. 8. Голова и гребень курочки $2^1/_2$ мес., получавшей в течение 11 дней по 200 м. е. сыворотки крови жеребых кобыл

Очень ярко выражена зависимость эффекта от величины инъицируемых доз: наибольшую активизацию мы могли наблюдать лишь при дозах 100 и 200 м. е. ежедневно. И, наконец, особенно обращает на себя внимание эффект, полученный в этих опытах в отношении роста гребешков и их покраснения. Как можно видеть из прилагаемых фотографий (рис. 7 и 8), рост гребешков начинается уже в первые же дни после начала инъекций, и к моменту убоя увеличение индекса достигает в большинстве случаев 100 или 200%, а в одном случае даже 717% начальной величины. Характерно, что в этих наиболее сильно выраженных случаях роста гребешков подопытные курочки по внешнему виду своего головного убора начинают походить на петушков. Напомним, что за тот же период прирост индекса у контрольного петушка достигает лишь 68%, а у курочек колеблется от 36 до 11%, т. е. в пределах возможных ошибок измерений, и практически индексы остаются неизменными.

Сопоставим теперь результаты инъекции чистой сыворотки с инъекциями сыворотки одновременно с проланом. Как на вскрытиях половой системы, так и в случаях измерений гребешков мы не можем обнаружить какого-либо эффекта сложений действия двух этих препаратов. Так, например, если у курочек № 1221 и 1220, получавших

по 100 м. е. сыворотки плюс 100 м. е. пролана Б, ширина яйцевода была равна соответственно 19 и 22 мм, то в то же время у курочки № 1228, получавшей только 100 м. е. сыворотки, ширина яйцевода равнялась 24 мм. Лишь в одном случае, у курочки № 1219, получавшей по 50 м. е. сыворотки и 100 м. е. пролана, наблюдалось особенно сильное разрастание яйцевода для данной дозы сыворотки, равное 20 мм. Но этот единственный случай не дает оснований для каких-либо выводов, ибо может быть объяснен индивидуальными особенностями и вариациями отдельных особей.

Что же касается роста гребешков, то индексы последних также не позволяют делать каких-либо выводов, ничем не отличаясь от показателей, полученных с инъекциями только одной лишь сыворотки без пролана.

Вторая серия наших опытов имела своей задачей внести дальнейшую ясность в наметившиеся выводы. На этот раз опыты были поставлены таким образом, что, помимо контрольных 6 цыплят, были взяты 2 основные опытные группы.

В одной из групп в основу были взяты наименьшие из испробованных нами доз сыворотки крови — по 20 м. е. ежедневно, причем на этом фоне однообразной дозы сыворотки некоторые цыплята получали дополнительно соответственно по 20, 50, 100 или 200 м. е. пролана Б (серия М-3). Задача состояла в том, чтобы на фоне минимально выраженной активности сыворотки с теми или иными дозами пролана Б несколько повысить этот эффект в случае действительно активного значения пролана Б. Такого эффекта пролана мы совершенно не можем установить. В то время как у 2 курочек, получавших по 20 м. е. только одной сыворотки, размеры яйцевода равнялись 4 и 3 мм, т. е. наблюдалась картина явной, хотя и слабой активизации, ни в одном случае, когда мы другим цыплятам прибавляли пролан Б в различных дозах, мы не имели цифр, превышающих размеры яйцевода первых курочек, т. е. 4 мм. Наоборот, в некоторых случаях эти размеры оказывались ниже и ничем не отличались от контрольных размеров. Равным образом мы не можем установить различий и по индексам гребней.

В другой группе этой серии за основу были взяты количества сыворотки, равные 100 м. е., и к ним были даны дополнительные инъекции того же пролана Б в дозах 20, 50, 100 и 200 м. е. Для сравнения были взяты 3 курочки, которые получали в чистом виде по 200 м. е. сыворотки. Эта группа дает довольно однообразный яркий эффект активизации яйцеводов и яичников при действии сыворотки, причем ширина яйцеводов колеблется от 5 до 14 мм в явной зависимости от индивидуальных вариаций, характеризующих отдельных цыплят, но вне какой-либо зависимости от прибавления той или иной дозы пролана Б. Аналогичный вывод об отсутствии какого-либо влияния пролана на эффект действия сыворотки крови следует сделать и на основании анализа индекса гребней.

Влияние порошка, полученного из сыворотки крови жеребых кобыл при осаждении ацетоном

Получив столь яркий эффект на половой системе цыплят с помощью цельной сыворотки крови жеребых кобыл, мы поставили вопрос, в какой мере обработка сыворотки химическими реагентами способна сохранить физиологическую полноценность содержащегося

в ней гонадостимулятора. По нашей просьбе некоторое количество сыворотки крови было обработано М. Н. Лапинером по методу ацетонового осаждения. Полученный порошок, согласно определению С. Е. Фаермарк, имел активность 2 м. е. в 1 мг по тесту Aschheim-Zondek на белых мышах. Часть этого порошка была растворена нами в воде и инъицирована партии цыплят. Опыт был проведен в Аскании-Нова на 9 цыплятах: 4 петушках и 5 курочках. Введение растворов порошка полностью повторяет эффект, полученный ранее с цельной сывороткой. Так, для петушков на 7-й день опыта мы имели прирост индекса от 71 до 106% против 6% у контрольного; для курочек — от 83 до 153% у опытных против 30 и 37% у контрольных. Одновременно с этим на вскрытии мы установили расширение яйцеводов вдвое против контроля.

По завершении этой основной серии опытов остаток раствора был введен нами в виде разовой инъекции более крупной курочке весом 920 г в количестве 400 м. е. Интересно отметить, что и в данном случае мы имели уже на 5-й день увеличение индекса гребней на 43%, в то время как контрольная к ней парная курочка дала за это время увеличение индекса гребня на 27%. Соответствующее увеличение и общую активизацию мы установили при вскрытии на яичниках и в особенности на яйцеводах.

Резюме

Таким образом, на основании наших опытов мы приходим к следующим выводам:

1. Инъекция сыворотки крови жеребых кобыл цыплятам в возрасте от 2 до 3 месяцев дает яркий эффект активизации половой системы и ускоренного полового созревания.

2. Этот эффект проявляется как у курочек, так и у петушков первоначально в виде быстрого роста и покраснения гребешков, становящегося заметным уже в первые 1—2 дня после начала инъекций. На вскрытиях у курочек обнаруживаются сильное порозовение, набухание и появление зернистости в яичниках и особенно мощное разрастание яйцеводов, достигающее 20 мм и выше в диаметре, в то время как у контрольных курочек яйцевод на всем своем протяжении нитевиден и его диаметр не превышает 1,5 или 2 мм. У петушков эффект обнаруживается как в увеличении размеров семенников, и в особенности в их порозовении, так и в набухании, что приближает их к консистенции активно функционирующего семенника.

3. Инъекция препаратов пролана Б дает лишь незначительные намеки на активизацию половой системы, причем, однако, как размеры яйцевода, так и рост гребешков дают показатели, не выходящие за пределы вероятных ошибок опыта Практически эффект действия примененных в опыте доз пролана может быть приравнен нулю.

4. Комбинированная инъекция препаратов пролана В одновременно с сывороткой крови жеребой кобылы не дает никаких отличий по сравнению с инъекциями таких же доз только одной сыворотки крови.

5. Осаждение гонадостимулятора из сыворотки крови при помощи ацетона не лишает полученный порошок его полной физиологической активности по отношению к половой системе цыплят.

6. Все эти обстоятельства позволяют видеть в цыплятах весьма подходящий объект для дальнейшего более глубокого изучения фи-

зиологического действия гонадостимуляторов как в их физиологическом оптимуме, так и в дозах, истощающих нормальные функции половых желез.

A COMPARATIVE STUDY OF THE ACTION OF PROLAN FROM URINE AND OF BLOOD SERUM OF FOALING MARES ON THE REPRODUCTIVE SYSTEM OF CHICKENS

B. M. Zavadovsky and *E. G. Nesmeyanova-Zavadovskaya*

From the Timiryazev Biomuseum (Director—Professor B. M. Zavadovsky)

Summary

On the basis of our experiments we draw the following conclusions:

1. The injection of the blood serum of foaling mares into 2-3 months-old chickens has a distinct activating effect on the reproductive system and hastens sexual maturity.

2. This effect appears at first both in chicks and young cocks in the form of a more rapid growth and reddening of the comb, becoming noticeable as early as the 1-2 day after the beginning of injections. On dissection of the chicks a marked pink coloration, swelling and appearance of granulation in the ovaries were observed, with a particularly pronounced expansion of the ovarian tubes, reaching 20 mm. or more in diameter, while in control chicks the ovarian tubes on full extension were threadlike and did not exceed 1.5—2 mm. in diameter. In young cocks the effect was observed as an increase in the size of the testicls and particularly as the development in them of a pink coloration and swelling, making them resemble actively functioning testicle.

3. The injection of the prolan preparation «B» yields only insignificant signs of activation of the reproductive system, since both the increase in size of the ovarian tubes and the growth of the comb do not exceed the limits of error of the experiment. The practical effect of the action of the prolan doses used in this experiment can be considered as null.

4. The combined injections of the prolan preparation «D» and the blood serum of foaling mares give results which cannot be differentiated from those obtained with the use of blood serum alone.

5. The precipitation of the gonadostimulators from blood serum with the use of acetone does not deprive the resultant powder of its complete physiological action with respect to the reproductive system of chickens.

6. All these data lead to the conclusion that chicks are extremely suitable objects for further detailed studies on the physiological action of gonadostimulators, both in their physiological optimum and in doses exhausting the normal functions of the sex glands.

SHAPE AND SLOPE OF REST CURVES OF THE STRETCHED SNAIL'S FOOT (HELIX POMATIA L) IN RELATION TO ITS WATER CONTENT

H. J. Jordan and *N. Postma*

(From the Laboratory of comparative Physiology of the University of Utrecht).

The first author observed in his lengthening experiments that the foot muscle of hibernating snails is very dry and is inclined to develop «contracture». He got the impression that this phenomenon could be prevented if the snail was allowed to take up water, creeping in a thin layer of water on the bottom of a vessel. This effect was to be expected, since Jordan ascribed the resistance against extension to the viscosity of the foot muscle. The absorption[1] of more or less water by the muscle will affect its viscosity. So it seemed useful to get more exact data concerning the relation between the water content of the foot muscle and its viscosoid tone (the slope of the length-time-curves).

Three series of extension experiments (HA 7.—10. Febr., HB 10.—13. Febr. and HC 11.—14. Febr. 36) gave corresponding results, which confirm Jordan's suggestion and support some points of view concerning the mechanism of the tonus phenomena, suggested in Postma's thesis (1935 a). The results will be described in this paper.

Experimental conditions

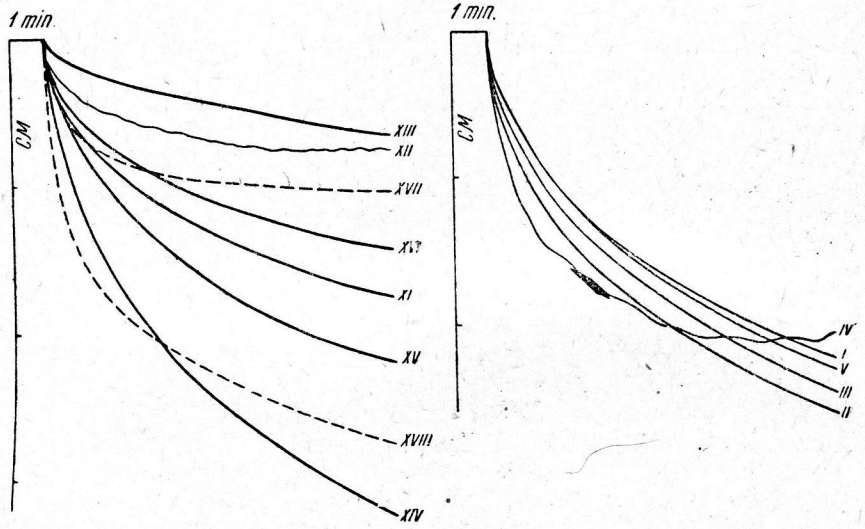
After the epiphragma had been removed from about 14 hibernating snails of the same weight, one half of them were kept on cabbage-lettuce, which was saturated with water, in a vessel covered with a glass plate; thus there was no loss of water by evaporation. In 64 hours the average weight of these snails increased by 27%. The remnant of the group of animals was kept on lettuce in an aquarium, covered with wire netting; on an average the weight was unaltered. On the fourth day the viscosoid tonus of the foot muscles was measured by recording the rest curves during 10 minutes; then the foot was unloaded and the angles between an horizontal line and the tangent at the lowest point of the lengthening curves were measured, as well as the increase of length. After its extension the foot muscle was removed from the lengthening apparatus and weighed. Next the foot was cut in slices which were dried in a drying kiln at 110° C till the weight was constant. The decrease in weight is the loss of water.

---

[1] That is what Jordan (1927) called «Hydratation» (German); in this paper the synonymous term «Hydration» is used for the absorption of water by the colloidal particles of the muscle—the change of free into bound water. Consult, for the technical terms, Postma's paper 1935 b.

Results

Some curves are given in figure 1. If the statistical method is employed of the interpretation of the results obtained, the data must be selected critically. Therefore, all myograms with spontaneous shortenings and contractions are left out of account (Series HA No. IV and XII, HB No. V, XV and XVII, HC No. IV and XV). We only speak of a normal lengthening reaction if a greater lengthening'traject (ordinate) is regularly accompanied by a greater angle, measured at the end of the curves, these curves diverging fanshaped. A disturbance of 3° or more with respect to the regular increase of the angle—the results being arranged in keeping with the increase of the ordinates—is taken as too strong a deviation; the angle has been estimated with an accuracy of $\pm^1/_2°$. Such curves are not of the normal type, no more than those that have a very steep beginning and change their slope by a sudden bend (curves XVII and XVIII, fig. 1), even when the angle does not derange the tabulated increase. In this way we selected out of 20 wetted snails 12 lengthening



Left part, composed after the results with respect to dry animals (of the three series), to demonstrate the different types of lengthening reaction. Right part gives the curves obtained from the watery snails of series HC.

reactions which were useful and 7 out of 20 dry animals. The data are:

Table 1

	Body weight in gr.	Water content[1] in%	Lengthening in cm	Angle
Series HA watery snails	28	78.96	1.81	$18^2/_3°$
Dry animals	21	77.50	1.08	13
Ratio	133	102	167	144
Series HB watery snails	25	80.38	1.70	$16^1/_2$
Dry animals	$20^1/_2$	75.85	1.40	13
Ratio	123	106	121	127
Series HC watery snails	$22^1/_2$	80.24	2.24	$21^1/_2$
Dry animals	18	77.15	1.60	16
Ratio	125	104	140	134
Average ratio	127	104	143	138

[1] Percentage of the weight of the lengthened foot muscle.

Discussion

The water content found in the foot muscle of Helix agrees with the data of Bellion (1909)—76.9—82.6%—,like the alteration in weight by taking up water with that found by Weinland (1931): loss of water 2.01 gr, absorption 2.74 gr, average change in water content 4.75 gr.

If we compare the ratio of the data for sodden snails to that of dry animals—on the basis—100 for the latter—the weight increases to 127 [1], the lengthening traject to 143, the angle of the extension curve to 138 and the water content of the foot to 104. Consequently the contrast between the slope of the curves and the increase of length is very great in proportion to the difference of the water content.

Paying attention to the body fluid in the foot of the snail, we have to distinguish:

I. the blood in the pedal part of the intestinal cavity;

II. the blood in the slits of the schizocoelic system;

III. the intracellular water, which is composed of the free water and that bound in the water-layer of the colloidal particles of the cells (hydration).

The viscosity of the foot will directly be determined by the ratio of the bound to the free water. Hydration is accompanied by increase of the water-layer at the cost of the free water. This change in the distribution of water will cause more resistance against lengthening: both the free water diminishing and the growth of the colloidal particles by the adsorbed water result in higher viscosity.

In control-observations the loss of blood was estimated. Foot and visceral mass were separated from each other over a watch'glass. Foot and the blood, escaping from the pedal part of the intestinal cavity, were collected on the glass. The foot muscle was transported to the lengthening apparatus and the glass with blood was weighed, The wetted snails gave 2—$2^1/_2\times$as much as the dry ones. (Portion I).

During lengthening and the treatment after extension the foot squeezes out blood and, therefore, loses water. The loss was estimated at $1^3/_4$% of the weight of the fresh foot muscle (a part of portion II). The remaining part of the schizocoelic blood and the water content of the cells (portion III) together gave an average ratio of 104. The data obtained do not allow to know the ratio of free to bound water, decisive for the viscosity. So the fact that a difference of less than 4% in water content is accompanied by a tenfold difference concerning the ordinate and the slope of the extension curves shows that the water content is of great importance for the viscosoid tone. This is in accordance with Jordan's view. The influence of the water content is accentuated if we restrict our attention to the sodden animals. Table 2 shows that a deviation in water content (the latter being relatively low) is accompanied by a small angle at the end of the lengthening curve.

The blood in the intestinal cavity and that in the schizocoelic slits may also be of importance for the tonus level of the foot muscle. In the extension myograms obtained of watery snails the ordinate of the normal types varies from 2.36 to 2.70 cm, the angle from 20 to 24°; this mutual agreement is in contrast with the diverging myograms got of dry

[1] After correction for the shell, which does not participate in the absorption of water, the ration increases to 137.

Table 2

Series HA			Series HB			Series HC		
	Water content	Angle		Water content	Angle		Water content	Angle
No 1	78%	9½	No V	79,8%	4½°	No II	78.55%	17½°
IV	78.3	11½	VI	80	7½	III	78.9	17½
middle types	79	18		80.4	16½		80.2	21½

snails: the ordinates range from 0.72 to 3.37 cm, the angles from 10 to 28°.

Three types of curves are to be distinguished in the normal myograms: curves VI, XV and XVI middle group; curves XIII and XIV extreme contrast, curve XIII hypertone, curve XIV hypotone. These types show different frequency in dry and wetted animals:

Table 3

		Dry snails	Sodden animals
Spontaneous		20%	15%
Normal reaction	Middle type	35	60
	Hypertone	15	5
	Hypotone	30	20

Accordingly the internal condition of the muscle is altered by the absortion of water, increasing the internal pressure: a well determined tonus level is better assured, which is lacking in the foot of snails in hibernation. This regulating principle is also evident from the fact, that in dry animals there is no correlation between a deviation of the angle from the middle type and a difference in water content, as it is in wetted snails (table 2): a small angle is capriciously combined with different percentages concerning the water content. The responsible factor of this alteration must perhaps be sought in the extension exerted by the internal pressure, an effect to which the snail is exposed during every increase of contents (taking in food and absorbing water after rain showers). This suggestion is supported by the experience that the tonic condition of the foot of the snail may be altered by lengthening (Postma 1934 and 1935 a): a foot that is poor in tonus becomes more tonic by applying it with a small load during a sufficiently long time-interval. So an extension exerted before a certain lengthening experiment unmistakably affects the result of this experiment.

The differences, occurring in spite of the same water content (XIII as well as XVI 78.2%) have to be ascribed to a dynamic factor which we are not able to control (similarly HC XVIII and XV with 79 and 78.8% water, ordinates 1.16 and 2.40 cm; HA XII and XV with 78.7% water ordinates 0.84 and 1.74 cm).

Summary

Absortion of water by the foot muscle of the snail results in lowering the tonus level (lowered viscosity). Besides this it causes an equalization of the slope of the extension curves.

The increase of the slope and that of the ordinate of the length-time-curves are in perfect agreement with the intake of water, but are ten times as large as the increase of water content of the muscle itself.

The uniformity of the tonus level of watery snails is possibly related to the extension, exerted by the increase of internal pressure, caused by the intake of water

LITERATURE

Bellion, Recherches expérimentales sur l'hibernation de l'escargot (Helix pomatia L.), Ann. Un. Lyon (N. S.), 27, 1909.—H. J. Jordan (in collaboration with Hirsch C. G.), Übungen aus der vergleichenden Physiologie, Springer, Berlin, 1927.— Th. v. Brand, Der Jahreszyklus im Stoffbestand der Weinbergschnecke, Zs. f. vergl. Physiol., *14*, 200, 1931.—N. Postma, Recherches sur l'allongement du pied de l'escargot, etc., Proc. Kon. Akad. v. Wetensch., Amsterdam, *36*, 360, 1933.—N. Postma, Über mehr oder weniger tonische Stimmung im Schneckenfuss, Acta Brev. Neerl., *4*, 106, 1934. — H. J. Jordan (a), Tonische Verkürzung und tonisches Festhalten der Verkürzung bei den Muskeln von Aplysia limacina u. s. w., Proc. Kon. Akad. v. Wetensch., Amsterdam, *38*, 358, 1935. — H. Jordan (b), Viscosity effects in the living protoplasm and in muscles. First report on Viscosity etc. Chapter VI. Verhandl. Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam afd. Natuurk. 1-e sectie, 15, 214, 1935.—N. Postma (a), Onderzoekingen betreffende hat herstel van de tonus bij de slakkevoet (Helix pomatia L.) enz., Thesis at Utrecht, 1935.—N. Postma (b), Tonus phenomena in the foot of the snail (Helix pomatia) Proc. Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, *38*, 1036, 1935.

ФОРМА И ХОД КРИВЫХ ПОКОЯ РАСТЯНУТОЙ НОГИ УЛИТКИ (HELIX POMATIA L) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОДЕРЖАНИЯ В НЕЙ ВОДЫ

H. J. Jordan и *N. Postma*

Laborat. of comparative Physiology,
University, Utrecht, Holland

В опытах над растяжением мышц один из нас (Jordan) сделал наблюдение, что ножная мышца улитки, находящейся в зимней спячке, является весьма сухой и склонной развивать «сокращение». Этот же автор получил впечатление, что наступлению упомянутого явления можно воспрепятствовать, если позволить улитке впитывать в себя влагу, предоставив ей возможность ползать по дну сосуда, на дне которого находится тонкий слой воды. Такого рода явления следовало ожидать, так как Jordan приписывает сопротивление растяжению вязкости ножной мышцы; всасывание большего или меньшего количества воды должно неизбежно влиять на вязкость мышцы [1]. Поэтому нам

[1] Это то явление, которое было названо Jordan (1927) «гидратацией (немецкий термин); в настоящем сообщении мы употребляем синоним «гидрация» для обозначения абсорбции воды коллоидными частицами мышцы: переход свободной воды в связанную. Для ознакомления с техническими терминами отсылаем к работе Postma (1935).

казалось интересным получить более точные данные относительно зависимости между содержанием воды в ножной мышце и ее «вязкостным» тонусом (ходом кривой длины).

Три серии опытов с растяжением мышцы (НА от 7—10.II, НВ от 10—13.II и НС от 11—14.II.1936 г.) дали вполне согласные результаты, которые целиком оправдали предположение Jordan и подтвердили правильность точки зрения относительно механизма явлений тонуса, высказанной в диссертации Postma (1935). Полученные в этих опытах результаты составляют предмет настоящего сообщения.

Методика

После удаления эпифрагмы у 14 улиток, находившихся в зимней спячке и имевших одинаковый вес, одна половина их содержалась в сосуде, покрытом стеклянной крышкой, на кочанном салате, насыщенном водой; таким образом, потеря воды испарением была предотвращена; по истечении 64 часов общий вес этих улиток увеличился на 27%. Другая половина улиток содержалась в закрытом проволочной сеткой аквариуме на листьях салата; вес этих улиток в общем не изменялся. На 4-й день вязкостный тонус ножных мышц подвергался измерению путем записи кривых покоя в течение 10 минут. Далее, груз с ноги удалялся, и затем, с одной стороны, измерялись углы между горизонтальной линией и касательной в наиболее низкой точке кривых удлинения, а с другой стороны, определялось увеличение длины ноги. После растяжения ножная мышца удалялась из растягивающего прибора и взвешивалась.

Далее, нога подвергалась измельчению на кусочки, которые высушивались при температуре 110° до постоянного веса. Уменьшение веса обозначало потерю воды.

Данные исследования

На рис. 1 * приведены некоторые кривые. Если при разборе экспериментальных данных применяется статистический метод, данные должны быть отобраны с большим разбором. На этом основании все миограммы, в которых отмечены спонтанные укорочения и сокращения, нами в расчет не принимаются (в серии НА—IV и XII, в серии НВ — V, XV и XVII, в серии НС — IV и XV). Мы только в том случае говорим о нормальной реакции удлинения, если большая траектория удлинения (ордината) постоянно сопровождается большим углом при измерении его на концах кривых, расходящихся веерообразно. Отклонение в 3° и более по отношению к правильному увеличению угла рассматривается как чрезмерно сильное отклонение, если данные размещаются в соответствии с увеличением ординат; угол подвергался измерению с точностью до + 0,5°. Такого рода кривые не принадлежат к нормальному типу, равным образом как и кривые, отличающиеся очень крутым началом и изменяющие свой ход внезапным изгибом (как кривые XVII и XVIII на рис. 1), даже если угол не нарушает сведенного в таблицу увеличения. Таким образом, мы отобрали из материала в 20 насыщенных водой улиток 12 и из материала в 20 сухих улиток — 7, реакции удлинения которых смогли быть использованы. Данные представлены в табл. 1.

Обсуждение данных

Найденное нами содержание воды в ножной мышце улитки Helix вполне совпадает с данными Bellion (1909): 76,9—82,6%; равным образом совпадают и цифры изменения веса при впитывании воды с данными Weiland (1931): потеря воды равна — 2,01 г, абсорбция — 2,74 г; среднее изменение в содержании воды — 4,75 г.

* См. рисунки в иностранном тексте настоящей статьи.

Таблица I

	Вес тела в г	Содержание воды [1] в %	Удлинение в см	Угол в°
Серия НА				
Улитки, насыщенные водой . .	28	78,96	1.81	$18^2/_3$
Сухие улитки	21	77,50	1,08	13
Отношение	133	102	167	144
Серия НВ				
Улитки, насыщенные водой . .	25	80,38	1,70	16,5
Сухие улитки	$20^1/_3$	75,85	1.40	13
Отношение	123	106	121	127
Серия НС				
Улитки, насыщенные водой . .	22,5	80,24	2,24	21,5
Сухие улитки	18	77,15	1,60	16
Отношение	125	104	140	134
Среднее отношение	127	104	143	138

Если мы сравним отношение цифр всех величин для насыщенных водой и сухих улиток, приняв за 100 цифры сухих, то вес представляет увеличение до 127 [2], кривая удлинения до 143, угол кривой растяжения до 138 и содержание воды в ножке до 104. Соответственно с этим контраст между ходом кривых и увеличением длины мышцы становится очень большим по отношению к разнице в содержании воды.

В тканевой жидкости ноги улитки следует различать:

I. Кровь в педальной части кишечной полости.

II. Кровь в щелях шизоцёлической системы.

III. Интрацеллюлярную воду, состоящую из свободной воды и из воды, связанной в коллоидных частицах клеток (гидрация).

Вязкость ножной мышцы должна непосредственным образом определяться отношением связанной воды к свободной воде. Гидрация сопровождается увеличением тканевого запаса воды за счет свободной воды. Это изменение в распределении воды должно обусловить большую сопротивляемость удлинению: оба фактора, т. е. уменьшение количества свободной воды и увеличение объема коллоидных частичек за счет адсорбированной воды, должны повлечь за собой увеличение вязкости.

В контрольных опытах была установлена потеря крови.

Нога и висцеральные части были отделены друг от друга на предметном стекле; таким образом, ножная мышца и кровь, вытекающая из педальной части кишечной полости, собирались на стеклышке. Ножная мышца помещалась в аппарат для растяжения, а стекло с кровью взвешивалось. Цифры, полученные у насыщенных водой улиток, в 2—2,5 раза превосходили таковые у сухих улиток (жидкость I).

[1] Процентное отношение веса удлиненной ножной мышцы.

[2] После внесения поправки на раковину, которая не принимает участия в поглощении воды, отношение соответственно увеличивается до 137.

Во время растяжения и обработки после растяжения из ножной мышцы выжималась вода, чем обусловливалась потеря воды; по нашим данным, эта потеря равнялась примерно 1¾% воды свежей ножной мышцы (часть жидкости II). Остаточная часть шизоцёлической крови и содержание воды в клетках (жидкость III) давали среднее отношение, равное 104. Полученные данные не позволяли точно определить величину отношения свободной воды к связанной воде, определяющего вязкость. Таким образом, факт, что разница в содержании воды, не превышающая 4%, сопровождается десятикратной разницей относительно ординаты и формы кривых растяжения, с несомненностью свидетельствует о том, что содержание воды играет большую роль в вязкостном тонусе. Это вполне совпадает со взглядом Jordan. Значение содержания воды выступает еще ярче, если мы обращаемся к насыщенным водой улиткам. Из табл. 2 видно, что отклонение в содержании воды (являющееся в данном случае относительно низким) сопровождается малым углом в конце кривой удлинения.

Таблица 2

Серия НА			Серия НВ			Серия НС		
№	содержание воды в %	угол в °	№	содержание воды в %	угол в °	№	содержание воды в %	угол в °
I	78	9,5	V	79,8	4,5	II	78,55	17,5
IV	78,3	11,5	VI	80	7,5	III	78,9	17,5
Средние типы	79	18		80,4	16,5		80,2	21,5

Кровь в кишечной полости и в шизоцёлических щелях также может иметь значение для уровня тонуса ножной мышцы. В миограммах растяжения, полученных от насыщенных водой улиток, ординаты нормальных типов вариируют от 2,36 до 2,70 см и углы — от 20 до 24°; это совпадение находится в поразительном контрасте с данными, полученными у сухих улиток: ординаты дают колебания от 0,72 до 3,37 см, а углы — от 10 до 28°.

В нормальных миограммах необходимо различать 3 типа кривых: кривые VI, XV и XVI относятся к среднему типу; кривые XIII и XIV — к крайнему контрасту, причем кривая XIII является образцом для гипертонуса, а кривая XIV — примером гипотонуса. Частота этих типов кривых весьма различна у сухих и насыщенных водой улиток.

Соответственно с этим внутреннее состояние мышцы подвергается изменениям в зависимости от абсорбции воды, под влиянием которой происходит увеличение внутреннего давления; таким образом, лучше обеспечивается вполне определенный уровень тонуса, который отсутствует в мышце улиток, находящихся в зимней спячке. Это явление регуляции выступает также и из того факта, что у сухих улиток не имеется корреляции между отклонением угла от среднего типа и разницей в содержании воды, каковое наблюдается у насыщенных водой улиток (табл. 2). Фактор, ответственный за это изменение, следует искать в растяжении, обусловленном внутренним давлением, влиянию которого улитка подвержена при каждом увеличении ее содержимого (приемы пищи и абсорбция воды после обильных дождей). Такого рода предположение находит себе подтверждение в факте, что

Таблица 3

		Сухие улитки	Насыщенные водой улитки
Спонтанное		20%	15%
Нормальные реакции	Средний тип	35	60
	Гипертонический тип	15	5
	Гипотонический »	30	20

состояние тонуса ноги улитки может быть изменено удлинением мышцы [Postma (1934 и 1935)]: слабый тонус ноги становится более сильным, если мышца в течение достаточно продолжительного времени подвергается действию нагрузки. Таким образом, растяжение, произведенное до специального опыта с удлинением, как правило, оказывает влияние на исход этого опыта.

Различия, встречающиеся, несмотря на одинаковое содержание воды (кривые XIII и XVI — 78,2%), приходится приписать какому-то динамическому фактору, который нами не может быть учтен (например, в НС кривые XVIII и XV при содержании воды, равном 79 и 78,8%, ординаты 1,16 и 2,40 см, или кривые XII и XV при содержании воды, равном 78,7%, ординаты, равные 0,84 и 1,74 см).

Резюме

Абсорбция воды ножной мышцей улитки влечет за собой понижение уровня тонуса (пониженная вязкость); кроме того, это обстоятельство ведет к выравнению хода кривых растяжения.

Увеличение наклона и ординаты кривой длины находится в соответствии с количеством впитанной воды, однако по размеру своему оно в 10 раз превышает увеличение содержания воды в самой мышце.

Постоянство уровня тонуса у насыщенных водой улиток зависит, повидимому, от растяжения, обусловленного увеличением внутреннего давления, которое вызывается поглощением воды.

БУФЕРНЫЕ СВОЙСТВА НЕРВНОЙ ТКАНИ

В. В. Ковальский

Из Биохимического института Академии наук УССР (дир. — акад. А. В. Палладин)

Поступила 12.X.1936

Свойства жидких и плотных тканей организмов находятся в определенной зависимости от окружающей среды, что особенно резко выражено на низших ступенях филогенетического развития, где незначительные перемены во внешней среде сопровождаются изменениями свойств тканей. По мере развития животного мира в организмах вырабатываются приспособления, регулирующие свойства внутренней среды — жидких и плотных тканей, поддерживая их в некотором постоянстве, в некоторой независимости от изменений внешних условий.

Эволюция физико-химических свойств крови и полостных жидкостей неоднократно подвергалась исследованию, в результате чего были установлены известные закономерности. Последними исследованиями Е. Крепса и А. Смирнова установлено, что нарастание буферных свойств крови соответствует положению животного в филогенетическом ряду: чем выше животное стоит на зоологической лестнице, тем выше у него буферные свойства крови.

Ряд отклонений в эволюции буферных свойств крови от этой общей закономерности может определяться условиями жизни организма, интенсивностью обмена веществ у него и пр. Например, активная щука имеет более забуференную кровь, чем аксолотль-амфибия, характерная малой подвижностью. Можно обнаружить значительное количество отклонений, особенно в силу того, что многие современные виды организмов не являются промежуточными формами, а представляют собой конечные этапы развития боковых ветвей животного мира.

Значительно сложнее обстоит дело с установлением закономерностей в эволюции буферных свойств плотных тканей, в частности, нервной ткани центральной нервной системы. Хотя кровь и является прекрасным буферным барьером между различными ионными воздействиями на организм и нервной тканью, все же большая чувствительность нервной ткани к водородным и гидроксильным ионам заставляет нас предположить, что нервная ткань центральной нервной системы должна обладать значительной собственной буферностью, что обеспечивало бы нормальное отправление ее физиологических функций. Здесь возникает вопрос не только о зависимости буферности от внешней среды, но и о взаимодействии жидкой ткани (крови) с другими тканями организма. Вследствие того что филогенез приводит к возникновению на высших ступенях развития особых дополнительных барьеров между кровью и нервной тканью центральной нервной

системы (Blut-Hirn-Schranke, Blut-Liquor-Schranke, гемато-энцефалический барьер и пр.), изучение эволюции буферных свойств нервной ткани значительно усложняется. Приходится принимать во внимание не только интенсивность обмена в нервной ткани, быстроту выделения из нервной ткани кислых продуктов метоболизма, но и наличие особых барьеров. Та или другая сила воздействия каждого из указанных факторов, взаимоотношение между ними должны определенным образом сказываться на буферных свойствах нервной ткани вообще, в частности, нервной ткани центральной нервной системы. Все эти обстоятельства значительно усложняют исследование вопроса об эволюции буферности нервной ткани. Если бы и удалось подметить соответствие буферных свойств центральной нервной системы у тех или других животных филогенетическому их положению, то в данном случае мы вправе ожидать большого числа отклонений от этой закономерности.

В настоящей предварительной работе мы ставим перед собой задачу исследовать соотношение буферных свойств центральной нервной системы у животных различного филогенетического положения и определить буферность отделов головного мозга. Решение поставленной задачи позволит несколько ориентироваться в вопросе об эволюции буферных свойств центральной нервной системы.

Общераспространенным методом определения буферных свойств является метод потенциометрического титрования. Этот метод был применен и нами при изучении буферности нервной ткани. К сожалению, по чисто техническим причинам нам не удалось воспользоваться стеклянным электродом, обладающим целым рядом ценных качеств. Наши исследования были проведены с помощью хингидронного электрода. Установка потенциала этого электрода, погруженного в мозговую суспензию, совершалась весьма медленно (от 25 до 45 минут), в связи с чем встретились трудности в определении первоначального pH нервной ткани. Другое дело после прибавления соляной кислоты. Соляная кислота, как сильная, создает благоприятные условия (Рабинович) для быстрых, четких показаний потенциометра. В течение 3 минут потенциал устанавливается совершенно определенно и остается продолжительное время весьма устойчивым. Например, потенциал, измеренный сейчас же после прибавления 0,1 $см^3$ $н/_{10}$ раствора HCl к определенному объему тканевой суспензии, выражался положением контакта на 102 мм линейки, а через 3 минуты — на 101 мм линейки. Далее измерения производились через каждые 2—3 минуты в течение 20 минут. Потенциал во всех случаях выражался положением контакта на 101 мм линейки. В нескольких случаях контроль производился через 2—10 часов после прибавления HCl. Во всех случаях потенциал оказывался весьма постоянным, неизменным.

Опыт ставился в следующих условиях. Материал (навески от 100 до 250 мг), подлежащий исследованию, быстро растирался с кварцевым песком в агатовой ступке, смешивался с бидестиллированной водой (5 см), после чего к полученной суспензии прибавлялся хингидрон. Далее следовали определение pH суспензии, а затем титрование, т. е. прибавление через каждые 3 минуты 0,1 $см^3$ $н/_{10}$ HCl и последующее определение pH. Максимальная продолжительность титрования 45 минут.

Нами было поставлено 4 серии опытов, между собой несравнимых в силу некоторого различия методики (навески). В первой серии исследовалась буферность нервного кольца морской звезды и мозга рыб, во второй серии сравнивалась буферность мозга лягушки, черепахи и птицы, в третьей — различных отделов мозга трески и ската, а в четвертой — серого и белого вещества мозга суслика. Всего было поставлено 50 опытов.

Первая серия. В этой серии сравнивается буферность нервного ганглиозного кольца морской звезды (Asterias rubens, var. violacea) с буферностью мозговой ткани молодой пикши (Gadus aeglefinus) и взрослой трески (Gadus callarias). Все эти объекты исследования подвергались препаровке еще в живом виде, сейчас же после доставки в селение Териберку (Териберская губа Баренцова моря). Все

они до опытов обитали в одинаковых условиях воды Баренцова моря и подвергались исследованию в одно время (первая половина августа 1936 г.).

Нервное околоротовое кольцо морской звезды препаровалось следующим образом. Отделялись ножницами руки, перерезались соединительнотканные септы в интеррадиусах диска, удалялись остаток верхней стенки тела звезды и все внутренности, затем срезались амбулякральные ножки вокруг рта, обламывались зубы; после этого ясно было видно желтоватое нервное кольцо; все ткани, окружающие кольцо, во время препаровки покрывались фильтровальной бумагой, чтобы предотвратить попадание слизи на нервную ткань; нервное кольцо осторожно целиком или по частям удалялось. Препаровка одного кольца при определенных навыках требовала затраты 3—4 минут. Вес одного ганглиозного кольца у звезды среднего размера (диаметр 13—26 см) колебался в пределах от 6 до 13 мг, в среднем же был равен 10,8 мг (по 30 кольцам). Для одного опыта приходилось брать 10 колец, чтобы иметь навеску около 100 мг. Затем приготовлялась из нервной ткани водная суспензия и производилось обычное потенциометрическое титрование.

Молодые пикши имели длину около 20 см, а взрослые экземпляры трески 120—140 см. Препаровка мозга пикши и трески занимала 1—3 минуты. Навеска мозговой ткани бралась в 100 мг для каждого опыта.

До титрования у пикши и трески pH мозговой ткани оказался весьма близким: у пикши в среднем 7,00, а у трески в среднем 6,98. У морской звезды pH ткани нервного кольца заметно сдвинут в кислую сторону, равняясь в среднем величине 6,74.

Данные титрования показали, что мозг рыб обладает несколько большей буферностью, чем нервное ганглиозное кольцо морской звезды. Все же приходится отметить, правда, на основании титрования большими порциями соляной кислоты (по 0,1 см³ $^{n}/_{10}$), что буферность нервного кольца звезды (иглокожие-беспозвоночные, высоко стоящие в филогенетическом ряду) близка к буферности мозга рыб (низшие позвоночные). Из сравнения кривых титрования видно, что буферность нервной ткани звезды в определенной зоне возрастает (HCl = 0,3), превысив буферность мозга рыб, а затем снова падает (рис. 1).

В рассматриваемом опыте pH мозга пикши равен 7,06, а трески 6,92. При прибавлении 0,1 см³ HCl различие в величине pH возрастает, а далее, при прибавлении 0,2 и 0,3 см³ HCl, значения pH сближаются до совпадения. Все эти особенности титрационных кривых говорят о наличии в нервной ткани буферных систем, обладающих различной силой в одних и тех же зонах pH.

Измерение буферности можно производить также количеством HCl, необходимым для прибавления к суспензии (одинаковой концентрации) нервной ткани различных животных, чтобы вызвать смещение pH до одной и той же величины. Сравнивая количества $^{n}/_{10}$ HCl, потребовавшиеся для смещения pH нервной ткани изучаемых объектов до pH = 4,5, мы видим, что буферность повышается в таком порядке: морская звезда — молодая пикша — взрослая треска (таблица 1), т. е. буферность нервной ткани на этом маленьком отрезке зоологической лестницы нарастает параллельно филогенетическому «возрасту» животных. Если же сравнивать буферность по количеству HCl, которое понадобилось, чтобы снизить pH до 2,23, тогда буферность нервной ткани звезды окажется повышенной, превосходящей буферность мозга молодой пикши. Этого рода колебания буферности требуют дальнейшего исследования.

Вторая серия. Во второй серии исследовались буферные свойства мозга амфибий (лягушка Rana ridibunda), рептилий (болотная

Таблица 1

Объекты / Смещение pH до	Морская звезда	Пикша молодая	Треска взрослая
4,50	0,07	0,08	0,09
2,23	0,91	0,88	1,00

черепаха Emys orbicularis) и птиц (домашний голубь). От животных отсекалась голова, быстро отпрепаровывался мозг и растирался в агатовой ступке; для исследования бралась навеска (100 мг) средней пробы мозговой ткани. Далее проводилась обработка обычным способом.



Рис. 1

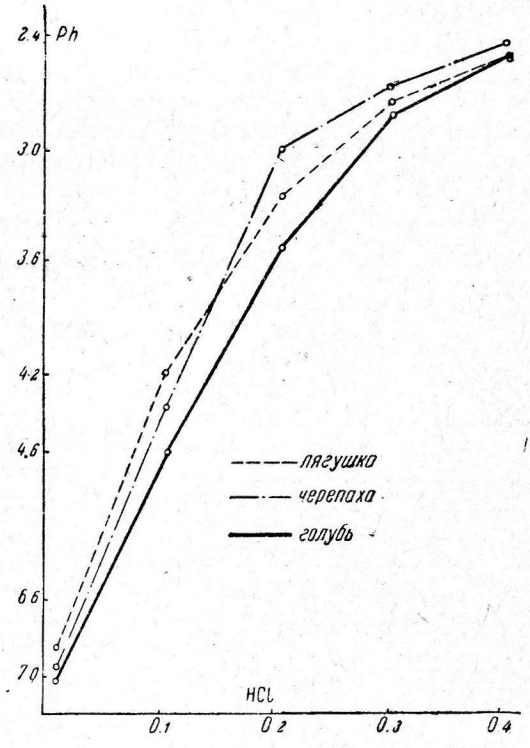


Рис. 2

Первоначальный pH мозговой суспензии до титрования у всех изученных объектов колебался в узких пределах: у лягушек от 6,65 до 6,84; у черепах от 6,89 до 6,94; у голубей от 6,98 до 7,01.

Потенциометрическое титрование показало (рис. 2), что буферность мозговой ткани при прибавлении 0,1 $см^3$ $^{n}/_{10}$ HCl возрастает в ряду лягушка—черепаха—голубь соответственно филогенетическому «возрасту» данных объектов. При прибавлении последующих порций

кислоты (до 0,2 см³) соотношение буферности мозговых тканей изучаемых животных меняется. Буферность мозговой ткани черепахи падает, становясь более низкой, чем буферность мозга лягушки. Дальнейшее титрование быстро ведет к сближению буферных свойств нервных тканей лягушки, черепахи и голубя таким образом, что кривые потенциометрического титрования максимально сближаются. Сравнивая первую серию опытов со второй, мы замечаем в животном мире одну и ту же тенденцию повышения буферности мозговой ткани параллельно филогенетическому «возрасту» данных объектов.

Количества HCl, способные сместить pH мозговых суспензий до 4,40, подтверждают ту же закономерность. При дальнейшем прибавлении HCl, например, до величины pH = 3,0, буферность мозга лягушки оказывается значительно повышенной. Вторая серия наблюдений, таким образом, подтверждает то положение, что мозговая ткань различных животных обладает буферными системами, проявляющими свое максимальное буферное действие при неодинаковых значениях pH.

Третья серия. В этой серии нами рассматривается вопрос о буферных свойствах отделов мозга ската (Raja radiata) и трески (Gadus callarias). Методика определения буферности та же, что применялась в предыдущих сериях, но только здесь были взяты большие навески — 200 мг.

Исследованы были передний, средний и продолговатый мозг ската и средний, задний и продолговатый мозг трески. pH суспензии отделов мозга, определенный до титрования, колебался в довольно узких пределах, но во всех случаях лежал в кислой зоне: для отделов мозга ската pH колебался от 6,59 до 6,67, а для трески от 6,00 до 6,50.

Потенциометрическое титрование показало, что у ската наиболее забуференным отделом мозга является продолговатый (рис. 3), а у трески, выше стоящей в систематическом отношении, наиболее забуферен средний мозг, но, правда, его буферность весьма близка к буферности продолговатого мозга. Находится ли высокая буферность продолговатого мозга в связи с тем, что у рыб этот отдел служит местом весьма энергичных процессов, совершающихся в его автоматических центрах, сказать трудно. Все же следует обратить внимание на тот факт, что у представителя низших рыб (селахий, ската) относительная буферность продолговатого мозга сильнее выражена, чем у костистой рыбы (трески).

Высокая буферность продолговатого мозга ската проявляется только в первой стадии титрования. При прибавлении 0,2 см³ кислоты буферность продолговатого мозга ската начинает снижаться (рис. 3), а в зоне от 0,3 до 0,5 см³ соляной кислоты буферные свойства этого отдела мозга доходят до относительных минимальных размеров, буферность же среднего мозга в этой зоне возрастает. Если судить о буферности отделов мозга ската на основании количества кислоты, необходимого, чтобы сдвинуть реакцию отделов мозга ската до pH = 4,50, то передний мозг ската оказывается слабо забуференным, что согласуется с примитивной функциональной ролью этого отдела у низших позвоночных.

Четвертая серия. В этой серии изучалась буферность серого и белого вещества мозга суслика (Spermophilus guttatus). Первоначальный pH серого вещества был несколько выше средней пробы мозга и белого вещества, взятых от одного и того же мозга.

Серое вещество	Белое вещество	Средняя проба
pH = 7,09	pH = 6,93	pH = 6,95

Кривые потенциометрического титрования совершенно отчетливо показали, что наиболее забуференным является серое вещество мозга на всем протяжении титрования. Белое же вещество обладает низкой буферностью также на всем протяжении кривой титрования (рис. 4). Средняя проба мозга, как и следовало ожидать, обладает

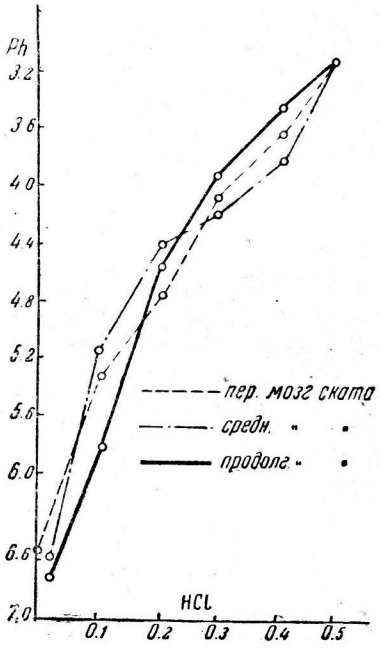


Рис. 3

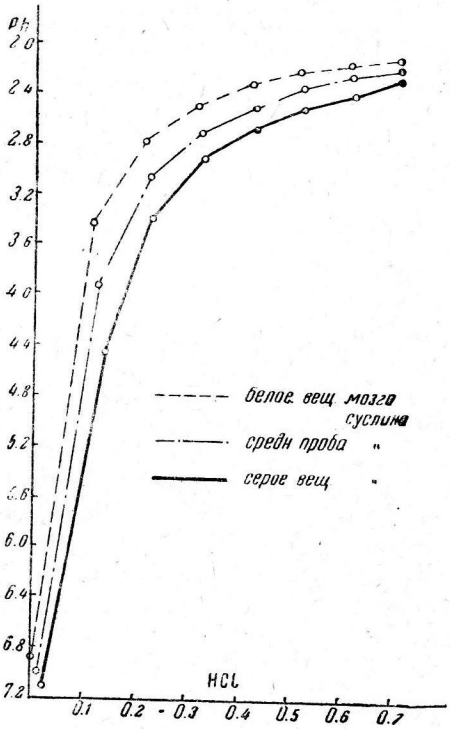


Рис. 4

средней буферностью, сравнительно с буферностью серого и белого вещества. Относительно высокая буферность серого вещества мозга соответствует большой функциональной его роли.

Выводы

1. Выводы из данных настоящего предварительного исследования необходимо рассматривать как ориентировочные.

2. Каждая из двух первых серий опытов является основанием для общего заключения о повышении буферных свойств нервной ткани центральной нервной системы животных соответственно их филогенетическому «возрасту».

3. Третья и четвертая серии опытов позволяют притти к выводу о связи степени забуференности нервной ткани с функциональными ее особенностями.

4. Ход кривых потенциометрического титрования нервной ткани показывает наличие в центральной нервной системе различных живот-

ных буферных систем, обладающих неодинаковой силой в одних и тех же зонах pH.

5. На основании особенностей хода кривых потенциометрического титрования (третья серия) нервной ткани различных отделов мозга рыб можно считать, что передний, средний и продолговатый мозг рыб содержит буферные системы, обладающие неодинаковой силой в одних и тех же зонах pH.

THE BUFFER ACTION OF NERVE TISSUE

V. V. Kovalsky

Biochemical Institute of the Academy of Sciences of the Ukrainian S. S. R. (Director—Academician A. V. Palladin)

Summary

1. The conclusions drawn from the data obtained in the present preliminary investigation must necessarily be considered as tentative.

2. The first two series of experiments serve as the basis for the general conclusion that the increase in the buffer action of the nerve tissue of the central nervous system of animals corresponds to their phylogenetic «age».

3. The third and fourth series of experiments allow us to conclude that there is a relationship between the degree of buffer capacity of the nerve tissue and its functional characteristics.

4. The course of the curves of potentiometric titration of nerve tissue indicates the presence in the central nervous system of various animals of a buffer system possessing unequal capacities in one and the same pH zone.

5. On the basis of the characteristic course of the potentiometric titration curves (third series) of the nervous tissue of various brain sections of fish, it can be stated that the forebrain, the middlebrain and the medulla of fish contain buffer systems having unequal capacities in one and the same pH zone.

ДЕЙСТВИЕ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА НА ИНСУЛИНОГЕННУЮ ФУНКЦИЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И НА ИНКРЕЦИЮ АДРЕНАЛИНА

Н. П. Кочнева и *Е. С. Лондон* (Ленинград)

Поступила 12.XII.1936

В настоящее время является несомненным, что взаимоотношения между отдельными жизненными факторами имеют решающее значение для поддержания в животном организме нормальной гликемии. Если главными регуляторами интермедиарного обмена сахара являются антогонистически действующие гормоны поджелудочной железы и надпочечников — инсулин и адреналин, то поступление их самих в кровяное русло регулируется, согласно новейшим исследованиям, действием целого ряда присутствующих в нем других веществ, преимущественно тоже гормонального характера: тироксина, кортина, разнородных инкретов гипофиза и т. д.

Junkmann u. Schoeller (1) в 1932 г. выделили из передней доли гипофиза тиреотропный гормон, порошковидный, белого цвета полипептид, растворимый в $^{n}/_{100}$ HCl, содержащей 0,7% NaCl (а также, по данным Zunz et La Barre (2), в 0,7% NaCl), стандартизуемый на основании гистологических изменений щитовидной железы молодых морских свинок, заключающий в 1 мг 20 тиреотропных единиц.

По данным Eitel, Löser (3, 4) и Schittenhelm (6), усиление тироксиногенной функции щитовидной железы под влиянием тиреотропного гормона передней доли гипофиза представляется кратковременным, оно не может быть значительно продолжено повторным его введением, так как антитиреотропное действие нормальной кровяной сыворотки, усиливающееся под влиянием тиреотропного гормона, препятствует его дальнейшему действию. Horsters (5) наблюдал при подкожном введении кроликам 50 единиц тиреотропного гормона передней доли гипофиза гипогликемию, которой в некоторых случаях предшествовала весьма незначительная и быстро проходящая гипергликемия. При гепатитах у людей подкожное введение 500 единиц тиреотропного гормона вызывало весьма значительную гипогликемию; у диабетиков под влиянием тиреотропного гормона наблюдалось уменьшение гипергликемии без применения инсулинотерапии. При длительном подкожном применении тиреотропного гормона гипогликемический эффект, по данным Horsters, представлялся непостоянным, но тем не менее, как и при инсулинотерапии, всегда наблюдалось благоприятное действие на углеводный обмен.

Horsters предполагает, что тиреотропный гормон передней доли гипофиза оказывает на углеводный обмен, во-первых, быстро наступающее прямое, непосредственное сахаропонижающее действие, во-вторых, непрямое гипогликемическое действие через посредство щитовидной железы, инкреторную деятельность которой он стимулирует. Непрямой гипогликемический эффект обнаруживается, согласно данным Horsters, через относительно продолжительный промежуток времени.

По Zunz и La Barre (2), механизм действия тиреотропного гормона представляется иным. Zunz и La Barre устанавливают в острых опытах на собаках нормальных и тиреоидэктомированных с панкреатикоюгулярным анастомозом, находящихся под наркозом (хлоралоза), что тиреотропный гормон передней доли гипофиза возбуждает инсулиногенное падение сахара крови только у тех собак, у которых щитовидная железа не удалялась, причем ваготомия не изме-

няет инсулиногенного действия тиреотропного гормона гипофиза, из чего следует, что действие его на обмен сахара в организме собаки сводится к возбуждению инкреции тироксина, которая в свою очередь гуморальным путем вызывает повышение инкреции инсулина. По данным Zunz и La Barre, введение в кровяное русло тироксина может возбуждать непосредственно инкрецию инсулина, тиреотропный же гормон передней доли гипофиза прямого непосредственного действия на инкрецию инсулина не оказывает, так как вслед за его введением тиреоидэктомированным собакам у них не наблюдается гипогликемии.

По Zunz и La Barre, гипогликемия вслед за внутривенным или подкожным введениеме тиреоидэктомированным собакам у них не наблюдается гипогликемии. почечниковыми венами.

Zunz и La Barre нашли, что содержание тироксина в сыворотке увеличивается вдвое через 30 минут после введения 60 единиц тиреотропного гормона на 1 кг веса собаки, при введении 80 единиц содержание тироксина повышается в 3—4 раза через 0,5 часа после введения тиреотропного гормона, в дальнейшем гипертироксинемия уменьшается; она еще наблюдается через 1 час, но уже не определяется через 1,5 часа после введения тиреотропного гормона.

Zunz и La Barre приходят к заключению, что тиреотропный гормон передней доли гипофиза стимулирует инкрецию щитовидной железы. Увеличение содержания тироксина в крови гуморальным путем возбуждает инкрецию инсулина, следствием чего является гипогликемия.

В нашей работе мы стремимся выяснить механизм действия тиреотропного гормона передней доли гипофиза на инкреторную инсулиногенную функцию поджелудочной железы и на адреналиногенную функцию надпочечников в нормальных физиологических условиях в опытах на ненаркотизированных ангиостомированных собаках с канюлями на панкреатикодуоденальной и адренолюмбальной венах, отходящих от поджелудочной железы и надпочечников.

Для определения содержания инсулина в крови панкреатикодуоденальной вены мы пользовались чрезвычайно чувствительной биологической реакцией Brugsch и Horsters, описанной нами (7); для определения адреналина в адренолюмбальной вене мы применяли разработанную нами методику, основанную на том же принципе, как метод Brugsch и Horsters [она описана нами (7)]. Определение сахара без прочих редуцирующих веществ производилось иодометрически по Hagedorn-Jensen в кадмиевом фильтрате по Fujita и Iwatake.

Мы ставили наши опыты на небольших собаках весом от 6 до 8 кг. Кровь для исследования бралась из a. femoralis до и через различные промежутки времени после введения тиреотропного гормона непосредственным проколом тонкой иглой шприца через кожу, подлежащие ткани и стенку сосуда и из панкреатикодуоденальной и адренолюмбальной вен при помощи длинной ангиостомической иглы, вводимой в ангиостомическую канюлю и прокалывающей стенку сосуда. Когда кровь начинала итти сплошной струей по резиновой трубке насасывающего прибора, соединенного с иглой, резиновая трубка, на которую накладывался моровский зажим, согласно способу, предложенному одним из нас (Н. П. Кочневой), для введения растворов в глубокие сосуды и для получения отдельных порций крови прокалывалась иглой 1-граммового шприца, в который и насасывалась кровь; она тут же вводилась в количестве 0,2 белым мышам, кровь которых исследовалась на содержание в ней сахара через 2 часа после инъекции, причем количество поступающего в нее инсулина определялось на основании понижения сахара у мышей, получивших кровь из поджелудочной вены, по сравнению с его содержанием у мышей, получивших артериальную кровь, а количество поступающего из надпочечников в отходящую от них вену адреналина — на основании повышения сахара в крови мышей, получивших адренолюмбальную кровь, по сравнению с его содержанием в артериальной крови.

Из прилагаемой таблицы, так же как и из предшествующих наших опытов, следует, что натощак адреналин непрерывно поступает в большем или меньшем количестве в оттекающую от надпочечников венозную кровь. В приведенных опытах поступление адреналина в адренолюмбальную вену составляет до введения в бедреную вену тиреотропного гормона передней доли гипофиза от + 7 до + 11, в среднем + 9 мг (что соответствует разведению адреналина 1 : 46 600), через 15—50 минут после введения тиреотропного гормона — от

Таблица 1

№ опыта	Количество тиреотропного гормона, введенного в бедренную вену в единицах	Время взятия крови до и после введения тиреотропного гормона	Сахар (без прочих редуцир. веществ) в мг в 100 см³ крови белых мышей, получивших 0,2 см³ собачьей крови из: бедренной артерии	поджелудочной вены	поясничной надпочечниковой вены	Инкреция инсулина (понижение сахара в крови мышей, получивших кровь из поджелудочной вены собаки)	Инкреция адреналина (избыток сахара в крови мышей, получивших кровь из адр. вены собаки)
1		До введения тиреотропного гормона	71 / 73 — 72	66 / 66 — 66	77 / 83 — 80	−6	+8
2	60	Через 30 минут	84 / 90 — 87	67 / 75 — 71	90 / 92 — 91	—16	+4
3		Через 60 минут после введения тиреотропного гормона	73 / 75 — 74	64 / 66 — 65	87 / 81 — 84	−9	+10
4		До введения тиреотропного гормона	77 / 75 — 76	76 / 72 — 74	83 / 89 — 86	—2	+10
5	20	Через 20 минут после введения тиреотропного гормона	59 / 67 — 63	54 / 59 — 56,5	70 / 74 — 72	−6,5	+9
6		До введения тиреотропного гормона	77 / 74 — 75,5	71 / 73 — 72	84 / 89 — 86,5	—3,5	+11
7	60	Через 30 минут после введения тиреотропного гормона	63 / 59 — 61	43 / 48 — 45,5	77 / 71 — 74	−15,5	+13
8		До введения тиреотропного гормона	82 / 78 — 80	78 / 76 — 77	89 / 85 — 87	—3	+7
9	60	Через 15 минут после введения тиреотропного гормона	85 / 83 — 84	78 / 70 — 74	95 / 91 — 93	−10	+9
10		Через 30 минут после введения тиреотропного гормона	78 / 74 — 76	56 / 60 — 58	80 / 82 — 81	−18	+5
	20–60	В среднем: До / После введения тиреотропного гормона	75,9 / 74,1	72,3 / 61,6	84,9 / 82,4	— 3,6 / —12,5	+9 / +8,3

+ 4 до + 13, в среднем + 8,3 (что соответствует разведению адреналина 1 : 50 000). Незначительное понижение содержания адреналина после введения тиреотропного гормона наблюдалось в адренолюмбальной вене в некоторых из приведенных опытов; повышения инкреции адреналина под влиянием тиреотропного гормона в первый час после его внутривенного введения (через 15, 30 и 60 минут) мы не наблюдали.

Инкреция инсулина, согласно нашим ангиохимическим опытам, натощак или совершенно отсутствует, или представляется незначительной: как видно из таблицы, она равна в среднем 4,8 или приблизительно 0,5 клиническим единицам инсулина на 100 см³ крови. После введения всего только 20 единиц тиреотропного гормона мы уже наблюдали нарастание инкреции инсулина приблизительно на 0,5 единиц на 100 см³ крови (по сравнению с наблюдавшимся натощак до инъекции тиреотропного гормона).

После введения 60 единиц тиреотропного гормона нарастание инкреции инсулина представлялось весьма значительным. Наивысшее содержание инсулина в крови поджелудочной вены (16,5 или 2 клинические единицы на 100 см³ крови) наблюдалось через 30 минут после введения тиреотропного гормона; через 15 и через 60 минут после введения тиреотропного гормона оно составляло 10 и 9 (или 1,2 и 1,12 клинических единиц инсулина в 100 см³ крови).

Полученные нами аналитические результаты в общих чертах согласуются с данными Zunz и La Barre, устанавливая в то же время для ненаркотизированных собак инсулиногенное действие значительно меньших доз тиреотропного гормона, чем те, которые применяли названные авторы.

На основании наших исследований мы приходим к заключению, что тиреотропный гормон передней доли гипофиза, введенный внутривенно небольшим собакам в количестве 20—60 единиц, стимулирует инкрецию инсулина и не оказывает возбуждающего действия на инкрецию адреналина.

Увеличение инкреции инсулина, начинаясь уже через 15 минут после введения тиреотропного гормона, при данных условиях опыта достигает наибольшей степени через 30 минут после инъекции, в дальнейшем инсулинемия постепенно уменьшается, являясь еще увеличенной по сравнению с нормой через час после введения тиреотропного гормона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jankmann u. Schoeller, Klin. Wochenschr., *XI*, 1176, 1932.—2. Zunz et La Barre, Arch. Int. de Physiol., *42*, 1935; C. r. Soc. Biol., *117*, 262, 1934; *118*, 794, 1622, 1935.—3. Eitel u. Loeser, Arch. exp. Path. und. Pharm., *167*, 381, 1932; Klin. Wochenschr., *XI*, 1669, 1932.—4. Loesner, Arch. exp. Path. und Pharm., *176*, 696, 1934.—5. Horsters, Arch. exp. Path. und Pharm., *169*, 537, 1933.—6. Schittenhelm, Klin. Wochenschr., *XIV*, 402, 1935.—7. Е. С. Лондон и Н. П. Кочнева, Арх. биол. наук, *XXXII*, 495, 505, 1932; Труды ВИЭМ, *I*, 129, 1934.—8. London u. Kotschneff, Pflüg. Arch., *229*, 533, 1931; *228*, 543, 1931; *234*, 194, 1934.—9. Н. П. Кочнева, Вест. рентген. и радиол., *VII*, 425, 1930.

ACTION DE LA SUBSTANCE THYRÉOTROPE D'ORIGINE ANTÉHYPOPHYSAIRE SUR L'INSULINO- ET SUR L'ADRÉNALINOSÉCRETION

N. P. Kotchneff et *E. S. London*

Section de Pathophysiologie du Metabolisme Branche de Léningrad de l'Institut de Médecine expérimentale de l'URSS

Résumé

1. Les expériences, effectuées sur des chiens angiostomisés avec des canules vasculaires sur les veines pancréatique et surrénale, montrent que l'injection intraveineuse de 20 à 60 unités de substance thyréotrope antéhypophysaire (3 à 10 unités par kgr de poids corporel) détermine chez des petits chiens non narcotisés une décharge d'insuline dans le sang veineux pancréatique, observée d'abord 15 minutes après l'injection, parvenant au niveau le plus haut au bout d'une demie heure et ne revenant pas au niveau initial au bout d'une heure.

2. Les expériences angiochimiques ne mettent pas en évidence de modifications marquées de la décharge d'adrénaline dans le sang veineux surrénal pendant la première heure, suivant l'injection intraveineuse de substance thyréotrope d'origine antéhypophysaire.

О ПРОБЛЕМЕ ВОЗБУЖДЕНИЯ НЕРВА

А. В. Леонтович
Из Академии наук УССР, Киев

Поступила 12.X.1936

1. На III Съезде физиологов я впервые выступил с докладом на аналогичную тему, развив свою особую точку зрения в вопросах общей неврологии. Для того чтобы охарактеризовать эту точку зрения немногими словами, мне пришлось перебрать несколько терминов, и в настоящий момент я остановился на термине «волновой электрофизиологии» как наилучше характеризующем суть дела.

В сущности, мы все помним то время, когда вся теоретическая электрофизиология была занята главным образом вопросами ионной теории возбуждения. В настоящее время об этой теории, которая в руках П. П. Лазарева, в особенности в области органов чувств, дала целый ряд очень интересных результатов, говорят меньше, и легко сказать почему. Эта точка зрения, которую я вовсе не считаю окончательно оставленной потому, что в свое время она в несколько измененной форме снова займет свое почетное место в электрофизиологии, в данный момент отошла по той простой причине, что ей не удалось построить таких формул, которые давали бы возможность представить конкретно волнообразность электрофизиологических процессов. В этом отношении были сделаны интересные попытки, но эти попытки, в конце концов, были забракованы.

Затем подошло время, когда умами овладела та точка зрения, которая так громко звучала в некоторых докладах на XV Международном физиологическом конгрессе, в частности, в докладах Cannon и др., — идея химической передачи возбуждения. На этом пути добыт целый ряд бесспорных фактов, таких фактов, которые выяснили много новых случаев этого рода.

Как известно, эта точка зрения утверждает, что при возбуждении нерва его периферические окончания выделяют какие-то химические вещества, которые раздражают либо нейрон, либо соответствующий орган, например, мышцу, и таким образом приводят их в состояние деятельности. Выделение химических веществ — бесспорно подтверждающийся факт, но и в этой теории есть одна такая особенность, на которую я позволю себе сейчас же указать. Эта теория говорит о передаче возбуждения только в синапсах, но фактически она не вносит ничего нового в объяснение самого процесса возбуждения нерва, и потому, даже принимая ее, необходимо задуматься дальше о самом процессе возбуждения нерва.

В этом отношении точка зрения химической теории возбуждения сходна с той давно оставленной точкой зрения, которая называется теорией амебоизма нейронов Матиаса Дюваля; я живо помню то время, когда, после того как Дюваль представил дело так, что телоденд-

рии и дендриты при возбуждении шевелятся, сходятся и удаляются друг от друга, многие думали, что этим уже объяснены и психические явления, и сон, и многое другое. Но, конечно, большая разница между этими двумя теориями в том, что теория амебоизма нейронов была чисто умозрительной, хотя якобы основывалась на реальных микроскопических наблюдениях, которым теперь поверить довольно трудно, в особенности мне, который всю жизнь занимается как раз прижизненной окраской нервной системы.

2. Обоснование нашей точки зрения оказывается тоже очень трудным, и мне приходится только постепенно продумывать и осваивать разные стороны этого исключительно сложного дела, требующего еще и сейчас огромных экспериментальных подтверждений. Трудность здесь еще и в том, что приходится решать задачи исключительно комплексные, основанные прежде всего на базе технически исключительно сложной части нервной гистологии. Здесь много приходится ожидать от прижизненной окраски нервных образований, данные которой должны быть тесно увязаны с электрофизиологией, а кроме того, и с новым достаточно сложным физическим и математическим аппаратом, т. е. математическими формулами.

По нашему представлению электрофизиологические токи, возникшие в процессе возбуждения нервов, мышц и т. д., мы не считаем случайными, лишь неизбежными, непонятными отбросами процесса возбуждения. Наоборот, эта драгоценная своими качествами разновидность энергии утилизируется организмом соответственно ее ценным качествам. Следует при этом иметь в виду, что техника электрофизиологии и техника в прямом смысле слова поняла и освоила силу и особенности электричества далеко еще не так полно и всесторонне, как сам животный организм.

Всем известен простой, но поразительный факт. Нервы бережно окружены электрически изолирующими слоями, а так как в организме «лишние» части встречаются почти только тогда, когда мы не понимаем их значения, то этому простому факту надо придавать большой вес и поэтому следует считать, что электрофизиологические процессы должны учитываться в работе нервной системы еще больше, чем до сих пор, они должны быть еще интимнее связаны с сущностью деятельности этой последней.

3. Общеизвестно, что электрическое раздражение вызывает процесс возбуждения так же, как и, обратно, процесс возбуждения вызывает электрический процесс в нерве. С этой точки зрения и в организме передача с нейрона на нейрон совершается так, что волновые электрические колебания в перицеллюляре, имеющие место при его возбуждении, возбуждают токи в оборотах первичных фибрилл тела и отростков ганглиозной клетки, а следовательно, вызывают биологический процесс возбуждения и всего нейрона. Таким образом, эта передача есть частный случай вторичного тетануса, имеющий место в нормальных условиях работы организма.

4. Быть может, самое удивительное то, каким образом в наш век электрификации никому не пришло в голову сделать простой и естественный шаг — объяснить разрывность нейронов тем, что в нервной системе мы имеем некоторую электрическую систему не постоянного а именно переменного тока. Ведь это явственно следует из всего материала электрофизиологии, в частности, из очень старых «телефонических исследований» Н. Е. Введенского, где при помощи телефона регистрировался шум, т. е. несомненно некоторый электрический про-

цесс колебательного характера. А ведь для переменного тока, как известно, как раз перерывы цепи сплошь и рядом оказываются необходимыми.

5. Каковы же детали электрического, а стало быть, и биологического процесса, происходящего при этом в нервном волокне и других частях нейронов? При всяком колебательном процессе обращают на себя внимание явления колебаний и явления резонанса. Возможны ли они в нервной системе? Если мы вспомним «лавинообразное нарастание нервного возбуждения» Pflüger и старых авторов, «экзальтационную фазу» Введенского, «закон концентрации возбуждения» И. П. Павлова, «автокаталитические реакции» новых авторов, то придется признать существование усиления—резонанса—как бесспорного факта, придется остановиться лишь на том, надо ли разделять оба эти явления. В существовании резонанса сомневаться трудно, однако трудно отрицать существование и усиления в прямом смысле этого слова, т. е. «подкачивания» энергии из постороннего источника наподобие того, как это имеет место в радиолампе. Существование такого усиления бесспорно доказано старым опытом Цибульского и Занетовского с раздражением нервно-мышечного препарата разрядом конденсатора. Этим путем каждому нетрудно установить, что отдача мышцы в эргах может быть в 1 млн. раз больше, чем энергия раздражения нерва.

Все колебательные, волновые процессы немыслимы, однако, без явлений интерференции, на которой основан и резонанс, а также и явлений биений и аккордов гармонических и дисгармонических, известных из музыки.

Вот вкратце тот сложный комплекс фактов, который приносит нам идея волновой электрофизиологии; эти идеи тесно связаны с той математической интерпретацией, с тем рядом формул, которые уже нашли, правда, в несколько упрощенной форме, столь блестящую реализацию в радиотехнике.

Самоиндукция:

$$L = \frac{\pi^2 . n^2 . D^2}{e} \tag{1}$$

Емкость:

$$C = -\frac{E . S}{4 \pi d} \tag{2}$$

Сопротивление:

$$R^2 < \frac{4L}{C} \tag{3}$$

Число колебаний контура:

$$n'' = \frac{1}{2\pi}\sqrt{\frac{1}{CL} - \frac{R^2}{4L^2}} = \frac{1}{2\pi}\sqrt{\frac{1}{CL}} \tag{4}$$

Декремент затухания:

$$\frac{A_1}{A_0} = e^{-\frac{R}{2Ln}} \tag{5}$$

Примерная сила электрического тока нерва, приходящего в перицеллюляр:

$$i = \frac{v}{\sqrt{R^2 + \left(2\pi n'' L - \frac{1}{2\pi n^2 C}\right)^2}} \tag{6}$$

Обыкновенно все хорошо знают формулы постоянного тока, но не обращают внимания на то, что переменный ток и его формулы имеют много своеобразных особенностей, которые лучше всего иллюстрируются на примере формулы Ома. Формула Ома (6) здесь имеет такой вид: сила тока равна V, деленному на квадратный корень из квадрата сопротивления и добавочного члена в квадрате; в последний входят самоиндукция, емкость цепи и число колебаний тока в секунду. Таким образом, если емкость, самоиндукция и колебания отсутствуют, как это имеет место в случае постоянного тока, то мы имеем просто R^2 т. е. $i = \frac{V}{R}$. Стало быть, эта формула в этом случае обращается в обычную формулу Ома.

Наша точка зрения необходима и неизбежна, потому что если мы говорим о тетанусе, то мы подразумеваем эти волновые колебания, ибо при этом мы имеем колебательный электрический процесс, который может характеризоваться только вышеприведенными формулами.

Следует добавить также, что переменный ток уже не есть линейная величина, как это имеет место при токе постоянном, а это есть векториальная величина, которая характеризуется не только величиной, но также и направлением. Следовательно, в общем здесь при расчете должны уже явиться целые ряды новых компонентов, которые очень усложняют дело. Для нашего случая особенно важно то, что характеристика емкости требует учета, как во всяком конденсаторе, поверхности конденсатора, затем его диэлектрической постоянной и учета расстояния между обкладками конденсатора. Так как здесь дело идет о диэлектрической постоянной, то, следовательно, эта формула постулирует выделения телодендриями или окружающими их частями каких-то новых химических веществ, меняющих химические свойства конденсатора. Если мы взглянем на формулу (4), то увидим, что число колебаний тока равняется единице, деленной на 2π, умноженной на квадратный корень из единицы, деленной на произведение самоиндукции на емкость, без квадрата сопротивления, деленного на 4 самоиндукции в квадрате. Если вы имеете колебательный процесс конденсатора, то этот второй член подкоренной величины обращается в нуль и обычно этого члена не пишут. Это показывает, что это С может меняться и как только оно изменится, сейчас же будет изменяться число колебаний. Приходится, следовательно, допустить, что такой именно процесс химического изменения происходит в периферических органах чувств при их раздражении и в двигательных окончаниях при центробежных импульсах.

Таким образом, сама собой вытекает необходимость тех фактов, которые утилизируются так называемой теорией химической передачи возбуждения.

Эти формулы объясняют многое в особенностях процесса возбуждения:

а) Формула (6) навела на мысль о роли обмоток перицеллюляров, а стало быть, осветила центральную идею наших концепций и идеи нейрона вообще.

б) Она показала, что с увеличением числа электрических волн в нерве, т. е. с тем, что, по Adrian, соответствует увеличению силы возбуждения этого последнего, возрастает и сила тока i, а стало быть, очевиден предел увеличения силы возбуждения и переход в фазу чрезмерных раздражений, т. е. в парабиотическую фазу.

в) Формула (4) указывает на то, что при чрезмерном изменении диэлектрической постоянной (в результате раздражения концевых аппаратов центральных и периферических) правдоподобно возникновение изменений частот колебаний, которые имеют, несомненно, некоторый предел, так же, как имеют предел и химические изменения, в свою очередь изменяющие диэлектрическую постоянную.

г) Если ритмы центра и периферии будут давать биения, то появится ряд сильных волн биений; однако при смене величин возбуждения, а следовательно, и ритма возможно наступление относительного консонанса («фаза усвоения ритма» Ухтомского), ведущего к лучшей аккордной работе, как это бывает в некоторые фазы чрезмерных рабочих напряжений.

д) Должны быть также и случаи, когда указанное изменение ритма дает и комбинации волн, тормозящих друг друга, — возникает торможение.

6. У нас остался еще один важный основной вопрос волновой электрофизиологии возбуждения. Если мы имеем дело всегда с волнами, то естественно спросить, возникают ли эти волны возбуждения только при работе того или другого нерва или они в живом нерве существуют в той или другой форме до тех пор, пока он не умер, т. е. всю его жизнь? Иначе говоря, возможны ли и существуют ли незатухающие колебания в нерве и нервной системе вообще? Для части нервов это бесспорно; это те случаи, когда по нерву идет, как говорят, постоянное тоническое возбуждение; вспомним, например, блуждающий нерв у многих животных, пирамидальные пути и т. д.; мы принимаем, что то же самое имеет место и во всех нервах вообще. Физиологическая методика пока обычно не позволяет выявить, что там происходит, но что что-то происходит, это несомненно, потому что если физиолог перерезает такой нерв, он получает соответствующий эффект выпадения тонуса.

7. Нам пришлось, таким образом, искать эти самоиндукции и конденсаторы в организме. Физиология — наука экспериментальная, но мне совершенно ясно, что одного эксперимента, одних эмпирических данных мало, — нужно думать. Этому учил наш общий великий учитель Claude Bernard, утверждая, что нельзя работать без предвзятых идей, но что бывают осознанные и неосознанные предвзятые идеи, и эти последние страшнее всего, а потому необходимо сознавать полностью все те теоретические предпосылки, на базе которых строятся эксперименты.

Теперь мы и устанавливаем такие отчетливые теоретические предпосылки, необходимые «предвзятые идеи» физиологии возбуждения.

На окрашенных метиленблау перицеллюлярах я измерил величину конечных пластинок, и по этим данным, принимая (по Landoldt) величину диэлектрической постоянной жидкости около пластинок округленно за 80, я определил емкость; по форме и длине извивов перицеллюляров я определил самоиндукцию.

Считая, что телодендрий, образующий перицеллюляр, представляет собой томсоновский колебательный контур, так как в нем мы имеем емкости и самоиндукцию в проводящей переменный ток цепи, мы применили приведенные выше формулы для определения силы нервного электрического тока в нервах и получили ряд интересных правдоподобных данных, показавших, что основная наша идея правильна.

При этом получился один такой результат, который меня в первую минуту поразил и показался с первого взгляда невероятным, однако потом пришлось ему придать большой вес: когда я стал подсчитывать число колебаний по формуле (4), оказалось, что должны быть колебания электрического тока в перицеллюлярах порядка 10^{10}, т. е. 10 млрд. колебаний в секунду. Если вы подсчитаете, какой длине волны это соответствует, то оказывается, что это приблизительно соответствует электрической волне длиной 3 см. Тогда мне пришлось подумать, какова же та, собственно, нервная волна, с которой физиологу приходится иметь дело вообще? Этот вопрос сейчас как-то позабыли, но в прежнее время определяли эту длину волны при помощи так называемых реотомов. Введенский считал, что длина этой волны равна 1,5 см. Как-то недавно известный электрофизиолог Hoffmann определил ее в 14 см. Я думаю, что эта величина слишком велика и притом неэкспериментальна. Во всяком случае нашим новым путем мы получили электрическую волну порядка, близкого к длине волны нервного возбуждения.

8. Каковы же условия возможной интерференции этих волн? Что же и как именно здесь может интерферировать? Прежде всего электрические колебания нерва занимают только небольшую часть цикла волн нервного возбуждения. Следовательно, волны — явно несинусоидальные. Волны собственно электрического резонанса, все равно возникают они в центре нейрона или в его телодендрии, имеют форму синусоидальных колебаний. Таким образом, в нерве должны интерферировать несинусоидальные волны биологического процесса возбуждения (сопровождающиеся электрической волной) и синусоидальная электрическая волна резонанса, возникшего первоначально на базе первых в периферическом телодендрии или в телодендрии центральном (я имею в виду центральную часть нейрона с ее дендритами). В центробежном и в центростремительном нервах центр и периферия первоначально имеют слабые электрические биологические волны одного типа. В момент раздражения получаются общий резонанс и усиление в центрах в случае центробежного нейрона и в телодендрии — в случаях центростремительного нейрона.

Мы имеем, следовательно, 2 процесса (я должен это подчеркнуть): 1) чисто электробиологический процесс незатухающих частых колебаний (п. 7), который является в процессе биологического состояния живого нерва, и 2) электрический процесс резонанса, который появляется в колебательном контуре возбуждаемой части нейрона и становится как бы самостоятельным в силу того, что в некоторых частях нейрона получается резонанс электрических волн. Таким образом, как бы являются два генератора энергии — один в резонирующей части и другой — в остальной части нейрона.

В результате интерференции возникают интерференционные биения. Эти биения, как известно, всегда имеют амплитуду, бóльшую, чем слагающая амплитуда, причем получается неравномерность, получаются группы самых различных видов. Таким образом, вместо частых колебаний получаются более редкие и более мощные волны. Количество этих более редких волн, биений будет зависеть от того, насколько велика разница в секунду между обоими видами волн Если разница на 1, то это будет одно биение в секунду, если на 2 — два биения, если на 3 — три биения и т. д. Таким образом, на базе частых колебаний является вполне возможным возникновение тех редких колебаний, которые уже и регистрирует физиолог своими

современными аппаратами как волны электрического возбуждения нерва.

Очевидно, волны биений и являются волнами возбуждения нерва. Так просто объясняется то, что экспериментально получено Adrian: чем сильнее возбуждение, тем чаще волны возбуждения, так как возбуждение сильнее тогда, когда больше разница ритмов, их расстройство, т. е. чем больше выделилось химических веществ нервом и его окончаниями.

9. Из всего сказанного с очевидностью следует, что нет оснований считать химические изменения в области телодендриев исчерпывающе объясняющими перенос возбуждения.

Химические изменения, конечно, имеют определенную важность, но они определяют только частоты колебаний нервного возбуждения. Мы, таким образом, идем значительно дальше теории химической передачи. Мы ее принимаем полностью, а кроме того, еще касаемся и многих других вопросов жизни самого нервного волокна в его покое и во время его возбуждения, в том числе и его морфологии, между тем как теория химической передачи совершенно не имеет нужды считаться с деталями тех удивительных своими особенностями и разнообразием структур, которые объединяются в понятии перицеллюляра — синапса.

В сущности теория химической передачи возбуждения уже нашла свою компетентную оценку: такой замечательный работник в нашей области, как Adrian, в одной из своих последних сводных работ, напечатанной в журнале «Nature» в 1933 г., резюмируя весь материал нейрологической и физиологической науки последнего времени, в том числе и химической теории, кончает несколько меланхолической тирадой: «Дело остается, быть может, еще более темным, чем раньше».

Наша попытка указывает выход из этого тупика.

10. Как будто легко разгадывается и загадка двусторонности возбуждения при явной полярности центробежных и центростремительных нейронов. Нервные волокна все более или менее одинаковы и различаются только большей или меньшей толщиной миэлиновой оболочки, длиной сегментов и, возможно, некоторыми другими более тонкими деталями структуры, трудно наблюдаемыми, а также, может быть, происхождением; различие их деятельности зависит от двух причин: от структуры и функций телодендрия и структуры и функции «центрального телодендрия», т. е. ганглиозной клетки с ее дендритами, так как и в этом последнем только более сложно, чем на периферии, мы имеем, конечно, все те же процессы, только труднее разгадываемые.

Чувствительный нейрон развивает периферический резонатор, который и ведет, и направляет жизнь и качества возбуждения его центра. При этом, быть может, основой всего является такое строение периферического аппарата, при котором он в первую очередь подвергается соответствующим раздражениям, тогда как в двигательном нейроне периферический телодендрий защищен вследствие своего положения от всех инсультов периферии, а центральный аппарат мощно органоидно развивается, как, например, в пирамидальных клетках, и из-за связи со многими элементами центров является, правда, по-своему, реактивным. Тем не менее, когда резонансные волны центра приходят в телодендрий, т. е. в двигательную пластинку или в телодендрий преганглионарных волокон (n. vagus и т. д.), здесь полу-

чается тот же эффект с передачей возбуждения, который легко наблюдать физиологу.

11. Я думаю, читателям уже ясно место в нашем кругу идей теории гуморальной передачи (O. Loewi, Sherrington-Самойлова).

Нигде в многочисленных работах по химическому возбуждению нервов не показано, что эти вещества в самом деле раздражают и вызывают соответствующий эффект. Они его только облегчают, сенсибилизируют, потому что действуют как адекватная диэлектрическая постоянная на соответствующие телодендрии и потому являются ваготропными, симпатикотропными и т. д. веществами.

Таким образом, наша точка зрения не является ни химической, ни чисто электрофизиологической, а в самом существе ее заложен нервно-гуморальный подход к работе нервной системы.

Все это позволяет сделать следующие выводы:

1. Возбуждение нервов тесно связано с возникновением в них колебательных электрических волн типа переменного тока.

2. Кроме наблюдаемых колебаний, должны существовать в нервной системе электрические незатухающие колебания очень большой частоты. Они образуют своего рода «подземные», «подпольные» силы возбуждения, на базе которых разыгрывается то, что мы называем проявлением возбуждения.

3. То, что физиолог регистрирует как токи действия нерва, есть вершина групповых интерференционных волн, пробегающих по нерву либо из центра, либо из периферии, в результате явления резонанса электрических токов, возбужденных частей нейронов и интерференции этих последних с незатухающими колебаниями остальных, еще не возбужденных частей нейронов.

4. Нейроны друг с другом также интерферируют (закон иррадиации возбуждений).

5. Наша точка зрения признает фактические достижения сторонников теории химической передачи, однако она ставит вопросы глубже, многостороннее, намечая безбрежное количество новых проблем исследования, причем теория химической передачи входит как естественная составная часть в нашу теорию.

Наша теория еще очень молода, однако она освещает такое количество фактов электрофизиологии, что не может быть бесплодной; в худшем случае она может быть подобна клеточной теории Bichat: она ставит дело на такие рельсы, двигаясь по которым электрофизиология найдет свой верный путь; мы, конечно, надеемся на гораздо большее.

ЛИТЕРАТУРА

Наши прежние работы в этой области напечатаны: 1. C. r. Acad. Sci., 187, 908, 1928.—2. Биологический журнал, II, № 2/3 и Журнал биолог. цикла Укр. Акад. наук, № 1/2, 1932.—3. Тезисы сообщений XV Международного конгресса физиологов, стр. 256, Биомедгиз, 1935. Физиологический журнал СССР, 21, № 5—6, 855, 1936 (Труды XV Международного физиологического конгресса).—4. Бюллетень ВИЭМ, № 9, 1935.—5. Bull. de Biol. et Méd. exp., No. 3, 1936; No. 4, 1936

ON THE PROBLEM OF THE EXCITATION OF NERVES

V. Leontovich

Academy of Sciences of the Ukrainian S. S. R., Kiev

1. The excitation of nerves is closely linked up with the appearance in them of oscillatory electric waves of the alternating current type.

2. Besides the observed oscillations there must exist in the nervous system electrical undamped oscillations of very high frequency. They form peculiar «underground» ,«secret» forces of excitation, on the basis of which the phenomena occur which we call the manifestation of excitation.

3. The phenomenon recorded by physiologists as the action current of nerve is the peak of grouped interference waves running through the nerve either from the centre or the periphery as a result of the appearance of a resonance of electric currents which excite portions of the neurons and of the interference of the latter with the undamped oscillations of the remaining, still unexcited portions of the neurons.

4. Neurons also interfere with one another (the law of irradiation of excitations).

5. Our point of view recognizes the actual achievements of the proponents of the theory of chemical transmission, but we consider the question more profound and complex, having in mind the unlimited number of new problems for investigation, so that the theory of chemical transmission enters as a natural component part of our theory.

Although our theory is still very new, it elucidates such a quantity of electro-physiological facts that it cannot be fruitless; if worst comes to worst, it may be likened to the cell theory of Bichat: it places the problem on rails, so to say, moving along which electro-physiology will find its true path. We, of course, are hoping for a much greater development.

ВЫДЕЛЕНИЕ И РАЗРУШЕНИЕ ГОНАДОТРОПНЫХ ГОРМОНОВ

A. Lipschütz

Instituto de Fisiologia, Concepcion, Chile

Поступила 12.X.1936

Вопрос о выделении и разрушении гонадотропных гормонов крови представляет большой интерес как с физиологической, так и клинической точки зрения. Я изложу результаты наших опытов о судьбе пролана, полученного из мочи беременной женщины и инъицированного зрелой самке кролика. Опыты были проведены в сотрудничестве с Vivaldi, Fuente-Alba и Poch в течение 1932—1935 гг. и уже были изложены в диссертациях (5, 13) и других работах (9, 10, 11), вышедших из нашего института.

В ушную вену вводилось известное число единиц пролана; за единицу мы принимали минимальное количество пролана, способное вызвать появление кровяного фолликула (реакция Friedman). Несколько часов спустя, мы брали кровь из a. carotis подвергнутого инъекции животного, чтобы определить путем переливания другим животным минимальное количество крови, могущее вызвать положительную реакцию Friedman. Все это подробно изложено в наших прежних работах (5, 9, 11, 13). В настоящее время наиболее подходящим методом стандартизации как мочи, так и крови я считаю метод английских авторов (7).

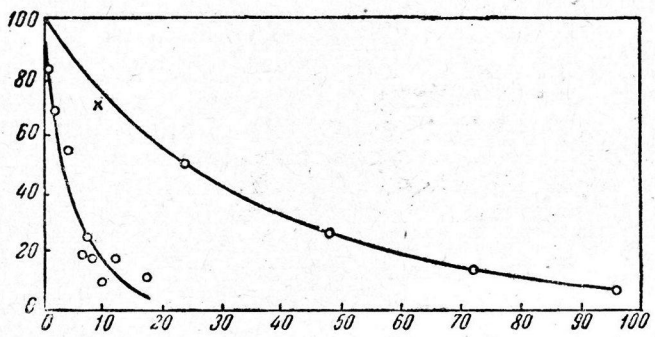
Результаты наших первых опытов были очень неожиданными. Оказалось, что уже через 6 или 9 часов после инъекции кровь содержит только около 20% введенного в нее пролана. Во всех дальнейших опытах, сделанных теми же методами, мы нашли то же самое (5, 9).

Мы определили кривую проланемии в течение 18 часов после инъекции. Уже через 2 часа после инъекции исчезает 30% пролана; через 4 часа кровь содержит не более 50% введенного пролана. Кривая исчезновения пролана из крови имеет логарифмический характер (рис. 1, левая кривая).

Подобная кривая на первый взгляд говорит в пользу выделения пролана через мочу. Однако в моче беременной кроличихи пролан не был найден (14). Это можно было бы объяснить небольшими количествами гонадотропных гормонов в крови беременной самки; если заменить 40% крови небеременной самки кровью от беременной, все еще не получается реакция Friedman (1). Чтобы вызвать ее, требуется ввести 100—300 см³ крови беременных самок (4). Если ввести кроличихе достаточное количество пролана, то его всегда можно найти в моче; в течение 9—10 часов появляется в моче около 30 или 35% введенного в кровь пролана (12). Однако, согласно нашим опытам, в течение 10 часов исчезает 80% введенного пролана. Таким об-

разом, мы должны были предположить, что, помимо выделения пролана через почки, организм располагает и другими способами удаления пролана из крови. Мы изучили этот вопрос, инъицируя пролан самкам после двусторонней ренэктомии (5, 10).

Самке без почек D (donneur) вводилось в ушную вену 20 единиц пролана. От D, 10 минут спустя, бралось s см³ крови и переливалось другому животному R (récepteur), причем s вычислялось по формуле $q = \frac{Q \cdot s}{S}$, где q — число единиц пролана в s см³ крови, Q — число введенных D единиц, S — объем всей крови животного D [по кривой Dreyer и Rey (3)]. Во всех этих опытах бралось $q = 1{,}1$, т. е. вводилось R немного больше единицы пролана. От той же самки D без



Левая кривая: пролан из мочи беременной женщины в крови нормального кролика (наши опыты). Правая кривая: гонадотропные гормоны из крови беременной кобылы, в крови нормального кролика [по Parkes и др. (7)]. Крестик: пролан в крови нефректомированного кролика (наши опыты). На ординате — процент присутствующих в крови единиц гормона, на абсциссе — часы после инъекции. Обе кривые логарифмические. Пролан женщины исчезает из крови нормального кролика в 5—6 раз быстрее, чем гонадотропные гормоны кобылы. Из крови нефректомированного кролика пролан исчезает не быстрее, чем гонадотропные гормоны кобылы

почек брались, спустя 10 часов после инъекции пролана, две пробы крови, которые переливались 2 самкам R, причем бралось $q = 1{,}1$ и $q = 1{,}2$—$1{,}25$. На каждое животное D приходилось, таким образом, 3 животных R. Результаты изложены в следующей таблице:

Время между введением животному D и переливанием животному R	q	Число опытов	
		с переливанием	из них положительных
10 минут	1,1	8	8[1]
10 часов	1,1	8	3
10 »	1,2—1,25	8	2

[1] У одного из этих 8 животных не было кровяных фолликулов, но фолликулы были сильно увеличены.

Как видно из таблицы, спустя 10 минут после инъекции, s см³ крови D содержат ожидаемое, согласно формуле, количество пролана. Напротив, спустя 10 часов после инъекции, картина совершенно меняется: s см³ крови теперь уже не содержат q единиц, т. е. того количества пролана, которое они содержали в момент инъекции D. Кровь теперь содержит менее 90% (100 : 1,1) и, вероятно, даже менее 75% (100 : 1,2) того, что она содержала в момент инъекции. D в наших опытах были без почек; таким образом, становится ясно, что часть пролана выводится из крови иными путями, помимо почек.

Можно допустить, что уменьшение пролана в наших 10-часовых опытах только кажущееся. Мы брали, спустя 10 минут после инъекции пролана, известное количество крови D, которое в течение следующих 10 часов будет восполнено жидкостью, поступающей из тканей в кровь; таким образом, произойдет в течение 10 часов разбавление крови и пролана. Однако легко убедиться, что это обстоятельство не имеет значения. S у подвергнутых инъекции 8 животных D = 90—120 см³; s которое бралось 10 минут спустя после инъекции, было равно 5—6,7 см³, т. е. оно было меньше, чем 5,6% всей крови. Вводя спустя 10 часов s, которое содержало $q = 1{,}2$—$1{,}25$ вместо $q = 1{,}1$, мы вполне компенсировали возможность разбавления.

Как видно из таблицы, среди 16 животных R, получивших кровь, взятую через 10 часов после инъекции ее животному D, были 5 животных с положительной реакцией Friedman. Из этого вытекает, что, спустя 10 часов после инъекции, кровь D содержала еще известное количество пролана. Согласно стандартизационной кривой Parkes (7), можно вычислить, что в наших 10-часовых опытах с животными без почек из крови исчезало около 30% пролана. Так как у нормального животного, по нашим прежним опытам, из крови исчезает в течение 10 часов 80% введенного пролана, то приходится заключить, что приблизительно 40% исчезающего из крови пролана фиксируется и разрушается в тканях.

В высшей степени интересно сравнить наши опыты о судьбе пролана с результатами североамериканских авторов о судьбе гонадотропных гормонов из крови кобылы, введенных в кровь кроличихи (2). Это сравнение тем более интересно, что мы и североамериканская группа исследователей работали совершенно независимо друг от друга.

Между тем как у нормального кролика 80% пролана (из мочи беременной женщины) исчезают из крови в течение 10 часов, выделение того же процента гонадотропных гормонов кобылы требует 50—60 часов (рис. 1, правая кривая), т. е. их выделение совершается в 5—6 раз медленнее. Это объясняется, вероятно, непроницаемостью почки для гонадотропных гормонов крови кобылы. Как известно, моча беременной кобылы лишена гонадотропного действия. С другой стороны, процент исчезновения пролана из крови, который мы нашли для кролика без почек, совпадает с процентом исчезновения гонадотропных гормонов кобылы, который североамериканские авторы нашли для нормального кролика. Это заставляет думать, что проланы женщины и гонадотропные гормоны кобылы отличаются тем, что первые проходят через почечный фильтр, между тем как вторые через него не проходят; напротив, в способности быть фиксированными и разрушенными в тканях нет, очевидно, различия между обоими представителями гонадотропных веществ.

Большого внимания заслуживает в связи с нашими опытами найденный недавно факт (6), что гонадотропные вещества из крови беременной женщины не диализируют, будучи не отделимы от коллоидальной системы сывороточных белков (6); напротив, пролан мочи диализирует (14). Следует предположить, что у беременной женщины какой-то внепочечный механизм отделяет гонадотропные вещества от коллоидальной системы и что этого механизма нет у беременной кобылы, так что у нее не может быть выделения этих веществ через почки. Возможно, что этот механизм в организме женщины служит исключительно для того, чтобы обеспечить путем выделения через мочу равновесие между образованием и потреблением гонадотропных гормонов, между тем как в организме кобылы это равновесие вполне обеспечивается разрушением их в тканях.

Возможно, далее (8), что разница в действии пролана и гонадотропных гормонов гипофиза при введении их инфантильной крысе объясняется различной пропускной способностью почки для этих групп гонадотропных веществ.

Все эти вопросы поддаются экспериментальному исследованию. Не сомневаюсь в том, что дальнейшие исследования об участии гонадотропных веществ в организме дадут результаты, очень важные для понимания всего полового комплекса.

ЛИТЕРАТУРА

1. E. Bunster, Bull. of the Johns Hopkins Hospital, *51*, 329, 1932.—2. H. R. Catchpole, H. H. Cole a. P. B. Pearson, Amer. Journ. Physiol., *112*, 21, 1935.—3. G. Dreyer a. W. Rey, Philos. Trans. Roy. Soc., *201*, 133, 1910.—4. Ch. Dumont, F. E. D'Amour a. R. G. Gustavson, Endocrinology, *18*, 206, 1934.—5. A. Fuente-Alba, Tesis, Inst. Fisiol. Conc. (Chile), No 11, 1935.—6. C. Gutman et J. Dalsace, C. r. Soc. Biol., Paris, *118*, 973, 1935.—7. R. T. Hill, A. S. Parkes a. W. E. White, Journ. Physiol., *81*, 335, 1934.—8. A. Lipschütz, Klin. Wschr., *14*, 432, 1935.—9. A. Lipschütz, A. Fuente-Alba et T. Vivaldi, C. r. Soc. Biol., Paris, *118*, 226, 1935.—10. A. Lipschütz, A. Fuente-Alba et T. Vivaldi, C. r. Soc. Biol., Paris, *120*, 323, 1935.—11. A. Lipschütz et T. Vivaldi, C. r. Soc. Biol., Paris, *116*, 97, 1934.—12. A. S. Parkes a. W. E. White, Journ. Physiol., *79*, 226, 1933.—13. T. Vivaldi, Tesis, Inst. Fisiol. Conc. (Chile), № 8, 1934.—14. B. Zondek, Die Hormone des Ovariums u. des Hypophysenvorderlappens, Berlin, 1931.

ÜBER EINE POSTGANGLIONÄRE WIRKUNG VON NIKOTIN UND ACETYLCHOLIN

O. Loewi

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität, Graz, Oesterreich

Bekanntlich ist das Wirkungsbild des Acetylcholins (Ac. Ch.) und des Reizerfolgs parasympathischer Nerven identisch, da letzterer ja durch Freimachung von Ac. Ch. zustandekommt. Während aber sämtliche Ac. Ch.-Wirkungen durch Atropin behoben werden, ist merkwürdigerweise der Reizerfolg zwar der Mehrzahl, aber nicht aller parasympathischer Nerven z. B. nicht der der gefässerweiternden Chordafasern, der blasenkontrahierenden Pelvicusfasern, der darmperistaltiksteigernden Vagusfasern durch Atropin behebbar, obwohl erwiesenermassen auch in diesen Fällen durch Nervreizung Ac. Ch. befreit wird. Es existiert zur Erklärung des atropinrefactären Verhaltens des Reizerfolgs der genannten Nerven m. W. nur die Hypothese von Dale (1), dass möglicherweise das Ac. Ch. in diesen Fällen nicht erst, wie in den andern Fällen, eine gewisse Diffusionsstrecke bis zu seinem Wirkungsort zurückzulegen habe, sondern in unmittelbarer Verbindung (intimate connexion) mit seinem Wirkungsort befreit werde, so dass das Atropin die Wirkung nicht hindern kann. Für diese Vorstellung könnte man eine gewisse Stütze in dem Nachweis sehen, dass da, wo tatsächlich durch Nervreizung Ac. Ch. in der Nervendung in unmittelbarem Kontakt mit der Zelle, auf die es wirkt, befreit wird—und das ist der Fall bei Reizung der präganglionären Faser, wo das Nervende der Ganglienzelle direkt anliegt (Synapse)(2),—Atropin nur in überaus grossen Dosen wirksam ist (3).

Allerdings ist auch eine andere Deutung dieses Befundes möglich. Das relativ atropinrefractäre Verhalten der Ganglienzelle gegenüber dem durch Nervreizung befreiten Ac. Ch. muss nicht oder nicht nur Folge des engen Kontaktes zwischen Ort der Befreiung und Ort der Wirkung sein, es kann auch die Folge davon sein, dass das befreite Ac. Ch. an der Ganglienzelle anders wirkt, d. h. an oder in der Zelle einen andersartigen und zwar atropinunzugänglichen Angriffspunkt hat, als den atropinzugänglichen, der bei postganglionärer Reizung angegriffen wird. Dass dem wirklich so ist, dafür spricht die Tatsache, dass—anders als an den postganglionären Angriffsstellen des Ac. Ch.—an den Ganglienzellen nicht nur der Erfolg der präganglionären Nervreizung, sondern auch der von injiziertem Ac. Ch. nur durch ganz grosse Atropindosen behoben wird (3). Wir machen daher ja auch schon bisher einen Unterschied in der Wirkungsweise zwischen der postganglionären — muscarinartigen— Ac. Ch.-Wirkung und der präganglionären, die, da sie wie Nikotin in kleinen Dosen die Ganglienzellen erregt, in grossen lähmt, und schwer atropinbehebbar ist, als «nikotinartige» bezeichnet wird.

Nun muss ja eine nikotinartige Wirkung des Ac. Ch. a priori nicht nur an der Ganglienzellen, sie könnte auch an anderen Stellen, z. B.

überall da vorkommen, wo die Ac. Ch.-Wirkung nicht atropinbehebbar ist und sich daraus diese Eigenschaft ableiten. Voraussetzung für die Berechtigung dieser Vorstellung wäre, dass auch das Nikotin nicht nur an Ganglienzellen, sondern auch peripher davon an ganglienfreien Apparaten angreift. Dafür sprechen an verschiedenen Objekten erhobene Befunde [Bardy (4), Ranson (5), Hunt (6) am Warmblüter, Krogh (7), Pick u. Mitarbeiter (8) am Kaltblüter], die nach Ausweis der histologischen Untersuchungen als ganglienfrei gelten. Einen direkten Beweis hierfür werde ich selbst w. u. erbringen.

Nun gibt es eine postganglionär angreifende Wirkung auch von Ac. Ch., die kaum oder nicht atropinbehebbar ist. Sie kommt allerdings nur bei Anwendung hoher Ac. Ch.-Dosen zu Beobachtung und besteht in einer Vasoconstriktion; am Warmblüter liegen hiezu Befunde von Hunt (6), Hirose (9) sowie Feldberg u. Minz (10) vor, am Kaltblüter von Pick u. Mitarbeitern (8).

Unsrer Fragestellung entsprechend, war nun zu prüfen, ob diese postganglionäre, nicht oder kaum atropinbehebbare Ac. Ch.-Wirkung nikotinartig sei; wenn dem so ist, wäre zu erwarten, dass sie nach vorgängiger Nikotinisierung nicht mehr zustande käme.

Wenn auch zu dieser Frage schon Befunde vorliegen—Hunt (6) sah die Ac. Ch. Gefässkontraktion am Kaninchenohr, Kolm u. Pick (8) sahen sie an den Hinterextremitäten des Frosches auch nach vorgängiger lehmender Nikotinisierung noch eintreten—, so schien es mir doch notwendig unter bestimmten Kautelen dies zunächst nochmals zu prüfen. Das Ergebnis führte dazu in der Folge weitere Untersuchungen über den Angriffspunkt des Ac. Ch. in diesen Fällen anzustellen.

Methode

Die Versuche wurden mittelst Durchströmung der Hinterextremitäten des Frosches nach Läwen—Trendelenburg durchgeführt (Druck 10—12 cm). Da hierbei der untere Teil des Grenzstrangs freiliegt und ich beobachtete, dass bei Nikotinanwendung auch geringste Undichtigkeit des Systems die Ganglien selbst beeinflusst, wurden diese vor Beginn der Versuche entfernt. Ferner wurde in allen Versuchen, in denen der Einfluss eines Mittels auf die Wirkung eines anderen geprüft wurde, um die Wirkung der Auswaschung auszuschalten, ersteres in der Durchströmungslösung weiter belassen und das zweite der Lösung des ersteren zugeführt. In den Abbildungen bedeuten die Zahlen der Abscisse Minuten, die der Ordinate die procentuellen Aenderungen der Tropfenzahl (normale Tropfenzahl = 100).

IST DIE DURCH GROSSE AC. CH.-KONZENTRATIONEN ERZIELBARE GEFÄSSKONSTRIKTION EINE NIKOTINARTIGE?

a) Die Wirkung des Nikotins

In völliger Uebereinstimmung mit den Ergebnissen der früheren Untersucher fand ich, dass Nikotin in Konzentrationen von 1:1000 bis 1:100.000 zu einer regelmässig vorübergehenden Gefässkontraktion führt, sodass man, wie bei der Nikotinwirkung auf Ganglien, auch hier den Eindruck einer Erregung mit folgender Lähmung hat. In letzterem Stadium führt aufgesetztes Nikotin nicht zu einer nochmaligen Kontraktion. (Abb. 1).

Die völlige Gleichheit des Bildes der Nikotinwirkung in den eben angeführten Versuchen und der auf Ganglienzellen erheischte, um eine ganglionäre Wirkung des Nikotins in unsren Versuchen mit Sicherheit

ausschliessen zu können, einen strengeren Nachweis, als er bisher erbracht wurde. Nun wissen wir, dass Ergotamin den Erfolg der fördernden Wirkung, sowie der elektrischen präganglionären Sympathicusreizung, auch der Nikotinreizung von Ganglien aufhebt (11). Ist die hier in Rede stehende Nikotinwirkung eine ganglionäre, so muss auch ihr Erfolg nach Ergotamin natürlich ausbleiben. Dies zu prüfen durchströmten wir zunächst mit Ergotamin 1 : 50.000 solange bis die Wirkung von Adrenalin, sogar 1 : 100.000, ausblieb. Nach dessen Auswaschung wurde dann ausser mit Ergotamin mit Nikotin weiter durchströmt: seine kontrahierende Wirkung kam genau im gleichen Ausmass zustande wie ohne vorgängige Ergotaminisierung (Abb. 2). Damit ist meines Erachtens streng bewiesen, dass die kontrahierende Wirkung des Nikotin in unsren Versuchen nicht an hypothetischen Ganglien angreift, sondern peripher von diesen anderswo. Andrerseits ist sie sicher auch nicht von adrenalinartigem Charakter, da sie auch in diesem Fall nach Ergotaminisierung hätte ausbleiben müssen.

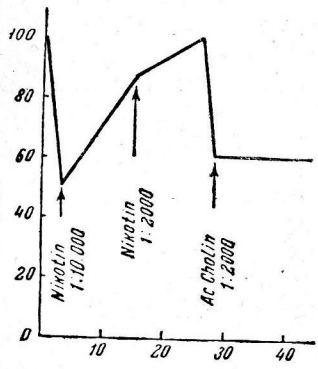


Abb. 1

b) Die Wirkung von auf Nikotin aufgesetztem Ac. Ch.

Ac. Ch. allein in einer Konzentration von 1 : 2.000 bis 1 : 100.000 führt, wie bereits von anderen Autoren gefunden wurde (s. o.), an unsrem Praeparat zu einer intensiven, selten nach einiger Zeit etwas nachlassenden,—im Gegensatz zu der durch Nikotin bewirkten—dauernden Kontraktion (Abb. 3). Diese tritt nach vorgängiger Nikotinisierung (1 : 2.000 bis 1 : 100.000) auch in dem Stadium der Nikotinwirkung ein, in dem aufgesetztes Nikotin unwirksam ist, genau in der gleichen Weise und in gleichem Ausmass ein (Abb. 1). Ebenso wie vorgängige ist auch nachträgliche Nikotinisierung ohne Einfluss auf die Ac. Ch.-Wirkung; die nach Nikotin allein eintretende Erschlaffung kommt nach vorgängiger Behandlung mit Ac. Ch. nie zustande (Abb. 3).

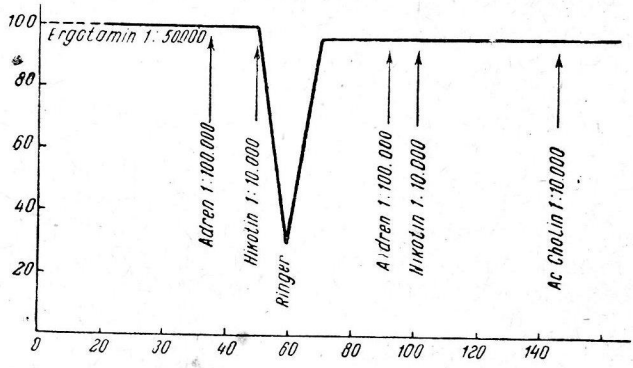


Abb. 2

Früher hätte man aus solchem Versuchsausfall erschlossen, dass das Ac. Ch. peripherer angreift als das Nikotin. Wir wissen heute, dass eine solche Schlussfolgerung unzulässig ist. Wohl aber können wir in Beant-

wortung der oben aufgeworfenen Frage aus diesen Versuchen schliessen, dass die von uns untersuchte Ac. Ch.-Wirkung nicht nikotinartig ist; denn 1) zeigt sie ein andres Bild, 2) kommt sie nach lähmender Nikotinisierung zustande.

II. ÜBER DEN EINFLUSS VON ERGOTAMIN AUF DIE AC. CH.-WIRKUNG

Nachdem die kontrahierende Ac. Ch-Wirkung weder atropin- noch nikotinbehebbar ist, frug sich, wo sonst ihr Angriffspunkt liegt. Zu prüfen, ob etwa die Ac. Ch.-Kontraktion Ausdruck einer bekanntlich durch

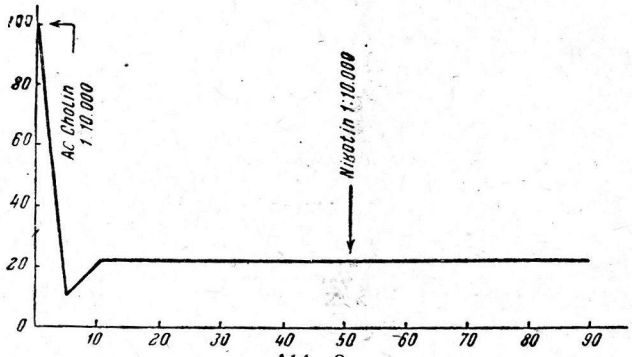


Abb. 3

Ergotamin behebbaren sympathischen (adrenalinartigen) Reizung sei, wurde das Praeparat zunäscht 40' mit Ergotamintartrat 1:50.000 durchspült. Danach war Adrenalin sogar 1:100.000 unwirksam. Nach dessen Auswaschung wurde neben Ergotamin mit Ac. Ch. weiter durchströmt: die kontrahierende Wirkung kam ebenso zustande, wie ohne vorgängige Ergotaminisierung (Abb. 4). Also wirkt Ac. Ch. so wenig wie Nikotin (s. o.) adrenalinartig.

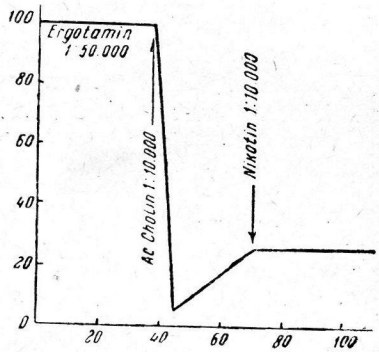


Abb. 4

III. ÜBER DEN KOMBINIERTEN EINFLUSS VON ERGOTAMIN UND NIKOTIN AUF DIE AC. CH.-WIRKUNG

Nachdem sowohl vorgängige Ergotaminisierung wie Nikotinisierung für sich allein ohne Einfluss auf die Ac. Ch.-Kontraktion waren, untersuchte ich einmal den Einfluss der Kombination beider. Zu meinem grössten Erstaunen blieb in sämtlichen (8) derartigen Versuchen danach die kontrahierende Wirkung von Ac. Ch. völlig oder fast völlig aus (Abb. 2 und 5). Wie lässt sich dieser eigenartige Befund deuten? Bereits vor etwa 30 Jahren hat Magnus (12) auf Grund einer ausgezeichneten Analyse davor gewarnt, aus antagonistischen Giftversuchen auf den anatomischen Angriffspunkt eines Giftes zu schliessen. Wollten wir das trotzdem in unsrem Fall versuchen, so wäre m. E. nur folgende Deutung möglich: Die vasokonstrictorische Ac. Ch.-Wirkung hat zwei Angriffspunkte, deren einer durch Nikotin, deren andrer durch Ergotamin unzugänglich gemacht wird. Schaltet Nikotin den einen aus, so kommt die Ac. Ch.-Wirkung durch Angriff auf den anderen noch zustande, schaltet Ergotamin diesen aus, so kommt die Ac. Ch.-Wirkung durch Angriff auf jenen

noch zustande. Seine Wirkung bleibt erst aus, wenn beide Angriffspunkte, der eine durch Nikotin, der andere durch Ergotamin gleichzeitig blockiert sind. Ich halte diese Deutung für völlig unwahrscheinlich. Viel näher

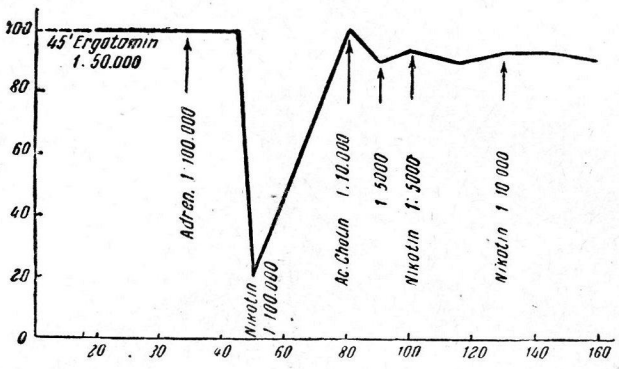


Abb. 5

liegt m. E. die Annahme, dass Nikotin und Ergotamin nur kombiniert eine Zustandsänderung des Wirkungsortes des Ac. Ch. setzen, sodass dies nicht mehr angreifen oder wirken kann.

Haupterg ebnisse

1. Nikotin führt an den isolierten Hinterextremitäten des Frosches zu einer vorübergehenden Gefässkonstriktion. Sie kommt nicht durch die «Ganglienwirkung» sondern durch eine postganglionäre Wirkung zustande; denn sie wird durch Ergotamin nicht beeinflusst.
2. Acetylcholin in hoher Konzentration führt zu einer Dauerkonstriktion.
3. Diese bleibt weder nach vorgängiger Nikotinisierung noch Ergotaminisierung, wohl aber nach Kombination beider aus.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dale, The Lancet, 1179, 1233, 1285, 1925.—2. Feldberg u. Gaddum, Journ. of Physiol., *81*, 305, 1934.—3. Feldberg u. Vartiainen, Journ. of Physiol., *83*, 103, 1934.—4. Bardy, Skand. Arch. Physiol., *32*, 198, 1915.—5. Ranson u. Wightmann, Am. Journ. of Physiol., *62*, 405, 1922.—6. Hunt, Amer. Journ. of Physiol., *45*, 197, 1918.—7. Krogh, Journ. of Physiol., *53*, 399, 1920.—8. Pick u. Handowsky, Arch. exp. Path. u. Pharm., *71*, 89, 1913.—9. Pick u. Kolm, Pflüg. Arch., *184*, 79, 1920.—10. Pick u. Amsler, Arch. exp. Path. u. Pharm., *85*, 63, 1919.—11. Hirose, Arch. exp. Path. u. Pharm., *165*, 401, 1932.—12. Feldberg u. Minz, Arch. exp. Path. u. Pharm., *165*, 261, 1932.—13. Dale, Journ. of Physiol., *34*, 163, 1906.—14. Magnus, Pflüg. Arch., *123*, 99, 1908.

О ПОСТГАНГЛИОНАРНОМ ДЕЙСТВИИ НИКОТИНА И АЦЕТИЛХОЛИНА

O. Loewi

Pharmakol. Institut. Universität, Graz, Oesterreich

Как известно, картина действия ацетилхолина совершенно идентична с эффектом раздражения парасимпатических нервов, так как этот эффект определяется именно освобождением ацетилхолина. Однако в то время как все проявления действия ацетилхолина устраняются атропином, эффект от раздражения, правда, большинства, но далеко не всех парасимпатических нервов уничтожается атропином, хотя и в этом случае при раздражении нервов освобождается ацетилхолин; так, например, атропин не уничтожает действия при раздражении нервных волокон хорды, вызывающих сосудорасширяющий эффект, нервных волокон n. pelvici, вызывающих сокращение мочевого пузыря, а также волокон блуждающего нерва, вызывающих усиление кишечной перистальтики. Для объяснения неподатливости эффекта раздражения перечисленных нервов атропину существует, насколько мне известно, лишь гипотеза Dale (1), допускающая, что в этих случаях ацетилхолину не приходится, как это имеет место в остальных случаях, пробегать путем диффузии известного расстояния до места приложения своего действия, а что он освобождается в непосредственной близости от этого места, так что атропин не в состоянии уничтожить его действия. Известного рода подтверждением такого допущения может служить то обстоятельство, что во всех тех случаях, когда при раздражении нерва ацетилхолин освобождается в нервном окончании в непосредственном контакте с той клеткой, на которую он действует, — а так именно, обстоит дело при раздражении преганглионарных волокон, где нервное окончание прилегает к ганглионарной клетке (синапсы) (2), — атропин проявляет свое действие лишь в очень больших дозах.

Однако этому явлению может быть дано и иное толкование. Относительно неподатливое отношение ганглионарной клетки действию атропина по сравнению с влиянием освобожденного при раздражении нерва ацетилхолина вовсе не должно быть, или по крайней мере не является, исключительно следствием близости между местом освобождения и местом воздействия ацетилхолина, оно может быть также результатом того, что освобожденный ацетилхолин оказывает на ганглионарную клетку иное действие, т. е. что он, кроме места приложения действия, которое подвергается воздействию при постганглионарном раздражении и которое доступно влиянию атропина, имеет в клетке также иного рода точку приложения действия, которая не доступна действию атропина. За то, что дело может обстоять именно таким образом, говорит тот факт, что в отличие от постганглионарных точек приложения действия ацетилхолина в ганглионарных клетках требуются очень большие дозы атропина для устранения не только эффекта преганглионарного раздражения, но также и для уничтожения действия впрыснутого ацетилхолина. На этом основании мы и делаем до настоящего времени различие между способом постганглионарного — мускариноподобного — действия ацетилхолина и преганглионарного действия, которое называется «никотиноподобным» на том основании, что оно, как никотин, в маленьких

дозах действует на ганглионарные клетки возбуждающим, а в больших — парализующим образом и с трудом устраняется атропином.

Никотиноподобное действие ацетилхолина a priori должно сказываться не только на ганглионарных клетках, но также и в других местах, например, везде, где действие ацетилхолина не устраняется атропином; предпосылкой для правильности такого взгляда могло бы явиться, что и никотин действует не только на ганглионарные клетки, а также и на периферические, свободные от ганглионарных клеток образования; за это говорят данные, полученные на различных объектах исследования [Bardy (4), Ranson (5), Hunt (6) — на теплокровных, Krogh (7), Pick с сотрудниками (8) — на холоднокровных], которые на основании гистологических данных не имеют ганглионарных клеток. Прямое доказательство этого положения будет приведено мной в дальнейшем изложении.

Существует также постганглионарное действие ацетилхолина, которое лишь с трудом или совершенно не устраняется атропином, правда, оно может быть обнаружено лишь при применении больших доз ацетилхолина и проявляется в сужении сосудов; на теплокровных это было доказано Hunt (6), Hirose (9) и Feldberg и Minz (10), а на холоднокровных Pick с сотрудниками (8).

В соответствии с нашей постановкой вопроса наша задача заключалась в том, чтобы проследить, является ли это постганглионарное действие ацетилхолина, почти или совершенно не устраняемое атропином, никотиноподобным; в положительном случае следовало ожидать, что при предшествующей никотинизации оно не должно иметь места.

Хотя по этому вопросу уже имеется некоторый материал [Hunt (6) отметил сосудосуживающее действие ацетилхолина на кроличьем ухе, Kolm и Pick (8) видели такое же действие на задних конечностях лягушки даже после предшествовавшей парализующей никотинизации], мне все же представилось не лишенным интереса еще раз проверить этот вопрос, приняв все необходимые предосторожности. Результаты этого исследования повлекли за собой постановку дальнейших опытов для выяснения в этих случаях точки приложения действия ацетилхолина.

Методика

Опыты производились путем перфузии задних конечностей лягушки по Löwen-Trendelenburg (давление 10—12 см). Так как при этом обнажается нижняя часть пограничной цепочки, а мной было отмечено, что при перфузии раствором никотина в случае малейших затеканий перфузионной жидкости происходит прямое раздражение узлов, последние до опыта удалялись. Далее, во всех опытах, в которых исследовалось влияние одного вещества на другое, в целях избежания промывания первое из веществ оставлялось в растворе, а второе прибавлялось к этому же раствору. В кривых цифры на абсциссах обозначают минуты, а цифры на ординатах — процентное изменение числа капель (исходное число капель — 100).

1. ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ НИКОТИНОПОДОБНЫМ СУЖЕНИЕ СОСУДОВ, НАБЛЮДАЕМОЕ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ БОЛЬШИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ АЦЕТИЛХОЛИНА?

а) Действие никотина

В полном согласии с данными прежних исследователей мной было установлено, что никотин в концентрациях 1 : 2 000—1 : 100 000 вызывает постепенно проходящее сужение сосудов; таким образом, точно

так же, как при действии никотина на ганглионарные клетки, и в этом случае имеет место картина возбуждения с последующим торможением; в этой последней фазе повторное применение никотина не дает нового сужения сосудов (рис. 1) [1]. Рисунки см. в иностранном тексте.

Полное тождество картины действия никотина в этих опытах с действием его на ганглионарные клетки требовало очень точного доказательства, что в наших условиях опыта ганглионарное действие никотина было, действительно, исключено. Нам известно, что эрготамином снимается положительное действие раздражения ганглионарных клеток никотином, точно так же как и эффект электрического преганглионарного раздражения симпатических нервов (11). Если установленное в наших опытах действие никотина является ганглионарным, то после применения эрготамина оно должно отсутствовать. Для выяснения этого вопроса мы сначала производили перфузию препарата раствора эрготамина 1 : 50 000 до тех пор, пока действие адреналина даже в концентраци 1 : 100 000 более не могло быть обнаружено; после промывания производилась перфузия препарата раствором эрготамина и никотина: сосудосуживающее действие последнего выступило столь же отчетливо, как в опытах без предшествовавшего пропускания эрготамина (рис. 2). Таким образом, с одной стороны, было получено, по моему мнению, вполне убедительное доказательство того, что никотин в наших опытах действует не на гипотетические ганглии, а где-то на периферии от них. С другой стороны, этот же опыт показал, что действие никотина не является адреналиноподобным, так как и в этом случае оно после применения эрготамина должно было бы отсутствовать.

б) Действие ацетилхолина на фоне никотинного действия

Применение одного ацетилхолина в концентрациях 1 : 2 000 до 1 : 100 000 вызывает на этом препарате, как это было установлено цитированными авторами, очень интенсивное и стойкое сужение сосудов (рис. 3), которое в противоположность наблюдаемому после никотина сужению лишь в редких случаях несколько ослабевает по прошествии некоторого времени. Это действие ацетилхолина выступает совершенно одинаково резко также и после предшествовавшей никотинизации (1 : 2 000 до 1 : 100 000) и даже в тех стадиях, когда повторное применение никотина остается без эффекта (рис. 1); как предшествующая, так и последующая никотинизация не оказывает никакого влияния на действие ацетилхолина; то расслабление сосудистой стенки, которое наблюдается после применения одного никотина, никогда не имеет места, если применению никотина предшествует перфузия ацетилхолином (рис. 3).

В прежние годы на основании таких экспериментальных данных был бы сделан вывод, что ацетилхолин действует более периферично, чем никотин; в настоящее же время мы знаем, что подобного рода вывод недопустим; тем не менее, отвечая на поставленный выше вопрос, мы на основании полученных данных имеем право сделать заключение, что исследованное нами действие ацетилхолина не является никотиноподобным, так как, во-первых, картина его действия иная и, во-вторых, действие его проявляется также и после парализующей никотинизации.

2. О ВЛИЯНИИ ЭРГОТАМИНА НА ДЕЙСТВИЕ АЦЕТИЛХОЛИНА

После получения доказательств того, что сосудосуживающее действие ацетилхолина не устраняется ни атропином, ни никотином, должен был встать вопрос о точке приложения действия этого вещества. Для выяснения вопроса, не является ли сужение сосудов, вызываемое ацетилхолином, выражением (адреналиноподобного) раздражения симпатической системы, которое, как известно, устраняется эрготамином, мы производили сначала перфузию препарата тартратом эрготамина 1 : 50 000 в продолжение 40 минут; после такой перфузии адреналин не оказывал действия даже в концентрации 1 : 100 000; далее, после отмывания адреналина производилась перфузия препарата эрготамином и ацетилхолином: сосудосуживающее действие ацетилхолина выступало столь же отчетливо, как и без предшествовавшего применения эрготамина (рис. 4). Таким образом, стало очевидным, что ацетилхолин, равно как и никотин (см. выше), не действует наподобие адреналина.

3. О КОМБИНИРОВАННОМ ВЛИЯНИИ ЭРГОТАМИНА И НИКОТИНА НА ДЕЙСТВИЕ АЦЕТИЛХОЛИНА

После того как было установлено, что предшествующее применение эрготамина или никотина не оказывает влияния на сосудосуживающее действие ацетилхолина, было испытано влияние одновременного применения эрготамина и никотина на действие ацетилхолина. К нашему величайшему изумлению было обнаружено, что во всех относящихся к этой серии опытах сосудосуживающее действие ацетилхолина либо совершенно отсутствовало, либо же было чрезвычайно слабым (кривые 2 и 5). Каким же образом может быть объяснено это явление? Примерно 30 лет назад Magnus (12) на основании прекрасного экспериментального анализа сделал предостережение о необходимости соблюдать бо́льшую осторожность в выводах относительно анатомической точки приложения действия какого-либо вещества на основании данных антагонистического действия ядов. Если бы мы в нашем случае, не желая следовать этому предостережению, все же сделали попытку притти к определенному выводу, то мы смогли бы, по моему мнению, дать лишь нижеследующее толкование: ацетилхолин оказывает сосудосуживающее действие, располагая двумя точками приложения этого действия, одна из которых становится недоступной для этого действия под влиянием никотина, а другая—под влиянием эрготамина; если никотином выключается одна точка приложения действия, то эффект ацетилхолина в результате воздействия на вторую все же сохраняется; если же вторая выключается под влиянием эрготамина, то ацетилхолиновый эффект происходит путем воздействия на первую, и сосудосуживающее действие ацетилхолина не проявляется только в том случае, если обе точки приложения действия блокируются одновременно — одна никотином и другая эрготамином. По моему мнению, подобного рода толкование абсолютно неправдоподобно. Гораздо более вероятным является, по моему мнению, предположение, что никотин и эрготамин могут только при совместном комбинированном применении вызвать такое изменение состояния места приложения действия ацетилхолина, что оно оказывается неподходящим для проявления влияния этого вещества.

Выводы

1. Никотин вызывает на препарате из задних конечностей лягушки проходящее сужение сосудов; этот эффект не является результатом «ганглионарного действия», а результатом постганглионарного действия, так как он не изменяется под влиянием эрготамина.

2. Большие концентрации ацетилхолина вызывают стойкое сужение сосудов.

3. Этот эффект сохраняется как при предшествующей никотинизации, так и при предшествующем применении эрготамина; он исчезает только при комбинированном применении обоих ядов.

THE IMPORTANCE OF EMOTIONAL FACTORS IN BODILY DISORDERS

Walter B. Cannon
Physiological Laboratory, Harvard Medical School

As knowledge of bacteriology and the application of that science in preventive medicine has increased, the relative importance of infections in civilized countries has gradually diminished. Diseases formerly regarded as plagues and pestilences are now largely under control or have almost disappeared. Tuberculosis is no longer «master of the kings of death»; diphteria has lost most of its terrifying character; the mortality in measles and scarlet fever has gradually been reduced to about a third that of a generation ago; and typhoid and yellow fever, once our arch enemies, may now be regarded as conquered. Release from these and other similar scourges is rightly counted among the great blessings which medicine has conferred upon mankind.

Attendant on the diminishing importance of infections have been changes in the conditions of life which have placed an increasing strain on the nervous system. In the United States, since 1900, the population has shifted from the farms to the cities until the cities have gained more than 30 million inhabitants. Whatever its hazards, life in the country has admirable liberty, independence and opportunity for self-direction. Those who choose to live in great cities are often confined to a routine of fixed hours and monotonous tasks. Many lead a sedentary existence, which breaks sharply the age-long racial habit of using the big muscles of the body for gaining sustenance; and the muscles, instead of keeping the body fit, become flabby and inefficient. Associated with this change of habits have been new stresses. People have been crowded together in an irritating closeness to one another. In severe competition they have been pressed to produce results. They have become dependent on their employers. They are obsessed with fear of insecurity. Workmen who endure these pressures and worries and anxieties share with all who are dependent on them fits of depression which are inescapable.

Conditions may be somewhat different elsewhere, but in the United States it appears that the intense drive and pressure of the new life, its worries and its dreads, place a strain upon men and women which often is too great to be borne. The suicide rate went steadily upward during the recent years of excitement and depression until, in 1932, in the United States it was over 50 per cent higher than during the five years after the War. That rise meant an increase of more than 6 000 suicides in 1932 alone. Among diseases suggesting strain are those of the heart and blood vessels, which have nearly trebled in the last three decades. Angina pectoris now has in New York and Massachusetts three times the number of victims it had in 1900. In New York exophthalmic goiter—hat picture of persistent fright—has consistently increased as a cause of

death until it has doubled what it was between 1906 and 1910. But these are mortality figures, and as such are only indicative of the point which I wish to make. That point is that since 1900 an important change in the phenomena of disease has occured—the seriousness of infection has been undergoing a remarkable decline, and strain and stresses, especially affecting the nervous system, have been on the increase. The disorders resulting therefrom may not lead directly to death and thereby affect statistics, but nevertheless they may cause an immense amount of distress and pain, both directly in the patient himself and indirectly in those bound close by family ties. I refer to the disorders due to emotional causes, fears, resentments and frustrations. I propose to consider them under nine headings.

1. The medical profession has not recognized in a practical way the recent shift in the etiology of disease. Contemporaneous with the changes which we have just reviewed there has been a development of „healing cults". Persons who have had no discipline whatever in the medical sciences, and no rigorous clinical experience, have been recognized by the public, and to some degree by members of our profession, as capable of undertaking the treatment of the sick. Prominent among these cults are the Freudians, for Freud himself has argued vigorously in favour of the application of his ideas by psychologists and others who have had no medical training. For the more metaphysical Freudians the brain and its modes of government of the organism seem to be quite negligible; the id, the ego, the superego and the censor, and occasional unfortunate family quarrels among these ghostly figures suffice to explain many of the troubles of existence.

How may this purely mentalistic attitude toward disease be interpreted? The explanation, no doubt, is complex. Fundamentally, I belive, it results from our failure to recognize the considerable rôle which emotional factors have come to play in the onset of illness, especially among people who are harassed by novel and severe demands on their nervous capacities. The medical curriculum has paid relatively little attention to this important matter. In the teaching of medical students emphasis has been laid on disease as it is manifest at the autopsy table or under the microscope. Bacterial agents, poisons, and physical trauma have been recognized as the obvious common causes of disability. In their application through decades, these notions of pathology have, to be sure, proved their worth. The immense and admirable advances of both curative and preventive medicine during the last fourscore of years are properly attributed to them. But perhaps the insistance on morphological pathology and the routine attention to physical signs have led to a belittling and depreciation of human disorders so subtle that they leave no obvious trace.

Is it not true that the recent almost revolutionary transformation of the conditions of life has altered the relative importance of etiological factors Since bacterial agencies have become less potent, and disturbances of nervous functions have become a greater liability, should not we recognize the change? It will not be easy. Fears and worries, persistent hatred and resentment—what pathology have they? Are they not manifestations of the psyche? And who knows about the psyche? Taught to deal with concrete and demonstrable bodily changes, we are likely to minimize or neglect the influence of an emotional upset, or to call the patient who complains of it „neurotic", perhaps tell him to „go home and forget it," and then be indifferent to the consequences. But emotional

upsets have concrete and demonstrable effects in the organism. It is not be wondered at, therefore, that when a patient in trouble appeals to us for aid and finds us lacking in sympathy and interest, he turns to faith healers or psychoanalysts, whether they be expert or not, seeking the help which he needs.

2. A consideration of the physiological aspects of emotional disturbance discloses a way toward understanding it. Patients suffering from emotional strain offer to the conventionally trained physician a dilemma; he cannot put his finger on any observable lesion that would yield insight into their troubles, nor can the use his routine methods to explore that complex and mysterious realm where the strain seems to have its center. An escape from this dilemma, which avoids both the demand for palpable evidence of disease and also the vagueness and mysticism of the psychological healers, can be found, I believe, in an examination of the physiological processes which accompany profound emotional experience. As a physiologist I have good reason to regard the movement of nerve impulses along the invisible pathways of the brain as being no more associated with any permanent structural change than one would find, after I cease writing, in the neurones which now innervate the muscles of my fingers. Yet, in the minute and intricate net of microscopic threads in the cerebral cortex, easy courses may become established which may lead to personal disaster—which may, indeed, result in conduct so intolerable that society will take away from the individual his free action. The habitual pickpocket, the incorrigible forger, the persistent incendiary are persons who exhibit such inwrought and established antisocial behaviour. One would look in vain for the pathology of their neurones; yet we must admit that their repeated crimes result from repetition of the same occurences in their brains. And similarly when typical visceral disturbances occur in regular consequence of emotional excitement—just such disturbances as can be induced by stimulating the visceral nerves as a physiologist I have good reason to regard them as resulting from discharge of nerve impulses due to the excitement. I propose, therefore, that we try to keep out of the foggy realm of metaphysical medicine and consider emotions from the physiological point of view. Although I shall use words which designate subjective states, such as „fear", „rage", and others, let it be understood that I use them only as convenient abbreviations for activities in the nervous system. Throughout the discussion I shall be concerned with the physiological aspects of affective disturbances — that is, with the nervous mechanisms which are involved. Admittedly I am laying little emphasis on the subjective states, the glow of colour and warmth, or the darkness of doomsday, with which emotional states may surround simple preceptions or purely intellectual processes. Such states I do not wish to „physiologize". Let us for the present attend to the expressive aspect, the „motion" part of emotion.

From the physiological point of view an emotion is a typical reaction pattern, having in its expressive features characteristic facial and postural attitudes. Only a glance is needed to tell the disposition of a lost child sobbing for his mother, or a young ruffian who with clenched fist and gritted teeth seeks his enemy, or a thief in wild-eyed flight from an armed police-officer. Expressions of grief and rage and fear are ingrained in cerebral structure. Just as sneezing and coughing are reflexes, provided in the congenital organization of the nervous system, so likewise is emotional behavior. One does not have to

take lessons in ways of showing one's feelings. Place a man in danger and he is afraid, interfere with him as he satisfies some natural instinct and he becomes angered. When the appropriate stimulus is applied there is commonly a prompt response. So uniform is the response that among different peoples, and even in lower animals, its meaning is understood without explanation; and so persistent is it through out life that an old man's expression of grief resembles that of a child. In practically all respects the reactions of the body to emotion-provoking situations have the characteristics of simple reflexes.

3. Profound emotional disturbances are expressed in effects on viscera which are innervated by the autonomic nervous system, and especially by the sympathetic division of that system. If an emotional reaction is intense, visceral disturbances may occur which involve the entire organism. The movements of the gastro-intestinal tract are stopped, the digestive secretions are inhibited, the heart is made to beat more rapidly, the blood pressure is elevated by vasoconstriction in the skin and the splanchnic area, the spleen is contracted so that its content of concentrated corpuscles is squeezed out, the adrenal medulla is made to secrete adrenine, blood sugar is increased by discharge from the liver, and sweat may be poured out on the body surface. All these extensive alterations in the organism are displays of the functioning of the sympathetic division of the autonomic nervous system, whose outreaching filaments are distributed to every region of the body, from the hairs on the top of the head to the glands on the soles of the feet.

There is evidence, also, that intense fear, for example, may involve in addition the parasympathetic control. This effect seems to be more manifest in the activities of the sacral division than in those of the cranial. Emptying of the bladder and rectum and cases of emotional diarrhea at times of excitement belong to this group of responses.

Though there are instances of dominance of the sacral visceral nerves in emotionally disturbing conditions, the typical and more usual effects are those induced by the sympathetic. Simultaneously with the discharge of sympathetic impulses, as already noted, the adrenal medulla is made to secrete. Since the product, adrenine, cooperates with and reinforces sympathetic nerve impulses, we may say that a sympatho-adrenal system provides the means by which, as a rule, emotional states affect the organism.

4. Emotional stimulation of the sympatho-adrenal system is useful for immediate physical struggle, but otherwise may be deeply disturbing. The overlapping and interlacing of the preganglionic fibres as they reach up and down the lateral chains of sympathetic ganglia indicate an arrangement for extensive discharge of nerve impulses throughout the body. The distribution of cooperative adrenine in the blood stream, which is general and indeterminate, supports the view that normally the sympatho-adrenal organization is such as to allow it to work as a whole. When there is intense excitement, that is what happens; the entire organism, as previously mentioned, may be brought under sympatho-adrenal influence, and all the bodily forces mobilized for action. It is noteworthy that the changes wrought under these conditions closely parallel the changes which occur in vigorous muscular effort, indeed, when we consider the ingrained association of fear with the impulse to run away or escape, and of anger with the impulse to attack, these bodily changes at critical moments may reaso-

nably be interpreted, as I have detailed elsewhere (1), as preparations for struggle, perhaps a supreme struggle, for existence.

There is another fundamental function of the sympatho-adrenal system, however, which is related to its emergency function and which must be regarded. That is its service in preserving constant conditions, or homeostasis, in our body fluids, blood and lymph (2). Such constancy makes possible for us uniform and consistent performance of our physiological processes. Does the temperature tend to fall and make all our motions slow? The sympathetic constricts blood vessels and increases heat production by discharging adrenine. Does the temperature tend to rise and imperil the integrity of the brain? The sympathetic relaxes surface arteries and pours out sweat for cooling. Is there danger of too little sugar in the blood, with possible convulsions and coma? The sympatho-adrenal agency steps in and liberates a supply of glucose from the hepatic stores and prevents disaster. Does vigorous muscular effort produce non-volatile acid which might overwhelm the alkaline buffer in the blood and stop all action? The sympathetic quickens the pumping of the heart, raises the general blood pressure, makes the blood flow faster through the laboring muscles, unloads extra corpuscles from the spleen, and by thus greatly augmenting the supply of oxygen in the needy parts, permits the non-volatile acid to be burned to innocuous volatile carbon dioxide, and the peril is escaped.

The bodily changes in emotional excitement may be considered as anticipatory of many of these dangers. The forces of the organism are put upon a war-footing. But if there is no war to be waged, if the emotion has its natural mobilizing effects on the viscera when there is nothing to be done, obviously the very system which functions to preserve constancy of conditions within us is then employed to upset that constancy. It is not surprising, therefore, that fear and worry and hate can lead to harmful and profoundly disturbing consequences.

5. The sympatho-adrenal system, though organized for diffuse and widespread action, may influence excessively separate organs or functions. The evidence for this statement is derived, not from experimental data, but from clinical testimony. To what degree separate organs or functions may be influenced without attendant implication of the rest of the sympathetic has not been determined. I suggest that here lies an interesting field for research. The indications from case reports point to the possibility that an intense emotional shock, or prolonged emotional strain, may result in one or another of the viscera becoming so subject to sympathetic impulses that even slight perturbations in the daily routine will have noteworthy effects.

Among such conditions may be noted a sensitive reaction of the heart, seen occasionally in soldiers who have been exposed to the terrors of warfare; the slightest excitement sends the pulse bounding up to 140 or 150 beats per minute. Or the vasoconstrictor center is so sensitive that the blood pressure jumps up 40 or 50 millimeters whenever an unhappy event is mentioned. Emotional „dyspepsy“ so-called, including disturbances of gastric secretion and motility, due to worry or anger; spasm of the cardiac and pyloric sphincters, readily understandable because sphincters are tightened by sympathetic impulses; vaginismus, also explained by sympathetic innervation of the encircling smooth muscle — all these are pertinent instances. Perhaps most noteworthy are cases of exophthalmic goiter in which the striking appearance of the patient is that of chronic fright. The rapid heart, the sweating palms and the bulging eyes all

tell a tale of increased activity of at least the upper portion of the sympathetic system. Friedgood's recent studies (3) in the Harvard Physiological Laboratory suggest that sympathetic impulses may act primarily on the anterior lobe of the pituitary and that thyroid involvement or secondary to that. Whatever may be the way in which the disease is evolved, the evidence seems to me overwhelming that a large proportion of the cases have an emotional origin.

6. The neural basic for emotional expression is organized in the thalamic region of the brain. The close resemblance between emotional expressions and simple reflexes has already been emphasized. It is characteristic of simple reflexes that they have their centers in the spinal cord or in the part of the brain which is racially most ancient, the primitive brain stem. We have ample evidence to prove that the neurone patterns for the full display of the elementary emotions are organized in this part of the cerebrum. As my former student, Bard (4), has shown, the decorticate cat, without any cerebral hemispheres will snarl and bite when pinched, will crouch and run away when stimulated by a hissing or a loud noise, and will display characteristic mating behaviour when appropriately stimulated. Here are the typical signs of rage, fear and sexual excitement, exhibited after the cerebral cortex, which associates the organism with the outer world, has been wholly removed. Characteristically the emotional expression of decorticate animals is extreme. When rage—what we called „sham rage"—occurs in such a truncated creature, the sympatho-adrenal system is supremely active; the heart rate may double, blood sugar may increase fivefold, blood pressure is markedly elevated, sweat is poured out on the toe pads, and the hair stands erect from head to tail tip. Because the display of typical emotional responses after decortication tends to be superlative the inference is obvious that the cortex normally exerts an inhibitory influence on the lower centers. Decortication lifts the check and permits the display to have unlimited intensity.

The neural organization demonstrated in lower animals is present also in man. A unilateral tumor in the thalamic region, i. e., at the emotional level,—may not alter a voluntary laugh or a voluntary grimace of pain, originated in the cortex. A real laugh or grimace, however, induced by proper affective stimuli, is unilateral. Or a patient with features distorted by one-side palsy will, when he laughs or weeps because of true feeling, express his attitude with both sides of his face. In short, the muscles of expression are governed from the levels—the cortical level in the cerebral hemispheres, and the emotional level in the diencephalon.

Quite in accord with this evidence are the emotional manifestations in man when he is chemically decorticated. The primary stage ot ether anesthesia, and subjection to nitrous oxide, illustrate that condition. Undr ether the patient may put up a vigorous fight, and under nitrous oxide he may laugh or weep. In the circumstances voluntary or cortical government has been abolished, but the features of rage or pleasure or grief are still patterned in the emotional level.

Although there is evidence that artificial stimulation of certain parts of the cortex can influence some internal organs, the physiological significance of this fact is still unknown. We do know that, as a rule, we cannot directly either start or stop the motions of the stomach, for example, or the acceleration of the heart, or an extra output of sugar from the liver. Thus, although cortical government may prevail over that part

of emotional expression that is seen in features and posture, it is impotent in checking the effects on the viscera. A man apparently calm may be „boiling" inside.

7. The nervous system is organized in two grand divisions operating outwardly and inwardly. The universal distribution of the fine nervous filaments to well-nigh every minute area within us need not be emphasized. Stimulation of any point on the skin may send reverberations throughout the whole organism. By means of this intricate and elaborate net of communicating fibres the multitudes of individual parts of the body are unified and made to coöperate.

In the central organization of the nervous system two main divisions may be distinguished. There is what I have called the exterofective division, that which by means of sensory receptors is impressed by changes in the outer world and which by means of striated muscles and bony levers works outwardly to change our surroundings and our relation to them. Apart from simple reflexes this division is normally managed from the cerebral cortex. It is related to the external environment, both material and social, in a prodigious complex of impression, memories, habitual reactions and new adjustments. Through words and pictures, as symbols for objects and acts, the exterofective division may become a part of an indefinitely extensive universe. And then there is the interofective division. This is the individual, personal division. It is the autonomic or involuntary system, already detailed. It works inwardly and affects the muscles and glands of the viscera. It is primarily concerned with the internal environment, the fluid matrix of the body, and, as already noted, normally serves to maintain constancy, or homeostasis, in the watery surroundings of the living parts, inside our dermal envelope. Tendencies toward change — toward hyperthermia or hypothermia, hypoglycemia or acidosis — promptly bring this division into corrective service. In natural circumstances it works coöperatively with the exterofective division, keeping the conditions of the fluid matrix fit for continued activity of that division. But the interofective division is governed at the emotional level. Again, in natural circumstances, this division, under emotional control, coöperates with the exterofective division.

8. The cerebral cortex serves to interpret the nature of outer objects and to direct emotional forces when these are liberated. The classical experiments of Pavlov have shown that by means of its agents, the receptors on the body surface, the cerebral cortex analyzes the external environment and brings outer objects into use by the organism. Thus these objects acquire new meaning. Experiments on man prove that stimuli can be conditioned which cause responses, such as narrowing of the pupil and vasoconstriction—responses beyond voluntary control, and in the realm of sympathetic innervation. It is evident that, although the viscera are ordinarily not under direct cortical (i. e., voluntary) influence, the natural reflex response can be extend by relating an ineffective with the effective stimulus. In similar manner indifferent objects may be made into effective stimuli for emotional reactions. The banging of a door renews all the horror of a shell-burst and sends the sensitized war-victim into pitiable fright—the noise is only incidental. A visit to a grave brings back acutely the pangs of grief—the grave as such is a bit of elevated earth.

It is by associations, acquired in experience or through verbal symbols, that objects become emotion-provoking. In this category are words,

words which have been colored by feeling. We have all heard of «fighting words», those derogatory terms which, when earnestly applied to a man, bring anger on the instant. There are also scare-words which, when carelessly applied to a patient, make him anxious and apprehensive. «Your arteries are twisted», «your heart is rather small», or «a little enlarged», «your stomach has sagged», «your blood pressure is high»—these are examples. And then there are comfort-words, expressions which, coming from a trusted physician, banish fear. By use of these symbols the nervous system can be played upon as though an instrument. The charlatan employs them to establish conditions which he can capitalize for his own profit. The wise doctor knows how to use them as a part of his therapy.

Experimental tests show that emotion-provoking associations of objects and symbols are established in the cerebral cortex. To the decorticate dog the brandished stick is not a menace—it has no meaning. And to the intact dog the stick may mean danger or may mean play, dependent on the way it is used. If in the woods we encounter a bear we shall not be afraid on noting that it is a stuffed bear. We may be very much afraid if it proves to be a live bear and advancing toward us. The total situation is interpreted by cortical processes, and in accord with the interpretation the emotional level discharges into the viscera or not.

If the viscera are roused and the body is prepared for struggle, the cortex once more serves an interpretative function. It directs the response. Bard's decorticate cats, if stimulated by being pinched, showed signs of anger, but they did not react by biting the experimenter; instead they commonly bit their own bodies (4). Or consider fear of the bear in the woods. Fear is attended by the impulse to escape from danger. But how? Is it better to run or better to climb a tree? Again, in accord with the total situation, cortical operations determine the course to pursue.

9. The nervous system, the specialized system for integration of the body, is so organized that it may itself disintegrate. As a rule, when there is a possible antagonism between actions, the nervous controls operate in such a way that the opposed actions are made reciprocal. Thus when we contract the biceps, automatically the antagonistic triceps muscle is relaxed. This mutual adjustment is found universally in the functioning of skeletal muscles which are set to work one against another, and also in smooth muscles which are similarly arranged.

There is a part of the nervous system, however, in which these nice reciprocations may not prevail. That is where the two grand divisions of the system—the exterofective and the interofective—may come into conflict. We have already noted the evidence that the cerebral cortex, governing the exterofective system, exercises a check on the lower centers where the emotional level is found. The cortex provides means whereby emotional responses may be not only conditionally stimulated, but also conditionally inhibited. Thus emotions may be set in opposition to one another. Are we angry and tempted to take vengeance? The cortically associated consequence of punishment by society rouses fear in us, and our action is prevented. Is the soldier, terror-stricken when a shell tears to bits his nearest friend, tempted to desert? If he should, a shooting squad would confront him; the terror is suppressed and he stays.

These cases illustrate a process which is going on continuously. Probably in primitive tribes the checks on instinctive behaviour are less numerous than in civilized communities. As men have gathered in larger and larger groups, more and more have traditions, codes and laws been imposed to prevent the free display of certain feelings and impulsive acts. Indeed, the early yaers of life are characterized by what Myerson (5) has called «the social conditioning of visceral activities». The impulses to defecate and urinate, the powerful sexual impulses, strongly stimulated in our aphrodisiac world, the impulse to avoid dangerous demands upon us and to punish those who have injured us—all these impulses are as natural as breathing but in civilized society the cortex puts a rein upon them. The emotional or impulsive thalamic level says «act», and the conditioning cortical level says «no», or «circumstances are not appropriate», or «wait awhile». A conflict arises between unconditioned and conditioned impulses. And thus within a system arranged for the unification of the organism, there is antagonism between the portion stimulated to discharge and the portion inhibiting the discharge. So-called «tensions» develop, because the emotional level, stimulated to discharge but held back from external expression, can have its way inside the body. The dog, restrained as he scents his bird, «quivers with excitement», we say. The angry man, withholding his blow, likewise «quivers with excitement». But deeper than these surface showings are the viscera, which the cortex does not control. There the impulsive emotional level, deprived of outward expression, still governs. And the disturbed processes of digestion, the disorderly action of the heart, the fluctuating high pressures in the arteries, the accentuated state of diabetes and the interferences with menstrual function are among the consequences.

The antagonism between nervous activity of the impulsive thalamic level and that of the conditioning and inhibitory cortical level may result in phenomena which the physiologist can explain only by an inferred blocking of neurone pathways. Such blocking might explain the paralysis of the shellshocked—the so-called «hysterical wound» of the terrified soldier, which resolves his conflict by taking him from danger and also by giving him a reason for his freedom. Such blocking might likewise account for the exclusion of the memory of a painful or disagreable experience. On the assumption that, by blocking, neurone patterns may become dissociated during antagonistic activities in the brain, we could understand not only isolated «neurograms» of previous events, but their ability to influence, uncontrolled, the interofective apparatus and its visceral effectors. How antagonism between the two grand divisions of the nervous system could result in the assumed dissociation of neurone patterns is quite unknown. The fact of dissociated memories, however, is not questioned.

Conclusion

In the foregoing exposition I have endeavoured to show that a highly important change has occurred in the incidence of disease—that serious infections, formerly extensive and disastrous, have markedly decreased or almost disappeared, and that meanwhile conditions involving strain in the nervous system have been greatly augmented. The nervous system is all-pervasive. It can have effects in remote and secluded portions of the body, far from any obvious lesions. Because it is universal in

its effects, disorders which involve the nervous system require consideration of the organisms as a whole. But well-nigh all diseases involve the nervous system, because they arouse fears and anxieties and worries, and these feelings are expressed in demonstrable bodily effects.

I have questioned, whether we, as members of the medical profession, have been sufficiently aware of the altered emphasis of illness. Have we not insisted too strongly that only such pathology as can be heard or felt, or tested and measured in the laboratory, is true pathology? Have we not specialized our observations so intently that we do not see the organism because of the organs? Have we not institutionalized medical practice to such a degree that we think more of the disease than we do of the man as an individual and as member of a social group? An affirmative answer, I believe, should be given to each of these questions.

In the course of this discussion I have spoken as a physiologist. The ways in which fears and deep-seated hate and other intense emotional feelings can influence the organism have purposely been described in physiological terms. This was in order to make clear the point that the bodily effects are as understandable and can be as reasonably explained as clenching the fist of lifting the foot. It was not done because I would neglect the subjective side of impressions and behaviour. The organism may be regarded as a «mind-body» unity, and we may quite as appropriately speak of conflicts in the conscious realm as we would speak of opposed impulses in neurones—they may be regarded as different aspects of the same operating system. An attempt to speak of all psychic events in neurological terms is commonly called «neurologizing» or perhaps «physiologizing». But an attempt to designate as «psychic», processes which are demonstrably neural is quite as reprehensibly «psychologizing». If we are organized as a psycho-organismic unity we need not hesitate to use any convenient terms in mentioning any aspect of behaviour or experiences, for then we understand that these terms designate one aspect or the other of a living, systematic whole. On that basis we may consider the ways in which success is achieved in the treatment of emotional disorders. Problems of deep feeling may be settled by removing the occasions for them. Suppressed and forgotten fears may be brought into remembrance and abolished by being interpreted. Or harmful conditioned experiences may be «extinguished» by methods which Pavlov discovered. In all such conversions of turmoil and trouble into serenity and freedom from bodily disturbance, is not the common feature that of resolving conflicts, of bringing harmony where there was discord, of restoring a normal consistency to one's memories and one's attitude and behaviour? Perhaps our examination of the physiological antagonism which can develop between the cortex and the thalamic area will reveal to some how internal warfare may profoundly affect the whole organism, and how a return of internal peace may bring miraculously a return of health and happiness. If this excursion into physiology may have that effect, my emotional level would be most pleasantly affected.

REFERENCES

1. W. B. Cannon, Bodily changes in pain, hunger, fear and rage, 2nd Ed., D. Appleton and Co., New York, 1929. — 2. W. B. Cannon, The wisdom of the body, W. W. Norton a. Co., New York, 1932. — 3. H. B. Friedgood a. G. Pincus, Endocrinology, XIX, 710—718, 1935. 4. P. Bard, Psychol. Rev., XII, 309—449, 1934. — 5. A. Myerson, New Eng. Journ. Med., CCXI, 189—193, 1934.

ЗНАЧЕНИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ЭТИОЛОГИИ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ОРГАНИЗМА

Walter B. Cannon

Physiological Laboratory, Harvard Medical School Boston, Mass. USA

По мере расширения наших знаний в области бактериологии и в связи с практическим применением научных данных в области профилактической медицины значение инфекционных заболеваний в культурных странах постепенно уменьшилось. Болезни, которые ранее обозначались как мор, в настоящее время почти исчезли: туберкулез не является более «главой королей смерти», дифтерит не наводит более того ужаса, как ранее; смертность от кори и скарлатины постепенно снизилась до одной трети той величины, которая была одно поколение тому назад; тропическая лихорадка и брюшной тиф, бывшие раньше одними из главных бичей человечества, в настоящее время могут считаться покоренными. Освобождение человечества от этих и других подобных бедствий может по справедливости считаться одной из наиболее значительных побед медицины.

В то же самое время, когда значение инфекционных заболеваний пошло на убыль, произошли значительные перемены в общих жизненных условиях, которые повлекли за собой увеличение напряжения деятельности нервной системы. Начиная с 1900 г., в США началось перемещение населения из сельских местностей в города, в которых число жителей постепенно достигло 30 млн. Каковы бы ни были трудности сельской жизни, жизнь в сельской местности отличается привольностью, независимостью и свободой. Жители больших городов связаны рутиной в смысле рабочих часов и однообразием профессиональной деятельности; очень многие ведут сидячий образ жизни, который уничтожает приобретенную в большом ряде поколений привычку использования больших мышц для поддержания тела, и эти мышцы, которые должны удерживать тело в надлежащем состоянии, становятся дряблыми, мало работоспособными. Наряду с этими изменениями в жизненном укладе к организму предъявляются новые требования. Жители капиталистических городов живут в условиях большой скученности, в раздражающей близости один от другого; им приходится добиваться цели в условиях жестокой конкуренции; они становятся зависимыми от работодателя и постоянно переживают страх вследствие неуверенности в завтрашнем дне. Работающие, которым приходится переносить всю тяжесть забот и горя, делят со своими близкими, находящимися на их иждивении, неизбежные приступы депрессии.

Весьма возможно, что где-либо в других странах дело обстоит несколько иначе, что же касается США, то напряженность современной жизни с ее заботами и горем предъявляет как к мужчинам, так и к женщинам такие требования, которые нередко являются непосильными, нестерпимыми. За последние годы подъема и депрессии число случаев самоубийств неизменно увеличивалось; в 1932 г. оно достигло цифры, на 50% превышавшей ту, которая была за первые пять лет после окончания мировой войны: за один только 1932 г. число случаев самоубийств превысило 6 000. Среди заболеваний, в возникновении которых должна играть роль напряженная нервная деятельность, необходимо отметить болезни сердца и кровеносных сосудов;

число этих заболеваний на протяжении последних трех десятилетий почти что утроилось; число больных, страдающих стенокардией, по Нью-Йорку и штату Massachusetts возросло по сравнению с 1900 г. в 3 раза. Число больных, страдающих базедовой болезнью, испытывающих чувство постоянного, непрекращающегося страха, непрерывно увеличивается. В настоящее время это заболевание является причиной смерти в 2 раза чаще, чем это имело место между 1906 и 1910 гг. Однако эти цифры характеризуют только смертность, и как таковые они лишь до известной степени могут быть показательными для того явления, на которое я хочу обратить внимание, а именно, что, начиная с 1900 г., в соотношении между различными заболеваниями произошли существенные изменения: в то время как значение инфекционных заболеваний заметным образом пошло на убыль, увеличилось значение заболеваний, вызываемых напряжением нервной системы. Эти болезни не являются прямой, непосредственной причиной смерти, и, таким образом, они могут и не влиять на статистику смертности, однако они могут быть причиной больших потрясений и горя как для самого больного, так и для членов его семьи; я имею в виду главным образом заболевания, в этиологии которых большую роль играют эмоциональные факторы; эти эмоциональные факторы и их значение будут мной разобраны в нижеследующих девяти разделах.

1. Лечащие врачи не учитывают в своей практической деятельности современных этиологических моментов

Одновременно с только что отмеченным явлением произошло распространение так называемых «культов исцеления». Получило весьма широкое распространение мнение, что лица, не имеющие никакого медицинского образования, могут проводить лечение больных; это мнение получило распространение как среди широких масс публики, так до известной степени и среди членов нашей профессии. Среди этих культов заслуживает особого упоминания фрейдизм, ибо Freud сам очень горячо настаивал на том, что его идеи могут быть использованы психологами и прочими лицами, не имеющими специального медицинского образования. По мнению наиболее метафизичных фрейдистов, мозг со всеми его влияниями на организм является фактором, которым смело можно пренебречь: «я», «суперэго» и «цензор», а равным образом различного рода конфликты между этими призрачными явлениями вполне исчерпывающе объясняют различные нарушения существования.

Каким же образом можно истолковать подобного рода чисто отвлеченное отношение к болезни? Не приходится сомневаться, что объяснение не может быть простым. Одним из наиболее существенных факторов является, по моему мнению, то обстоятельство, что мы до настоящего времени не оценили по достоинству ту значительную роль, которую играют эмоциональные факторы в возникновении болезней и особенно у людей, к нервной системе которых предъявляются все новые и новые, подчас весьма тяжелые требования; медицинские работники обращали сравнительно недостаточное внимание на этот столь важный момент. В процессе прохождения курса внимание студентов-медиков обращалось на те проявления болезни, которые становятся очевидными на вскрытии или при микро-

скопическом исследовании; бактериальные агенты, яды и физическая травма — вот общепризнанные причины болезни. Значение этих патологических факторов вполне оправдалось на протяжении ряда десятилетий; огромные и удивительные достижения как лечебной, так и профилактической медицины на протяжении последних 80 лет покоятся на этих данных патологии, однако, быть может, как раз вследствие такого упора на морфологическую патологию и на физические проявления, произошла недооценка значения тех тонких нарушений в человеческом организме, при которых не наблюдается видимых изменений.

Разве может подлежать сомнению, что современное, почти революционное изменение жизненных условий резко изменило значение этиологических факторов? Разве не очевидно это изменение, когда мы можем убедиться в том, что роль бактериальных агентов значительно упала, а расстройства нервных функций приобрели доминирующее значение? И, однако, оценить это последнее явление нелегко. Страхи и заботы, ненависть и негодование — каково же их значение для патологии? Разве эти чувства не являются проявлением психической деятельности? А что нам известно о ней? Всех нас учили считаться с осязаемыми и очевидными органическими изменениями, и мы поэтому склонны к недооценке или пренебрежению значения эмоциональных потрясений; мы с легкостью отделываемся от таких пациентов, относя их в рубрику «невротиков», даем им совет «пойти домой и постараться забыть», оставаясь безразличными к последствиям. Однако эмоциональные потрясения производят совершенно определенные и существенные изменения в организме. А поэтому не приходится особенно удивляться, если такого рода больной со своими затруднениями обращается к нам, рассчитывая найти помощь, и, не находя у нас должного отклика и интереса к себе, направляется за помощью к различным целителям или психоаналитикам, не считаясь с тем, насколько они компетентны.

2. Знакомство с физиологическими проявлениями эмоциональных нарушений способствует пониманию этих состояний

Трактовка пациентов, страдающих эмоциональным перенапряжением, представляет для лечащаго врача, получившего обычное медицинское образование, своего рода дилемму: он не может точно локализировать какое-либо определенное повреждение, за счет которого можно было бы отнести жалобы больного; не может он также, пользуясь своими привычными методами исследования, проникнуть в тот сложный и таинственный мир, где находится центр приложения действия напряжения. По моему убеждению можно, однако, найти путь, чтобы отойти от этой дилеммы, избегая в то же время как поисков очевидного проявления болезни, так и необходимости прибегать к расплывчатым мистическим толкованиям психотерапевтов; для этого необходимо тщательно выяснить те физиологические процессы, которыми сопровождаются глубокие эмоциональные переживания. Будучи физиологом, я считаю себя вправе полагать, что движение нервных импульсов по невидимым путям мозга не вызывает каких-либо стойких структурных изменений; они не могут быть обнаружены, точно так же как нельзя было бы найти никаких изменений в невронах, иннервирующих мышцы моих пальцев, участвующих

в акте писания, после того как я прекращаю эту деятельность. И, однако, в тончайших и сложнейших сплетениях микроскопических образований коры головного мозга могут образоваться такие проторенные пути, которые могут повлечь за собой крушение личности и иметь своим последствием столь невозможное и нетерпимое поведение, что общество будет вынуждено лишить человека свободы действия. Рецидивист-карманщик, неисправимый аферист или поджигатель, — все это люди, совершающие антисоциальные поступки, однако вряд ли увенчалась бы успехом попытка обнаружить патологические изменения в нервных элементах этих людей, хотя мы должны допустить, что повторение ими одних и тех же преступлений является результатом повторения одинакового рода состояний в их головном мозгу. Подобным образом, если эмоциональное возбуждение постоянно сопровождается вполне характерными изменениями деятельности висцеральных органов, именно точно такими изменениями, которые могут быть вызваны раздражением висцеральных нервов, я как физиолог вправе рассматривать эти изменения как результат возникновения нервных импульсов вследствие эмоционального возбуждения. В соответствии с этим я предлагаю сделать попытку отойти от туманных понятий метафизической медицины и рассматривать эмоции с физиологической точки зрения. Хотя я и буду в дальнейшем пользоваться словами, употребляемыми для обозначения субъективных состояний, как «страх», «ярость» и пр., я считаю необходимым указать на то, что я применяю их лишь как удобные и принятые сокращения для описания тех деятельностей, которые возникают при этом в нервной системе. На протяжении всего последующего изложения я буду касаться лишь физиологических проявлений аффективных состояний, т. е. тех нервных механизмов, которые при этом приводятся в действие. По этой причине я не буду касаться тех субъективных состояний, той яркости окраски и теплоты или, наоборот, мрака «дня страшного суда», которыми могут быть окрашены под влиянием аффекта простые ощущения или представления; мне не хотелось бы «физиологизировать» такого рода явления; поэтому я позволю себе обратить внимание на выразительную, экспрессивную сторону эмоциональных состояний и в первую очередь на ту сторону их, которая выражается в двигательных явлениях.

С физиологической точки зрения эмоции представляют собой типичные формы реакций, которым в их выразительной части свойственны совершенно характерные выражения лица и позы. Достаточно бросить беглый взгляд, чтобы ясно представить себе состояние заблудившегося ребенка, плачущего по своей матери, или состояние молодого забияки, ищущего с сжатыми кулаками столкновения со своим врагом, или переживания вора, убегающего без оглядки от преследования вооруженного полицейского агента. Выражения горя, ярости и страха определяются определенными состояниями центральных нервных образований. Как чихание и кашель являются рефлексами, заложенными во врожденной организации нервной системы, точно так же и эмоциональное поведение является рефлекторным. Человеку не надо брать специальных уроков, чтобы быть в состоянии показать обуревающие его чувства. Если человек попадает в опасное положение, он действительно переживает страх; если кто-либо вмешивается в дела человека, следующего естественному инстинкту, то он становится сердитым. Как только применяется соответственное раздражение, обычно наступает мгновенная реакция; и каждая реакция

протекает столь однородно не только у различных людей, но даже у более низких животных, что для понимания ее значения нет нужды в объяснениях; вместе с тем эти реакции не претерпевают изменений также и в течение индивидуальной жизни: то выражение горя, которое мы наблюдаем у старика, совершенно тождественно с выражением этого состояния у ребенка. Практически реакциям организма на ситуации, вызывающие определенные эмоциональные состояния, во всех отношениях присущи характерные черты простых рефлексов.

3. Сильные эмоциональные состояния выражаются во влияниях на висцеральные органы, иннервируемые автономной нервной системой и специально симпатическим отделом этой системы

Если эмоциональное состояние достигает определенной напряженности, то наступают изменения деятельности висцеральных органов, распространяющиеся на весь организм; движения желудочно-кишечного тракта задерживаются, секреторная деятельность пищеварительных желез падает, ритм сердцебиения учащается, кровяное давление повышается путем сужения кровеносных сосудов кожи и брюшной полости, селезенка сокращается, что влечет за собой выжимание содержащихся в ней кровяных телец, надпочечные железы усиленно выделяют адреналин, содержание сахара в крови увеличивается за счет поступления его из печени, потовые железы приходят в деятельное состояние. Все эти разнообразные изменения в организме являются показателем деятельности симпатического отдела автономной нервной системы, нервные волокна которого проникают в каждую область тела от волос на голове до желез на подошве стопы.

Имеются также указания на то, что, например, при сильном страхе, кроме того, вовлекается также и парасимпатическая нервная система; участие парасимпатической системы, повидимому, сказывается сильнее в деятельности сакрального отдела, чем в деятельности краниального отдела; к этой категории явлений относятся опорожнение мочевого пузыря и прямой кишки, а также случаи эмоциональной диарреи во время возбуждения.

Хотя имеются примеры участия сакральных висцеральных нервов при эмоциональных состояниях, более типичными и обычными являются проявления деятельности симпатической системы. Одновременно с возникновением симпатических импульсов происходит, как на то было указано, усиление секреции надпочечных желез. А так как продукт их деятельности, адреналин, действует в одном направлении с симпатической системой и усиливает симпатические нервные импульсы, мы можем сказать, что симпатико-адреналовая система производит те влияния, при помощи которых эмоциональные состояния, как правило, отражаются на организме.

4. Раздражение симпатико-адреналовой системы при эмоциях является выгодным для немедленного физического сопротивления, однако в других отношениях оно может вести к тяжелым нарушениям

То перекрытие и сплетение преганглионарных волокон, которое имеет место при их распространении от боковой симпатической цепочки, свидетельствует о наличии подходящего устройства для об-

ширного распространения нервных импульсов по всему телу. Равномерное распределение в кровотоке действующего в одинаковом направлении адреналина служит подтверждением того взгляда, что в нормальных условиях симпатико-адреналовая система работает как одна система. Вот что происходит, когда наступает интенсивное возбуждение; как уже ранее указывалось, весь организм подпадает под влияние симпатико-адреналовой системы, и все силы организма приводятся в готовность к действию. Весьма достопримечательным является то обстоятельство, что изменения, происходящие при эмоциях, очень близки тем изменениям, которые имеют место при сильном мышечном напряжении. И на самом деле, если мы примем во внимание прочную связь между страхом и непреодолимым желанием убежать или между гневом и порывом броситься в нападение, то наблюдаемые в организме в критические моменты изменения с полным правом могут быть истолкованы, как это мной детально было изложено в другом месте (1), как приготовления к сопротивлению, которое может явиться последней борьбой, борьбой за существование.

Существует, однако, еще один основной вид деятельности симпатико-адреналовой системы, который имеет отношение к неотложной деятельности и с которым надо считаться, а именно деятельность, направленная на сохранение постоянства жидких сред организма, крови и лимфы (2). Благодаря этому постоянству, становится возможным единообразное и согласованное осуществление физиологических процессов. Если температура тела начинает обнаруживать тенденцию к падению и тем самым грозит замедлить жизненные процессы, то в результате вмешательства симпатической системы происходит сужение кровеносных сосудов, а вследствие усиления продукции адреналина наступает усиление теплообразования. Если же, наоборот, температура обнаруживает тенденцию к повышению, что может повлечь за собой нарушение деятельности головного мозга, то в результате вмешательства симпатической системы происходят расширение поверхностных кровеносных сосудов и усиление потоотделения, влекущее за собой усиление теплоотдачи. Если наступает опасность понижения уровня сахара в крови, грозящего конвульсиями и коматозным состоянием, происходит вмешательство симпатико-адреналовой системы, в результате которого мобилизуются запасы глюкозы из печени, и тем самым опасность предотвращается. Если, вследствие сильного мышечного напряжения и связанной с ним усиленной продукции нелетучей кислоты, надвигается опасность нарушения буферных свойств крови, грозящего прекратить всю деятельность, то в результате вмешательства симпатической системы происходят учащение ритма сердечных сокращений, повышение кровяного давления, ускорение кровотока через работающие мышцы, освобождение добавочного количества кровяных телец из селезенки, — таким образом, достигается значительное увеличение поступления кислорода в части тела, в которых в нем имеется недостаток; тем самым создаются условия для окисления нелетучей кислоты в безвредную летучую углекислоту и грозившая опасность устраняется.

Те изменения, которые наступают в организме под влиянием эмоций, могут быть рассматриваемы как реакции, направленные для предотвращения грозящих опасностей; таким образом, происходит приведение организма в боевую готовность; если же к организму не предъявляется тех требований, для встречи которых он подготовлен, если эмоция вызывает свойственное ей мобилизующее влияние на

внутренние органы, в то время как для этого надобности не оказывается, то получается, что та же самая регуляторная система, деятельность которой направлена на сохранение неизменности внутренних условий, производит нарушение этого постоянства. Поэтому не приходится удивляться, что страх, беспокойство и ненависть могут повлечь к вредным последствиям с глубокими изменениями нормальных функций.

5. Симпатико-адреналовая система, способная оказывать разлитое, распространяющееся на весь организм влияние, может оказывать исключительное влияние на отдельные органы или функции

Данные для этого положения почерпнуты не из экспериментальных работ, а на основании клинических наблюдений. До настоящего времени точно не установлено, в какой мере воздействие может распространяться на отдельные органы или функции без одновременного распространения на остальные функции симпатической системы; мне думается, что здесь открывается интересная область для экспериментальных исследований. На основании историй болезни можно, однако, притти к заключению, что в результате сильного эмоционального шока или длительного эмоционального напряжения может наступить столь повышенная восприимчивость того или иного внутреннего органа к симпатическим импульсам, что даже мельчайшие колебания повседневной обстановки оказываются в состоянии произвести значительное действие.

Среди принадлежащих к этой группе явлений следует упомянуть чрезвычайную подвижность сердечной реакции, которая наблюдается в некоторых случаях у солдат, переживших ужасы войны; у этих лиц ритм сердцебиений может участиться до 140—150 ударов в минуту под влиянием ничтожного возбуждения; сюда же относятся также случаи повышенной чувствительности сосудодвигательного центра, в которых при одном лишь воспоминании о каком-либо тяжелом событии кровяное давление поднимается на 40—50 мм. Здесь же следует упомянуть о так называемой эмоциональной «диспепсии», заключающейся в нарушениях секреторной и двигательной функции пищеварительного тракта и происходящей на почве беспокойства или гнева, а также случаи спазма сфинктеров желудка, происхождение которого хорошо понятно, так как сокращение этих сфинктеров происходит под влиянием симпатических импульсов; здесь же должен быть упомянут также и вагинизм, находящий свое объяснение в том, что кольцеобразная гладкая мышца получает симпатическую иннервацию. Однако, пожалуй, наиболее демонстративными в этом отношении являются случаи базедовой болезни, ибо характерной особенностью этих больных надо считать выражение на лице постоянного страха; учащенные сердцебиения, потные ладони рук и выпяченные глаза свидетельствуют о повышенной деятельности по крайней мере верхних отделов симпатической системы. Новейшие данные Friedgood (3), полученные в физиологической лаборатории Гарвардского университета, дают основание полагать, что симпатические импульсы первично влияют на переднюю долю мозгового придатка и что вовлечение щитовидной железы есть явление вторичное. Каков бы ни был путь происхождения болезни, мне кажется не подлежащим сомнению, что воз-

никновение болезни в большинстве случаев связано с эмоциональными переживаниями.

6. Нервный субстрат, ответственный за эмоциональное выражение, находится в таламической части головного мозга

Выше было указано на большое сходство между выражением эмоций и простыми рефлексами. Характерной чертой простых рефлекторных актов является то, что соответствующие нервные центры их находятся в спинном мозгу или в филогенетически наиболее древней части головного мозга, в мозговом стволе. Мы располагаем достаточными данными, чтобы доказать, что нервные образования, которые участвуют в развертывании всей картины простых эмоций, находятся как раз в этой же части мозга. Как показал мой прежний ученик Bard (4), кошка, лишенная больших полушарий головного мозга, отвечает на щипок рычанием и попыткой укусить, прижимается к полу или убегает при громком свисте или шуме и проявляет при соответственных условиях половой инстинкт. У этих животных, лишенных мозговой коры, благодаря которой осуществляется связь животного с внешним миром, мы можем наблюдать характерные признаки ярости, страха и полового возбуждения. У этих животных наблюдается чрезвычайно сильное проявление эмоциональных состояний; когда они приходят в ярость, симпатико-адреналовая система обнаруживает чрезвычайную активность; ритм сердцебиений учащается в 2 раза, содержание сахара в крови может увеличиваться в 5 раз, кровяное давление сильно повышено, пальцевые подушечки покрываются потом, шерсть от головы до кончика хвоста становится дыбом. Так как проявления характерных эмоциональных состояний становятся после декортикации чрезвычайно сильными, мы вправе заключить, что в нормальных условиях из коры поступают в нижележащие нервные центры тормозные влияния; после декортикации эти задерживающие влияния выпадают и проявления эмоций совершаются с неограниченной интенсивностью.

Те нервные структуры, которые мы обнаруживаем у животных, имеются также и у человека, о чем мы можем судить на основании клинического материала. Одностороннее поражение новообразованием таламической области, т. е. того уровня, на котором происходит осуществление эмоций, не может не изменить произвольного смеха или произвольной гримасы боли, берущих свое начало в мозговой коре; и, однако, истинный смех или упомянутая гримаса, вызванные соответственными аффективными раздражениями, оказываются односторонними.

С другой стороны, больной, страдающий односторонним параличом лицевой мускулатуры, выражает свое состояние при смехе или плаче мускулатурой обеих половин лица. Коротко говоря, мышцы, участвующие в выражении эмоциональных состояний, управляются из двух этажей головного мозга: с одной стороны, из больших полушарий, с другой — из таламической области.

С этими данными хорошо согласуются те проявления эмоций, которые имеют место у людей, химическим образом лишенных коры больших полушарий головного мозга; для иллюстрации этого состояния можно привести наблюдения над людьми, находящимися в первых стадиях эфирного наркоза или получивших закись азота; в

начальных стадиях эфирного наркоза человек способен оказывать сильное сопротивление, а после вдыхания закиси азота нередко наблюдается смех или плач. В этих случаях управление мускулатурой, исходящее из мозговой коры, оказывается выключенным и выражение ярости, удовольствия или горя происходит за счет импульсов из таламической области.

Хотя имеются указания на то, что искусственные раздражения определенных частей коры больших полушарий головного мозга могут оказать влияние на некоторые внутренние органы, нам неизвестно физиологическое значение этого явления. Так, например, нам известно, что мы не может произвольно оказывать влияния на движения желудка, не можем заставить эти движения начаться или прекратиться, равно как не можем вызвать учащения сердцебиений или увеличения поступления сахара из печени. Таким образом, мы видим, что, хотя управление со стороны мозговой коры может иметь преобладающее значение относительно той части выражения эмоций, которая выступает в чертах лица и в положении тела, это кортикальное управление не в состоянии устранить влияния эмоций на висцеральные органы: по внешнему виду спокойный человек может внутренне «кипеть».

7. Нервная система состоит из двух больших функциональных отделов, экстеро- и интерофективного

Было бы излишним указывать на чрезвычайное распространение тончайших нервных разветвлений, проникающих в каждую мельчайшую частицу нашего организма. Раздражение любой точки кожи может найти отражение во всех частях всего организма. Благодаря этой чрезвычайно тонкой сети соединяющих волокон, бесчисленные отдельные части организма объединяются в единое целое и функционируют согласованно.

В центральной нервной системе можно различать два основных раздела. Это, во-первых, как я предложил обозначать, экстерофективный отдел, который посредством сенсорных рецепторов воспринимает изменения внешнего мира и при помощи поперечнополосатых мышц и костных рычагов производит внешнюю работу с целью изменить окружающую нас среду или наше отношение к ней. Если оставить в стороне простые рефлексы, деятельностью этого отдела управляет кора больших полушарий головного мозга. Этот отдел стоит в отношении к внешней среде (как материальной, так и социальной) посредством чрезвычайно сложного комплекса впечатлений, воспоминаний, привычных реакций и способности к новым приспособлениям. Посредством слов и картин, являющихся символами предметов и действий, этот экстерофективный отдел становится частью безграничной вселенной. Второй отдел мной обозначается как интерофективный; это, так сказать, личный индивидуальный отдел; это есть та автономная или непроизвольная система, о которой уже была речь. Эта система функционирует внутри самого организма и проявляет воздействие на мышцы и железы внутренних органов; она имеет в основном отношение к внутренней среде, к системе жидкостей организма; в нормальных условиях она служит, как это было отмечено, для поддержания постоянства жидкостей, омывающих части организма. Тенденции к изменениям этих внутренних условий — гипертермия или гипотермия,

гипогликемия или ацидоз — немедленно приводят этот отдел нервной системы в действие, направленное на должное исправление. В нормальных условиях этот раздел функционирует, взаимодействуя с экстерофективным отделом, стремясь сохранить состояние внутренней среды подходящим для деятельности экстерофективного отдела. Однако управление интерофективной системой исходит из таламической области, и в естественных условиях эта система, находясь под контролем со стороны эмоций, функционирует согласованно с экстерофективным отделом.

8. Кора больших полушарий головного мозга служит для анализа явлений внешней среды и для регулирования эмоциональных сил при их возникновении

Классические опыты И. П. Павлова показали, что кора больших полушарий головного мозга производит при помощи рецепторных органов анализ внешнего мира и что таким образом происходит использование организмом внешних явлений, приобретающих в результате этого новое значение. Опыты на людях показали, что условнорефлекторные реакции могут быть получены также на основе раздражений, вызывающих реакции, которые находятся вне произвольного контроля и происходят за счет симпатической иннервации, как, например, сужение зрачка и сужение сосудов. Хотя висцеральные органы не находятся под прямым (т. е. произвольным) контролем со стороны мозговой коры, можно образовать условнорефлекторную реакцию путем образования связи между индиферентными и безусловными раздражителями. Подобным же образом могут индиферентные раздражители стать агентами, вызывающими эмоциональные реакции; так, например, сильный шум захлопнувшейся двери может вызвать у травмированного на войне человека пережитые ужасы от разрывов снарядов и повергнуть его в состояние страха, хотя этот шум и не стоял ни в какой связи с травмой, или посещение могилы близкого человека может вызвать приступ тоски, хотя могила как таковая лишь небольшой земляной холмик.

Отдельные предметы и явления получают способность вызывать эмоции лишь посредством ассоциаций, приобретенных на основе личного опыта или на основе словесных символов; в эту рубрику относятся слова, которые были окрашены чувством. Нам всем известны «задорные слова» или оскорбительные выражения, которые, будучи сказаны человеку всерьез, сразу же вызывают гнев. Имеются также слова, способные вызвать панику у больного, если врач говорит их пациенту, не задумываясь о возможных последствиях; примерами могут служить следующие выражения: «ваши артерии скручены», «ваше сердце очень маленького размера» или «немного расширено», «у вас опущен желудок», «у вас высокое кровяное давление» и т. д. С другой стороны, имеются слова утешения, выражения успокоения, которые, исходя от врача, к которому больной относится с доверием, способны отогнать страх. При помощи этих символических слов легко можно воздействовать на нервную систему больного; шарлатаны, учитывая это пользуются ими с целью создать благоприятную для личного благополучия обстановку, знающий и добросовестный врач пользуется ими, видя в них часть своих лечебных приемов.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что связь между словами и предметами, с одной стороны, и с эмоциональными состояниями с другой — осуществляется в мозговой коре; для собаки, лишенной больших полушарий головного мозга, палка, которой размахивают, не является угрожающим предметом: она не имеет для нее никакого значения; для нормальной собаки эта же самая палка может иметь различное значение: она может обозначать и угрозу, и игру в зависимости от ряда условий. Если мы увидим в лесу медведя и заметим, что это — чучело, мы не испугаемся, однако мы можем быть сильно испуганы при встрече с живым медведем, надвигающимся на нас. Совокупность всей ситуации подвергается разбору посредством процессов, происходящих в мозговой коре, и в соответствии с данными этого анализа либо происходит разряд эмоциональных импульсов, действующих на висцеральные органы, либо же он не имеет места.

Когда в висцеральных органах изменения уже наступили и организм готов к борьбе, мозговая кора снова выступает в качестве органа, анализирующего ситуацию; она дает должное направление ответному действию. Кошки Bard, у которых были удалены большие полушария головного мозга, проявляли в ответ на щипок признаки ярости, однако они не кусали исследователя; вместо этого они обычно вонзали зубы в свое собственное тело (4). Или возьмем пример встречи в лесу с медведем, возбудившей страх, который сопровождается импульсом убежать от опасности; но как это сделать? Что будет лучше, бежать или влезть на дерево? И в этом случае процессы в мозговой коре определяют необходимое действие, соответствующее всей обстановке.

9. Нервная система, специальная функция которой заключается в интегрировании всего организма, построена таким образом, что сама подвержена дезинтеграции

Когда между какими-либо деятельностями существует возможность анагонизма, нервный контроль осуществляется, как правило, таким образом, что между направленными в противоположные стороны действиями устанавливаются реципрокные отношения. Так, например, когда мы вызываем сокращение двуглавой мышцы плеча, автоматически происходит расслабление антагонистической трехглавой мышцы. Это взаимодействие может быть обнаружено во всех случаях деятельности скелетных мышц, действие которых имеет противоположное друг другу направление; при подобном отношении оно имеет место также и в гладких мышцах.

Имеются, однако, отделы нервной системы, в которых эти тонкие реципрокные отношения не имеют распространения; так обстоит дело как раз там, где две большие системы — экстерофективная и интерофективная — могут вступить в столкновение. Мной было уже отмечено, что кора больших полушарий головного мозга, управляющая экстерофективной системой, оказывает задерживающее влияние на нижележащие нервные центры, связанные с эмоциональными состояниями. В результате кортикальной деятельности эмоциональные состояния не только могут быть вызываемы условнорефлекторным способом, а могут также быть заторможены. Таким образом, становится возможным столкновение между эмоциями. Так, например, мы при-

ходим в гневное состояние и жаждем мести, а в результате вмешательства кортикальных ассоциаций, связанных с неизбежностью наказания со стороны общества, у нас возникает страх и импульс к действию оказывается задержанным. Или другой пример: солдат, охваченный ужасом при виде того, как снаряд разорвал на части его ближайшего друга, испытывает стремление убежать, однако, сознание того, что в этом случае ему грозит расстрел, вызывает подавление этого импульса и он остается на месте.

Эти примеры могут служить для иллюстрации тех процессов, которые происходят беспрестанно. Очевидно, что в первобытном обществе такого рода задержки инстинктивного импульсивного поведения были гораздо малочисленнее, чем в цивилизованном обществе. По мере того как люди объединялись во все бóльшие и бóльшие группы, различные традиции и законы все больше и больше препятствовали свободе следования чувствам и импульсивным действиям. Так и первые детские годы жизни характеризуются тем, что Myerson (5) назвал «приобретенными висцеральными деятельностями условнорефлекторного характера под влиянием общества». Импульсы опорожнения прямой кишки и мочевого пузыря, мощные сексуальные импульсы, усиленно возбуждаемые в наш чувственный век, импульсы избегать опасности и наказывать оскорбляющих нас людей, — все они вполне естественны, однако в цивилизованных странах мозговая кора обуздывает их. Таламический эмоциональный или импульсивный центр дает приказание: «действуй», а из мозговой коры, где сосредоточена условнорефлекторная деятельность, идут распоряжения: «нельзя» или «обстоятельства неблагоприятны», или «погоди немного». Таким образом, получается конфликт между безусловным и условным импульсами; мы видим, что внутри системы, назначенной для объединения деятельности организма, существует антагонизм между отделом, в котором происходит разряд определенных импульсов, и тем отделом, который этот разряд затормаживает. В результате этого наступают «напряжения», так как эмоциональные центры, получившие возбуждающие импульсы, внешнее проявление которых задержано, внутри самого организма все же оказывают свое действие. Мы говорим, что собака, учуявшая птицу, «дрожит от возбуждения». Равным образом и человек, удержавшийся от удара противника, также «дрожит от возбуждения». Гораздо более глубокие изменения, чем поверхностные проявления, происходят во внутренних органах, деятельность которых не контролируется со стороны мозговой коры; тут эмоциональный центр, лишенный возможности внешнего проявления, продолжает господствовать в полной мере. Результатом этого являются нарушения пищеварительных процессов, неправильная сердечная деятельность, нарушение сахарного обмена, неправильности менструаций и т. д.

Антагонизм между деятельностью эмоциональных таламических центров и деятельностью мозговой коры с исходящими из нее условнорефлекторными и задерживающими влияниями может повлечь за собой последствия, которые с физиологической точки зрения могут быть объяснены только как результат блока нервных путей. Такого рода блоком может быть объяснен паралич при контузии — так называемая «истерическая рана» у переживших ужас солдат, которая дает им освобождение от конфликта, предоставляя возможность уйти от опасности и давая в то же время оправдание для освобождения. Такого рода блоком могут быть объяснены также и выпадения воспо-

минаний о каком-либо тягостном или неприятном событии. Стоя на той точке зрения, что в результате блокировки может иметь место диссоциация нервных функций во время антагонистических процессов в головном мозгу, мы можем понять не только изолированные «нейрограммы» минувших событий, но также и то, что им присуща способность оказывать бесконтрольное влияние на интерофективную систему с ее висцеральными эффектами. Нам неизвестно, каким образом антагонизм между двумя большими отделами нервной системы может выразиться в допускаемой диссоциации нервной деятельности, однако факт диссоциации воспоминаний не подлежит сомнению.

Заключение

В настоящей статье мной была сделана попытка показать, что в причинах возникновения болезней произошли крайне значительные изменения, что тяжелые инфекционные заболевания, ранее имевшие широкое распространение и причинявшие большие бедствия, пошли на убыль или даже почти исчезли, а что в то же время произошли резкое обострение и увеличение причин, вызывающих перенапряжение нервной системы. Нервная система проникает весь организм; она может оказывать действие на отдаленные и изолированные отделы организма далеко от какого-либо очевидного повреждения. Так как влияния нервной системы универсальны, при тех нарушениях, которые затрагивают нервную систему, необходимо рассматривать организм как единое целое. Однако почти все болезни захватывают нервную систему, так как они вызывают страх, опасения и заботы, а эти чувства находят выражение в таких изменениях, которые могут быть обнаружены.

Мной был поставлен вопрос, в достаточной ли мере учитываются нами — медиками — указанные перемены в значении болезнетворных агентов. Не слишком ли твердо настаивали мы на том, что только та патология является истинной патологией, когда мы имеем возможность наступившие изменения слышать или ощущать, определять или измерять в лаборатории? Не настолько ли мы специализировали наши наблюдения, что из-за органов не видим организма? Не установили ли мы таких взглядов в медицинской практике, что мы больше думаем о болезни, чем о больном человеке как о личности и члене определенной общественной группы? Мне думается, что на все эти вопросы может последовать лишь утвердительный ответ.

На протяжении настоящего изложения я говорил с точки зрения физиолога. Пути, которыми страх, ненависть и прочие сильные эмоции могут оказывать влияние на организм, были описаны в физиологических выражениях с определенным намерением. Это было сделано с целью показать, что органические эффекты эмоций могут быть так же хорошо поняты и объяснены, как движения руки или ноги, а вовсе не по той причине, что я склонен пренебрегать субъективной стороной впечатлений и поведения. Организм надо рассматривать как единое целое («дух — тело»), и мы можем с одинаковым правом говорить о конфликтах в области сознания, с каким мы говорили бы о противоположных по своему значению импульсах в невронах, — и то, и другое может рассматриваться как различные выражения деятельности одной и той же функциональной системы. Попытка говорить о всех психических явлениях в неврологических терминах обычно обозначается как «неврологизирование» или, быть

может, «физиологизирование»; однако с тем же правом мы можем обозначить словом «психологизирование» стремление обозначить названием «психические» же процессы, которые являются очевидными нервными процессами. Если мы согласимся с тем, что мы организованы как психо-органические единства, у нас не будет надобности избегать употребления любого термина, говоря о какой-либо стороне поведения или опыта, ибо мы будем знать, что эти термины обозначают или то, или другое выражение деятельности единого живого организма. Стоя на этой базе, мы можем обратить наше внимание на те пути, пользуясь которыми возможно добиться успеха при лечении эмоциональных нарушений. Чувства, которые глубоко волнуют, могут быть урегулированы путем устранения причин, которые их вызывают. Подавленные и забытые страхи могут быть вызваны в памяти и устранены соответственной интерпретацией. Кроме того, вредные условнорефлекторные явления могут быть «угашены» при помощи обнаруженного И. П. Павловым метода. Разве не является общей чертой всех тех случаев обращения смятения и забот в безмятежность и избавление от болезни то, что наступает развязка конфликта, образуется гармония там, где был хаос, восстанавливается нормальное отношение к воспоминаниям и в поведении? Быть может, рассмотренный нами физиологический антагонизм, который может развиться между корой больших полушарий и таламической областью, может сделать понятным то, каким образом внутренние неурядицы могут отразиться на всем организме и как установление покоя может повлечь за собой возвращение здоровья и счастья. Если эта экскурсия в область физиологии окажет это влияние, то это наиприятнейшим образом отзовется на моем эмоциональном состоянии.

ВЛИЯНИЕ УТОМЛЕНИЯ НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ АВИТАМИНОЗНЫХ ЖИВОТНЫХ

М. Ф. Мережинский

Из Биохимического института Академии наук УССР (дир. — акад. А. В. Палладин)

Поступила 12.X.1936

Исследованиями акад. А. В. Палладина и его школы, произведенными в Биохимическом институте Академии наук УССР, относительно влияния утомительной работы мышц на содержание в них глютатиона и каталазы и на их окислительно-восстановительный потенциал, доказано, что утомительная работа нарушает окислительные процессы и что эти нарушения бывают неодинаковыми при различных пищевых рационах (кислых и щелочных).

Различные результаты наблюдаются также в мышцах, предварительно тренированных.

Поскольку различные условия могут влиять на изменения окислительных процессов, вызванные утомительной работой, было интересно изучить влияние утомления на окислительные процессы в мышцах животных, находившихся на пищевом рационе, в котором отсутствовали витамины. Мы и провели, по предложению акад. А. В. Палладина, исследования на животных, находившихся в состоянии B- и C-авитаминозов.

Такие исследования интересно было провести еще и потому, что многочисленными работами (А. В. Палладин, Collazo, Bickel, Л. Черкес и т. д.) установлено наличие глубоких нарушений процессов обмена веществ при различных авитаминозных состояниях, в частности, наличие нарушений окислительно-восстановительных процессов. Так, Hess нашел, что ткани авитаминозных животных медленнее восстанавливают m-динитробензол. Подобные результаты нашел и Ahlgren в опытах, проведеных по методу Thunberg на голубях, находившихся в состоянии B-авитаминоза. А. В. Палладин и А. М. Утевский установили значительное понижение образования уксусного альдегида в мышцах полиневритных голубей по сравнению с мышцами здоровых голубей.

В наших исследованиях окислительные процессы в мышцах авитаминозных голубей мы изучали по методу Thunberg, т. е. изучали способность мышц восстанавливать метиленовую синьку.

В качестве подопытных животных нам служили голуби и морские свинки.

В опытах с голубями изучалось влияние B-авитаминоза. С этой целью часть голубей находилась на пищевом рационе, лишенном витамина B.

Морские свинки также были разделены на 2 группы. Одна из них находилась на обычном рационе, содержавшем все витамины, другая же на рационе, в котором отсутствовал витамин C.

Для исследования брали одноименные мышцы двух конечностей, при этом мышцы одной из них служили нам в качестве контроля, а мышцы другой мы утомляли путем раздражения индукционным током от катушки Du Bois-Raymond

в течение 30 минут, прикладывая электрод 50 раз в минуту к оголенной коже над мышцами бедра.

После утомления животное немедленно убивали, отпрепаровывали одноименные мышцы обеих конечностей (контрольной — неутомленной — и утомленной) и исследовали окислительно-восстановительные процессы по методу Thunberg.

Исследования над животными, находившимися в состоянии В-авитаминоза

В первой серии наших опытов мы прежде всего установили возможность пользования левой лапкой в качестве контроля для правой (утомленной).

Данные этих исследований мы приводим в табл. 1.

Таблица 1

№ опыта	Вес голубя в г	pH буферной суспензии с мышечной кашицей		Время обесцвечивания метиленовой синьки мышцами в минутах	
		правой лапки	левой лапки	левой лапки	правой лапки
1	290	7,11	7,02	21	20
2	250	7,18	7,19	9	8
3	310	6,97	6,85	10	10,5
4	300	7,13	7,01	12	13,5
5	280	6,81	6,94	17,5	16
6	240	7 01	6,87	16	16
7	270	6,83	6,85	15,5	14
8	315	6,90	6,93	18	17

Исследования показали, что окислительные процессы в мышцах правой и левой лапки протекают параллельно. Мышцы левой лапки обесцвечивают метиленовую синьку в среднем за 15 минут (максимум 21, минимум 9 минут) а мышцы правой — за 14,1 минуты (максимум 20, минимум 8 минут).

Затем мы предприняли исследования окислительных процессов в мышечной ткани авитаминозных голубей.

Голуби брались для опыта в тот момент, когда имелись симптомы авитаминоза В (опистотонус, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, парез конечностей и т. д.).

Данные этой серии опытов приведены в табл. 2.

Таблица 2

№ опыта	Первоначальный вес в г	Вес в день опыта в г	Количество дней авитаминоза	pH буферной суспензии с мышечной кашицей		Время обесцвечивания метиленовой синьки мышцами в минутах	
				левой лапки	правой лапки	левой лапки	правой лапки
9	300	180	32	7,18	7,25	43,5	42
10	315	210	35	7,05	7,11	40	41
11	355	195	27	7,02	7,15	37	37
12	340	210	30	6,90	6,98	48	50,5
13	305	230	29	7,13	7,11	29	29
14	280	210	24	7,01	6,90	35	36
15	310	250	26	7 11	7,11	39	38,5

Как видно из табл. 2, при авитаминозе В имеет место значительное торможение окислительно-восстановительных процессов. Мышцы левой лапки обесцвечивали метиленовую синьку в среднем за 38,7 минуты при максимуме 48,0 и минимуме 29 минут, мышцы правой лапки — в среднем за 39,2 минуты, при максимуме, равном 50,5, и минимуме 35,0 минут.

Таблица 3

№ опыта	Вес голубя в г	pH буферной суспензии с мышечной кашицей		Время обесцвечивания метиленовой синьки мышцами в минутах	
		утомленной лапки	контрольной лапки	контрольной лапки	утомленной лапки
16	245	7,13	7,01	12	17,5
17	305	7,25	7,13	10	16
18	240	6,83	6,97	15	23
19	315	7,34	7,40	25	36
20	295	7,42	7,38	18	29,5
21	300	7,22	7,13	20	29
22	290	7,55	7,25	23	28,5
23	270	6,91	6,98	11	15
24	315	7,18	7,12	17	24
25	340	7,43	7,50	11	16
26	280	6,95	6,83	17	25
27	250	7,01	7,03	9	17

Здесь, так же как и в опытах, относящихся к первой серии, отмечается определенный параллелизм в скорости течения окислительно-восстановительных процессов в мышцах правой и левой лапок.

В третьей серии мы изучали влияние утомления на скорость окислительно-восстановительных процессов в мышцах голубей, находившихся на нормальном рационе, содержавшем витамин В.

Результаты этой серии исследований прежде всего обнаружили значительное торможение окислительных процессов в мышцах после утомления. Время, необходимое для обесцвечивания метиленовой синьки мышцами неутомленной лапки, равнялось в среднем 15,6 ми-

Таблица 4

№ опыта	Первоначальный вес голубя в г	Вес в день опыта в г	Количество дней нахождения на авитаминозной диэте	pH буферной суспензии с мышечной кашицей		Время обесцвечивания метиленовой синьки мышцами в минутах	
				контрольной лапки	утомленной лапки	контрольной лапки	утомленной лапки
28	380	250	23	7,08	6,95	29	38
29	350	240	17	7,25	7,12	40	55
30	360	270	25	7,14	7,08	46	59
31	300	195	26	7,03	6,92	21,5	32
32	290	205	28	6,80	6,98	39,5	54
33	295	200	29	6,81	6,73	31	39
34	290	220	31	7,17	7,12	32	37
35	300	210	19	7,19	7,06	31	46
36	295	197	24	7,18	7,03	46	92
37	310	230	28	7,05	7,09	43,5	62

нуты при максимуме 25 и минимуме 9 минут, в то время как мышцы утомленной лапки обесцвечивали то же количество метиленовой синьки в среднем за 23 минуты при максимуме, равном 36, и минимуме 15,5 минуты.

Разница во времени, необходимом для обесцвечивания метиленовой синьки, между мышцами утомленной и неутомленной лапок в этих случаях в среднем была равна 7,4 минуты (максимум 11,5 и минимум 5 минут). Дальнейшие наблюдения мы провели на авитаминозных голубях, которых подвергали такому же утомлению в течение 30 минут.

В этом случае мышечная ткань контрольной (неутомленной) лапки обесцвечает метиленовую синьку в среднем за 35,9 минуты, утомленная же — за 51,2 минуты. Максимальное количество времени, необходимое для обесцвечивания метиленовой синьки мышцами контрольной лапки, равнялось 46, минимальное же — 21,5 минуты, мышцами утомленной лапки — соответственно 92 и 32 минутам.

Разница во времени обесцвечивания метиленовой синьки мышцами утомленной и неутомленной лапок в этой серии опытов с авитаминозными голубями в среднем равнялось 15,4 минуты против 7,4 минуты в случае утомления здоровых голубей, питавшихся полноценным кормом (табл. 3) [максимум в этой серии (четвертой) опытов — 46 и минимум 6 минут].

Таким образом, утомительная работа одинаковой интенсивности вызывает различные нарушения окислительно-восстановительных процессов в мышцах нормальных голубей и голубей, находившихся в состоянии авитаминоза В.

При В-авитаминозе утомительная работа вызывает более сильные расстройства в окислительных процессах, и поэтому можно предполагать, что авитаминозные голуби находятся в худших условиях относительно возможности выполнения утомительной работы.

Исследования над животными, находившимися в состоянии С-авитаминоза

Мы проводили исследования на морских свинках, часть которых находилась на пищевом рационе, где был витамин С (овес, сено, свекла), часть же — на рационе без витамина С (те же продукты питания, но прогретые в автоклаве в течение 3—4 часов при давлении 2,5 ат.). Авитаминозных морских свинок мы брали для опытов тогда, когда налицо были характерные признаки скорбута (выпадение шерсти, язвы на ногах, шатание зубов, кровоизлияния в деснах; после вскрытия мы находили у них подкожные кровоизлияния и геморрагические изменения в желудочно-кишечном тракте).

Здесь, как и в опытах с голубями, мы провели 4 серии исследований с тем, чтобы иметь вполне ясное представление, какие изменения производит авитаминоз С на течение окислительных процессов в мышечной ткани во время утомления.

В первой серии морских свинок, находившихся на рационе, сохранившем витамин С, мы прежде всего изучили скорость обесцвечивания метиленовой синьки мышцами правой и левой лапок.

Данные этой серии исследований показывают, точно так же как и опыты над голубями, полный параллелизм в протекании окислительно-восстановительных процессов в мышечных тканях правой и левой лапок.

Таблица 5

№ опыта	Вес морской свинки в г	pH буферной суспензии с мышечной кашицей		Время обесцвечивания метиленовой синьки мышцами в минутах	
		левой лапки	правой лапки	левой лапки	правой лапки
38	420	7,13	7,01	11,5	11,0
39	510	6,91	6,91	6,5	6,0
40	385	6,78	6,70	6,0	6,0
41	435	7,11	7,07	6,0	6,0
42	450	7,01	7,01	8,5	9,0

Время, необходимое для обесцвечивания метиленовой синьки мышцами правой лапки в среднем равно 7,5, мышцами левой 7,8 минуты (максимум 11,0 и 11,5 и минимум 6 минут).

Следующую группу морских свинок мы кормили пищей, лишенной витамина С. Результаты исследований этой серии приведены в табл. 6.

Таблица 6

№ опыта	Первоначальный вес морской свинки в г	Вес морской свинки в день опыта в г	pH буферной суспензии с мышечной кашицей		Время обесцвечивания метиленовой синьки мышцами в минутах	
			левой лапки	правой лапки	левой лапки	правой лапки
43	395	295	7,1	7,1	15,0	15,0
44	400	280	6,97	6,80	12,5	12,0
45	370	280	6,70	6,81	12,5	12,0
46	500	350	7,1	7,3	10,5	10,0
47	510	345	7,16	7,16	11,5	12,0
48	420	320	6,87	6,87	12,0	12,5

В этих исследованиях отмечается замедление скорости обесцвечивания метиленовой синьки мышцами авитаминозных свинок в сравнении с мышцами здоровых морских свинок.

Среднее время обесцвечивания в настоящей серии опытов равно 12,2 для правой и 12,4 минуты для левой лапок (максимум 15 и минимум 10,0 и 10,5 минуты).

Так же, как и в предыдущей серии, мы наблюдаем здесь полный параллелизм в протекании окислительных процессов в одноименных мышцах правой и левой лапок.

На третьей серии морских свинок, находившихся на пищевом рационе, содержавшем витамин С, мы установили влияние утомления на скорость окислительных процессов.

Таблица 7

№ опыта	Вес свинки в г	pH буферной суспензии с мышечной кашицей		Время обесцвечивания метиленовой синьки мышцами в минутах	
		левой лапки	правой лапки	левой лапки	правой лапки
49	440	7,01	7,03	7,0	11,5
50	510	7,18	6,97	8,5	12,0
51	516	7,08	6,97	7,5	11,0
52	490	6,98	6,98	7,5	9,5
53	520	6,83	6,91	10,0	13,0
54	470	6,97	7,08	8,5	12,0
55	510	7,08	7,24	7,5	10,0
56	520	7,13	7,18	6,5	9,0
57	460	7,15	7,15	6,5	9,5

Таким образом, в этой серии подтверждается факт торможения скорости окислительных процессов после утомления. Среднее время, необходимое для обесцвечивания метиленовой синьки мышцами контрольной лапки, равнялось 7,7 (максимум 10 и минимум 6,5 минуты), мышцами же утомленной лапки 10,8 минуты (максимум 13 и минимум 9 минут). Разница в скорости редукции в мышцах утомленной и неутомленной лапок в данных опытах равнялась 3,1 минуты.

Следующая группа морских свинок получала корм, лишенный витамина С. Данные этой серии опытов приведены в табл. 8.

Таблица 8

№ опыта	Первоначальный вес морской свинки в г	Вес в день исследования в г	Количество дней нахождения на авитаминозной пище	Время обесцвечивания метиленовой синьки мышцами в минутах	
				контрольной лапки	утомленной лапки
58	580	420	22	15,5	23,0
59	590	400	27	9,0	15,0
60	615	445	30	10,0	15,5
61	590	340	26	10,0	15,0
62	535	370	25	10,0	16,5
63	510	370	27	18,0	31,0
64	650	420	20	11,0	17,5
65	460	255	18	12,5	17,5
66	660	470	29	12,5	18,5
67	620	370	33	16,0	26,5
68	620	390	27	10,0	15,5
69	510	335	29	11,0	15,0
70	670	330	24	14,0	16,0
71	590	400	27	10,0	15,5
72	500	240	26	12,5	17,0
73	490	350	20	11,0	15,5
74	610	385	31	12,0	18,0
75	630	495	28	16,5	22,0
76	520	340	29	10,0	19,0
77	470	395	27	11,0	19,0
78	520	370	24	13,0	18,0
79	475	300	30	14,0	21,0
80	620	510		11,0	16,0

В этой серии опытов мы нашли значительное торможение скорости протекания окислительных процессов при утомлении.

Мышцы контрольной лапки в среднем обесцвечивают метиленовую синьку в течение 12,2, а утомленной—18,1 минуты. Максимум и минимум времени обесцвечивания метиленовой синьки мышцами контрольной лапки равны 18 и 9 минутам, мышцами утомленной — 31 и 15 минутам. Разница во времени обесцвечивания мышцами контрольной и утомленной лапок равна 5,9 минуты (максимум 13 и минимум 2 минутам).

Следовательно, у животных, находящихся в состоянии С-авитаминоза, утомление вызывает более сильную задержку редукции метиленовой синьки, нежели у животных, находящихся на полноценном в отношении витамина С корме, т. е. вызывает более сильные нарушения окислительно-восстановительных процессов.

Результат наших исследований указывает на то, что изменения в процессе обмена веществ, вызванных утомлением, зависят не только от интенсивности утомления, но и от ряда других причин.

Это указывает на необходимость учитывать все эти причины при физической работе, ибо в зависимости от условий, в каких находится животный организм, работа одинаковой интенсивности может вызвать различные нарушения в процессах обмена веществ, т. е. неодинаковые явления утомления.

Вместе с тем приведенные выше результаты наших исследований еще раз ставят вопрос о возможности путем соответствующего подбора пищевых рационов влиять на протекание процесса утомления животного организма, выполняющего физическую работу.

ЛИТЕРАТУРА

1. G. Ahlgren, Scand. Arch. für Physiol., *44*, 186, 1923. — 2. J. A. Collazo, Biochem. Zeitschr., *136*, 278, 1923. — 3. K. Rohn, Hoppe-Seyler's Zeitschr., *129*, 248, 1923. — 4. W. R. Hess u. N. Messerie, Hoppe-Seyler's Zeitschr., *119*, 176, 1922. — 5. А. В. Палладин и А. М. Утевский, Berichte des Ukrain. Bioch. Inst., *11*, 79, 1927. — 6. Л. А. Черкес, Витамины и авитаминозы, 1928.

THE EFFECT OF FATIGUE ON THE OXIDATIVE PROCESSES IN THE MUSCULAR TISSUES OF AVITAMINOUS ANIMALS

M. F. Mereginsky

Biochemical Institute of the Academy of Sciences of the Ukrainian S. S. R. (Director—Academician A. V. Palladin)

Summary

An investigation was made on the effect of fatigue on the oxidative processes in muscular tissue of healthy and avitaminous guinea-pigs and pigeons. The oxidative processes were studied by the method of Thunberg. The animals were fatigued by muscular stimulation through induced current from Dubois-Raymond induction coils. The left leg served as a control, and the right leg was fatigued for 30 minutes. A condition of avitaminosis was produced by placing the animals on suitable diets. The results of the investigation showed that in the case of C avi-

taminosis (guinea-pigs) as well as in B_1 avitaminosis (pigeons), the influence of avitaminosis, as shown by the oxidation-reduction processes, causes a lengthening of the time required to decolorize methylene blue. The muscular tissue of healthy pigeons decolorized methylene blue in 15.6 minutes on an average, while those subjected to fatigue required 23, the difference in the time of decolorization of methylene blue by fatigued and unfatigued muscles being 7.4 minutes on an average. The muscles of unfatigued avitaminous pigeons decolorized methylene blue in 35.9 minutes on an average, while the fatigued muscles required 51.2 minutes. The difference in time of decolorization of methylene blue under these conditions amounted to 15.4 minutes. A similar result was observed in the case of C avitaminosis. The unfatigued muscles of healthy guineapigs decolorized methylene blue in 7.7 minutes and the fatigued muscles in 10.8, The difference in the time of decolorization of methylene blue in these experiments was 5.9 minutes.

ОРГАНОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ СЕРОВОДОРОДА

И. Д. Мишенин и *И. С. Цитович*

(Из кафедры фармакологии Ростовского-на-Дону медицинского института и Азово-Черноморского института защиты растений)

Поступила 12.X.1936

Сероводород, известный еще со времени античной медицины, приобрел репутацию сильного, мгновенно действующего яда. Поэтому вполне понятно, что при изучении его физиологического действия главное внимание было отведено его ядовитым свойствам. В зависимости от концентрации различали 3 типа острых поражений: моментальную смерть, судорожно-коматозную форму и ирритативные явления (Lehmann). Что касается возможности хронического отравления сероводородом, то вопрос этот до сих пор остается спорным (Лазарев и Астраханцев), хотя Senator давно указывал на возможность самоотравления H_2S, образующимся в кишечнике.

Практическое использование сероводорода было отодвинуто на задний план, и лишь народная медицина разных стран оценила полезное действие так называемых «серных ванн», не подозревая, конечно, что их лечебный эффект связан с H_2S.

Представления о механизме токсического действия H_2S также были различны: по данным Pohl сероводород поражает центральную нервную систему, по теории Hoppe-Seyler — это кровяной яд, вызывающий задушение, по Rodenacker H_2S ведет к аноксии тканей путем соединения его с железом окислительных ферментов.

Механизм терапевтического эффекта бальнеологических процедур настолько мало выяснен, что Evald и Heffter, давая формулу рецепта для приготовления искусственных «серных ванн», пишут: «...для получения серных ванн, в которых не сероводород, а мельчайшим образом распределенная сера должна играть роль целебного элемента» (1911). Павленко и Айзенберг стараются дать убедительные доказательства, что те или иные реакции мацестинских вод обязаны влиянию именно сероводорода.

Следует ли при этом считать точкой приложения в организме кровь (Садиков и Лозинский), периферическую или центральную нервную систему (Павленко, Hering, Данилевский), каковы пути проникновения сероводорода в организм, — все это еще неясно и подчас является спорным.

С развитием промышленности роль сероводорода как промышленного яда сильно возросла, а по мере знакомства с ним стали устанавливать возможности использования его, например, на эпидемиологическом фронте по борьбе с грызунами (Архангельский).

Исследованиями Андриевского, подтвержденными английскими наблюдениями над дезинфекцией кож, зараженных сибирской язвой, доказаны бактерицидные свойства сероводорода. Это дало основания Капшук испытать и использовать H_2S при бактериозах пшеницы, при гоммозах хлопчатника, Взорову — для обеззараживания семян хлопчатника при бактериозах B. malracearum, B. atrofaciens и др.

Эти ценные качества сероводорода, направленные на борьбу с грибками, жучками и другими вредителями растений, позволили Архангельскому после сравнения его с хлорпикрином предложить сероводород для борьбы за сохранение урожая. Это требовало тщательного изучения его и как промышленного яда, и для выяснения степени ядовитости того зерна, фуража, овощей, которые после протравы, адсорбируя яд, могли становиться вредными при их употреблении в пищу или терять свойства прорастания.

Сложность решения поставленного вопроса заключалась в том, что до сих пор промышленная токсикология, изучая действия высоких концентраций H_2S,

пользовалась грубыми показателями его поражающего действия, руководясь главным образом гибелью животных, развитием судорог, ослаблением или возбуждением у них дыхания и т. д. Кроме того, и сами пути поступления яда также оказывались иными: протравленное зерно поступает через кишечник, тогда как старые авторы изучали влияние вдыханий сероводорода, а на разницу физиологического эффекта при разной апликации указывал еще Claude Bernard.

Работами разных институтов защиты растений было выяснено, что, несмотря на высокую проницаемость H_2S в глубь зерна и влияние на жизненно важные клеточные ферменты, семена большей части культур остаются всхожими [1]. Установлено даже, что у ряда культур и сортов всхожесть и энергия прорастания семян повышаются. Однако и здесь сущность влияния сероводорода на зерно и на процессы прорастания семян детально еще не изучена. Исследования Прокошева показали, что H_2S угнетает в растительной клетке лишь каталазу, тогда как действие протеиназ усиливается.

Перед нами, таким образом, встала практическая задача доказать безвредность протравленных сероводородом зерновых продуктов. Однако решение этого вопроса возможно было лишь после изучения органотропного действия малых доз сероводорода на животный организм при их длительном применении. С этого и предстояло начать наше исследование. Как доказано было одним из нас в отношении бензина, бензола и других промышленных ядов (Цитович), изучение малых подтоксических доз ядов возможно лишь при условии применения точного анализа их действия на организм, где улавливается вся картина последовательно развивающейся интоксикации, где отдельные показатели вегетативных и биохимических сдвигов заранее сигнализируют о степени клинического поражения и, таким образом, облегчают экспериментатору биологический анализ действия ядов.

Понятно, что и в данном исследовании вместо прежних грубых наблюдений невооруженным глазом за поведением отравляемых животных мы предпочли воспользоваться методом тонкого анализа.

Так как токсикологические данные показали, что поражения сероводородом касаются нервной системы и изменений со стороны крови, причем поражения эти при тщательных аутоэкспериментах Lehmann и его сотрудников связаны были с относительно высокими концентрациями $H_2S = 0{,}75$ мг (0,5 объемных %), а более низкие дозы сероводорода в воздухе сопровождаются лишь ирритативными местными явлениями со стороны слизистых оболочек, мы решили в первой серии наших опытов применить протравленное зерно в мало провеянном виде для того, чтобы прежде всего установить возможность отравления H_2S при желудочной апликации его, а затем выяснить и картину развивающейся интоксикации.

Что касается действующей при этом дозы сероводорода, то по понятным причинам она могла быть учтена лишь приблизительно. Хотя протрава велась в камере всегда при одинаковых условиях, причем на 1 м³ загруженной зерном или фуражом камеры вводились 500 г сероводорода и выдерживались 2 суток, дальнейшие условия неизбежно вариировались [различная степень влажности зерна, быстрота рассеивания газа после открытия камеры (материал вынимался через 12 часов после того, как снижалась опасная концентрация), влияние разных метеорологических условий при доставке в лабораторию и т. п.; наконец, хранившееся в плотной укупорке зерно после дачи его животным съедалось ими не сразу, а спустя некоторое время; мы видели, например, таких кроликов, которые, опрокинув кормушки, лишь через полчаса подбирали рассыпанное и таким образом провеянное зерно]. Стремясь все-таки учесть с каким же количеством сероводорода в зерне нам приходится иметь дело, мы старались определить химически количество H_2S в выдаваемой животному порции корма, причем оказалось, что содержание там сероводорода было приблизительно около 0,2 мг%. Таким образом, количество его, фактически еще более низкое к моменту принятия пищи, было по сравнению с содержанием свободного сероводорода в общеизвестных минеральных водах очень небольшим [2].

[1] Дискуссия в этой области еще не вполне закончена.

[2] Воды Пятигорска содержат 10 мг, сергиевские воды 75 мг, Горячий Ключ 110 мг, мацестинские 218 мг свободного H_2S на 1 л.

Для опытов были отобраны 2 морские свинки, 4 кролика и зерноядные птицы: 4 голубя, 2 курицы; 2 голубя, петух и 2 кролика оставлены еще для контроля.

Учитывались общее поведение этих животных, их аппетит, вес тела, температура, испражнения; производились определения реакции оседания эритроцитов, количества гемоглобина, подсчитывались белые и красные кровяные тельца

В первой серии опытов, сопоставляя показатели до и после кормления протравленным зерном, мы могли с несомненностью установить, что сероводород при желудочно-кишечной апликации его безусловно может вызывать явления отравления. Однако по своему развитию картина такого отравления резко отлична от общеизвестной острой формы интоксикации сероводородом.

Мы не встретили здесь ни ирритативных явлений, ни судорожно-коматозного состояния, ни апоплектической формы. Ежедневно животные поедали свой корм и своим поведением и отправлениями ничем не отличались от нормальных; и только приемы тонкого анализа, спустя некоторое время, начали сигнализировать нам о начинающейся интоксикации. Интересно и то, что не все виды животных оказались одинаково чувствительными: у кур и кроликов к концу месяца наблюдались сильные нарушения теплового баланса, падение веса тела, изменения состава крови; часть животных спустя некоторое время погибла, другие оправились после перевода их на нормальный корм. Морские свинки, получавшие сверх зерна еще и свежий бурак, не дали ясных изменений. Голуби после начальных сильных колебаний температуры и падения веса затем как-то стабилизировались и ни один из них не погиб.

Наиболее ярким показателем тонкого анализа развивающегося отравления явились данные исследования крови у кроликов, в основном подкрепленные данными у птиц: содержание гемоглобина обычно падает, число эритроцитов после временного нарастания снижается, реакция оседания эритроцитов резко ускорена, наблюдаются сдвиги лейкоцитарной формулы. У кур гемоглобин за месяц снизился с 60 до 48%, число эритроцитов упало с 3 500 000 до 1 500 000.

Таким образом, имея в руках эти ясные биологические показатели развивающейся в организме сероводородной интоксикации, мы получили несомненные доказательства возможного развития хронического отравления сероводородом, которое лишь попутно отмечают и у людей в виде упадка питания (Hamilton) и малокровия (Волынский и Петровский). Эти же показатели тонкого анализа дали нам в руки новый метод наблюдения за развитием сероводородной интоксикации при применении зерна и фуража, уже хорошо проветренных после сероводородной протравы, т. е. где содержание его должно было быть очень малым.

Опыты с протравленными кормами после их проветривания

Летучесть сероводорода давала возможность достичь того, что вынутые из камеры и полежавшие на открытом воздухе в мешках зерно и фураж скоро теряли специфический запах H_2S или удерживали его (в глубине мешка) в небольшой степени. Животные жадно поедали такой корм, и можно было думать, что адсорбированный поверхностью зерна газ улетучился. Однако сероводород обладает не только летучестью, но и сильной проницаемостью. За это говорят и его глубокое фунгицидное и инсектицидное действие, поражавшее паразита в глубине зерна, а также интересные наблюдения с мукой, полученной после размола протравленного зерна. Сама мука, по данным Н. Н. Архангельского, не имеет запаха сероводорода, но полученное из нее тесто дает определенный

сероводородный запах; хлеб, выпеченный из такого теста, лишен сероводородного запаха. Очевидно, что сероводород способен проникать в глубину растительной клетки и оставаться там связанным в течение довольно продолжительного времени. К такому же выводу пришли и мы после опытов скармливания протравленных и проветренных после сероводорода кормов. Очевидно, в глубине пищеварительного тракта вытеснение H_2S происходило под действием HCl или пищеварительных соков и освобождавшийся сероводород мог всасываться и проявлять свое органотропное действие. Прямые химические анализы сероводорода, параллельно проделанные со свежепротравленными и с хорошо проветренными порциями зерна, не удовлетворили нас, почему мы и не приводим их здесь, считая, что биологические пробы на животных свидетельствовали о снижении содержания сероводорода вполне отчетливо.

Что касается экспериментов на животных, то в этой второй серии они отличались от опытов предыдущей серии прежде всего своей продолжительностью (5—6 месяцев), благодаря чему даже сниженное содержание в зерне H_2S могло проявить свое действие.

Кроме того, количество показателей со стороны крови было увеличено некоторыми добавочными наблюдениями.

Нижеприводимые таблицы и диаграммы (рис. 1—7) опытов ясно иллюстрируют, что то сильное действие сероводорода протравленных кормов, которое описано в первой серии опытов, развивалось постепенно и у животных второй серии (т. е. после проветривания кормов), где оно шло значительно медленнее и слабее. Мы с полным убеждением утверждаем, что если бы тонкий анализ биохимических и вегетативных сдвигов не помог нам вскрыть это еле уловимое токсическое влияние, мы, конечно, пришли бы к ошибочным выводам, не имея никаких нарушений во внешнем поведении животных, и, наоборот, видя иногда даже прибавление веса у некоторых из них.

Биохимические показатели, однако, указывают нам, что по мере продолжительности применения этих кормов начинают обнаруживаться сдвиги сперва наиболее чувствительных из них, а по мере развития процесса интоксикации присоединяются нарушения и вторичного характера.

В практическом отношении после нашего сообщения (Цитович и Мишенин) на конференции Сельскохозяйственной академии было постановлено вести в дальнейшем протраву зерна производственным путем в течение одних суток, вводя в камеру на 1 $м^3$ только 250 $см^3$ H_2S, а затем обязательно подвергать зерно и фураж полуторамесячному проветриванию.

Испытание такой протравы кормов уже на более крупных сельскохозяйственных животных (бараны, лошади) составило у нас третью серию опытов, проводимых в течение полугода, причем по предварительным наблюдениям выяснилось, что наиболее типичные сдвиги показателей здесь отсутствуют [опыты еще не закончены (Цитович, Мишенин, Ольшанский)].

Кроме практического значения для сельского хозяйства, полученные данные имеют и чисто теоретическое значение: прежде всего они определенно доказывают возможность хронической сероводородной интоксикации, а во-вторых, приоткрывают нам и механизм органотропного действия H_2S, столь отличного от описаний острых сероводородных отравлений, которые связаны были с поражениями нервной системы. Нижеприводимые данные опытов, повидимому, говорят за то, что при хронической интоксикации, идущей через желудочно-кишечный тракт, прежде всего начинает страдать оксиредукционная система организма. Так ли идет хроническая интоксикация при апликации H_2S через легкие? На основании настоящих опытов

мы этого не утверждаем, но, сравнивая наши данные с результатами сходных поражений крови, изученных на животных, помещенных в ванных зданиях и кабинах сероводородных курортов, целым рядом исследователей, приходится думать, что хроническая интоксикация и здесь развивается с той же последовательностью, т. е. механизм органотропного действия малых доз одинаков.

Результаты наших опытов, приведенные в таблицах и на диаграммах, мы разберем по отдельным показателям, сравнивая первую и вторую серии наших наблюдений.

Общее поведение и вес тела

Внимательно следя по записям дневника за аппетитом, весом и испражнениями животного после кормления протравленным и непро-

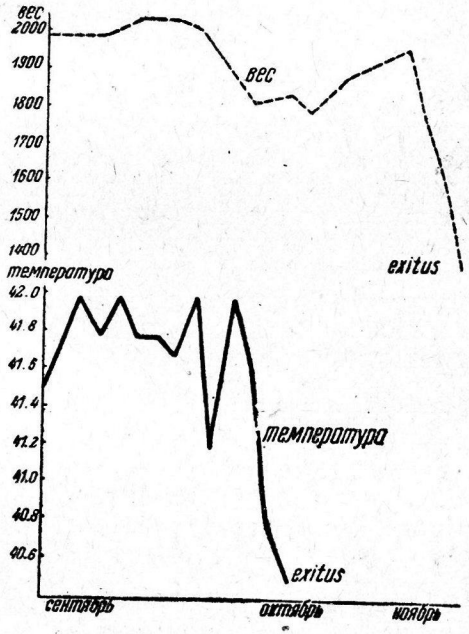


Рис 1. Вес кролика и температура кур при непроветренном корме

ветренным зерном, долгое время не удается отметить никаких нарушений: молодые кролики глегка увеличивают вес тела, взрослые удерживают или немного снижают его. Через месяц-полтора начинают отмечаться плохой аппетит и сильное падение веса. Однако — это симптомы далеко зашедшего отравления, так как вскоре бросаются в глаза слабость животных, шаткая походка; еще позднее у кроликов можно подметить явления пареза задних конечностей, анемичный вид; при взятии проб крови она вытекает с трудом, очень темного цвета, затем следует exitus — раньше всего у кур, затем у кроликов (рис. 1).

Несмотря на столь грозный исход, описанные симптомы отравления все же представляют еще обратимую реакцию, так как мы могли

как и кур, так и у кроликов и голубей видеть исчезновение всех этих симптомов, как только переводили животных на здоровый или просто хорошо проветренный корм (рис. 2).

Проводя параллельные наблюдения над группой тех же животных с кормами, предварительно проветренными, описанных выше симптомов уловить было нельзя.

В течение свыше 3 месяцев, поедая охотно зерно и фураж, они энергично росли и прибавляли в весе (рис. 3).

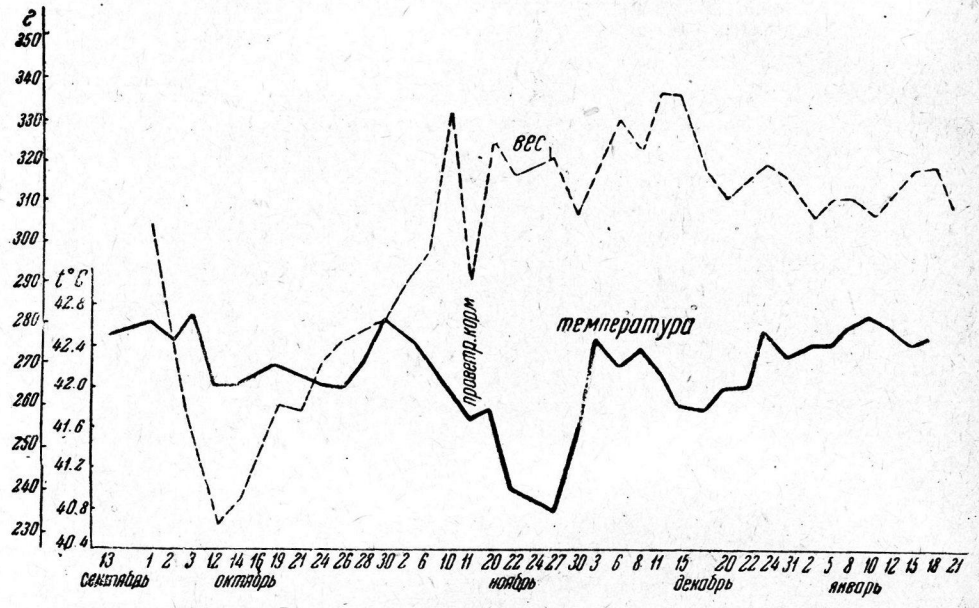


Рис. 2. Вес и температура голубя при действии H_2S

Попутно следует еще отметить, что после спаривания наши подопытные кроличихи, оправившись, через 2 месяца приносили здоровое потомство, подопытные куры несли яйца.

Тепловой баланс

Изменения температуры у подопытных животных оказались показателем, уже более чувствительным по сравнению с выше описанными. Являлись ли эти сдвиги результатом влияния сероводорода на вегетативные центры или это было связано со снижением окислительных процессов в тканях, мы здесь не пытаемся решить, так как пользовались изменением температуры лишь как показателем, сопровождавшим сероводородную интоксикацию. Как показывает рис. 1, снижение температуры у голубей и кур начинается уже в течение первого месяца; кролики дают температурные сдвиги в виде сильных колебаний температуры, причем температура падает даже при проветренных кормах, хотя вес кроликов, как мы видели, нарастает. Показатель этот, таким образом, должен считаться более чувствительным, чем вес.

Что касается третьей серии наблюдений, где для питания животных пользовались зерном, подвергнутым полуторамесячному провеи-

ванию, уловить температурные сдвиги мы не могли. О том, что снижения и колебания температуры связаны именно с поступающим H_2S, мы судим по тому, что контрольные животные этих колебаний не обнаруживали вовсе, а у подопытных после дачи здорового корма некоторое время спустя температура возвращалась к норме.

Реакция оседания эритроцитов (РОЭ)

Многочисленными работами установлено, что хотя эта реакция не является специфической для какого-либо заболевания, но она очень

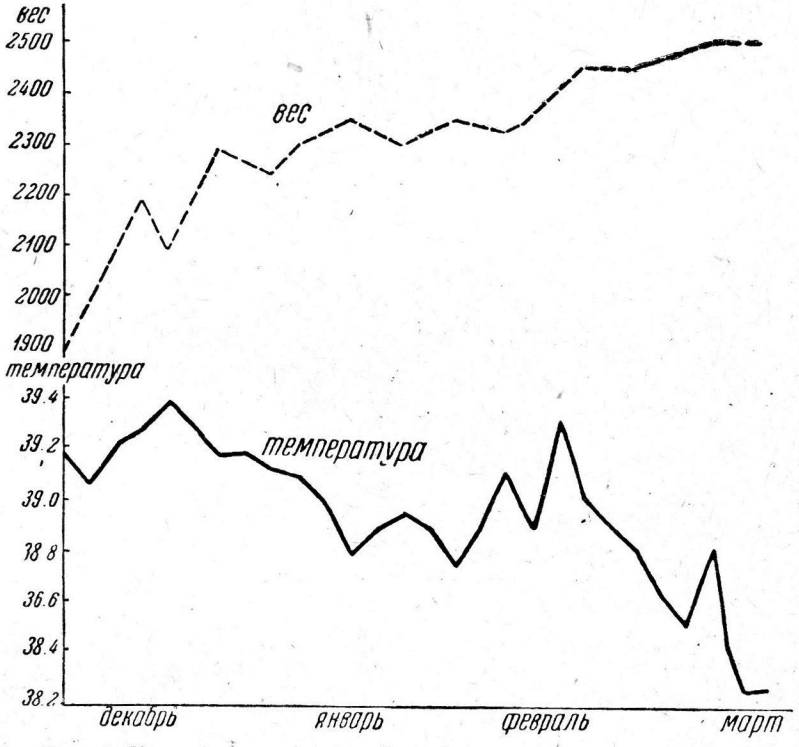


Рис. 3. Кролик. Вес и температура при хорошо проветренном от H_2S корме

чувствительна в качестве показателя физико-химических сдвигов при воспалительных и деструктивных процессах, особенно в случаях более или менее выраженного тканевого и клеточного распада.

Из физиологических состояний, при которых РОЭ изменяется, можно указать на менструальный период (Molnar, Linzenmeier, Buscher), беременность (Fahreus, Тареева и Абрамова и др.), особенно вторую ее половину; в раннем детстве (до 1 месяца), по Aponu и Györgyi, РОЭ резко замедлена, а в позднем возрасте приближается к норме, в женских организмах РОЭ протекает в общем быстрее, чем у мужчин (Linzenmeier, Бунин, Корякина и др.).

Popp и Grünbaum в 5 000 наблюдениях установили ускорение РОЭ при различных воспалительных процессах, сопровождающихся лихорадкой, но при заболеваниях с нормальной температурой (язвы желудка, пороки сердца, болезни обмена) они не обнаруживали заметных изменений. Злокачественные новообразования в большинстве случаев, сопровождаются ускорением РОЭ, тогда как при доброкачественных этого нет (Бунин, Haselhorst). При некоторых безлихорадочных формах легочного туберкулеза (Мишенин и Томазо) в период апирексии

у маляриков, возвратнотифозных, у сыпнотифозных после кризиса РОЭ также бывает ускорена.

Сам механизм реакции, зависящий, повидимому, от ряда факторов, до сих пор еще не выяснен, хотя есть много данных к признанию связи с увеличением в крови глобулинов, образующихся при клеточном распаде.

Исследование это у животных мы проводили прибором Панченко. Взятие крови производилось постоянно в ранние утренние часы из ушной вены (у млекопитающих) или мелкой подкрыльцовой вены (у птиц).

На нескольких десятках кроликов мы установили очень устойчивую норму, в среднем равную за 1 час 1—2 мм (0,5—3 мм), за 2 часа—3—5 мм (редко 2—7 мм).

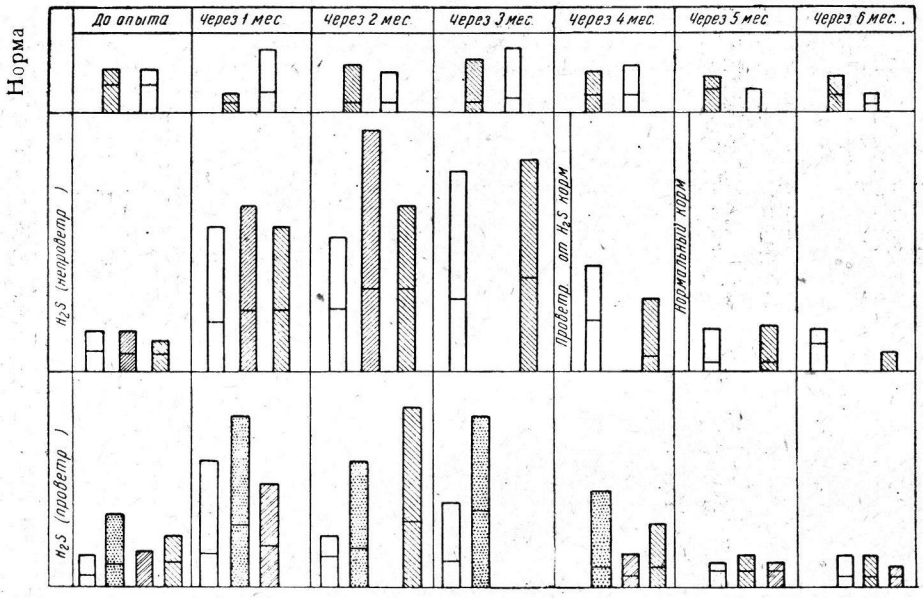


Рис. 4. Динамика РОЭ

На рис. 4 показаны изменения РОЭ у первой серии кроликов, питавшихся непроветренным после действия H_2S кормом. Уже через месяц все кролики без исключения дали резкое ускорение реакции: за 1 час — 6,9, за 2 часа — 15—23 мм.

Для того чтобы установить зависимость этой реакции от действия именно сероводорода, часть этих кроликов мы перевели на хорошо проветренные корма, и, как показывает диаграмма (рис. 4), через 3 месяца сдвиги РОЭ становятся меньше.

Когда те же кролики посажены были целиком на здоровый корм, то еще месяц спустя РОЭ восстановилась до нормы.

Во второй серии опытов у кроликов, с самого начала питавшихся проветренным фуражом и зерном, наблюдались через месяц лишь незначительные и непостоянные колебания РОЭ; эти сдвиги мы считали, однако, специфичными, поскольку они сопровождались и другими признаками, характерными для сероводородной интоксикации, а затем по мере продолжительности кормления делались более постоянными.

Изменения числа эритроцитов и гемоглобина

Нормальное количество эритроцитов и гемоглобина у кроликов, по литературным данным, отличается в зависимости от места и питания (по Фрейфельд в норме 4 500 000—5 000 000 эритроцитов и 60—65% гемоглобина; по Klieneberger—5 250 000 эритроцитов и 63 — 77% гемоглобина).

На наших 60 кроликах мы видели, что у 50% было 5 400 000—6 000 000 эритроцитов, у 20%—5 000 000—5 400 000, у 20%—6 000 000—6 500 000, у 6%—4 600 000—5 000 000, у 4% — свыше 7 000 000.

Мы принимали в среднем за норму 5 000 000 эритроцитов и 65% гемоглобина.

Хроническое влияние сероводорода на эритроциты исследовано было еще в 1913 г. Лозинским и Садиковым на кроликах и голубях, помещенных на месяц в здании Кеммернских сероводородных ванн. Снижение гемоглобина в 1912 г. описал Словцов у ваннщиков, работавших в Мацесте. В 1924 г. Ромель в нашей лаборатории на кроликах и голубях установил, что как однократные острые сероводородные отравления, так и повторные воздействия H_2S вызывают падение эритроцитов и гемоглобина особенно у голубей.

Эти сдвиги после однократного воздействия быстро возвращаются к норме, после же хронического влияния восстановление идет медленнее.

Обследование ваннщиков Мацесты, произведенное Афанасьевой, показало, что у большинства из них к концу сезона наблюдалось как снижение числа эритроцитов (иногда до 2 500 000), так и гемоглобина на 20 и даже на 50%. Лишь у немногих состав крови остался в пределах нормы или показал улучшение.

Резкие сдвиги установила там же и Макшеева-Валединская на лабораторных животных.

Динамика отравления сероводородом в первой серии наших опытов с непроветренными кормами показала две фазы влияния на эритроциты: вначале число их нарастает, но затем развивается прогрессирующее падение.

Что касается гемоглобина, то процентное содержание его непрерывно падало в продолжение всего опыта, снижаясь до 27,5% (табл. 1).

Кролики второй серии (проветренный фураж) также давали в большинстве случаев снижение гемоглобина, но менее значительное, в 3 случаях мы видели даже небольшое увеличение его.

Динамика сдвигов в числе эритроцитов в этой серии касается главным образом первой фазы, где на протяжении 7 месяцев выступало преимущественно нарастание эритроцитов, в 3 случаях мы видели и вторую фазу, дававшую уменьшение числа эритроцитов.

Изменение числа белых кровяных телец

Уже по литературным данным можно было видеть, что при отравлении H_2S изменения числа белых кровяных телец носят гораздо менее отчетливый характер, чем изменения числа эритроцитов. Макшеева-Валединская в Мацесте у кроликов видела сначала лейкоцитоз, а затем лейкопению; Волынский и Петровский у работниц ванного здания Мацесты изменений в числе белых кровяных элементов не находили.

Если среднее содержание лейкоцитов считать равным по 8 200—8 500 (Klieneberger) (по Воронову — 8 930) в 1 $мм^3$ крови, то у наших кроликов даже в первой серии опытов мы видели колебания и выше, и ниже этой нормы.

Таблица 1

Эритроциты и гемоглобин у кроликов

		До опыта	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 3 месяца	Через 4 месяца	Через 5 месяцев	Через 6 месяцев	Через 7 месяцев
Контрольные кролики	38	5 427 / 39	5 342 / 37	5 210 / 39	6 140 / 41	5 950 / 40	5 870 / 39	5 470 / 37	5 700 / 37
	41	5 300 / 41	5 610 / 40	5 730 / 40	6 420 / 44	6 400 / 41	6 380 / 42	6 300 / 39	
Зерно, протравленное H_2S (непроветренное)	2	5 875 / 43	6 060 / 38	5 130 / 34	4 300 / 32	5 060 / 38	5 290 / 40	5 000 / 39	5 250 / 40
	3	5 700 / 41	6 210 / 37	4 050 / 34					
	4	4 800 / 38	6 010 / 40	4 490 / 33	4 530 / 35	3 760 / 29	4 600 / 32	5 330 / 34	5 250 / 34
Зерно, протравленное H_2S (проветренное)	12	5 670 / 41	5 050 / 35	5 660 / 32	6 070 / 42	6 520 / 46	5 810 / 41		
	13	5 440 / 42	5 770 / 38	5 730 / 38					
	14	6 200 / 43	4 820 / 36	4 380 / 33	5 170 / 37	5 610 / 41	5 690 / 43	4 350 / 33	4 870 / 36
	15	5 150 / 37	5 770 / 45	6 660 / 40		6 000 / 42		5 730 / 40	
	17	5 980 / 39	5 610 / 35		6 245 / 40	5 600 / 40		4 720 / 35	
	21	5 050 / 40	5 800 / 42		5 330 / 35	4 700 / 35			
	23	4 890 / 34	5 040 / 35		6 340 / 37	6 300 / 34		5 670 / 32	
	34	4 600 / 41	4 550 / 41		6 530 / 41	5 050 / 33			

Проветренный после H_2S корм

Нормальный корм

Примечание. Числитель—эритроциты в тысячах; знаменатель—показания гемометра Sahli.

Вторая серия кроликов, питавшихся проветренным кормом, не дала каких-либо закономерных сдвигов, которые мы вправе были бы приписать действию H_2S; лейкоцитарная формула показала более ясные отклонения (см. ниже).

Резистентность эритроцитов

Резистентность эритроцитов определялась по Limbeck.

Повторные определения резистентности у нормальных кроликов в среднем давали следующие величины: минимальная — 0,56 (0,54—0,57), а максимальная — 0,42.

На рис. 5 видно, что в первой серии опытов сероводородная интоксикация повела к повышению как минимальной (0,50—0,52), так и максимальной (0,34—0,42) резистентности.

Увеличение максимальной осмотической резистентности является признаком повышенного распада эритроцитов при недостаточной функции костного мозга и соответствует зрелому составу крови (Шустров). Повышение минимальной резистентности также указывает на постарение крови и на одновременное ослабление деятельности костного мозга.

Серия опытов с проветренными кормами, как видно из диаграммы (рис. 5), указывает определенно на гемолитическое действие такого фуража, так как максимальная резистентность дает везде повышение, минимальная же резистентность соответствует норме и лишь в поло-

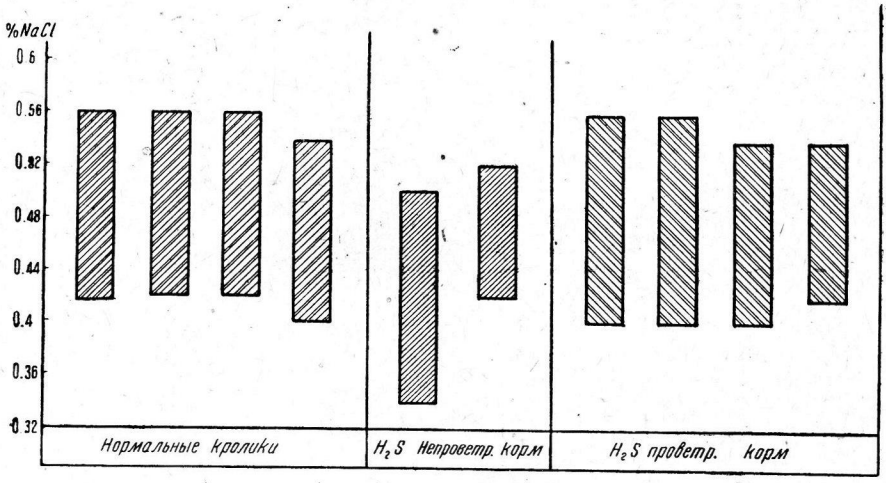


Рис. 5. Амплитуда резистентности эритроцитов

вине случаев слегка повышена. Можно думать поэтому, что деятельность костного мозга у половины наших кроликов не была ослаблена; очевидно, в силу этого регенерация эритроцитов у них при проветренных кормах оказалась вполне достаточной для восстановления их количества, как это мы и описывали выше.

В некотором противоречии наши данные стоят с опытами Ромеля, у которого минимальная осмотическая стойкость после сероводорода начинала падать. Это несоответствие надо объяснить, повидимому, различием доз сероводорода: у Ромеля превалировали явления раздражения костного мозга с увеличением эритроцитов, а увеличение молодых форм, по Шустрову, обусловливает снижение минимальной резистентности. У наших же «сероводородных» кроликов преобладали гемотоксические процессы над регенерацией крови.

Свертываемость и вязкость крови

Для определения свертываемости крови мы пользовались аппаратом Ситковского-Егорова с учетом условий, имеющих значение для правильности результатов.

Повторные определения у нормальных и подопытных кроликов показали, что в норме начало свертывания крови наступает через 36—40 секунд, конец же — через 85—110 секунд.

Как видно из рис. 6, у «сероводородных» кроликов первой серии, как правило, начало свертывания было значительно ускорено и доходило в некоторых случаях до 12 секунд. Конец свертывания был ускорен, но далеко не так постоянно. Кролики второй серии также давали соответствующие изменения свертываемости, но в менее резкой степени и с меньшей закономерностью.

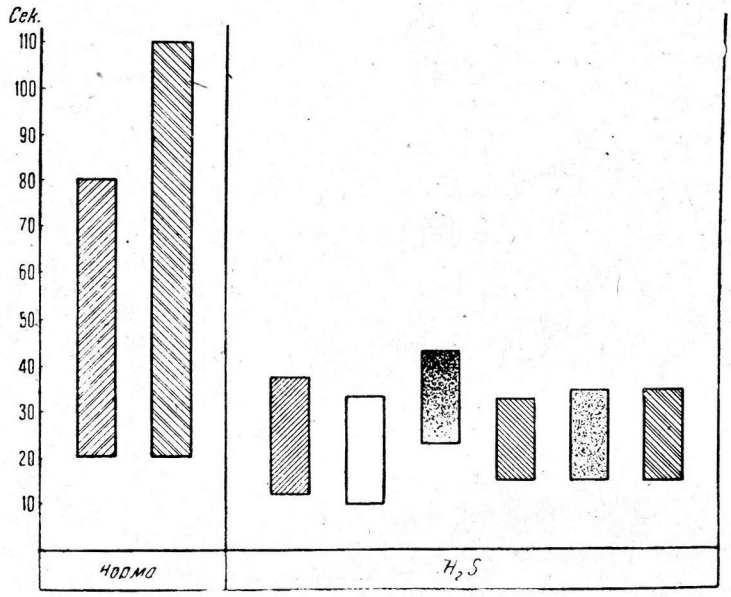


Рис. 6. Свертываемость крови

Вязкость определялась по Детерману. Колебания вязкости у нормальных кроликов наблюдались в узких пределах: от 2,93 до 3,25, давая в среднем 3,06. При кормлении протравленным, но непроветренным зерном у кроликов повышалась вязкость крови на 12—22%, в то время как при проветренных кормах это влияние H_2S оказывалось значительно слабее, а иногда и вообще не улавливалось (рис. 7).

Морфология крови

Изучение регенерации эритроцитов методами суправитальной окраски Brillant-kresyl-blau показало значительное увеличение числа витальносетчатых эритроцитов при скармливании животным непроветренного зерна.

Количество ретикулоцитов при этом возрастает до 40 на 1 000 вместо 6—12 на 1 000 в норме. Переводя отравленных кроликов на нормальный корм, мы могли видеть, как число ретикулоцитов снова доходило до 10—11 на 1 000. Напротив, если отравление продолжалось и вело кролика к гибели при явлениях аноксемии, то, наряду с уменьшением эритроцитов и гемоглобина, резко падало и число ретикулоцитов: до 1 на 2 000—3 000.

У второй серии кроликов, которым скармливался проветренный фураж, наблюдалось умеренное увеличение ретикулоцитов в среднем до 19—27 на 1 000. Показания эти настолько закономерны, что могут служить, наряду с другими, настоящим диагностическим признаком. С другой стороны, эта картина хорошо объясняет и некоторые вышеописанные явления.

Расценивая вместе с другими авторами ретикулоциты как молодые формы, как «несозревшие эритроциты, переживающие последнюю фазу своего созревания» (Молдавский), мы ясно представляем себе, что у кроликов второй серии, где, наряду с повышением максимальной резистентности, свидетельствующей о гибели красных кровяных

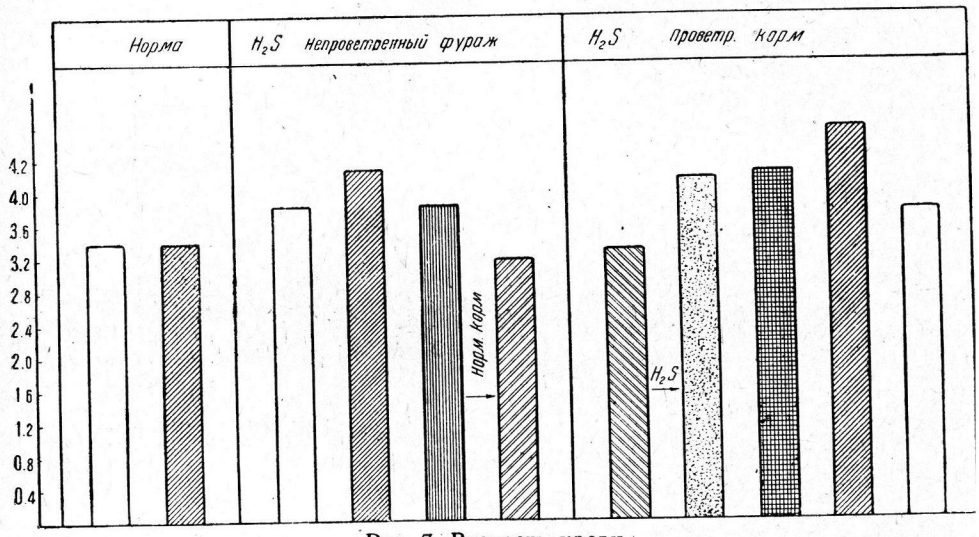


Рис. 7. Вязкость крови

Таблица

Лейкоцитарная формула (%)

	B	E	St	Sg	L	Mon	Türk	J
Нормальные кролики	0,9	0,4	2,3	36,5	54,4	5,0	0,5	—
«Сероводородные» кролики	1,0	0,5	5,0	61,0	25,5	2,0	1,0	4,0

телец, число эритроцитов нарастает или не изменено, за счет увеличения ретикулоцитов происходит, наряду с гемотоксическим действием сероводорода на периферическую кровь, также и раздражение костного мозга. Если гемотоксическое действие бывает очень сильным, оно ведет к ослаблению регенеративной деятельности костного мозга, и число ретикулоцитов резко падает.

Аналогичные картины можно подметить и при изучении лейкоцитарной формулы. Найденные нами нормальные величины у 22 кроликов немного лишь отличаются от указанных Вороновым.

После сероводородных кормов наблюдаются сдвиги формулы в направлении появления юных форм с относительным уменьшением

лимфоцитов и увеличением сегментированных элементов иногда до 72%; в некоторых случаях наблюдался моноцитоз. Молодые формы встречаются и среди нейтрофилов.

Резкие сдвиги получены были лишь у первой серии кроликов и то сравнительно поздно; у второй серии ясных изменений мы не обнаружили.

Исследование кровяного давления и газов крови

Описанные выше наблюдения над «сероводородными» кроликами, поражавшими нас внешне своим темным цветом крови, с большим трудом вытекавшей из порезов уха, заставили нас дополнительно на нескольких кроликах проследить за состоянием сосудов с помощью исследования кровяного давления и за иннервацией сердечно-сосудистой системы. При этом выяснилось, что уровень кровяного давления не показал нам никакой гипертонии, следовательно, говорить о спазме сосудов не было никакого основания. Раздражения депрессорного нерва, n. vagi, n. ischiadici показало, что и иннервационный аппарат не нарушен.

В самой крови, напротив, наблюдалось сильное повышение вязкости, что уже отмечено выше.

Поэтому у кроликов, находившихся в состоянии далеко зашедшей хронической сероводородной интоксикации (первая серия опытов), из правого сердца и из a. carotis были взяты пробы для анализа на содержание газов крови в микроаппарате Barcroft.

Приводимые ниже протоколы опытов показали следующие данные (табл. 3 и 4).

Таблица 3

Кролик № 1 4.XI.1934 г. Парез задних конечностей, общее состояние и дыхание удовлетворительны

Проба крови	% насыщения O_2	Кислородная емкость (объемн. %)	Содержание O_2 (объемн. %)
Артериальная кровь . . .	85	12,8	10.88
Венозная кровь	37,7	14,75	5,56

Таблица 4

Кролик № 3. 27.XII.1934 г. Общее тяжелое состояние, малоподвижен, дыхание ослаблено

Проба крови	% насыщения O_2	Кислородная емкость (объемн. %)	Содержание O_2 (объемн. %)
Артериальная кровь	98	8,56	8,39
Венозная кровь	25,2	8,4	2,0

Сопоставляя полученные в этих опытах данные с цифрами газового анализа крови нормальных кроликов, где процент насыщения крови составляет разницу в 20—30 между артериальной (95,2—97,3%)

и венозной (65,1—77,4%) кровью, мы видим, что при сероводородной интоксикации эта разница сильно возрастает, доходя у кролика № 1 до 47,3%, а у кролика № 3 даже до 72,8%, причем особенно резко падает содержание кислорода в венозной крови. Эти факты имеют существенное значение для выяснения механизма отравляющего действия сероводорода, тем более что темный цвет крови всегда можно было наблюдать на ушах сероводородных кроликов задолго до того, как у них могли появиться какие-либо тяжелые расстройства.

Здесь мы позволим себе еще добавить, что при микроскопическом обследовании тканей убитых кроликов в селезенке найдены значительная инъекция сосудов, крупные фолликулы и скопления гемосидерина. Некоторые регрессивные изменения найдены в печени и почках; со стороны клубочков изменений нет.

В далеко зашедших случаях отравления (первая серия опытов) регрессивные изменения описаны (Чехович) и в разных участках центральной нервной системы.

Обсуждение полученных результатов

Сопоставляя картину описанных сдвигов показателей, мы ясно видим количественную разницу явлений у животных первой и второй серии. Там, где содержание H_2S выше, нарастание этих сдвигов очень велико; при проветренных кормах сдвиги меньше, иногда чуть заметны, некоторые отсутствуют вовсе; при совершенном исключении сероводорода (здоровый корм) через некоторое время сдвиги исчезают и все приходит к норме. Самый факт органотропного действия малых доз сероводорода можно считать доказанным. Однако мы хотели бы понять и самый механизм его токсодинамики.

Можно с уверенностью сказать, что механизм хронического отравления H_2S отличен от того, как рисует его теория Pohl; мы видели, что нервная система остается почти незатронутой.

Наиболее распространенный взгляд Rodenacker о механизме сероводородной интоксикации в силу образования сульфида железа в клетках тканей и возникающей отсюда аноксии тканей противоречит наблюдениям тех авторов, которые, подобно нам, видели темную кровь при сероводородных отравлениях; эта темная окраска венозной крови наблюдалась в наших опытах, как правило, у всех животных при выраженной интоксикации.

Инактивизация тканевого дыхания плохо согласуется и с тем фактом, что процент насыщения кислородом венозной крови у животных, отравленных сероводородом, сильно снижен. Это никак не могло бы произойти, если бы ткани были лишены способности получать кислород из протекающей крови.

Теория действия H_2S путем образования сульфметгемоглобина в настоящее время оспаривается как доказанная лишь in vitro, а кроме того, наличие метгемоглобина в крови лишило бы ее возможности того высокого процентного насыщения кислородом, которое мы видели в наших опытах в артериальной крови.

Опыты Keeser, доказавшего, что при отравлении кроликов сульфидами (Na_2S) какую-то существенную роль, несомненно, играют запасы в теле железа, подкрепляют взгляд Warburg о роли тканевого железа и предположение Rodenacker о связывании его сероводородом, однако в свете вновь собранных фактов заставляют предполагать, что механизм сероводородной интоксикации сложнее того, чем это представлено Rodenacker.

Так, уже упомянутая работа Прокошева на ферментах картофеля показала, что под действием сероводорода ослабляется каталаза и в то же время проис-

ходит усиление протеиназ, что вполне соответствует теории Krebs о торможении протеиназ железом. Ясно, что сероводород способен при своем органотропном действии широко изменить в животном организме скорость и направление различных биохимических процессов путем подавления или активизации тех или других ферментов, для значительного числа которых ядовитое действие H_2S в последнее время выяснено. Так, он вызывает угнетение каталазы и оксидазы (Oppenheimer и Kuhn), причем торможение в отношении каталазы выражено одинаковым образом как со стороны NaSH, так и со стороны цистеина и S—H-глютатиона (по Haldane).

Связывание сероводородом тяжелых металлов, тормозящих действие протеиназ, активирует катепсин и полипептидазы (Krebs), причем такого же рода действие проявляют в организме и сульфгидрильные соединения («фитокиназа» Grasman и «зоокиназа» Waldschmidt-Leitz). Повышение функции катепсина при действии H_2S одновременно сопровождается торможением дипептидазы.

Изменение внутритканевого протеолиза под влиянием сероводорода может вести к увеличению внутри клеток свободных сульфгидрильных групп. Гацанюк, основываясь на работах Uyei, King, Baumgartner и Page, Blanchetiere и Binet, считает, что при распаде тканевых белков, как пептид, может образоваться глютатион, являющийся промежуточным продуктом белкового обмена. В своих опытах на хвостах головастиков Гацанюк показал параллелизм в содержании глютатиона и степени белкового распада ткани.

Таким образом, есть основание думать, что при ускорении протеолиза под действием сероводородной интоксикации происходит увеличение сульфгидрильных соединений, в частности, глютатиона. Модель находил увеличение его в крови больных при лечении серными ваннами Мацесты. Мишенин обнаружил увеличение глютатиона в крови животных, отравляемых введением сероводородной воды.

Эти два фактора — непосредственное действие H_2S при абсорбции его тканями животного и появление в увеличенном количестве глютатиона, этого универсального катализатора биохимических процессов, — совершенно перестраивают направление и скорость процессов интермедиарного обмена в организме. Изменения эти, в зависимости от концентрации сероводорода, могут оказаться благоприятными для организма или, наоборот, чрезвычайно токсичными при резком возрастании процессов клеточного распада и нарушении оксиредукции путем связывания железа, что нарушает переход редуцированной формы сульфгидрильных соединений в дисульфидные и фактически парализует их каталитическую роль в организме (Warburg и Sakuma).

Эти две противоположные фазы действия сероводорода ясно выступают на протяжении наших опытов при разных показателях в первой и второй сериях наблюдений.

Если мы вспомним здесь опыты Bingold, показавшего, что каталаза обладает способностью предохранить гемоглобин крови от разрушающего действия перекиси водорода, нам станет понятным, почему сероводородная интоксикация, как это доказано Прокошевым на растительных клетках, связывая и тормозя действия каталазы, оставляет в животном организме незащищенными эритроциты. Распад эритроцитов и последующее снижение гемоглобина, по данным наших опытов, являются ранним симптомом отравления, который компенсируется регенерационной деятельностью костного мозга.

Недаром старые исследования Hoppe-Seyler сосредоточивали главное внимание при сероводородных отравлениях на эритроцитах. В свете новых данных это действие окажется более сложным, но во всяком случае происходящее в организме усиление распада эритроцитов, а возможно, и других клеток является несомненным. Изменение числа эритроцитов, РОЭ, осмотической стойкости эритроцитов, патологогистологические данные о большом скоплении гемосидерина в селезенке вполне обосновывают это.

Столь же отчетлива и картина раздражения костного мозга, дающая в первой фазе отравления нарастание числа эритроцитов, увеличение среди них молодых форм ретикулоцитов и молодых форм лейкоцитов.

Во второй фазе падение числа эритроцитов совпадает уже с глубокими изменениями внутриклеточных ферментативных процессов обмена, когда регенеративная способность костного мозга уже снижена, питание тканей и газообмен их, повидимому, уменьшены, однако до состояния аноксии их дело вряд ли доходит.

Что касается нервной ткани, то общее нарушение питания и газообмена тканей отражаются, конечно, и на этой последней, и картина патологогистологических изменений открывает в ней при хроническом отравлении состояние отечности, явления нейронофагии, слабую окраску клеток и другие выражения регрессивных процессов.

Выводы

1. Органотропное действие сероводорода при введении его с протравленным и малопроветренным кормом характеризуется у разных животных одинаковой картиной поражения.

2. Хроническая сероводородная интоксикация резко отличается от отравления большими дозами его и может быть выявлена лишь вышеописанным нами методом тонкого биологического анализа.

3. Симптомы хронических отравлений животных, находящихся в помещении серных ванн и отравлений при протравленных H_2S кормах, в основном являются сходными.

4. Динамика процесса хронического отравления связана с концентрацией сероводорода и временем его действия на организм: первая фаза — нарастание числа эритроцитов, улучшение веса тела — сменяется второй фазой, в которой отмечаются развитие малокровия, падение температуры, появление темной и вязкой крови, снижение аппетита и, наконец, развитие нервных симптомов.

5. Механизм сероводородной интоксикации является, повидимому, значительно более сложным, чем это было представлено теориями Rodenacker, Pohl и Hoppe-Seyler.

6. Ряд биохимических и морфологических показателей крови указывает на повышение клеточного распада и качественного изменения расщепления белков. Есть основание предполагать, что сероводород, действующий на каталазу и ряд других ферментов (глиоксалазы, амидазы и др.), влияет также и на ферментативные внутриклеточные процессы, подобно другим сульфгидрильным соединениям (глютатиону, цистеину и др.).

7. Свежепротравленные и малопроветренные после сероводорода корма, несомненно, токсичны; полуторамесячное проветривание и протрава «производственным способом», по данным еще незаконченных опытов, делают корма, повидимому, безвредными.

ЛИТЕРАТУРА

Н. Н. Архангельский, Тезисы доклада «Перспективы сероводородного метода в деле защиты растений» на конференции Сельскохозяйственной академии, март 1935 — Афанасьева, цит. по Макшеевой-Валединской.—Bingold, Klin. Woch., No 31, 1933, цит. по Фрейфельду. — Weise, Arch. f. Gewerbepathol., 4, 212, 1933. — Взоров, Труды Аз.-Черн. инст. защ. растений. — Волынский и Петровский, Гигиена труда, № 12, 1931. — Воронов, Изменения крови при отравлении бензолом, Сев.-

Кавк. изд., 1930. — Al. Hamilton. Industr. poison. in the USA, 1925. — Гендерсон и Хаггард, Вредные газы в промышленности, в. 1, 1930. — Haggardt, Beermann, цит. по Правдину. — Гацанюк, Медичный журнал, в. V, 1, 1935. — Капшук, Тезисы докладов конференции Сельскохозяйственной академии наук, 1935. — Claude Bernard, цит. по Кравкову, Фармакология, Ц, 1918. — Klieneberger, Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere — Лазарев и Астраханцев, Химические вредные вещества в промышленности, ч. 2. — Лозинский и Садиков, Врачебная газета, № 48, 1913. — Макшеева-Валединская, Труды Центрального института курортологии, III, 1930. — Мишенин и Томазо, Советская медицина, № 3—4, 1928. — Модель, Труды Центрального института курортологии, V, в. 2, 1934. — Молдавский, Клин. мед., № 17—18, 1930. — Ромель, Известия СКГУ, т. (II) XII, 1927. — Rodenacker, Сущность отравления H_2S, Гигиена труда, № 4, 1927. — Словцов, Русский врач, № 12, 1917. — Фрейфельд, Гематология, 1934. — И. С. Цитович, Сборник токсиколог. лабор. Института охраны труда. — Цитович и Мишенин, Доклад на конференции Сельскохозяйственной академии наук в Ростове в 1935 г. — Цитович, Мишенин и Ольшанский, О влиянии скармливания протравленного зерна на состояние разных видов животных (печатается). — Шустров и Владос, Клиническая гематология, 1927. — Штаркенштейн, Рост и Поль, Токсикология, в. 2, 1933.

THE ORGANOTROPIC ACTION OF HYDROGEN SULFIDE

I. D. Mishenin and I. *S. Tsitovitch*

Chair of Pharmacology of the Medical Institute and the Institute of Plant Protection, Rostov/Don

Summary

1. The organotropic action of hydrogen sulfide ingested with disinfected and insufficiently winnowed foods is characterized in various animals by identical symptoms of the disease.

2. Chronic hydrogen sulfide intoxication differs sharply from poisoning due to large doses but can be shown only by means of the methods of biological analysis described in this paper.

3. The symptoms of chronic poisoning in animals in the neighbourhood of the sulphur-bath, and in those fed on foods disinfected with H_2S were in general the same.

4. The dynamics of the process of chronic poisoning are dependent of the concentration of hydrogen sulfide and the length of time of its action upon the organism; the first phase shows an increase in the number of erythrocytes and an improvement in body weight, changing in the second phase to the development of anemia, a drop in temperature, the appearance of dark and viscous blood, a fall in appetite, and, finally, the development of nervous symptoms.

5. The mechanism of hydrogen sulfide intoxication is shown to be much more complex than is indicated by the theories of Rodenacker, Pohl and Hoppe-Seyler.

6. A series of biochemical and morphological indexes of the blood indicate an increase in cellular disintegration and qualitative changes in the breakdown of proteins. The similar action of hydrogen sulfide upon catalase and a group of other ferments (phosphatase, glyoxalase, amidase etc.) leads us to suppose that its influence upon the fermentative intracellular processes is similar to that of other sulfhydryl compounds (glutathione, cysteine, etc.).

7. Foods which have been freshly disinfected and insufficiently winnowed after treatment with hydrogen sulfide are undoubtedly toxic; a month and a half of winnowing and disinfection by «industrial methods» gives a food which, according to unfinished experiments, is apparently harmless.

LE pH DU TISSU NERVEUX ET DU MUSCLE, ET LE POUVOIR TAMPON DE CELUI-CI CHEZ LES ANIMAUX EN AVITAMINOSE B*[1]

I. I. Nitzescu

Laboratoire de Physiologie, Faculté de Médecine, Bucarest.

Les recherches de Peters et ses collaborateurs (1) sur les troubles du métabolisme intermédiaire des glucides et surtout sur les perturbations de l'oxydation de l'acide lactique chez les pigeons en avitaminose B, dont les symptômes caractéristiques d'opisthotonus seraient dus à une accumulation de cet acide dans certains régions du cerveau, nous ont poussé à étudier les modifications du pH du tissu nerveux (cerveau, cervelet et nerfs rachidiens).

Nous avons étudié aussi, dans les mêmes conditions, le pH du muscle et son pouvoir tampon.

Technique

En ce qui concerne la récolte des tissus, notre technique diffère de celle des autres auteurs. En effet, dans nos expériences, les prélèvements du matérial a été fait sur les animaux tués par l'administration intraveineuse de monoiodacétate de sodium, à raison de 1/500 (par poids d'animal). Par ce procédé la glycolyse (production d'acide lactique) et l'ammoniogénèse sont supprimées et le pH des tissus ne varie pas; la formation de l'acide lactique, occasionnée par l'excision du tissu et par son plongement dans l'air liquide, étant complètement supprimée, le pH déterminé ainsi, représente le vrai pH des tissus au moment de la mort.

Le tissu exactement pesé est soigneusement broyé dans un mortier en agathe avec du sable pur (Schering-Kahlbaum für wiss. Zwecke) et dilué avec dix fois son volume d'eau distillée. Le tout est décanté dans un électrode en verre (modèle Kelridge) pour la détermination du pH, qui a été faite à la température de 20° C. Les mesures électriques ont été executées avec un triode électrique utilisé dans le montage indiqué par Courtines et Géloso.

La détermination du pouvoir tampon du muscle a été executée par électrotitration dans l'électrode même, avec une solution d'acide chlorhydrique n/100, ajouté en proportion de 0,08 mol. gr. pour 1 kgr. de tissu, et nous avons exprimé le pouvoir tampon par le rapport de Van Slyke $\frac{\Delta B}{\Delta pH}$. Pour obtenir la caractéristique de la courbe de titration, en entier, le rapport a été calculé, ΔB étant représenté par 0,08 et Δ pH par sa déviation totale.

En dehors des animaux témoins et des animaux en pleine crise polynévritique, un nombre des animaux ont été sacrifié à différents intervalles — 7 et 14 ou 15 jours de régime carencé. D'autres ont été sacrifiés après leur sortie de la crise par l'administration d'extrait de lévûre et des grains de blé.

Résultats expérimentaux. Pigeons. Le tableau 1 contient les chiffres obtenus chez les pigeons normaux. Le pouvoir tampon du muscle a été calculé pour la totalité de l'acide ajouté.

* Cet article fait partie d'une étude plus étendue executée en collaboration avec Dr. I D. Georgescu, chef de traveaux.

Le tableau 2 résume les résultats obtenus chez les animaux soumis au régime carencé.

Les pigeons soumis à un régime de riz décortiqué présentent après 20 à 23 jours des phénomènes aigus d'avitaminose.

Tableau 1

Pigeons normaux

No	pH exprimé à 20° C				Valeurs du rapport $\frac{0.08}{\Delta pH}$ du muscle
	Cerveau	Cervelet	Nerfs	Muscle	
1	7,38	7,38	7,37	7,39	4×10^{-2}
3	7,35	7,36	7,33	7,38	$4,2 \times 10^{-2}$
5	7,44	7,44	7,38	7,39	$4,1 \times 10^{-2}$
7	7,32	7,32	7,35	7,37	$4,1 \times 10^{-2}$
Moyenne . . .	7,37	7,37	7,35	7,38	$4,1 \times 10^{-2}$

Tableau 2

Pigeons en avitaminose B

	pH exprimé à 20°C				Valeurs du rapport $\frac{0,08}{\Delta pH}$ du muscle	Durée du régime	Observations
	Cerveau	Cervelet	Nerfs	Muscle			
2	6,95	7,05	7,25	7,05	$3,1 \times 10^{-2}$	20 jours	Opisthotonus
4	7,05	7,32	7,28	7,34	—	22 »	
13	7,04	7,04	6,93	7,12	$3,2 \times 10^{-2}$		
Moyenne . . .	7,01	7,10	7,15	7,14	$3,15 \times 10^{-2}$		
14	7,32	7,32	7,28	7,34	$4,1 \times 10^{-2}$	7 jours	Aspect normal
15	7,33	7,33	7,35	7,36	$4,1 \times 10^{-2}$	7 »	» »
Moyenne . . .	7,32	7,32	7,31	7,35	$4,1 \times 10^{-2}$		
12	7,28	7,38	7,37	7,39	$4,0 \times 10^{-2}$	12 jours	Aspect normal
16	7,25	—	7,29	7,15	$3,6 \times 10^{-2}$	14 »	» »
17	7,27	7,26	7,21	7,28	$3,5 \times 10^{-2}$	15 »	Legers phénomènes d'avitaminose
19	7,33	7,33	7,37	7,33	$3,3 \times 10^{-2}$	22 »	Aspect normal
22	7,35	7,34	7,30	7,34	$3,75 \times 10^{-2}$	21 »	Sacrifié 24 heures après le rétablissement par administration de levûre

1. La réaction des tissus préleves sur les animaux (No. 2, 4, 13) sacrifiés en pleine crise convulsive, est déviée vers l'acidose; le pH est diminué, et varie entre 7,01 et 7,15 par rapport au pH de 7,35 à 7,38

des tissus normaux. Le pouvoir tampon du muscle (région pectorale) est diminué aussi (de $4{,}1\times10^{-2}$, la moyenne du tissu normal à 3.15×10^{-2}, la moyenne en avitaminose).

2. Les tissus des pigeons (No. 14 et 15) sacrifiés après 7 jours de régime carencé ne présentent aucune modification du pH, ni du pouvoir tampon du muscle.

3. Chez les pigeons sacrifiés après 14 et 15 jours de régime, les tissus présentent une tendance vers l'abaissement du pH, tandis que le pouvoir tampon du muscle présente une diminution légère mais nette.

4. Chez le pigeon No. 22, sacrifié 24 heures après la sortie de la crise convulsive, les tissus présentent une réaction pH normal; mais le pouvoir tampon est encore un peu diminué et il semble qu'il ne revient au seuil normal qu'un peu plus tard que le pH.

5. Nous avons examiné les tissus d'un pigeon (No. 19) qui exceptionellement, après 21 jours de régime au riz, ne présentait aucun trouble manifeste de polynévrite et avait l'aspect normal. La réaction des tissus était normale (pH 7,33 à 7,37), tandis que le pouvoir tampon du muscle était nettement diminué ($3{,}3\times10^{-2}$). Il paraît donc que le pouvoir tampon du muscle est un symptôme qui s'installe de bonne heure, le premier, après 12 à 14 jours de régime sans vitamines, et c'est le dernier qui disparaît après le rétablissement de l'animal par l'administration de levûre. Il s'agit, peut être, d'un degré quelconque d'inanition, malgré l'alimentation forcée des pigeons et on sait que le muscle est plus atteint par l'état d'inanition.

Poules: les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 3 pour les poules normales et 4 pour les poules en avitaminose.

Tableau 3

Poules (Rhodes-Island)

No.	pH exprimé à 20° C				Valeurs du rapport du muscle $\frac{0{,}08}{\Delta\ pH}$
	Cerveau	Cervelet	Nerfs	Muscle	
5	7,32	7,32	7,47	7,40	$4{,}0\times10^{-2}$
6	7,39	7,39	7,44	7,41	$4{,}5\times10^{-2}$
Moyenne . . .	7,35	7,35	7,45	7,40	$4{,}25\times10^{-2}$

Ajoutons que ces animaux soumis à notre régime synthétique, complétement privé de vitamine B_1, font des phénomènes aigus polynévritiques avec une précision impressionante, en 21 jours. D'ailleurs chez eux les phénomènes sont plus graves et ils disparaissent plus difficilement par administration de levûre.

Chez les poules sacrifiés en crise convulsive on observe aussi un abaissement du pH: 6,72 — 6,82, par rapport au pH normal: 7,35—7,45; abaissement, qui paraît être bien plus accentué que chez les pigeons. De plus, l'acidification, surtout chez ceux-ci, semble être plus accusée dans le système nerveux central que dans les nerfs (sciatique).

Nous n'avons pas trouvé une différence nette entre la réaction du cerveau et du cervelet chez les deux groupes des oiseaux.

Tableau 4

Poules en avitaminose B_1

No	pH exprimé à 20° C				Valeurs du rapport $\frac{0,08}{\Delta pH}$ du muscle	Durée du régime	Observations
	Cerveau	Cervelet	Nerfs	Muscle			
9	6,84	6,84	7,07	6,68	$3,7\times10^{-2}$	21 jours	contracturs-opisthotonus
11	6,67	6,67	6,67	6,80	$3,5\times10^{-2}$	»	» »
14	6,83	6,83	6,83	7,10	—	»	» »
7	6,53	6,56	6,92	6,85	4×10^{-2}	»	» »
10	—	—	—	6,81	$3,5\times10^{-2}$	»	» »
Moyenne	6,72	6,72	6,87	6,84	$3,6\times10^{-2}$		

Dans un seul cas (poule No. 9) nous avons déterminé séparément le pH du cerveau, du cervelet et des lobes optiques. Nous n'avons pas décélé des différences nettes. Comme la diminution du processus d'oxydation est plus accentuée dans les lobes optiques et surtout au niveau des régions inférieures de l'encéphale (pédoncules, bulbe) (Peters et collab.) (2) (Galvao et Florence) (3) il est nécessaire de multiplier les recherches de ces régions, ce que nous nous proposons de faire.

Je suis heureux, en collaborant à ce volume, de pouvoir témoigner à M[r] le Prof. Palladin mon admiration pour son oeuvre scientifique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kinnersley H. W. and Peters R. A., Biochemic. J. 23, 1127, 1929. — 2. Kinnersley H. W. and Peters R. A., Biochemic. J., 24, 711, 1930. — 3. Peters R. et collab., Archivio di Scienze biologiche, XVIII, Jan. 1933, 148/149. — 4. Galvao P. E. and Florence C. H., Pflüger's Archiv, 213, 714, 1934.

pH НЕРВНОЙ И МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ И БУФЕРНЫЕ СВОЙСТВА МЫШЦЫ У ЖИВОТНЫХ ПРИ B_1-АВИТАМИНОЗЕ

I. I. Nitzescu

Laboratoire de physiologie. Faculté de médecine, Bucarest

Исследования Peters (1) и его сотрудников над нарушениями межуточного обмена и в особенности над изменениями окисления молочной кислоты у голубей при авитаминозе B_1, главный симптом которого, опистотонус, они склонны рассматривать как результат накопления молочной кислоты в определенных участках мозга, побудили нас заняться изучением изменений pH в нервной ткани (мозг, мозжечок, спинномозговые нервы); кроме того, нами при этих же условиях изучались pH мышцы и буферные свойства их.

Методика

Наша техника получения исследуемого материала отличалась от таковой других авторов, а именно: мы брали ткани у животных, убитых внутривенным введением моноиодацетата натрия в количестве 1 : 5 000 (по весу тела животного). Благодаря этому, гликолиз (образование молочной кислоты) и образование аммиака задерживались и pH тканей не претерпевал изменений; так как образование молочной кислоты, происходящее при вырезывании тканей и погружении их в жидкий воздух, нами было избегнуто, определяемый нами pH тканей является истинным pH их в момент смерти животного.

Тщательно отвешенные кусочки тканей подвергались растиранию с чистым песком (Schering-Kahlbaum, für wiss. Zwecke) в агатовой ступке и далее разводились десятикратным объемом дестиллированной воды. Жидкость декантировалась в стеклянный электрод (модель Kerridge) для определения концентрации водородных ионов, которое производилось при температуре 20°. Электроизмерения производились при помощи электрического триода, применяемого в аппаратуре, предложенной Courtines и Géloso.

Определение буферных свойств мышцы производилось при помощи электротитрования в самом электроде; n/100 раствор соляной кислоты прибавлялся в количестве 0,08 г моля на 1 кг ткани; буферные свойства выражались формулой Van Slyke $\frac{\Delta B}{\Delta pH}$. Чтобы получить характеристику кривой титрования, производился расчет уравнения, исходя из того, что ΔB соответствовало 0,08, а ΔpH определялось полным отклонением.

Кроме контрольных, а также подопытных животных с вполне развившимися полиневритическими явлениями, мы исследовали некоторых животных через различные сроки (7—14—15 дней) после начала специального режима. Некоторые животные подвергались исследованию по исчезновении у них всех болезненных явлений под влиянием экстракта дрожжей и хлебных зерен.

Экспериментальные данные

Голуби. На табл. 1 представлены данные у нормальных голубей. Буферные свойства мышцы были высчитаны по отношению к общему количеству прибавленной кислоты. На табл. 2 представлены результаты исследований у голубей, находившихся на специальном корме; у голубей, находившихся на этом режиме и получавших ободранный рис, по прошествии 20—23 дней развивались острые явления авитаминоза.

Таблица 1

Нормальные голуби

№ опыта	pH при 20°				Величины отношения $\frac{0{,}08}{\Delta pH}$ в мышце
	мозг	мозжечок	нервы	мышцы	
1	7,38	7,38	7,38	7,39	$4{,}0\times10^{-2}$
3	7,35	7,36	7,33	7,38	$4{,}2\times10^{-2}$
5	7,44	7,44	7,38	7,39	$4{,}1\times10^{-2}$
7	7,32	7,32	7,35	7,37	$4{,}1\times10^{-2}$
Среднее . . .	7,37	7,37	7,35	7,38	$4{,}1\times10^{-2}$

Таблица 2

Голуби при авитаминозе B_1

№ опыта	pH при 20°				Величины отношения $\frac{0{,}08}{\Delta\,pH}$ в мышце	Продолжительность специального режима	Примечания
	мозг	мозжечок	нервы	мышцы			
2	6,95	7,05	7,25	7,05	$3{,}1 \times 10^{-2}$	20 дней	Опистотонус
4	7,05	7,32	7,28	7,34	—	22 дня	»
13	7,04	7,04	6,93	7,12	$3{,}2 \times 10^{-2}$		
Среднее . . .	7,01	7,10	7,15	7,14	$3{,}15 \times 10^{-2}$		
14	7,32	7,32	7,28	7,34	$4{,}1 \times 10^{-2}$	7 дней	Без внешних проявлений
15	7,33	7,33	7,35	7,36	$4{,}1 \times 10^{-2}$	7 »	То же
Среднее . . .	7,32	7,32	7,31	7,35	$4{,}1 \times 10^{-2}$		
12	7,28	7,38	7,37	7,39	$4{,}0 \times 10^{-2}$	12 дней	Без внешних проявлений
16	7,25		7,29	7,15	$3{,}6 \times 10^{-2}$	14 »	То же
17	7,27	7,26	7,21	7,28	$3{,}5 \times 10^{-2}$	15 »	Слабые признаки авитаминоза
19	7,33	7,33	7 37	7,33	$3{,}3 \times 10^{-2}$	22 дня	Без внешних проявлений
22	7,36	7,34	7,30	7,34	$3{,}75 \times 10^{-2}$	21 день	Умерщвлен через сутки после излечения при помощи дрожжевого экстракта

1. Реакция тканей, взятых у голубей (№ 2, 4, 13), умерщвленных в разгар судорожных припадков, представляет повышенную кислотность: величина pH уменьшена и колеблется в пределах 7,01—7,15 по сравнению с pH = 7,35—7,38, наблюдаемым в нормальной ткани. Буферные свойства мышцы (грудной области) также понижены (средняя величина в норме — $4{,}1 \times 10^{-2}$; средняя величина при авитаминозе — $3{,}15 \times 10^{-2}$).

2. У голубей (№ 14 и 15), убитых через 7 суток после начала специальных опытов, ни pH тканей, ни буферные свойства мышц не представляют отклонений от нормы.

3. У голубей, убитых по прошествии 14—15 дней после начала специального кормления, реакция тканей представляет некоторую тенденцию к уменьшению pH; в это же время буферные свойства мышцы являются слегка пониженными.

4. У голубя (№ 22), убитого через сутки после прекращения судорожных явлений, реакция тканей не отклонена от нормы, однако буферные свойства мышцы представляются несколько пониженными; они, повидимому, достигают нормальной величины несколько позднее, чем pH.

5. Исследованию были подвергнуты ткани голубя (№ 19), у которого в виде исключения после 3-недельного пребывания на специальном корме не было никаких полиневритических явлений и общий вид которого был нормальным. Реакция тканей была у него нормальной

(pH = 7,33—7,37), в то время как буферные свойства мышцы были заметным образом понижены ($3{,}3 \times 10^{-2}$). Таким образом, создается впечатление, что понижение буферных свойств является весьма ранним, первым симптомом, наступающим после 12—14-дневного лишения витаминов, и вместе с тем симптомом, исчезающим последним после восстановления голубя при помощи дрожжей. Быть может, дело заключается в какой-то степени истощения, наступающего, несмотря на обильное кормление голубя, а нам известно, что истощение сильно сказывается на мышечной ткани.

К у р ы. Полученные результаты исследований сведены в табл. 3 для нормальных кур и в табл. 4 для кур в состоянии авитаминоза.

Таблица 3

Куры (Rhodes-Island)

№ опыта	pH при 20°				Величины отношения $\frac{0{,}08}{\Delta\,pH}$ в мышце
	мозг	мозжечок	нервы	мышцы	
5	7,32	7,32	7,47	7,40	$4{,}0 \times 10^{-2}$
6	7,39	7,39	7,44	7,41	$4{,}5 \times 10^{-2}$
Среднее . . .	7,35	7,35	7,45	7,40	$4{,}25 \times 10^{-2}$

Таблица 4

Куры при авитаминозе

№ опыта	pH при 20°				Величины отношения $\frac{0{,}08}{\Delta\,pH}$ в мышце	Продолжительность специального режима	Примечания
	мозг	мозжечок	нервы	мышцы			
9	6,84	6,84	7,07	6,68	$3{,}7 \times 10^{-2}$	21 день	Контрактура
11	6,67	6,67	6,67	6,80	$3{,}5 \times 10^{-2}$	То же	Опистотонус
14	6,83	6,83	6,83	7,10	—	»	»
7	6,53	6,56	6,92	6,85	$4{,}0 \times 10^{-2}$	»	»
10	—	—	—	6,81	$3{,}5 \times 10^{-2}$	»	»
Среднее . . .	6,72	6,72	6,87	6,84	$3{,}6 \times 10^{-2}$		

Мы считаем необходимым отметить, что у кур, находившихся на упомянутом пищевом режиме, совершенно лишенном витамина B, острые полиневритические явления развиваются с поразительной точностью к концу 3-й недели. Кроме того, у кур эти явления более резко выражены, чем у голубей, и с большей трудностью исчезают под влиянием дрожжей.

У кур, убитых во время судорожных приступов, так же как и у голубей, наблюдается падение величины pH до 6,72—6,82 по сравнению с нормой, равной 7,35—7,45; при этом падение величины pH, по-видимому, более резко выражено, чем у голубей. Кроме того, необходимо отметить, что повышение кислотности, особенно у голубей, более выражено в центральной нервной системе, чем в периферических нервах (n. ischiadicus). У обеих групп исследованных птиц мы не смогли обнаружить сколько-нибудь значительной разницы в реакции головного мозга и мозжечка. В одном лишь случае (курица № 9) мы произвели отдельные определения pH мозга, мозжечка и зрительных бугров; мы не обнаружили заметных различий. Так как ослабление окислительного процесса более резко выражено в зрительных буграх и в ниже лежащих отделах головного мозга (ножки мозга, продолговатый мозг) [Peters с сотрудниками (2), Galvao и Florence (3)], необходимы дальнейшие исследования pH отдельных участков головного мозга; этим мы намерены заняться в дальнейшем.

Принимая участие в настоящем сборнике, я счастлив возможностью выразить проф. А. В. Палладину мое искреннее восхищение его научной деятельностью.

О ПРЕВРАЩЕНИИ АДЕНОЗИНОТРИФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ В МЫШЦАХ

СООБЩЕНИЕ VI. К ВОПРОСУ О СИНТЕЗЕ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ АДЕНОЗИНОТРИФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ В МЫШЦАХ

М. И. Окунь и *Д. Л. Фердман*

Из биохимической лаборатории (зав. — проф. Д. Л. Фердман) Украинского центрального института гигиены труда и профзаболеваний

Поступила 12.X.1936

В связи с чрезвычайно важной ролью, которую играют нуклеотиды (адениловая и аденозинотрифосфорная кислоты) во внутриклеточном обмене веществ, большой интерес представляет вопрос о происхождении этих веществ в тканях.

Несмотря на то, что изучению превращения нуклеотидов в мышцах посвящено большое количество исследований, вопрос о происхождении этих веществ в мышечной ткани совершенно еще не исследован.

В нашей лаборатории при изучении превращений нуклеотидов были получены некоторые данные относительно возможности синтеза пентозосодержащих соединений в мышцах. В 1933 г. Файншмидт и Дмитренко (1) при изучении влияния травматического повреждения на содержание в мышцах лягушек аденозинотрифосфорной кислоты установили, что при этих условиях, наряду с распадом аденозинотрифосфорной кислоты, наблюдается увеличение общего содержания пентозосодержащих соединений, растворимых в кислоте. Эти исследования, однако, не разрешили вопроса о том, какое именно пентозосодержащее соединение при этом образуется.

Более детальному выяснению этого вопроса были посвящены дальнейшие исследования Фердмана и Гальперин (2). Им удалось показать, что при кратковременном (10 минут) автолизе кашицы из сердечной мышцы в воде в ней происходит значительное увеличение пентозосодержащих соединений. Это увеличение, как видно из данных, приведенных в табл. 1, происходит не за счет распада нуклеопротеидов, и, повидимому, тут имеет место синтез пентозосодержащих соединений.

Это заключение вытекает из того, что содержание всех пентозосодержащих соединений непосредственно в растертой в жидком воздухе порции мышечной ткани и в безбелковом экстракте, полученном из другой порции той же ткани, также растертой в жидком воздухе, одинаково. В безбелковом же экстракте из третьей, автолизированной, порции содержание пентозосодержащих соединений значительно выше, чем в первых двух порциях, и, следовательно, образование пентозного соединения тут не может итти за счет распада нуклеопротеидов.

Таблица 1

Пентозосодержащие соединения при автолизе сердечной мышцы в воде

№ опыта	Постановка опытов	Общее содержание пентозных соединений (в виде пентозы) в мг%	% увеличения
1	Сердечная мышца, растертая в жидком воздухе	145	
2	Безбелковый экстракт	117	
3	Безбелковый экстракт после 10 минут автолиза кашицы в воде	167	15,1
1	Мышца, растертая в жидком воздухе	111	
2	Безбелковый экстракт	113	
3	» » после автолиза	167	50,5
1	Мышца, растертая в жидком воздухе	122	
2	Безбелковый экстракт	122	
3	» » после автолиза	157	28,7
1	Мышца, растертая в жидком воздухе	148	
2	Безбелковый экстракт	145	
3	» » после автолиза	191	29,0
1	Мышца, растертая в жидком воздухе	143	
2	Безбелковый экстракт	147	
3	» » после автолиза	206	44,7

В дальнейших исследованиях, проведенных в нашей лаборатории, Л. Гальперин попыталась выяснить характер образующегося при кратковременном автолизе фосфорного соединения. Опыты эти ставились следующим путем. В безбелковых экстрактах: а) из порции сердечной мышцы, растертой в жидком воздухе, и б) из порции кашицы из той же мышцы, подвергнувшейся 10-минутному автолизу в воде, при помощи уксуснокислого уранила, осаждались все фосфорные соединения. В осадках после удаления уранила определялось общее количество пентозосодержащих соединений по пентозе. Одновременно с этим определялось содержание пентозосодержащих соединений непосредственно в безбелковых экстрактах. Разность между содержанием пентозных соединений в безбелковом экстракте и полученном из него ураниловом осадке дает представление о содержании пентозосодержащих соединений, не имеющих в своем составе фосфора. Такими соединениями могут быть нуклеозиды или же свободная пентоза.

Данные, приведенные в табл. 2, показывают, что увеличение содержания пентозосодержащих соединений, наступающее при кратковременном автолизе сердечной мышцы, происходит за счет образования свободной пентозы из какого-то пока еще не выясненного источника [1].

Таким образом, нам удалось установить возможность синтеза при определенных условиях одного из компонентов адениловой и аденозинотрифосфорной кислоты — пентозы.

Ряд дальнейших наших исследований был направлен к выяснению возможности синтеза другого компонента, входящего в состав аденозинотрифосфорной кислоты — пирофосфорной кислоты. Процесс отщепления пирофосфорной кислоты от аденозинотрифосфор-

[1] Возможность образования нуклеозидов исключена на основании анализа содержания пуринов. Установлено, что общее содержание пуринов в безбелковом экстракте из автолизированной мышечной кашицы лишь незначительно выше, чем в безбелковом экстракте из порции мышцы, растертой в жидком воздухе.

Таблица 2

Содержание пентозосодержащих соединений в безбелковых экстрактах автолизированной и контрольной порциях сердечной мышцы

Дата 1935 г.	Условия опыта	Общее количество пентозосодержащих соединений в безбелковом экстракте (в виде пентозы), в мг%	Количество пентозы, входящей в состав фосфорных соединений безбелкового экстракта, в мг%	Количество свободной пентозы в в мг%
		1	2	3 (1—2)
22.II	Контрольная порция . . .	93,1	50,6	42,5
	Автолизированная порция	126,5	39,5	87,0
27.II	Контрольная »	85,1	65,0	20,1
	Автолизированная »	121,2	46,0	75,2
3.III	Контрольная »	103,5	55,8	47,7
	Автолизированная »	127,8	41,4	86,4
14.III	Контрольная »	87	56,5	30,5
	Автолизированная »	124	43,7	80,3
20.III	Контрольная »	80,9	46,0	34,9
	Автолизированная »	117,9	36,1	81,8
21.III	Контрольная »	81,6	55,2	26,4
	Автолизированная »	128,8	42,7	86,1
13.III	Контрольная »	91,0	57,0	34,0
	Автолизированная »	133,4	46,9	86,5

ной кислоты установлен исследованиями Фердмана и Файншмидт при работе мышц лягушек в целом организме (3) и при работе изолированных мышц (4). Ими также установлено (5), что при реституции в мышцах происходит постепенное устранение пирофосфорной кислоты при одновременном ресинтезе аденозинотрифосфорной кислоты. Следует, однако, считаться с возможностью при определенных условиях непосредственного отщепления от аденозинотрифосфорной кислоты неорганической ортофосфорной кислоты. На такую возможность указывают исследования Neuberg (6), которому удалось показать, что в мышечной ткани имеется фермент, отщепляющий от синтетических органических соединений, в состав которых входит пирофосфорная кислота, ортофосфорную кислоту. Далее, в своих последних исследованиях Lohmann (7) указывает на наличие ферментов, под влиянием которых происходит постепенное отщепление (по одной молекуле) ортофосфорной кислоты от аденозинотрифосфорной кислоты.

Следует, далее, допустить, что и неорганическая пирофосфорная кислота, образующаяся при работе мышц в результате расщепления аденозинотрифосфорной кислоты, может подвергнуться ферментативному расщеплению с образованием ортофосфорной кислоты. Как известно, из тканей организма удается получить ферментные растворы, специфически влияющие на расщепление неорганической пирофосфорной кислоты (8).

Образование неорганической ортофосфорной кислоты при одновременном уменьшении содержания «пирофосфатной фракции» (в состав этой фракции входит аденозинотрифосфорная и неорганическая пирофосфорная кислота) наблюдал Lohmann (9) при работе мышц лягушек до глубокого утомления. Интересно, что распавшаяся при этом «пирофосфатная фракция» не ресинтезировалась при последую-

щей реституции мышц в присутствии кислорода. Lohmann на основании этого пришел к заключению, что распад «пирофосфатной фракции» при работе мышц нельзя рассматривать как физиологическое явление, сопровождающее мышечную деятельность. С процессом распада аденозинотрифосфорной кислоты при одновременном образовании ортофосфорной кислоты мы встретились в нескольких опытах при работе лягушек в январе — феврале 1936 г. [В течение этих месяцев резко менялась погода (оттепели), и лягушки были мало пригодны для экспериментов]. Важно отметить, что у этих лягушек при довольно длительной реституции (до 1 часа) почти не наблюдался ресинтез аденозинотрифосфорной кислоты.

Ряд наблюдений, произведенных в нашей лаборатории при изучении нуклеотидного обмена в мышцах, дает нам некоторое основание считать, что в тех случаях, когда при работе лягушек в их мышцах наблюдается образование ортофосфорной кислоты при одновременном уменьшении содержания аденозинотрифосфорной кислоты, дефосфорилирование последней проходит через стадию образования неорганической пирофосфорной кислоты. В связи с этим возникает вопрос, можно ли в мышцах наблюдать синтез неорганической пирофосфорной кислоты из ортофосфорной кислоты? При каких условиях происходит образование в мышцах неорганической пирофосфорной кислоты, одного из компонентов аденозинотрифосфорной кислоты?

Для разрешения возникших вопросов нами был произведен ряд исследований. При этом мы решили воспользоваться постановкой опытов, которую применяли в 1930 г. Embden, Heffter и Lenhartz (10) в своих исследованиях, посвященных изучению превращения «пирофосфатной фракции» в мышцах.

M. gastroknemius одной конечности неподвижно фиксировался в штативе; к свободному концу (сухожилию мышцы) прикреплялся груз весом 20—40 г и в таком виде мышца погружалась в жидкий воздух. Одноименная мышца другой конечности погружалась в жидкий воздух без груза. При погружении покойной мышцы в жидкий воздух

Таблица 3

Содержание легкогидролизирующихся фосфорных соединений в безбелковых экстрактах

Дата	Условия опыта	Количество $P-H_3PO_4$ в мг%	Количество $P-H_3PO_4$ после гидролиза в nHCl при 100° в течение		Количество P легкогидролизирующихся фосфорных соединений в мг%
			7′	30′	
		1	2	3	4(2—1)
25.V	а—мышца, замороженная в жидком воздухе без груза	82,0	113,7	113,9	31,7
	б—то же с грузом	89,3	127,3	127,5	38,0
31.V	а— » без груза	73,8	107,9	108,0	34,1
	б— » с грузом	79,8	118,0	118,0	38,2
7.VI	а— » без груза	80,0	111,2	111,0	31,2
	б — » с грузом	83,3	118,9	119,3	35,6
15.VI	а— » без груза	83,3	116,0	116,2	32,7
	б— » с грузом	83,6	122,6	122,5	39,0
	а— » без груза	87,0	118,0	119,1	31,0
	б— » с грузом	91,0	127,0	127,3	36,0

Таблица 4

Содержание фракции легкогидролизирующихся фосфорных соединений

Дата 1936 г.	Условия опыта	В безбелковом экстракте			В Ba-осадке из белкового экстракта		
		количество $P-H_3PO_4$ в мг%	количество $P-H_3PO_4$ после 7 минут гидролиза в nHCl	количество легкогидролизирующихся фосфорных соединений	количество $P-H_3PO_4$ в мг%	количество $P-H_3PO_4$ после гидролиза в nHCl	количество легкогидролизирующихся фосфорных соединений
		1	2	3(2—1)	4	5	6(5—4)
7.VI	а—мышца, замороженная в жидком воздухе без груза	83,3	116	32,7	81,5	114,1	32,6
	б—то же с грузом	83,6	122,6	39,0	81,7	120,6	38,9
15.VI	а— » без груза	86,7	117,2	30,5	84,0	114,3	30,3
	б— » с грузом	90,9	128,9	38,0	88,3	126,5	38,2
4.IX	а— » без груза	88,7	123,7	35,0	82,3	117,3	35,0
	б— » с грузом	95,7	134,5	38,8	88,3	127,3	39,0
13.IX	а— » без груза	85,2	121,3	36,1	78,1	113,6	35,5
	б— » с грузом	90,9	133,3	42,4	80,9	123,4	42,5
15.IX	а— » без груза	81,9	116,9	35,0	80,6	115,4	34,8
	б— » с грузом	93,7	133,5	39,8	91,7	131,3	39,6

она замерзает в сокращенном состоянии. При этой постановке опытов одна мышца при своем сокращении в жидком воздухе подымает груз, другая же мышца сокращается без груза.

С физиологической точки зрения подобная постановка опыта не представляет особенного интереса, так как сокращение мышцы при замерзаний в жидком воздухе имеет мало общего с обычным сокращением. Тем не менее мы решили ею воспользоваться, так как, по данным Embden и его сотрудников, при опускании в жидкий воздух мышцы с подвешенным грузом в ней повышается содержание фракции фосфорных соединений, гидролизирующихся при 7-минутном нагревании безбелкового экстракта в nHCl при 100° («пирофосфатная фракция»). Вопрос о том, какое именно легкогидролизирующееся фосфорное соединение образуется при этом, исследования Embden и его сотрудников оставили невыясненным.

Целью наших исследований было выяснить, образуется ли при данных условиях неорганическая пирофосфорная кислота.

Полученные нами данные, приведенные в табл. 3, показывают, что действительно в мышцах, погруженных в жидкий воздух с подвешенным грузом, повышается содержание фракции фосфорных соединений, ги-

дролизирующихся при 7-минутном нагревании в nHCl при 100° (графа 4). Данные, приведенные в графе 2 и 3 этой же таблицы, показывают, что гидролиз этих соединений заканчивается в течение 7 минут, ибо при дальнейшем гидролизе безбелкового экстракта не наблюдается образования ортофосфорной кислоты. Эти данные исключают возможность накопления в мышцах фосфопировиноградной кислоты, которая, по данным Lohmann и Meyerhof (11), отщепляет от себя ортофосфорную кислоту при гидролизе в nHCl в течение 30 минут.

Данные, приведенные в табл. 4, показывают, что вся фракция легко гидролизирующихся фосфорных соединений мышц осаждается при помощи уксуснокислого бария при щелочной реакции. Следовательно, бариевая соль легко гидролизирующегося фосфорного соединения, образующегося в мышце при ее погружении в жидкий воздух, с подвешенным грузом в воде нерастворима. Из известных в настоящее время в мышцах фосфорных соединений такими свойствами (нерастворимостью бариевых солей и отщеплением H_3PO_4 при 7-минутном гидролизе в nHCl) обладают аденозинотрифосфорная кислота и неорганическая пирофосфорная кислота. В табл. 5 приведены результаты анализов, показывающие, что в мышце, погруженной в жидкий воздух с грузом, образуется неорганическая пирофосфорная кислота. Вывод этот базируется на том, что содержание аденозинотрифосфорной кислоты в мышце, погруженной в жидкий воздух с подвешенным к ней грузом, и в мышце, замороженной без груза, приблизительно одинаково (графа 1) и что, далее, как это видно из данных, приведенных в графе 3, в мышце, погруженной в жидкий воздух, содержит-

Таблица 5

Содержание аденозинотрифосфорной кислоты и неорганической пирофосфорной кислоты

Дата 1936 г.	Условия опыта	Количество аденозинотрифосфорной кислоты по:		Количество P неорганической пирофосфорной кислоты
		$N—NH_2$ в мг%	легко гидролизирующийся P в мг%	
		1	2	3
31.V	а—мышца, замороженная в жидком воздухе без груза	7,9	34,1	0
	б—то же с грузом	7,9	34,1	4,1
31.V	а— » без груза	7,5	33,2	0
	б— » с грузом	7,5	33,0	4,7
7.VI	а— » без груза	7,0	31,0	0
	б— » с грузом	7,0	31,0	4,6
7.VI	а— » без груза	7,4	32,6	0
	б— » с грузом	7,4	32,6	6,4
10.VI	а— » без груза	7,6	33,2	0
	б— » с грузом	7,6	33,4	4,8
15.VI	а— » без груза	7,0	31,0	0
	б— » с грузом	7,0	31,0	7,3
15.VI	а— » без груза	7,2	31,5	0,5
	б— » с грузом	7,0	31,0	7,1
4.IX	а— » без груза	7,6	33,8	0.8
	б— » с грузом	7,6	33,8	6,9
9.IX	а— » без груза	8,3	36,7	0
	б— » с грузом	8,3	36,7	4,0

ся неорганическая пирофосфорная кислота, в то время как в мышце, замороженной без груза, неорганическая пирофосфорная кислота практически отсутствует.

Наличие неорганической пирофосфорной кислоты в мышце с подвешенным грузом, однако, еще не позволяет сделать прямого заключения о том, что это соединение является первичным продуктом синтеза, а не образуется за счет распада аденозинотрифосфорной кислоты. Можно было бы допустить, что в мышце происходит синтез аденозинотрифосфорной кислоты, которая, тотчас же расщепляясь, дает начало образованию неорганической пирофосфорной кислоты.

Данные наших исследований, приведенные в табл. 6, однако, приводят к заключению, что при замораживании в жидком воздухе мышцы с подвешенным грузом в ней происходит непосредственно синтез неорганической пирофосфорной кислоты.

Таблица 6

Содержание аденозинотрифосфорной кислоты, адениловой кислоты, пирофосфорной кислоты и $N—NH_3$

Дата 1936 г.	Условия опыта	Количество $N—NH_2$ аденозинотрифосфорной кислоты в мг%	Количество $N—NH_2$ адениловой кислоты в мг%	Количество $P—H_4P_2O_7$	Количество $N—NH_3$ в мг%
		1	2	3	4
25.V	а—мышца, замороженная в жидком воздухе без груза	8,0	0,37	0	3,53
	б—то же с грузом . . .	7,8	0,60	4,5	3,50
27.V	а— » без груза . . .	7,4	0,02	0	2,88
	б— » с грузом . . .	7,0	0,31	3,0	2,39
13.IX	а— » без груза . . .	7,2	0,16	0	3,21
	б— » с грузом . . .	7,3	0	4,5	3,40
23.IX	а— » без груза . . .	7,2	0	0	2,65
	б— » с грузом . . .	6,8	0	4,6	2,60
25.IX	а— » без груза . . .	7,8	0,2	0,2	2,60
	б— » с грузом . . .	7,7	0,25	7,0	2,47

В этих опытах в безбелковых экстрактах из мышц определялось содержание аденозинотрифосфорной кислоты (при помощи дезаминазы по прописи Parnas и Lutwak-Mann (12) и адениловой кислоты по $N—NH_2$. Если бы неорганическая пирофосфорная кислота, образовавшаяся при замораживании в жидком воздухе мышцы с подвешенным грузом, являлась продуктом распада аденозинотрифосфорной кислоты, то следовало бы ожидать там накопления свободной адениловой кислоты или продуктов ее дезаминирования — инозиновой кислоты.

Данные, приведенные в графе 2, показывают, что как в мышце, замороженной с грузом, так и в мышце, замороженной без груза, практически отсутствует адениловая кислота. Далее, как это видно из графы 4, в обеих мышцах содержание аммиака приблизительно одинаково, что исключает возможность накопления в мышце с грузом инозиновой кислоты.

На основании приведенных результатов наших исследований мы приходим к заключению, что при замораживании в жидком воздухе

мышцы, к сухожилию которой прикреплен груз, в ней происходит синтез одного из компонентов аденозинотрифосфорной кислоты—неорганической пирофосфорной кислоты.

Выяснение вопроса о происхождении адениловой и аденозинотрифосфорной кислоты в мышцах является чрезвычайно сложной проблемой. Постановку наших исследований и их результаты в этом направлении мы рассматриваем лишь как первую попытку подхода к разрешению этой проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Файншмидт и Дмитренко, Biochem Zeitschr., *265*, 69, 1935. — 2. Фердман и Гальперин, Укр. Біох. журн., IX, 69, 1936 и Bioch. Zeitschr., *277*, 191, 1935.—3. Фердман и Файншмидт, Экспер. мед., *7*, 1935 и Biochem Zeitschr., *277*, 203, 1933.—4. Фердман, Файншмидт и Дмитренко, Экспер. мед., *5*, 26, 1936 и Biochem. Zeitschr., *284*, 392, 1936.—5. Фердман и Файншмидт, Экспер. мед., 12, 40, 1935 и Biochem. Zeitschr., *284*, 63, 1936. — 6. Neuberg, Biochem. Zeitschr., *199*, 514, 1928. — 7. Lehmann, Biochem. Zeitschr., *282*, 104, 1935. — 8. Lehmann, Biochem. Zeitschr., *272*, 24, 1934. — 9. Lehmann, Biochem. Zeitschr., *203*, 172, 1928. — 10. Embden, Hefter u. Lenhartz, Zeitschr. Physiol. Chem., 187, 53, 1930. — 11. Lehmann u. Meyerhof, Biochem. Zeitschr., *273*, 60, 1934. — 12. Parnas u. Lutwak, Mann. *278*, 11, 1935.

ON THE TRANSFORMATION OF ADENOSINE TRIPHOSPHORIC ACID IN MUSCLES

VI. ON THE SYNTHESIS OF SEPARATE COMPONENTS OF ADENOSINE TRIPHOSPHORIC ACID IN MUSCLES

D. L. Ferdman and *M. I. Okun*

Biochemical Laboratory (Head — Prof. D. L. Ferdman) of the Ukrainian Central Institute for the Hygiene of Labour and Industrial Diseases

Summary

Up to the present time the question of the origin of adenylic and adenosine triphosphoric acid in muscles has not been studied. In the present work the authors have attempted an approach to the elucidation of the question of the possible synthesis of separate components entering into the composition of adenosine triphosphoric acid.

In investigations on brief autolysis of heart muscle it was shown that there is an increase in the total content of pentose-containing compounds as a result of autolysis, at the expense of the formation of free pentose. The source of formation under these conditions of free pentose has not yet been ascertained.

It was shown that the increase in the content of the «pyrophosphate fraction» during freezing of heavily loaded muscles in liquid air is due to the formation of inorganic pyrophosphoric acid in the muscles.

ВЛИЯНИЕ РАБОТЫ И ТРЕНИРОВКИ НА СОДЕРЖАНИЕ МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ СПОСОБНОСТИ МЫШЦ НОРМАЛЬНЫХ И АВИТАМИНОЗНЫХ МОРСКИХ СВИНОК

Л. И. Палладина и *Б. И. Хайкина*

Из Биохимического института Академии наук УССР (дир. — акад. А. В. Палладин)

Поступила 12.X.1936

Исследования, проведенные в Биохимическом институте Академии наук УССР по вопросу о влиянии утомительной работы и тренировки мышц на окислительно-восстановительные процессы в них (исследования произведены различными методами) показали, что утомительная работа и тренировка вызывают определенные нарушения в окислительно-восстановительных системах мышц; в результате этих изменений после утомительной работы условия для окислительных процессов в мышцах ухудшаются, а после тренировки условия для процессов оксидации (1) значительно улучшаются.

А. В. Палладин и Л. И. Палладина (2) установили, что утомительная работа влияет также и на процессы оксидации, которые происходят вне мышц, в других органах и тканях животного организма и что это влияние неодинаково при различном питании. Естественно, отсюда возник вопрос, не будут ли нарушения окислительных процессов в мышцах, вызванные утомительной работой и тренировкой, изменяться в зависимости от различных условий, которые могут влиять на животный организм, мышцы которого работают или подвергаются тренировке. Необходимость поставить и изучить этот вопрос подтверждает работа А. В. Палладина и Л. И. Палладиной (3), которая показала, что предварительная тренировка (ее можно рассматривать как одно из условий, один из факторов, влияющих на мышцу до ее работы) влияет на вызванные утомительной работой изменения содержания молочной кислоты.

Одним из этапов исследований влияния различных факторов на биохимические изменения в мышцах при утомительной работе и после тренировки может быть изучение влияния различного питания, в частности, питания рационами, лишенными определенных витаминов. Целью этой работы и было изучить влияние питания животных рационами, лишенными витамина С, которые вызывают скорбут, на вызванные тренировкой и утомительной работой изменения содержания молочной кислоты в мышцах. Но так как работа и тренировка влияют также на синтетические процессы, [Колдаев (4)], мы исследовали влияние скорбута не только на окислительные процессы путем определения молочной кислоты, но также и на синтетические процессы, а именно на способность мышц синтезировать фосфорные соединения.

Поставить такие исследования над животными при скорбуте было тем интереснее, что многочисленные исследования установили нали-

чие при авитаминозах глубоких нарушений процессов обмена веществ, в частности, окислительных процессов (5).

Метод исследования

Исследования были проведены на морских свинках, часть которых находилась на нормальном корме (бурак, овес, сено), а часть на этом же корме, но прогретом в автоклаве в течение 3 часов при давлении 2,5 атм. для разрушения витамина С.

Когда у морских свинок появлялись характерные признаки скорбута (выпадение шерсти, кровоизлияния на ногах, деснах, шатание зубов и пр.), на одном из бедер обстригали шерсть и мышцы бедра одной лапки утомляли в течение 30 минут индукционным током, прикладывая электроды до 50 раз в минуту.

Длительность тренировки у нормальных свинок была 15 дней, а у авитаминозных от 14 до 17 дней, начиная с 7-го дня авитаминозного питания.

Определения молочной кислоты производились по способу Friedmann, Cotonio, Schaffer (6); синтетические способности мышц определяли по способу Embden и Habs (7).

МОЛОЧНАЯ КИСЛОТА

Л. И. Палладина

Рассмотрим прежде всего результаты опытов, в которых производилось сравнение влияния утомительной работы на содержание молочной кислоты в мышцах нормальных и скорбутных морских свинок. Как видно из табл. 1, у морских свинок, находившихся на нормальном питании, в мышцах после утомительной работы содержание молочной кислоты постоянно повышалось: если в мышцах, не работавших, молочной кислоты было в среднем 1,19%, то в мышцах утомленных ее в среднем было 1,53%, т. е. в результате утомительной работы содержание молочной кислоты увеличивалось в среднем на 28%.

Таблица 1

Влияние утомительной работы на содержание молочной кислоты в мышцах бедра нормальных морских свинок

Дата	Вес свинки в г	Количество молочной кислоты в % сухого вещества	
		контрольные мышцы	утомленные мышцы
13.XII	588	0,90	1,11
26.XII	410	1,71	1,89
17.I	490	1,66	2,30
26.I	510	0,86	1,15
2.II	510	1,13	1,40
16.II	520	0,87	1,33
Среднее . .		1,19	1,53
Максимум .		1,71	2,30
Минимум . .		0,86	1,11

У скорбутных морских свинок (табл. 2) содержание молочной кислоты в контрольных лапках (не работавших) было несколько ниже, чем у свинок нормальных, в среднем 0,78%. Утомительная работа у скорбутных морских свинок повышала содержание молочной кислоты в мышцах: в утомленных мышцах содержание ее доходило в среднем до 109%, иначе говоря, утомительная работа у скорбутных свинок увеличивала среднее содержание молочной кислоты в мышцах на 40%.

Таблица 2

Влияние утомительной работы на содержание молочной кислоты в мышцах бедра авитаминозных морских свинок

Дата	Вес свинки в г	Количество авитаминозных дней	Количество молочной кислоты в % сухого вещества	
			контрольные мышцы	утомленные мышцы
10.XI	500	17	0,98	1,17
21.XI	532	24	0,62	0,82
24.XI	670	23	0,57	0,81
4.XII	630	25	1,10	0,88
15.XII	610	30	1,02	1,18
17.XII	590	26	0,51	1,22
23.XII	510	28	0,99	1,20
29.XII	620	26	1,36	1,96
31.XII	660	28	1.12	1,23
4.I	590	28	0,41	0,71
9.I	680	18	0,48	0,65
20.I	520	18	0,50	1,01
31.I	770	26	0,85	1,07
Среднее			0,78	1,09
Максимум			1,36	1,96
Минимум			0,41	0,65

Итак, кормление животных пищевым рационом, лишенным витамина С, оказало влияние на изменения в окислительных процессах, вызываемых утомительной работой. Значительное уменьшение содержания молочной кислоты в мышцах скорбутных морских свинок свидетельствует о том, что у них утомительная работа нарушает окислительные процессы больше, чем у нормальных свинок, возможно потому, что у скорбутных свинок окислительные процессы были уже нарушены из-за отсутствия витамина С.

Далее, мы определяли молочную кислоту в предварительно тренированных, утомленных мышцах. У нормальных свинок утомительная работа предварительно тренированных мышц не вызывала почти никакого увеличения молочной кислоты; как видно из табл. 3, содержание молочной кислоты (неутомленных и нетренированных) составляет в среднем 1,24%; а в утомленных, предварительно тренированных мышцах оно составляло в среднем 1,30%. Иную картину дали авитаминозные животные (табл. 4): в их контрольных мышцах молочная кислота составляла в среднем 0,90%. Что касается утомленных предварительно тренированных мышц, то они содержали ее больше, 1,09%, т. е. на 21% больше, чем мышцы контрольные.

Таблица 3

Влияние утомительной работы после предварительной тренировки на содержание молочной кислоты в мышцах бедра нормальных морских свинок

Дата	Вес свинки в г	Количество дней тренировки	Количество молочной кислоты в % сухого вещества	
			контрольные мышцы	утомленные мышцы
19.II	480	16	1,60	2,00
22.II	540	15	1,47	1,44
17.III	480	15	1,42	1,16
2.IV	450	16	1,60	1,87
16.IV	530	14	0,86	0,95
28.IV	535	15	0,51	0,39
Среднее			1,24	1,30
Максимум			1,60	2,00
Минимум			0,52	0,39

Таблица 4

Влияние утомительной работы после предварительной тренировки на содержание молочной кислоты в мышцах бедра авитаминозных морских свинок

Дата	Вес свинки в г	Количество авитаминозных дней	Количество дней тренировки	Количество молочной кислоты в % сух. вещества	
				контрольные мышцы	утомленные мышцы
13.I	620	18	8	0,33	0,35
15.I	500	20	8	0,22	0,24
4.II	770	26	21	0,87	0,96
5.II	620	22	18	1,18	1,34
6.II	610	26	22	1,90	2,05
26.II	660	25	17	0,77	1,47
3.III	680	23	13	1,07	1,20
Среднее				0,90	1,09
Максимум				1,90	2,05
Минимум				0,22	0,24

Таким образом, у скорбутных морских свинок утомительная работа тренированных мышц, несмотря на предварительную тренировку, вызвала увеличение, и довольно значительное содержание молочной кислоты, тогда как у нормальных кроликов (по данным А. В. Палладина, Л. И. Палладиной и Персовой) и у нормальных морских свинок (по данным этой работы) в утомленных, но предварительно тренированных мышцах увеличения содержания молочной кислоты не наблюдается. Это снова подтверждает то, что у скорбутных морских свинок работа мышц сопровождается бо́льшими нарушениями, окислительно-восстановительной системы мышц, чем у нормальных. Иначе говоря, животные, которые получают пищевые рационы, лишенные витамина С, находятся в худших условиях в отношении выполнения утомительной работы, чем животные, нормально питающиеся.

Таблица 5

Влияние утомительной работы на синтетические способности мышц бедра нормальных морских свинок

Дата	Вес свинки в г	Контрольные мышцы				Утомленные мышцы			
		количество неорганического фосфора	количество фосфора, оставшегося после синтеза	количество фосфора, пошедшего на синтез	% синтеза фосфора	количество неорганического фосфора	количество фосфора, оставшегося после синтеза	количество фосфора, пошедшего на синтез	% синтеза фосфора
8.I	520	0,268	0,071	0,197	73	0,299	0,091	0,208	69
17.I	490	0,211	0,060	0,151	71	0,261	0,139	0,122	47
26.I	510	0,272	0,126	0,146	54	0,266	0,135	0,131	49
16.II	520	0,545	0,107	0,438	80	0,505	0,216	0,289	57
Среднее					69,5				55,8
Максимум					80				69
Минимум					54				47

Таблица 6

Влияние утомительной работы на синтетические способности мышц бедра авитаминозных морских свинок

Дата	Вес свинки в г	Контрольные мышцы				Утомленные мышцы			
		количество неорганического фосфора	количество фосфора, оставшегося после синтеза	количество фосфора, пошедшего на синтез	% синтеза фосфора	количество неорганического фосфора	количество фосфора, оставшегося после синтеза	количество фосфора, пошедшего на синтез	% синтеза фосфора
4.I	590	0,334	0,295	0,039	12	0,296	0,333	—0,043	—15
20.I	520	0,266	0,145	0,121	45	0,310	0,332	—0,022	—7
31.I	770	0,370	0,331	0,039	10	0,370	0,439	—0,069	—18
13.II	470	0,362	0,118	0,244	67	0,358	0,349	0,009	2
Среднее					36				0,5
Максимум					67				2
Минимум					10				0

СИНТЕТИЧЕСКИЕ СПОСОБНОСТИ МЫШЦ

Л. И. Палладина и *Б. И. Хайкина*

В табл. 5 и 6 приведены результаты исследования влияния утомительной работы на синтетические способности мышц нормальных и скорбутных морских свинок. Как видно из табл. 5, в контрольных мышцах нормальных морских свинок синтезируется в среднем 69,5% фосфорных соединений; в утомленных мышцах синтез слабее — в среднем 55,5% фосфора; иначе говоря, утомительная работа понижает синтетические способности мышц приблизительно на 20%.

Об этом же говорят и наши исследования над влиянием тренировки на синтетическую способность мышц. У нормальных морских свинок после тренировки синтетические процессы в мышцах проходят интенсивнее, чем в мышцах нетренированных (это вполне соответствует результатам опытов Колдаева на кроликах), у авитаминозных (скорбутных) морских свинок мы не находили никакого улучшения синтетических способностей после тренировки мышц.

Таким образом, проведенные нами исследования говорят о том, что вызванные утомительной работой и тренировкой изменения в процессах обмена веществ, в частности, в процессах оксидации и синтеза, зависят от условий питания, в частности, от присутствия в пищевых рационах витаминов и, быть может, от многих других факторов.

Иную картину давали нам скорбутные морские свинки. Как видно из табл. 6, в результате авитаминоза и в контрольных мышцах синтетическая способность была меньше, чем в контрольных мышцах здоровых морских свинок и соответствовала в среднем 36%. Утомительная работа ухудшала синтетическую способность настолько, что доводила ее почти до нуля, т. е. мышцы после утомительной работы почти целиком теряли синтетическую способность.

Итак, при отсутствии в пище витамина С работа нарушает синтетические процессы в мышцах гораздо больше, чем при нормальном питании.

Это еще раз подтверждает необходимость учитывать все эти факторы при физкультуре, спорте, физической работе, так как в зависимости от условий, в которых пребывает человек, одинаковая работа может вызвать различные нарушения в процессе обмена веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Палладин, Химическая динамика мышц, Успехи биологической химии, 11, 3, 1925. — 1а. А. В. Палладін, С. Е. Боржковський і Л. І. Палладіна, Укр. Біохемічний журнал, *VII*, № 1, 7, 1934. — 2. А. В. Палладін і Л. І. Палладіна, Укр. Біохемічний журнал, *VII*, № 2, 19, 1935. — 3. А. В. Палладин, Л. И. Палладина и Персова, Biochem. Zeitschr., *235*, 268, 1931. — 4. Б. М. Колдаев, Укр. Біохемічний журнал, *VII*, № 3—4, 63, 1935. — 5. E. Abderhalden, Pflüg. Arch., *198*, 165, 1922. — 6. Friedemann, Cotonio, Schaffer, Journ. of Biol. Chem., *73*. — 7. Embden u. Habs, Scand. Arch. für. Physiol., 49, 122, 1926.

EFFECT OF LABOUR AND TRAINING ON THE LACTIC ACID CONTENT AND THE SYNTHETIC CAPACITIES OF THE MUSCLES OF NORMAL AND AVITAMINOUS GUINEA-PIGS

Lydia Palladina and *B. I. Khaikina*

Biochemical Institute of the Academy of Sciences of the Ukrainian SSR (Director — Prof. Dr. A. Palladin)

The object of these investigations was to study the effect of a vitamin C deficient diet upon the changes that occurs in the lactic acid content of the muscles and in their synthetic capacities when the muscle is being trained and fatigued.

The studies were carried out on guinea-pigs, part of which was receiving a normal ration (beets, oat, hay), while the others were receiving a ration of the same composition but previosly heated in the autoclave for 3 hours at pressure of 2.5 atmospheres, in order that the vitamin C should be destroyed.

When the guinea-pigs showed typical signs of scurvy — dropping out of the fur, haemorrhages of the extremities and of the gums, shaking of the teeth, soreness of the eyes etc., the fur on one of the hips was sheared and its muscles were fatigued during 30 minutes by an induced current; the electrode was applied at a rate of 50 times per minute.

The training of the normal guinea-pigs was carried on for a period of 15 days, while the avitaminous animals were trained for a period of 14 to 17 days beginning with the 7th day of the vitaminfree feeding.

The lactic acid was determined by the Friedmann, Cotonio, Schaffer method while the synthetic capacity was determined by the method of Embden and Habs. Tables 1 and 2 show that the lactic acid content of the muscles of guinea-pigs, which were receiving a normal diet, was increased on the average by 28% after fatigue.

The lactic acid content of the muscles of guinea-pigs affected by scurvy was increased, on the average, by 40% after fatigue. Table 3 shows that fatigue does not cause any increase in the lactic acid content of previously trained muscles in guinea-pigs, which were receiving a normal diet. The avitaminous animals show an entirely different picture (Table 4); in these animals fatigue of a previously trained muscle causes an increase of 21% in its lactic acid content. It is thus to be seen that work causes greater changes in the lactic acid content of the muscles of guinea-pigs which are affected by scurvy than in those of normal animals.

Table 5 shows that fatigue decreases the synthetic capacity of muscles, on the average, by 20%. The muscles of scorbutic guinea-pigs (Table 6) lost almost completely their synthetic capacities after fatigue. The studies on the effect of training on the synthetic capacity of muscles showed that training favours the increase in the synthetic capacities of muscles toward phosphorus; this phenomenon is not to be observed in avitaminous animals. This difference shows that during work the oxidative and synthetic processes of the guinea-pigs affected by scurvy are considerably out of order. Thus we see that animals kept on a vitamin C deficient diet are in worse conditions with respect to their ability of performing hard, tiresome work, than animals receiving a normal diet.

РОЛЬ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ СИЛ В ЯВЛЕНИЯХ ОДНОСТОРОННЕЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ КОЖИ

Д. Л. Рубинштейн и *В. И. Певзнер*
Из отделения биологической физико-химии ВИЭМ, Москва

Поступила 12.X.1936

ОДНОСТОРОННЯЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ КОЖИ ЛЯГУШКИ ДЛЯ РАСТВОРЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Многочисленные исследования Wertheimer, а также ряда других исследователей привели к выводу, что кожа лягушки обладает односторонней проницаемостью для веществ самой различной химической природы: сильных электролитов (соли хлора, сильные кислоты), слабых электролитов (кислые и основные краски), амфолитов (аминокислоты, полипептиды), неэлектролитов (сахара), воды и даже газов (CO_2 и кислород in statu nascendi). Для одних из этих веществ описывалось движение, направленное снаружи внутрь, для других—изнутри наружу, но, так или иначе, направленное движение представлялось универсальным свойством, проявляющимся по отношению к почти любым веществам.

В предыдущей работе [Рубинштейн и Мискинова (1935)] мы пришли к отрицанию широко распространенного представления об односторонней проницаемости кожи лягушки для воды—единственного вещества, по отношению к которому принималось не только более быстрое осмотическое перемещение в одном направлении, чем в другом, но даже активное, «физиологическое» движение, независимое от осмотических сил или даже направленное против осмотического градиента. Подобного рода данные других исследователей обусловлены допущенными ими методическими ошибками. Интересное подтверждение наших данных дают новейшие наблюдения Hevesy (1935), показывающие, что тяжелая вода проходит через кожу лягушки в обоих направлениях с одинаковой скоростью.

В последнее время появились исследования, показывающие, что и для кишечной стенки, на которую часто непосредственно переносились полученные на коже данные об активном всасывании воды (ср. Гельхорн, 1932, стр. 191), подобное активное движение воды против осмотического градиента также мало доказано. Достаточно указать в этом отношении хотя бы на недавнюю работу McDougall u. Verzar (1935).

Обратимся теперь от воды к растворенным веществам, для которых односторонняя проницаемость означает движение через кожу в направлении диффузионного градиента, но с большей скоростью в одну сторону, чем в другую (в предельном случае скорость движения в одном направлении равняется нулю). Критический пересмотр наличного экспериментального материала показывает, что и такая односторонняя диффузия является далеко не столь универсальным свойст-

вом, как обычно принимают. В очень многих случаях указания на одностороннюю проницаемость кожи для того или другого вещества основаны на ненадежном экспериментальном материале.

В качестве примера допущенных здесь экспериментальных ошибок остановимся на односторонней проницаемости кожи для сахара [Wertheimer (1923); Гельхорн (1932), стр. 179]. Если с одной стороны кожи находится рингеровский раствор, а с другой — изотонический раствор глюкозы, то последняя проходит через кожу только в направлении изнутри наружу, что и дает основание говорить об односторонней проницаемости. При оценке этих опытов необходимо, однако, иметь в виду, что, как отметил уже Bauer (1925), в опытах Wertheimer прохождение глюкозы наблюдалось лишь в тех случаях, когда внутренняя поверхность кожи омывалась ненормальным для нее бессолевым раствором (дестиллированная вода, чистый раствор сахара и т. п.). Достаточно заменить чистый раствор глюкозы глюкозой, приготовленной в рингеровском растворе, чтобы кожа сделалась одинаково непроницаемой для нее в обоих направлениях. Очевидно, мы имеем здесь дело не с односторонней проницаемостью кожи, а скорее с ее односторонней повреждаемостью (и вызываемым повреждением вторичным повышением проницаемости).

Другим примером может служить описанное Wertheimer (1925) одностороннее прохождение кислорода in statu nascendi. В этих опытах в раствор перекиси водорода погружались парные кожные мешки — один в нормальном, другой в вывороченном положении. В первом случае кожный мешок быстро раздувался, наполняясь кислородом, который выделялся из перекиси под влиянием содержащейся в тканях каталазы. Согласно Wertheimer, через кожу проходит при этом не сама перекись, а только выделяющийся из нее кислород — и притом проходит лишь в направлении снаружи внутрь. Так как пропускаемый через раствор газообразный кислород не дает подобного раздувания кожного мешка, то Wertheimer делает вывод, что одностороннее прохождение присуще не молекулярному кислороду, а только кислороду in statu nascendi. Он странным образом, повидимому, забывает при этом о том, что, согласно современным данным, каталаза не выделяет из перекиси активного атомного кислорода (т. е. не дает собственно кислорода in statu nascendi, который существенным образом отличался бы от его обычной молекулярной формы). Все дело объясняется, вероятно, прохождением перекиси водорода, неодинаково проникающей в обоих направлениях просто в зависимости от того, в какой мере она будет разложена каталазой кожи, прежде чем успеет продиффундировать через последнюю.

Столь же мало убедительны также многие другие наблюдения над односторонней проницаемостью кожи. Укажем, например, на недавние наблюдения Huf (1936), описывающего периодические колебания в направлении переносимого через кожу хлора-иона. Менее всего представляется поэтому в настоящее время уместным говорить об односторонней проницаемости как об универсальном свойстве, проявляемом кожей по отношению к самым различным группам веществ.

Из многих веществ, для которых существование односторонней проницаемости является совершенно несомненным и бесспорным, нужно главным образом указать на некоторые краски. С ними и было поэтому проведено и настоящее исследование, имевшее целью изучение сил, обусловливающих одностороннее движение изучаемых веществ, в частности, выяснение вопроса о том, имеют ли эти силы, как это

часто принималось, электрическую природу и в какой мере они связаны с жизнедеятельностью кожи.

Этот последний вопрос, вопрос о том, является ли односторонняя проницаемость витальным свойством, исчезающим в момент отмирания кожи, уже неоднократно служил предметом исследования. Согласно Wertheimer (1923), односторонняя проницаемость исчезает или во всяком случае сильно сглаживается при убивании кожи. Если кожа, фиксированная спиртом (50—96%) или формалином, может сохранять еще некоторые остатки односторонности, то она во всяком случае не обнаруживает больше тех резких различий в скорости прохождения, которые характерны для живой кожи. К сходным результатам пришел позже Niina (1924). Напротив, по данным Amson (1930), односторонность (по отношению к метиленовой сини) сохраняется в большей или меньшей степени при убивании кожи спиртом (30% спирт в течение 30—45 минут), нагреванием (до 45°) и другими воздействиями. Наконец, совершенно обособленно стоят данные Jurišić (1924), согласно которым только для кислых красок характер односторонней проницаемости изменяется при отмирании. На мертвой коже исчезают различия в движении кислых и основных красок: те и другие дают одностороннее прохождение по направлению изнутри наружу.

Ввиду существования подобных разногласий по этому крайне важному для теории односторонней проницаемости вопросу, мы решили вновь подвергнуть его исследованию. Однако наряду с фиксирующими агентами, грубо нарушающими коллоидальную структуру кожи, мы считали целесообразным применить такие ядовитые для кожи воздействия, как нарушение нормального состава ионной среды, например, замену рингеровского раствора чистым раствором хлористого калия или дестиллированной водой.

За отмиранием кожи, как и в предыдущей нашей работе, мы следили при этом по исчезновению разности потенциалов кожи, помещенной между двумя идентичными рингеровскими растворами (или же изотоническими растворами NaCl). Параллельное измерение односторонней проницаемости и электрических потенциалов кожи позволяет вместе с тем с полной определенностью ответить на основной стоящий перед нами вопрос об участии электрических сил в направленном движении растворенных веществ.

Методика

Краской, обнаруживающей при своем прохождении через кожу особенно резкую односторонность, является, как известно, метиленовая синь, которая поэтому неоднократно служила предметом исследования. Из других исследованных нами красок сходную односторонность обнаружили близкие к метиленовой сини краски — тионин и толуидинблау, подобно метиленовой сини проходящие через кожу изнутри наружу.

Самые опыты ставились большей частью таким образом, что кожный лоскут, вырезанный с брюшной поверхности лягушки Rana temporaria или R. ridibunda, натягивался на конец стеклянной трубки с отогнутыми краями и плотно к ней привязывался. Симметричные куски кожи укреплялись на двух одинаковых трубках (диаметром около 17 мм) в противоположном положении — нормальном (пигментированной поверхностью наружу) и вывороченном.

В каждый из образовавшихся таким образом цилиндров наливалось по 1 см³ исследуемой краски (растворенной в 0,65% NaCl или в рингеровском растворе), после чего он погружался в стаканчик с 5 см³ такого же раствора без краски.

Метиленовая синь применялась в концентрации 1 : 2 000, тионин и толуидинблау — в концентрации 1 : 1 000. Во избежание фильтрации жидкость внутри и

снаружи кожи наливалась до одинакового уровня. Только в немногих опытах для сравнения применялись кожные мешки, снятые с ног лягушки и также укрепленные на коротких стеклянных трубках.

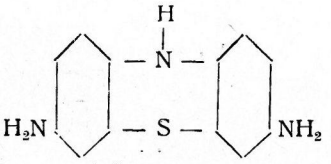
Ввиду большого влияния температуры на скорость прохождения краски окончательные опыты ставились при постоянной температуре в 25°. Продолжительность опыта большей частью равнялась при этих условиях 1,5—2 часам. По окончании опыта проба жидкости из наружного сосуда колориметрировалась и вычислялось общее количество краски (в мг), прошедшей за время опыта.

Измерение кожных потенциалов производилось при помощи каломельных электродов и декадного потенциометра (Всесоюзного института метрологии и стандартизации) с зеркальным гальванометром в качестве нулевого прибора.

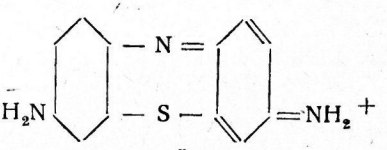
Результаты опытов

1. Специальные опыты, на которых мы не будем здесь останавливаться, показывают, что по направленности своего движения через кожу лягушки краски могут быть подразделены на три группы. К одной весьма многочисленной группе относятся краски, проходящие через кожу более или менее одинаково в обоих направлениях. К другой группе принадлежат краски, движение которых очень сильно зависит от реакции раствора; только при строго определенных условиях pH в обоих омывающих кожу растворах они обнаруживают одностороннее прохождение. Имеются, наконец, некоторые краски, по отношению к которым кожа обладает резкой односторонностью, очень трудно поддающейся изменению. Сюда относится прежде всего метиленовая синь. На основании наших опытов мы можем присоединить к ней тионин и толуидинблау, очень близкие к метиленблау по химическому строению и по физико-химическим свойствам. В настоящем сообщении мы ограничимся изучением этих красок, наиболее стабильных в отношении односторонности своего прохождения.

Как известно, тионин может быть представлен следующими двумя формулами, из которых первая относится к редуцированному состоянию (лейкоформе), вторая — к окисленному. Лейкоформа, отщепляя один водород, дает одновалентный анион. Окисление заключается в потере последним двух электронов и образовании окрашенного катиона.

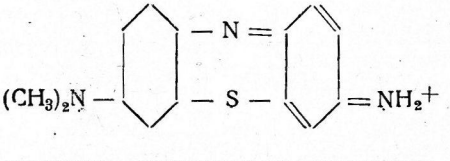


лейко-тионин



окисленный тионин

Метиленовая синь отличается от тионина тем, что обе ее аминогруппы полностью метилированы. Толуидинблау отличается несколько иным расположением метиловых групп:



Все три краски являются окислительно-восстановительными индикаторами, причем переход окисленной формы в лейкоформу совершается у них при весьма близких значениях редокспотенциала.

2. Ввиду существующих в литературе разногласий в одной серии опытов изучалось изменение односторонней проницаемости при уби-

вании кожи фиксирующими агентами — формалином и спиртом. В следующих двух таблицах приведено несколько примеров подобного рода опытов. Количество прошедшей метиленовой сини указано в миллиграммах.

Таблица 1

Кожа ranae temporariae, фиксированная в течение 2,5 часов в 4% формалине. Продолжительность опыта 1,5 часа, температура 25°

Наружу	0,43	0,73	0,23	0,47	0,15	1,42
Внутрь	1,01	0,36	0,17	0,15	0,14	1,74

Таблица 2

То же при фиксации 70° спиртом

Наружу	0,14	0,03	0,06	0,08	0,05	0,02
Внутрь	0,06	0,14	0,08	0,05	0,03	0,06

Как показывают приведенные данные, кожа, фиксированная спиртом или формалином, пропускает метиленовую синь в обоих направлениях, не обнаруживая при этом четкой односторонности.

3. Совершенно другие результаты получаются, если вместо фиксирующих агентов воздействовать ненормальной ионной средой, повреждающей или убивающей живую ткань, но не производящей такого грубого изменения ее коллоидальной структуры. Таким убивающим воздействием в описываемых опытах служило суточное пребывание кожного лоскута в многократно сменяемом изотоническом растворе KCl или в чистой дестиллированной воде. После такой обработки кожа переносилась обратно в физиологический раствор NaCl, в котором производились измерения ее проницаемости и ее разности потенциалов. Кожная разность потенциалов, служившая показателем ее состояния, оказывалась в обработанной таким образом коже сниженной до нуля. Несмотря на это, кожа сохраняла в полной или в весьма значительной степени свою обычную одностороннюю проницаемость для исследуемых красок.

Примером действия дестиллированной воды могут служить опыты 26—27.V над кожей Ranae ridibundae. Кожная разность потенциалов, имевшая на свежеизолированной коже взятых для опыта 7 лягушек различные значения, достигавшие нескольких десятков милливольт, после суточной обработки дестиллированной водой равнялась во всех случаях нулю. Опыты с тионином дали при этом во всех семи случаях резкую односторонность. Краска проходила через кожу в направлении изнутри наружу в количестве от 0,02 до 0,08 мг за час, между тем как в обратном направлении за тот же промежуток времени ее прохождения не наблюдалось вовсе (5 опытов) или же не превышало следов (ниже 0,005 мг в 2 опытах). Аналогичные опыты с кожей Ranae temporariae (20.IV) дали в 3 опытах для прохождения метиленовой сини (за 1,5 часа) изнутри наружу значения 0,035, 0,036 и 0,048 мг, в обратном направлении — нуль.

Сходное влияние оказывала обработка кожи хлористым калием. В качестве примера приведем опыт 25.V. Исходные потенциалы обоих кожных лоскутов Ranae ridibundae—50 и 52 mV; после суточной обработки 1% раствором KCl потенциалы равны нулю. Прохождение толуидинблау изнутри наружу (за 4,5 часа) 0,245 мг, в обратном направлении — нуль. В основном сходные результаты дают опыты с

метиленовой синью, хотя количество краски, проходящей изнутри наружу, оказывается здесь меньшим, а различие между количеством краски, проходящей в обоих направлениях, — соответственно несколько менее значительным.

4. В описанных выше сериях опытов кожа в результате суточного пребывания в ненормальной среде подвергалась глубокому, необратимому повреждению. Кожная разность потенциалов, служившая показателем состояния кожи, падала при этом до нуля. Тем не менее односторонняя проницаемость кожи в этих условиях, как мы видели, сохранялась.

Дальнейшая серия опытов имела целью установить, оказывает ли само устранение кожной разности потенциалов — без сколько-нибудь значительного повреждения кожи — какое-либо влияние на количество проходящей краски. При подобной постановке опыта можно было бы в наиболее четкой форме выяснить, играют ли электрические силы какую-либо роль в явлениях односторонней проницаемости кожи.

Хорошо известно, что изотонический раствор KCl устраняет разность кожных потенциалов, причем это изменение остается в течение некоторого времени обратимым: электрические потенциалы вновь восстанавливаются при возвращении кожи в рингеровский раствор или же в раствор NaCl. Предварительные опыты показали, что в растворе KCl кожа сохраняет такую же четкую одностороннюю проницаемость для исследуемых красок, как и в рингеровском растворе. Краска идет в значительном количестве в одном направлении (изнутри наружу) и практически совершенно не проходит в противоположном.

После этого опыты были поставлены таким образом, что прохождение краски изучалось на двух симметричных кусках кожи (с брюшной поверхности одной и той же лягушки), из которых один помещался в физиологический раствор NaCl (или же в рингеровский раствор), парный — в изотонический раствор KCl. Количество прошедшей краски оказывалось в обоих случаях в пределах ошибки опыта одинаковым. Очевидно, устранение кожных электрических потенциалов не оказывало заметного влияния на одностороннюю проницаемость кожи. В качестве иллюстрации можно привести несколько выписок из протоколов опытов.

Опыт 9.VII

1-я лягушка. Кусок кожи в NaCl. Кожная разность потенциалов (р. п.) равна 18 mV, по окончании опыта — 10 mV. Парный кусок кожи — 15 mV, в растворе KCl р. п. быстро падает, перед началом опыта (и после его окончания) р. п. равна 0. Количество прошедшей метиленовой сини в NaCl равно 0,060, в KCl — 0,073 мг.

2-я лягушка. Р. п. в NaCl равна 17 mV (до опыта) и 18 mV (после опыта); в KCl — 0. Прохождение в NaCl — 0,079, в KCl — 0,040 мг.

3-я лягушка. Р. п. в NaCl соответствует 22 и 28 mV; в KCl — 0. Прохождение в NaCl — 0,071, в KCl — 0,071 мг.

4-я лягушка. Р. п. в NaCl соответствует 17 и 15 mV; в KCl — 0. Прохождение в NaCl — 0,025, в KCl — 0,051 мг.

Обсуждение результатов

Хотя исследования Wertheimer легли в основу представления об односторонней проницаемости как о витальном свойстве кожи, исчезающем в момент ее отмирания, однако его собственные опыты

дают повод сомневаться в обоснованности этого вывода. Дело в том, что в опытах Wertheimer кожа во многих случаях не предохранялась от вредных для нее воздействий (длительное пребывание в неэквилибрированном солевом растворе или даже в дестиллированной воде), а ее физиологическое состояние во время опыта не контролировалось. Сам Wertheimer основывает, однако, свои выводы на опытах, произведенных им над кожей, заведомо убитой действием фиксирующих агентов (спирта, формалина), в результате чего она более или менее полно утрачивала свою односторонность и начинала пропускать краску в обоих направлениях.

Как было уже указано, наши собственные экспериментальные данные подтверждают эти указания Wertheimer. Кожа, зафиксированная в течение нескольких часов формалином или спиртом, пропускала метиленовую синь со сравнимой скоростью в обоих направлениях. Мы затрудняемся дать объяснение противоположным данным Amson, который при фиксации кожи спиртом или при убивании ее нагреванием (до 45°) получал приблизительно в 3 раза большее выхождение метиленовой сини из нормального кожного мешка по сравнению с вывороченным. Можно лишь предположить, что вследствие применения более слабых концентраций и более кратковременных воздействий коллоидальные структуры кожи не были в этих опытах в достаточной мере коагулированы и разрушены.

Напротив, при необратимом повреждении, вызванном действием ненормальной ионной среды, кожа сохраняет резкую одностороннюю проницаемость для всех трех исследуемых красок. При подобном повреждении кожи разность потенциалов между ее противоположными поверхностями оказывается сниженной до нуля. Еще больший интерес представляют опыты, в которых проницаемость кожи изучалась в изотоническом растворе KCl, быстро (и сперва обратимо) подавляющем кожные электрические потенциалы. Эти опыты с несомненностью доказывают, что односторонняя проницаемость кожи не зависит от действующих в ней электрических сил.

Как известно, многие исследователи объясняют одностороннюю проницаемость действием электрических сил. Наиболее последовательно проводится эта точка зрения пражской школой [Keller (1925)], трактующей одностороннюю проницаемость как электрический перенос воды или растворенных веществ через живую ткань, причем вещества могут быть разделены на катодные (переносимые изнутри наружу) и анодные (переносимые снаружи внутрь).

Amson из лаборатории Bethe выступил против этого представления на основании своих опытов, при которых разность потенциалов изолированной кожи в рингеровском растворе быстро (в течение 1,5 часа) снижалась до незначительной величины, между тем как односторонняя проницаемость сохранялась в течение гораздо более долгого времени, обнаруживая, таким образом, независимость от электрических потенциалов. Однако последующая критика показала неубедительность этих опытов Amson, допустившего серьезную ошибку при измерении электрических потенциалов [Leuthardt и Zeller (1934), Рубинштейн и Мискинова (1935)].

Следует отметить, что уже Reid (1892), один из первых исследователей односторонней проницаемости, высказал предположение об электрическом механизме переноса воды через кожу. Для проверки этого предположения он соединял жидким контактом растворы, находящиеся в осмометре по обе стороны кожи. Отсутствие какого-либо влияния такого замыкания электрической цепи на пере-

нос жидкости заставило его отказаться от его исходного предположения о роли электрических сил в движении воды через кожу.

Поиски механизма в данном случае являются излишними, так как соответствующие наблюдения Reid над направленным движением воды через кожу, как нами было показано, представляют результат экспериментальной ошибки.

Любопытно, однако, что сторонники электрического механизма одностороннего переноса растворенных веществ не пытались повторить простого опыта Reid.

Мы вынуждены, таким образом, отказаться от представления об электрическом переносе как механизме, заставляющем все вещества двигаться через кожу в том или другом направлении в зависимости от знака их заряда. Отсутствие такого универсального физического механизма как нельзя лучше соответствует указанному в начале настоящей работы представлению, согласно которому односторонняя проницаемость, вопреки господствующим в литературе взглядам, не является универсальным свойством, но проявляется кожей лишь по отношению к сравнительно ограниченной группе веществ. Эта группа веществ обладает характерными химическими и физико-химическими свойствами, которые и должны дать ключ к пониманию механизма односторонней проницаемости.

Важнейшей особенностью этой группы веществ, типичным представителем которых могут служить многие органические краски, является крайняя их лабильность, легкость их перехода из одного химического состояния в другое: из недиссоциированной, молекулярной формы в диссоциированную, ионную, из окисленной в редуцированную и т. п. Понятно, что это химическое превращение должно сопровождаться соответствующим изменением в скорости проникновения изучаемого вещества через тканевую мембрану; последняя может обладать совершенно различной проницаемостью для разных модификаций данного вещества. Поэтому, если на противоположных поверхностях тканевой мембраны господствуют различные физико-химические условия, обусловливающие противоположные превращения изучаемого вещества, то мембрана будет обнаруживать по отношению к этому веществу одностороннюю проницаемость. Односторонняя проницаемость будет при этом направлена в ту сторону, на которой вещество переходит в менее диффузибельную, менее быстро проникающую модификацию. Таким образом, односторонняя проницаемость имеет не физическую, а химическую природу; она зависит от специфических особенностей диффундирующего вещества и от физико-химической асимметрии тканевой мембраны.

Для наступления односторонней проницаемости необходимо, чтобы в мембране был асимметрично распределен тот фактор, который обусловливает химическое превращение данного вещества. Задача исследования — в каждом частном случае установить, от градиента какого физико-химического фактора в мембране и от какого химического превращения проходящего вещества зависит его односторонняя проницаемость.

В случае веществ типа органических красок, т. е. солей слабого основания с сильной кислотой или же слабой кислоты с сильным основанием, это может быть прежде всего различие pH. Основная краска дает недиссоциированное красящее основание в щелочной среде, свободный красящий катион — в более кислой. Противоположным образом ведут себя кислые краски. Для того чтобы при этом установились достаточно большие различия в степени диссоциации краски по обе стороны мембраны, последняя должна, разумеется, прежде всего обладать значительным градиентом pH. Не менее важно, одна-

ко, и то, чтобы самая величина pH соответствовала зоне перехода данной краски из недиссоциированного в диссоциированное состояние.

Другим, не менее важным типом превращений является свойственный очень многим краскам переход окисленной формы в редуцированную лейкобазу. Подобный переход может обеспечиваться различиями окислительно-восстановительного потенциала на противоположных поверхностях мембраны. На возможность подобного механизма односторонней проницаемости кожи лягушки для метиленовой сини указал недавно Eckstein (1936). Интересно отметить, что все три исследованные нами краски, дающие резко одностороннее прохождение через кожу, обнаруживают окислительно-восстановительный переход при очень близких значениях окислительно-восстановительного потенциала [Михаэлис (1936)]. Экспериментальная проверка окислительно-восстановительного механизма односторонней проницаемости кожной мембраны для этих красок составляет предмет специального исследования, ведущегося в настоящее время в нашей лаборатории.

Этими двумя случаями далеко не исчерпываются возможности химического механизма односторонней проницаемости. Дальнейшим примером могут служить процессы фосфорилирования, которые, согласно исследованиям Verzar и его школы [Wibrandt и Laszt (1933)], лежат в основе активного всасывания глюкозы кишечной стенкой: различия в фосфорилировании по обе стороны кишечной мембраны, различия в скорости диффузии свободной гексозы и гексозофосфата. Любое происходящее в организме химическое превращение, если только оно совершается в различных условиях по обе стороны полупроницаемой мембраны, должно сообщать последней свойства односторонней проницаемости, должно приводить к направленному движению данного вещества.

Выводы

1. Односторонняя проницаемость кожи лягушки проявляется последней избирательно по отношению лишь к весьма ограниченной группе веществ, обладающей определенными химическими и физико-химическими свойствами.

2. Односторонняя проницаемость кожи лягушки по отношению к исследуемым краскам (метиленблау, тионин, толуидинблау) исчезает (и сменяется двусторонней проницаемостью) при фиксации кожи спиртом или формалином.

3. Изолированная кожа сохраняет резкую одностороннюю проницаемость по отношению к исследуемым краскам при временном устранении кожных электрических потенциалов в изотоническом растворе KCl, а также при необратимом их устранении в результате повреждения кожи под влиянием длительного пребывания в дестиллированной воде или в чистом растворе KCl. Таким образом, односторонняя проницаемость кожи не зависит от действующих в ней электрических сил.

4. Выдвигается химическая теория односторонней проницаемости, объясняющая последнюю химическими превращениями проходящего вещества на противоположных поверхностях тканевой мембраны. В результате подобного химического превращения (недиссоциированная краска — красящий ион, окисленная краска — лейкоформа, гексоза — гексозофосфат и т. п.) через полупроницаемую мембрану с противо-

положных сторон диффундируют фактически различные вещества, естественно обладающие поэтому неодинаковой скоростью проникновения.

ЛИТЕРАТУРА

K. Amson, Pflüg. Arch., *225*, 467, 1930. — V. Bauer, Pflüg. Arch., *209*, 301, 1925. — A. Eckstein, Pflüg. Arch., *237*, 125, 1936. — Э. Гельхорн, Проблема проницаемости, Москва, 1932. — G. Hevesy, Naturwiss., H. 46, 775, 1935. — E. Huf, Pflüg. Arch., *237*, 143, 1936. — P. Jurisic, Protoplasma, *21*, 511, 1934. — R. Keller, Die Elektrizität in der Zelle. Mährisch-Östrau, 1925. — Fr. Leuthardt u. A. Zeller, Pflüg. Arch., *234*, 369, 1934. — E. McDougall u. F. Verzar, Pflüg. Arch., *235*, 321, 1935. — Л. Михаэлис, Окислительно-восстановительные потенциалы, Москва, 1936. — T. Niina, Pflüg. Arch., *204*, 332, 1924. — E. Reid, Brit. Med. Journ., 323, 1892. — Д. Рубинштейн и Т. Мискинова, Исследования по физико-химии клетки (сборник), Москва, 1935; также Protoplasma, *25*, 56, 1936. — E. Werthеimer, Pflüg. Arch., *199*, 383, 1923; *209*, 493, 1925. — W. Wilbrandt u. L. Laszt, Biochem. Zeitschr, *259*, 398, 1933.

THE RÔLE OF ELECTRICAL FORCES IN THE PHENOMENA OF ONE-SIDED PERMEABILITY OF THE SKIN

*D. L. Rubinstein*by and *V. I. Pevsner*

Department of Biological Physico-Chemistry of the All-Union Institute of Experimental Medicine, Moscow

Summary

1. The frog skin possesses one-sided permeability with respect only to a very limited group of substances with peculiar chemical and physico-chemical properties.

2. The one-sided permeability of the frog skin for the dyes studied (methylene blue, thionine, toluidene blue) disappears upon ist fixation by means of alcohol or formalin. The skin becomes then permeable in both directions.

3. The one-sided permeability of the isolated skin is preserved in the case of a temporary depression of its electrical potentials in an isotonic KCl solution. Neither does it disappear after an irreversible abolition of the skin potentials which occurs when the skin is injured by prolonged action of distilled water or of a pure KCl solution. These experiments show that the one-sided permeability of the skin does not depend upon the action of electrical forces.

4. A chemical theory is advanced, explaining one-sided permeability as due to a chemical transformation of the permeating substance on the opposed surfaces of the tissue-membrane (undissociated dye — coloured ion, oxidized ion—leuco-form, hexose—hexose phosphate, etc.). As a result of such a chemical transformation different substances actually diffuse through the opposite sides of the semi-permeable membrane, naturally possessing therefore, unequal rates of penetration.

АКТИВИРОВАНИЕ АРГИНАЗЫ ТКАНЕЙ ЭМБРИОНОВ СОЛЯМИ МАРГАНЦА

Е. Я. Рашба

Из Биохимического института Академии наук УССР (дир. — акад. А. В. Палладин)

Поступила 18.XII.1936

Вопросы активирования аргиназы в настоящее время служат предметом всестороннего изучения и оживленной дискуссии. Важность их, отмеченная рядом крупнейших авторитетов (Abderhalden, Waldschmidt, Leitz, Edlbacher), особенно ясна теперь, когда, вследствие работы ряда авторов, выяснилось, что аргиназа является не только одним из основных факторов образования мочевины в организме животных, но тесно связана также с ростом тканей как эмбриональных, так и тканей злокачественных новообразований и с синтезом нуклеопротеидов в этих тканях.

Как известно, аргиназа особенно хорошо активируется окислительно-восстановительными системами (Fe^{++} + цистеин, Fe^{+++} + цистин и т. п.), аскорбиновой кислотой и целым рядом других веществ, а также выключением кислорода воздуха. Все эти вещества разно активируют различные препараты.

В последнее время появилось несколько работ об активировании аргиназы солями марганца (Klein и Ziese, Edlbacher). Активируя аргиназу солями двухвалентного марганца, Klein и Ziese обнаружили ее присутствие в мышцах крыс, Edlbacher, в мышцах и печени голубей и печени кур, что ставит вопрос о возможном образовании у птиц мочевины через цитрулиновый цикл. Очевидно, применяя соответствующий активатор, можно обнаружить присутствие аргиназы в тех тканях, в которых ее до сих пор считали отсутствующей.

Аргиназа тканей эмбрионов кур имеет особенно большое значение потому, что эмбрионы кур не способны синтезировать мочевину из аммиака ни в присутствии орнитина, ни в его отсутствии; не обладает этой способностью и желточный мешок. Из мочевой кислоты мочевина также не образуется. Needham, Brachet и Brown показали, что все образование мочевины в курином эмбрионе идет за счет расщепления аргинина.

В той же работе они обнаружили, что аргиназа куриного эмбриона в первые дни инкубации очень активна, а по мере роста ее активность постепенно падает (т. е. параллельно с падением интенсивности роста). Возможно было предположить, что падение активности аргиназы связано с общеизвестным уменьшением в процессе развития «естественных активаторов» аргиназы: глютатиона, цистеина и аскорбиновой кислоты. Поэтому Needham поставил ряд опытов с активированием аргиназы 8-дневных эмбрионов и желточного мешка 5-дневной инкубации этими веществами in vitro и нашел, что никакого активирования не происходило. Отсюда он сделал вывод, что уменьшение активности аргиназы эмбриона происходит не по причине уменьшения количества активаторов, а связано с падением интенсивности роста, что является важным подтверждением теории Edlbacher о роли аргиназы в процессах роста и синтеза нуклеопротеидов.

Активирование редуцирующими веществами носит, по Edlbacher, иной характер, чем другие виды активирования, так как эти активации не параллельны. Поэтому изучение активирования солями марганца (наиболее сильными из известных сейчас активаторов) аргиназы

различных тканей эмбрионов представляет большой интерес как с точки зрения выяснения вопроса о том, происходит ли вообще какое-либо активирование, так и с точки зрения изучения характера активирования.

Такую работу мы предприняли среди цикла работ по изучению системы аргиназа — аргинин — креатин, проводимых сейчас в Биохимическом институте Академии наук УССР под руководством акад. Палладина.

Нами было изучено активирование солями двухвалентного марганца аргиназы мозга, тела и печени эмбрионов кур, начиная с 4-го дня инкубации, а также мозга эмбрионов кроликов, начиная с 15-го дня беременности.

Для определения аргиназы мы пользовались разработанной нами весьма удобной для серийных определений методикой по принципу Klein и Ziese (точной до 0,12 мг мочевины определение по оставшемуся неразложенным субстрату).

Так как получить достаточное для определения количество экстракта из тканей эмбрионов трудно ввиду небольших размеров эмбрионов, мы изучали расщепление в суспензиях измельченных ножницами тканей в присутствии толуола. После предварительного экстрагирования в течение 1 суток 30% глицерином к опытной суспензии мы прибавляли 4 мг d-аргининхлоргидрата, 5 см³ фосфатного буфера с NaOH (pH = 9,5) по Hunter и для активирования 0,3 см³ n/200 $MnSO_4$. В часть колбочек не прибавляли $MnSO_4$, а в контрольные не прибавляли субстрата.

После 48 часов расщепления при 37° мы прибавляли субстрат в контрольные колбочки, доводили до определенного объема и определяли колориметрически оставшийся неразложенным аргинин при помощи реакции Сакагухи. Результаты пересчитывали на 1 г сухого веса ткани.

Полученные результаты приведены в табл. 1—6.

Таблица 1

Эмбрионы кур — все тело

Дата 1936 г.	День инкубации	Число взятых для исследования эмбрионов	1 г сухого вещества разлагает за 48 часов мг аргинина	
			с активатором $MnSO_4$	без активатора
13.VII	4	40	38,4	19,8
17.IV	6	40	30,6	0
14.VII	6	20	67,7	0
16.V	7	30	103,0	77,0
11.IV	8	30	84,8	170,8
16.V	8	13	0	13,0
13.IV	10	20	30,0	30,0
25.VII	10	5	314,0	279,0
20.V	11	15	40,2	40,2
22.VII	12	2	26,6	31,9
22.V	12	7	90,3	85,2
22.VII	14	1	48,9	22,6
25.V	15	6	71,8	151,0
25.V	16	6	58,5	15,4
26.V	17	5	0	68,9
28.V	18	5	0	0

Таблица 2

Эмбрионы кур и цыплята (мозг)

Дата 1936 г.	День инкубации	Число взятых для исследования эмбрионов цыплят	1 г сухого вещества разлагает за 48 часов мг аргинина	
			с активатором $MnSO_4$	без активатора
13.VII	4	40	4,6	6,7
19.X	4	60	169,0	37,7
19.X	5	45	0	0
20.X	6	35	51,6	85,0
14.VII	6	20	171,5	172,0
2.XI	7	30	16,6	20,8
16.V	7	30	115,0	0
2.XI	8	20	4,5	21,8
11.V	8	30	171,8	0
16.VII	8	13	0	13,0
25.X	9	12	0	0
20.VII	9	3	118,0	0
21.X	10	10	284,0	0
25.VII	10	5	307,0	200,0
20.V	11	15	0	0
26.X	12	9	0	0
22.V	12	7	104,0	77,0
22.VII	12	2	32,5	8,1
1.XI	13	5	19,0	0
26.V	13	7	86,6	153,0
22.VII	14	1	33,4	0
31.X	15	4	19,0	31,4
25.V	15	6	53,1	30,9
10.X	16	6	23,9	15,4
25.V	16	6	111,0	106,0
10.XI	17	6	23,9	15,4
26.V	17	5	172,8	204,8
1.XI	18	3	13,4	13,4
28.V	18	5	0	0
11.XI	19	3	28,5	28,5
27.V	19	5	13,0	0
10.XI	20	3	0	7,0
29.V	20	5	64,3	64,3
31.V	21	4	17,9	17,9
		Вылупившиеся цыплята		
11.XI	1 день	1	0	0
3.V	1 »	3	11,4	19,0
1.VI	2 дня	4	8,9	8,9
2.VI	3 »	3	11,6	11,6
14.XI	5 дней	2	13,6	5,5
4.VI	5 »	1	11,4	0
7.VI	8 »	1	0	0
14.X	9 »	1	22,0	16,5
10.VI	11 »	1	0	0
19.XI	14 »	2	0	31,8
14.VI	15 »	1	0	0
29.VI	29 »	1	56,5	49,1
29.VI	29 »	1	69,0	0
5.XII	30 »	4	12,1	5,05
13.VII	43 дня	1	4,7	16,6
20.VII	50 дней	1	56,0	36,3

Мы видим, что активность аргиназы всего тела эмбрионов (табл. 1) подвержена большим колебаниям ото дня ко дню, но в общем довольно велика по сравнению с тканями взрослых кур, у которых она обычно близка к нулю как в печени, так и в мышцах. В более ранние дни инкубации (4—7-й день) наблюдается всегда активирование, с 8-го до 18-го дня в 4 случаях происходило активирование (10-й, 12-й, 14-й, 16-й дни), в 4 случаях добавление $MnSO_4$ не оказало влияния (10-й, 11-й, 12-й, 18-й дни), в 4 случаях оно немного уменьшало действие аргиназы (8-й, 15-й и 17-й дни).

В мозгу эмбрионов кур (табл. 2) в первый период (4—16-й день) обычно происходило активирование (в 12 случаях), в 6 случаях $MnSO_4$ уменьшал активность (6-й, 8-й, 13-й, 15-й дни), в 2 случаях не оказал влияния (4-й и 7-й день), в 4 случаях найдено полное отсутствие активности.

Во второй период (16-й—21-й день инкубации и до 3-го дня после вылупливания) активность аргиназы невелика и к активированию аргиназа относится безразлично. После 3-го дня до 2 месяцев и у половозрелых кур активность аргиназы низка, часто наблюдалось полное ее отсутствие; при наличии активности обычно происходило активирование.

Что касается печени эмбрионов кур (табл. 3), то первые 2 дня после образования печени вовсе не наблюдается активности аргиназы, на 15-й день обнаружено слабое действие; часты нулевые результаты; в большинстве случаев наблюдалось активирование.

Таблица 3

Эмбрионы кур и цыплята (печень)

Дата 1936 г.	День инкубации	Количество взятых для исследования эмбрионов кур и цыплят	1 г сухого вещества разлагает за 48 часов мг аргинина	
			с активатором $MnSO_4$	без активатора
26.X	12	9	0	0
1.XI	13	5	0	0
5.X	15	4	6,97	4,6
31.XI	17	3	2,18	1,75
11.X	19	3	0	0
	После вылупления			
11.XI	1 день	1	12,3	0
10.XI	5 дней	2	0	0
26.XI	5 месяцев	1	22,2	25,9
26.XII	6 »	1	16,2	11.0
5.XII	6 мес. 10 дн.	1	3,0	0

Резюмируя полученные на тканях эмбрионов кур результаты, можно сказать, что при наличии высокой активности отношение аргиназы к $MnSO_4$ колеблется и часто активирование не дает положительных результатов. При наличии же низкой активности почти всегда происходит активирование.

Аргиназа тела эмбрионов на ранних стадиях инкубации активируется хорошо. Однако исследование уже на 8-й день (именно тот

Таблица 4

Взрослые куры (мозг)

Дата 1936 г.	Возраст в месяцах	Пол	1 г сухого вещества разлагает за 48 часов мг аргинина	
			с активатором $MnSO_4$	без активатора
28.X	5	♂	27,0	0
25.XI	6	♂	0	0
5.XII	6 мес. 10 дн.	♀	0	0

день, на который Needham получил отрицательные результаты с глютатионом, цистеином и аскорбиновой кислотой) в 2 сериях дало отрицательные результаты. Поэтому не исключена возможность, что глютатионы и аскорбиновая кислота в иной день также могут дать активирование.

Колебания активности аргиназы от дня ко дню очень велики; это, вероятно, объясняется тем, что для эмбриона курицы 24 часа — очень продолжительный период, в течение которого интенсивность роста данной ткани может изменяться. Поэтому при исследовании мы могли попасть то на период интенсивного роста, то на период депрессии. Если это предположение верно и аргиназа является таким чувствительным показателем интенсивности роста, то это откроет интересные перспективы в области изучения процессов роста. Исследования каждый час могли бы пополнить наши сведения в этой области.

У эмбрионов кроликов, у которых исследовался только мозг, заметно было активирование в 5 случаях (15-й, 18-й, 23-й и 24-й дни),

Таблица 5

Эмбрионы кроликов и крольчата (мозг)

Дата 1936 г.	День беременности	Число взятых для исследования эмбрионов и крольчат	Примечание	1 г сухого вещества мозга разлагает за 48 часов мг аргинина	
				с активатором $MnSO_4$	без активатора
11.VI	15	6	Все тело	11,9	0
11.VI	15	6	Мозг	0	0
11.VI	17	9	»	18,7	18,7
14.XI	18	7	»	83,5	6,41
13.XI	20	7	»	0	0
11.XI	23	5	»	77,6	4,6
13.XI	24	10	»	83,4	23,1
20.XI	24	3	»	36,4	0
20.X	29	3	»	0	0
20.X	29	3	»	26,4	26,4
21.XI	30	2	»	0	41,3
			Крольчата		
1.VI	1 день	1	Мозг	29,6	29,6
7.IV	2 дня	1	»	44,4	12,4
10.VI	7 дней	2	»	0	0
14.VI	11 »	2	»	0	0

нулевой результат в 2 случаях; отсутствие активности мы наблюдали в 3 случаях, подавление действия аргиназы в 1 случае (табл. 5). Таким образом, чаще наблюдается активирование. То же можно сказать и о крольчатах и взрослых кроликах (табл. 6), у которых активность аргиназы мозга очень низка и иногда вовсе отсутствует.

Таблица 6

Взрослые кролики (мозг)

Дата 1936 г.	Вес в г	Пол	1 г сухого вещества разлагает за 48 часов мг аргинина	
			с активатором $MnSO_4$	без активатора
10.VII	2 300	♂	34,0	11,3
25.XI	2 950	♂	0	0
29.V	2 250	♀	30,4	51,4
29.V	2 850	♀	35,0	0
13 XI	3 600	♀	12,7	22,12

Выводы

Изучение активирования солями марганца тканей эмбрионов кур (все тело, мозг, печень) показало, что аргиназа тканей эмбрионов активируется солями марганца, особенно в тех случаях, когда активность ее невелика. На 4—7-й день инкубации всегда наблюдается активирование аргиназы тела, но колеблющиеся результаты получаются для аргиназы мозга.

Аргиназа печени очень мало активна не только у взрослых кур, но и у их эмбрионов и в большинстве случаев активируется $MnSO_4$.

В мозгу эмбрионов кроликов аргиназа активируется $MnSO_4$, так же как и в мозгу взрослых кроликов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Edlbacher u. Zeller, Hoppe-Seyler's Zeitschr., *242*, 253, 1936. — 2. Klein u. Ziese, Ibid. *235*, 246, 1935. — 3. Needham, Brachet a. Brown, Journ. of Exp. Biol., *XII*, No. 4, 321, 1935.

THE ACTIVATION OF THE ARGINASE OF EMBRYONIC TISSUES BY MEANS OF MANGANESE SALTS

E. J. Rashba

Biochemical Institute of the Academy of Sciences of the Ukrainian S. S. R.
(Director—Academician A. V. Palladin)

Summary

A study of the activation of the tissues of chicken embryos (the entire body, the brain and the liver) by maans of manganese salts showed that arginase in the skin of the embryos is activated, especially in those cases when its original activity is not very high. After 4-7 days of incubation there was always observed an activation of the arginase of the body but fluctuating results were obtained for the arginase of brain.

The arginase of liver is but slightly active, not only in mature chickens but also in their embryos, and in the majority of cases it is activated by $MnSO_4$.

Arginase in the brains of rabbit embryos as well as that in the brains of adult rabbits is activated by $MnSO_4$.

ГОРМОНЫ И ФЕРМЕНТЫ

СООБЩЕНИЕ II. ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ГОРМОНОВ НА ЛИПАЗУ [1]

Л. Е. Розенфельд и *Т. П. Шестерикова*

Из кафедры физиологической химии (зав. — проф. Л. Розенфельд) Одесского медицинского института

Поступила 12.X.1936.

В предыдущей нашей работе (1) мы изучали влияние адреналина, инсулина и тиреоидина на амилазу in vivo и in vitro; при этом оказалось, что in vitro указанные гормоны не изменяют активности амилазы, в то время как in vivo адреналин и инсулин повышают активность амилазы, а тиреоидин не оказывает на нее никакого влияния.

В опытах с изолированной печенью инсулин и тиреоидин не оказывают влияния на амилазу, а адреналин слегка повышает ее активность.

Продолжая наше исследование влияния гормонов на ферменты, мы занялись вопросом о влиянии тех же гормонов на липазу. Это и составляет предмет настоящего сообщения.

Влияние адреналина на липазу

О действии адреналина на жировой обмен известно сравнительно мало. Тесная связь между углеводным и жировым обменом заставляет a priori предположить, что в процессе распада жиров некоторую роль может играть адреналин. По данным Störring (2), у голодающих собак после инъекции адреналина в печени увеличивается количество жира. По данным Anderson (3), у крыс, находящихся на жировом питании, под влиянием адреналина увеличивается в крови содержание ацетоновых тел, что говорит в пользу усиления распада жира.

Участие адреналина в процессе распада жира и, быть может, превращения его в сахар в настоящее время более или менее выяснено, механизм же действия адреналина на эту часть обмена остается совершенно неизученным.

В наших опытах мы определяли активность липазы в опытах in vitro с изолированной печенью и в опытах in vivo. Методика исследования влияния адреналина на липазу [2] in vitro была следующей. К приготовленной обычным путем печеночной эмульсии прибавлялось равное количество эмульсии жира; смесь разделялась пополам, к одной порции прибавлялся адреналин, обе порции помещались в термо-

[1] Доложено на III научной сессии Одесского медицинского института в марте 1936 г.

[2] При исследовании влияния других гормонов на липазу мы пользовались такой же методикой.

стат (температура 37°), и каждые 30 минут из колбочек бралось по 5 см³ жидкости, которая оттитровывалась $n/_{50}$ NaOH в присутствии фенолфталеина.

Результаты опытов приведены в табл. 1.

Таблица 1

(1 см³ $n/_{50}$ NaOH)

	30 минут	60 минут	90 минут	120 минут
Контроль	0,05	0,07	0,09	0,35
Адреналин	0	0,10	0,12	0,29
Контроль	0,06	0,19	0,24	—
Адреналин	0,12	0,19	0,25	—
Контроль	0	0,05	0,06	0,06
Адреналин	0,05	0,10	0,12	—
Контроль	0,02	0,04	0,06	0,06
Адреналин	0,06	0,06	0,06	—
Контроль	0,06	0,04	0,04	—
Адреналин	0	0,02	0,04	—

Просмотр полученных данных показывает, что под влиянием адреналина активность липазы почти не изменяется.

Опыты с изолированной печенью ставились следующим образом: печень крысы тщательно промывалась физиологическим раствором (температура 37°) до исчезновения следов крови из промывной жидкости, а затем через нее пропускался раствор адреналина (в изотоническом растворе NaCl). В контрольных опытах производилась перфузия печени физиологическим раствором без добавления адреналина. Каждые 30 минут отрезался кусочек печеночной ткани и в нем определялась активность липазы. Методика этого определения была такова: навеска органа отвешивалась на весах Банга, растиралась в ступке с кварцевым песком и разбавлялась стократным количеством воды. После отстаивания эмульсия отмеривалась в 4 пробирки по 1 см³; содержимое двух пробирок кипятилось для инактивирования фермента; затем, во все пробирки добавлялся буфер (pH 7,1—по 1 см³) и 1% раствор монобутирина (по 1 см³). Пробирки помещались в термостат. После 24-часового стояния содержимое пробирок подвергалось титрованию раствором $n/_{50}$ NaOH в присутствии фенолфталеина. Разница в количестве NaOH, пошедшего на испытуемый раствор и контрольный, указывает на липокластическую силу данного органа. Приводимые цифры перечислены на 1 г органа.

На основании этих опытов можем притти к выводу, что перфузия печени физиологическим раствором в течение полутора часа не оказывает влияния на липазу печеночной ткани. Если же к перфузионной жидкости прибавляется адреналин, то активность печеночной липазы несколько повышается.

Наконец, в третьей серии опытов было проведено изучение тканевых липаз в органах мышей при нормальных условиях и при введении адреналина.

Таблица 2

	В начале опыта	30 минут	60 минут	90 минут
Контроль	0,59	0,56	0,56	—
	1,22	1,29	1,30	1,16
	1,60	1,59	1,56	1,57
Адреналин	1,16	1,30	1,34	—
	0,56	0,56	0,93	—
	2,15	2,28	—	—
	1,03	1,15	—	—

Мышам инъицировали адреналин и через 30 минут их убивали и исследовали липолитическую активность органов по указанному выше способу. Те же органы мышей, не получавших адреналина, исследовались для контроля.

Таблица 3

	Сердце	Печень	Почка	Селезенка
Контроль	19,9	60,2	22,6	61,2 (32 опыта)
Адреналин (1 см³ 1 : 2 000)	11,9	53,3	19,8	39,7 (20 »
» (1 см³ 1 : 100 000)	18,7	66,2	22,2	56,5 (4 »

Приведенные цифры говорят о некотором торможении, оказываемом адреналином при небольших разведениях на липазу тканей in vivo. Эти данные лишний раз убеждают нас в том, что действие гормонов in vitro и in vivo может быть различным.

Влияние инсулина на липазу

Наличие тесной связи между углеводным и жировым обменом, возможность перехода углеводов в жиры, глубокие нарушения в жировом обмене при диабете заставляют предположить, что в деле регуляции интермедиарного жирового обмена значительную роль играет инсулин. Целый ряд экспериментальных данных говорит о том, что здоровый и диабетический организмы в отношении жирового обмена реагируют по-разному. Straus (4) указывает, что у диабетиков и депанкреатизированных собак после инъекции инсулина значительно падает липемия и уменьшается количество жира в печени. У здоровых же мышей содержание жира в печени остается без изменений.

Наши данные по вопросу о влиянии инсулина на печеночную липазу представляются в следующем виде (табл. 4).

Данные этой таблицы свидетельствуют о значительном активировании липазы инсулином.

В опытах с изолированной печенью мы не получили столь определенных результатов.

	30 минут	60 минут	90 минут	120 минут
Контроль	0	0,05	0,06	0,06
Инсулин	0,08	0,14	0,14	0,14
Контроль	0,05	0,07	0,09	0,35
Инсулин	0,07	0,12	0,15	0,19
Контроль	0	0,10	0,10	0,10
Инсулин	0,16	0,36	0,43	0,46
Контроль	0,06	0,19	0,24	—
Инсулин	0,27	0,46	0,58	0,72

Таблица 5

	В начале опыта	30 минут	60 минут	90 минут
Пропускание инсулина (1 см³ : 100 см³ физиологического раствора)	0,98	0,93	0 86	0,76
	0,56	0,69	0,62	0,66
	0,92	0,85	0,94	0,66
	0,90	0,77	0,80	0,77

Наблюдались лишь неопределенные колебания активности липазы после пропускания инсулина то в сторону повышения ее, то в сторону понижения.

В опытах in vivo мы получили более отчетливые результаты.

Таблица 6

	Сердце	Печень	Почка	Селезенка
Норма (32 опыта)	19,9	60,2	22,6	51,2
Инсулин (15 опытов)	29,7	89,0	46,5	70,0

Из этой таблицы мы видим, насколько выше липокластический индекс всех органов после введения инсулина.

Влияние тиреоидина на липазу

В литературе существуют указания, что количество ацетоновых тел при базедовой болезни может быть увеличено. Это явление может зависеть от нарушения углеводного обмена, но не от прямого действия тироксина на жировой обмен. Bauer u. Feil (5) находили уменьшение активности печеночной липазы при отравлении тироксином.

In vitro тиреоидин на липазу оказывает очень незначительное влияние. Результаты титрования почти такие же, как в контрольных опытах (табл. 7).

Таблица 7

	30 минут	60 минут	90 минут	120 минут
Контроль	0,0	0,05	0,06	0,06
Тиреоидин	0,0	0,0	0,09	—
Контроль	0,02	0,04	0,06	—
Тиреоидин	0,02	0,02	0,04	—
Контроль	0,0	0,10	0,10	0,10
Тиреоидин	0,0	0,07	0,10	0,12
Контроль	0,06	0,19	0,24	—
Тиреоидин	0,07	0,13	0,19	0,26

Примеры опытов с изолированной печенью приведены в табл. 8.

Таблица 8

	В начале опыта	30 минут	60 минут	90 минут
Пропускание	0,90	0,89	0,91	0,92
Тиреоидин	0,83	0,85	0,83	0,82

Эти данные также указывают, что тиреоидин не влияет на липазу изолированной печени.

Наконец, в табл. 9 приведены результаты опытов in vivo.

Таблица 9

	Сердце	Печень	Почка	Селезенка
Норма	19,9	60,2	22,6	51,2 (32 опыта)
Острое отравление тиреоидином	33,9	71,5	41,5	65,6 (13 опытов)
Хроническое отравление тиреоидином	30,0	82,7	51,5	72,0 (14 опытов)

На основании данных, приведенных в настоящем сообщении, мы можем притти к следующим выводам:

1. Активность липазы в опытах in vitro под влиянием адреналина и тиреоидина в большинстве случаев не изменяется; она увеличивается под влиянием инсулина.

2. Активность липазы изолированной печени при пропускании инсулина и тиреоидина почти не изменяется; при действии адреналина активность липазы слегка возрастает.

3. Липазы органов in vivo подвергаются значительному воздействию со стороны вводимых гормонов: адреналин в небольших разведениях (1 : 2 000) тормозит активность липазы, а инсулин и тиреоидин увеличивают ее.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. Е. Розенфельд и Т. П. Шестерикова, Сборник, посвященный 30-летию научной деятельности акад. А. В. Палладина, стр. 309, изд. Акад. наук УССР, 1936. — 2. Störring, Pflüg. Arch., *221*, 282, 1928. — 3. Anderson, Bioch. J., *21*, 1398, 1927. — 4. Strauss, Углеводный обмен и внутренняя секреция (в сборн. «Внутр. секреция и фактич. медицина»), русск. пер., 1930. — 5. Bauer u. Feil, Wien. med. Wochenschr., Nr. 2, 1934.

HORMONES AND ENZYMES

11. THE EFFECT OF CERTAIN HORMONES ON LIPASE

L. E. Rosenfeld and *T. P. Shesterikova*

Chair of Physiological Chemistry (Head—Prof. L. E. Rosenfeld) of the Odessa Medical Institute

Summary

On the basis of the data presented in the above communication we arrive at the following conclusions:

1. The activity of lipase in experiments in vitro under the influence of adrenalin and thyroidin in the majority of cases does not change; it is raised under the influence of insulin.

2. The activity of the lipase of isolated livers, during passage of insulin and thyroidin, changes but slightly; under the influence of adrenalin the activity of lipase increases slightly.

3. The lipases of organs in vivo are considerably affected by the introduction of hormones; adrenalin inhibits the activity of lipase while insulin and thyroidin increase the activity.

К ВОПРОСУ О ДЕЙСТВИИ ТОКСИНА БОТУЛИНУСА A и B НА ИЗОЛИРОВАННЫЕ ОРГАНЫ[1]

С. Г. Серебряная и *Г. Л. Шкавера* (Киев)

Поступила 12.X.1936

Ботулизмом принято обозначать острые нервно-паралитические отравления, которые вызываются токсинами трех до сих пор известных типов B. botulinus: A, B и C, главным образом первыми двумя типами анаэробных бактерий, открытых впервые в 1897 г. van Ermengem. Хотя большинство авторов сравнивает ботулизм с острым полиэнцефаломиэлитом, все же имеется ряд указаний на то, что ботулизм вызывает изменения в деятельности сердца, вегетативной нервной системе и сосудах. Поэтому нам пришла мысль исследовать влияние токсинов ботулинуса на изолированных органах.

Целью нашей работы было выяснить вопрос, не могут ли изолированные органы служить в качестве объекта для определения наличия и количества токсина ботулинуса, главным образом типа A. Одновременно мы изучили вопрос о том, как реагирует периферическая вегетативная нервная система на этот токсин, а также и вопрос о действии токсина на периферическую сердечно-сосудистую систему. Все эти вопросы до сих пор еще мало изучены; мы нашли в доступной нам литературе лишь единичные указания.

Dickson и Schewsky (1) в опытах на кошках установили поражение парасимпатического концевого аппарата при действии токсина ботулинуса.

Weinberg и Goy (2) отметили увеличение истечения слюны у кошек и морских свинок.

Констансов (3), а также Senckpil (4) говорят, что симптомы рыбных отравлений должны носить преимущественно желудочно-кишечный характер.

Моргенштерн (5) указывает, что пульс в начале отравления ботулинусом бывает замедленный и что вначале появляются рвоты и поносы.

Дамон (6) также указывает, что в трети всех случаев ботулизма в США были выражены первоначальные явления острого гастроэнтерита, т. е. тошнота, рвота и понос, и что пульс в первой стадии отравления был замедленным.

Из этих кратких указаний следует, что токсин ботулинуса, по крайней мере в начальной стадии действия, может оказывать влияние в смысле повышения возбудимости парасимпатической нервной системы.

Из обстоятельного обзора A. Schnabel (7) известно, что токсин ботулинуса в этом направлении на изолированных органах до сих пор не был изучен; а между тем, как показали опыты лаборатории Н. П. Кравкова (8), изолированное сердце лягушки, сосуды изолированного уха кролика являются очень чувствительными объектами для изучения действия различных ядов даже при очень больших их разведениях.

[1] Доложено на Всесоюзной конференции по профилактике пищевых отравлений в Москве 17.VI.1936.

Вначале нами были проведены пробные опыты с токсином и средой, на которой производится посев бактерий ботулинуса как на изолированном (по Березину) сердце лягушки, так и на изолированных сосудах уха кролика (по способу Кравкова-Писемского) и сосудистом препарате Löwen-Trendelenburg в видоизменении Писемского.

Первые же опыты показали большую разницу в действии токсина и среды, что в дальнейшем побудило нас к уже более тщательным и обстоятельным исследованиям. До настоящего времени нами проведены 50 опытов на изолированном сердце лягушки, 25 опытов на сосудах изолированного уха кролика, 34 на сосудах изолированных лапок лягушки, а также 15 опытов на вырезанных глазах лягушки.

Мы применяли в качестве препаратов сначала сухой токсин ботулинуса А в разведении 1 : 100 — 1 : 1 000 (1—0,1%), затем жидкий токсин А и В в разведениях 1 : 100 — 1 : 10 000 (1—0,01%).

В качестве контроля мы на тех же объектах и в тех же разведениях применяли токсины А и В, разрушенные нагреванием на водяной бане в течение 30 минут и затем охлажденные до комнатной температуры; среду, на которой засевались бактерии, некипяченую, а также и кипяченую, а затем охлажденную до комнатной температуры.

То же мы проделали и со средой, подвергнутой той же обработке, что и токсин. Было также испробовано и действие $(NH_4)_2SO_4$ (осадитель белка с токсином) в разведении 0,1 до 0,01%.

Таким образом, нами были поставлены контрольные опыты в различных видах для того, чтобы установить, какое именно действие оказывает токсин, примеси и продукты метаморфоза (метаболизма) бактерий ботулинуса. Токсин, с которым мы работали, это — фильтрат культуры бактерий ботулинуса.

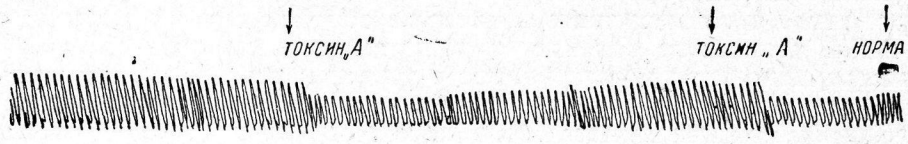


Рис. 1. Действие токсина ботулинуса А 1% на сердце лягушки (диастолическое расслабление). Читать справа налево

Мы учли, что предоставленный нам токсин представляет собой весьма сложную смесь: токсин, продукты разложения белка, амины и т. п. Поэтому наши кривые действия токсина мы сравнивали не только с нашими контрольными опытами, но и с кривыми опытов Скородумова (9), Садовской (10), Лихачевой (11), принимая во внимание, что по исследованиям Burows (12) и др. бактерии ботулинуса в процессе своего роста дают много протеиногенных аминов (тирамина, фенилаланина и др.), в общем до 40 мг на 100 см³ среды. Тщательный анализ действия токсина — этой сложной смеси — после сопоставления с данными наших контрольных опытов и данными Скородумова, Садовской, Лихачевой дает нам возможность представить и объяснить полученные нами данные следующим образом.

Наши первые пробные опыты, проведенные с 1% раствором сухого токсина и 1% раствором сухой среды Stikel-Meyer на изолированом сердце лягушки, показали, что токсин действует на сердце иначе, чем среда, а именно: диастолическое расслабление сердца при пропускании токсина было значительно бо́льшим, чем при пропускании такого же раствора среды (рис. 1 и 2).

Такое резкое диастолическое расслабление изолированного сердца мы склонны были приписать наличию токсина. Ввиду того что, кроме среды, в препарате сухого токсина может быть примесь осадителя белка с токсином $(NH_4)_2SO_4$, мы в следующем опыте проверили дей-

ствие сернокислого аммония в различных разведениях (0,1—0,01%) и установили, что сернокислый аммоний, даже в примененных нами относительно крепких растворах, почти не оказывает действия на изолированное сердце лягушки.

В дальнейшем мы предполагали изучить действие нейтрализованного иммунной сывороткой токсина, но оказалось, что сыворотка

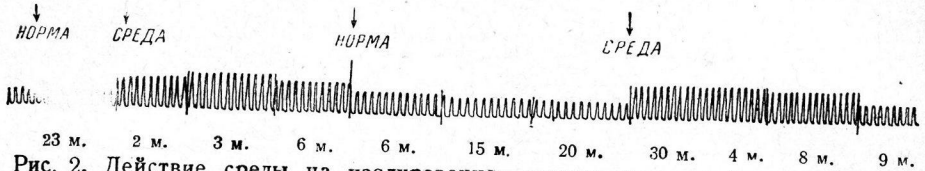


Рис. 2. Действие среды на изолированное сердце лягушки (учащение ритма, увеличение амплитуды). Читать слева направо

сама по себе оказывает настолько сильное действие на изолированное сердце, что от применения нейтрализованного сывороткой токсина мы пока отказались во избежание еще более сложной картины действия нейтрализованного токсина на изолированное сердце и приступили к изучению только токсина и входящих в него ингредиентов (среды) для того, чтобы более отчетливо и тщательно выяснить особенность действия токсина ботулинуса А на изолированное сердце.

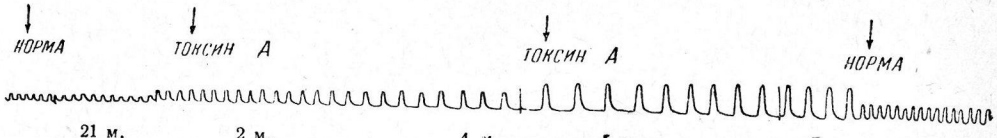


Рис. 3. Действие токсина ботулинуса А 1% на сердце лягушки (замедление ритма). Читать слева направо

В проведенных нами 50 опытах на лягушечьих сердцах при пропускании токсина и могущих входить в него ингредиентов нам в большинстве случаев удавалось установить, что наличие токсина увеличивает диастолическое расслабление сердца, а также вызывает замедление ритма сердечной деятельности (рис. 3 и 4).

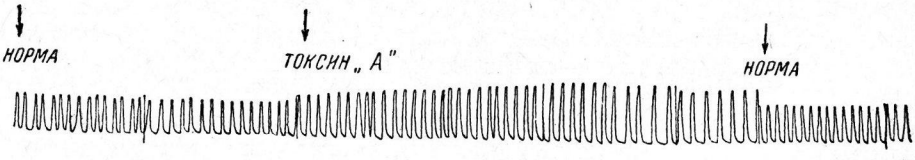


Рис. 4. Действие токсина ботулинуса А 1% на изолированное сердце лягушки (замедление ритма, увеличение амплитуды). Читать слева направо

Сухой токсин и сухую среду мы применяли в форме 1% раствора (в рингер-локковской жидкости), потому что более слабые растворы (1 : 1 000 и 1 : 500) не давали нам ясной картины. Увеличение амплитуды, усиление систолического сокращения и учащение ритма сердца мы склонны отнести за счет действия продуктов распада белков и биогенных аминов, что обстоятельно доказано в отношении белков Скородумовым (9), а в отношении биогенных аминов Лихачевой (11).

Кроме изучения действия растворов сухого токсина и сухой среды, нами было проведено значительное (52) количество опытов с жид-

кими токсинами и жидкой средой, которые мы применяли в разведении от 1 до 0,01%.

В этих опытах с жидкими токсинами получены результаты, подобные результатам с сухим токсином; разница лишь в том, что жидкий токсин действовал вполне отчетливо как на сердце, так и особенно на сосуды изолированных органов при более слабых концентрациях (1 : 500 и 1 : 1 000).

В качестве контроля мы применяли разрушенный нагреванием в течение 30 минут на водяной бане и охлажденный до комнатной температуры токсин, среду, подверженную той же обработке, что и токсин, некипяченую и кипяченую и затем охлажденную до комнатной температуры.

Сравнивая действие токсина и вышеуказанных контрольных сред в тех же разведениях и на тех же сердцах в различных вариациях в том смысле, что в одних опытах мы действовали с самого начала опыта токсином, а затем пропускали контрольные среды, в других опытах сначала пропускали контрольные среды, а затем токсин или же пропускали токсин в различные периоды опыта, мы убедились,

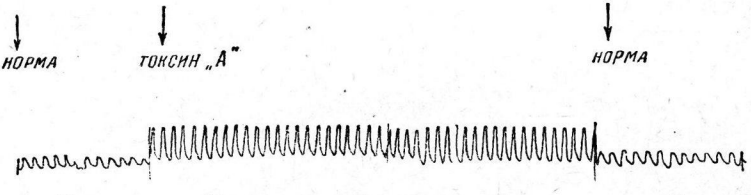


Рис. 5. Действие токсина ботулинуса А 1% (кипяченого) на сердце лягушки (учащение ритма, увеличение амплитуды в систоле). Читать слева направо

что токсин оказывает свое действие на периферический аппарат парасимпатической нервной системы, вызывая увеличение диастолического расслабления сердца, замедление его ритма, т. е. токсин является антагонистом других примесей к токсину (продуктов распада белка, биогенных аминов), действовавших симпатикотропно и вызывавших систематическое увеличение амплитуды и учащение ритма сердечной деятельности.

На рис. 1, 3 и 4 представлено влияние токсина ботулинуса на изолированное сердце, на рис. 2 — действие среды, на которой выращивался токсин, и на рис. 5 — действие среды с разрушенным нагреванием токсином.

Антагонистическое действие токсина по отношению к действию примесей обнаружено и на сосудах изолированного уха кролика, и на сосудах лапок лягушек. Все эти данные дают нам известное основание к утверждению того, что токсин ботулинуса А оказывает некоторое возбуждающее действие на периферический парасимпатический аппарат.

Что же касается действия токсина ботулинуса В, то нами проведено небольшое количество опытов, поэтому окончательного вывода сделать мы не можем. Все же рис. 7 указывает на то, что токсин В действует на сердце ваготропно (замедляет ритм), в то время как разрушенный нагреванием токсин такого действия не оказывает, а, наоборот, учащает ритм сердечной деятельности.

Особенно доказательным оказалось действие очищенного (диализированного) токсина на изолированное сердце. Здесь мы наблюдаем

и замедление ритма сердечной деятельности, и уменьшение амплитуды. Как выше было указано, токсин с примесями давал также систолическое увеличение амплитуды, следовательно, систолическое увеличение амплитуды надлежит отнести к действию других ингредиентов — примесей (аминов) к токсину.

Действие диализированного токсина типа А представлено на рис. 6.

Опыты на сосудах изолированных лапок лягушек

В этих опытах мы исследовали на 28 препаратах действие как сухого токсина в разведении 1 : 100, так и жидкого в разведении от 1 : 100 до 1 : 1 000.

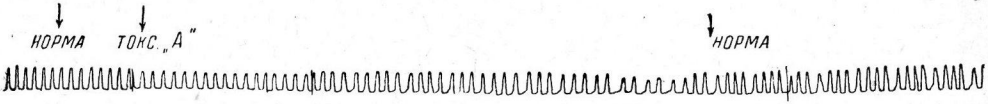


Рис. 6. Действие диализированного (чистого) токсина ботулинуса А 1% на сердце лягушки (замедление ритма и аритмия). Читать слева направо

Почти во всех случаях при пропускании токсина происходило сужение сосудов, и в большинстве случаев мы не наблюдали хотя бы частичного возвращения истечения жидкости к норме, даже иногда после единичного пропускания токсина.

Наши данные позволяют предположить, что токсин ботулинуса является сильным сосудистым ядом.

Почти все кривые наших опытов указывают на резкое необратимое поражение сосудов (рис. 7).

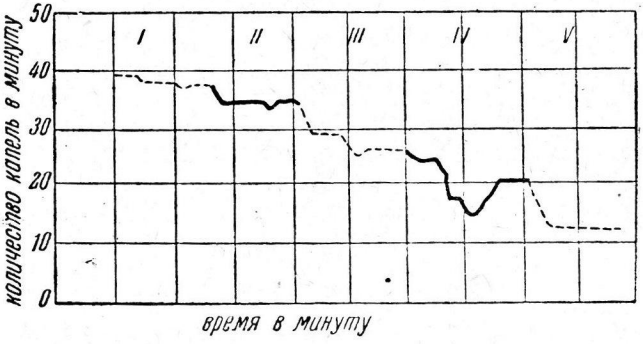


Рис. 7. *I*, *III*, *V*—норма, *II*—токсин А (1 : 1 000), *IV*—токсин А (1 : 1 000)

Кривая рис. 7 представляет некоторую особенность в том смысле, что хотя истечение жидкости и падает постепенно, но все же в период отмывания после сосудосуживающего действия наблюдается некоторое возвращение тонуса сосудов к норме. Кроме того, разрушенный нагреванием токсин действует на сосуды лапок лягушки более сильно суживающим образом, чем токсин некипяченый. Можно высказать предположение, что токсин действует на сосуды антагонистически по отношению к своим примесям.

Действие токсина ботулинуса типов А и В на сосуды изолированного уха кролика

Сосуды уха кролика реагируют на токсин (сухой типа А 1 : 100, а жидкий от 1 : 100 до 1 : 10 000) сужением.

Сосуды уха кролика оказались более устойчивыми к действию токсина, чем сосуды лапок лягушки. В период отмывания нормальной рингер-локковской жидкостью просвет сосудов в большей или меньшей степени возвращался к норме. Это дало нам возможность на одном и том же объекте изучить и действие токсина А и В, и примесей к нему (среды, обработанной подобно токсину, и разрушенного нагреванием и затем охлажденного до комнатной температуры токсина как типа А, так и В).

Из опыта, приведенного на рис. 8, видно, что разрушенный нагреванием токсин вызывает значительно большее сужение сосудов, чем некипяченый или среда. Такую особенность усиления сосудосуживающего действия разрушенного токсина или среды мы склонны приписать наличию в бактериальном фильтрате продуктов метаболизма бактерий ботулинуса, действующих симпатикотропно.

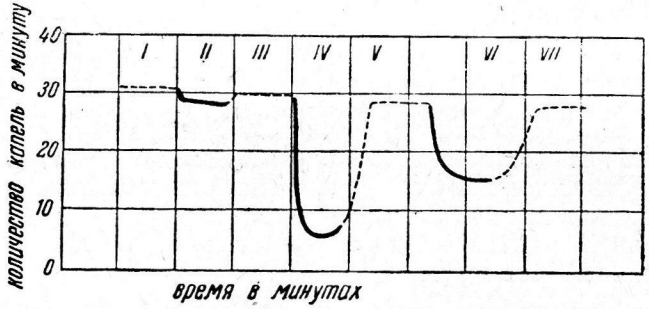


Рис. 8. *I*, *III*, *V*, *VII* — норма, *II* — токсин А (1 : 100), *IV* — токсин А (1 : 100) кипяченый, *VI* - среда Тароци (1 : 100)

О наличии в среде, на которой выращиваются бактерии ботулинуса, протеиногенных аминов говорят, как мы уже указывали, исследования и опыты Burows (12), протеиногенные же амины весьма сильно суживают, даже в больших разведениях, сосуды изолированного уха кролика [Садовская (9)], коронарные сосуды [Лихачева (11)], сосуды легких [Березин (14), Шкавера, Родионов и Медовый (15)].

Действие токсина ботулинуса на зрачок вырезанного глаза лягушки

Мы провели опыты на 28 вырезанных глазах лягушки с целью выяснить, как действует на зрачок токсин ботулинуса (фильтрат культуры бактерий ботулинуса).

Оказалось, что указанный фильтрат бактерий постоянно расширяет зрачок вырезанных глаз лягушки. Мы склонны приписать такое действие наличию в фильтрате симпатикотропных веществ (ингредиентов фильтрата), причем в этих опытах токсин оказывал антагонистическое действие по отношению к действию других ингредиентов,

а именно среды, а также среды с разрушенным токсином, оказывающих более расширяющее действие на зрачок, чем токсин.

Заключение

Сопоставляя наши данные, полученные на изолированном сердце лягушки, с данными других авторов, мы вправе сделать заключение, что токсин ботулинуса (фильтрат бактерий ботулинуса, а также очищенный диализом через перепонку токсин) оказывает действие на периферический нервный аппарат сердца, вызывая усиление диастолы сердца и замедление ритма его сокращений. Другие ингредиенты, входящие в фильтрат бактерий, действуют на изолированное сердце адреналиноподобно, увеличивая систолическое сокращение и ускоряя ритм сердечной деятельности. Подобное же действие на сердце оказывает и фильтрат культур бактерий, когда токсин разрушен нагреванием.

Фильтрат культуры бактерий ботулинуса содержит два противоположно действующих начала: ваготропное (токсин) и симпатикотропное (другие ингредиенты фильтрата — в том числе и разрушенный нагреванием токсин). На рис. 6 изображено действие очищенного (диализом) токсина. На этом рисунке не заметно ни систолического увеличения амплитуды сокращения сердца, ни учащения ритма его деятельности, а, наоборот, отмечаются замедление ритма и уменьшение амплитуды.

Надо отметить, что и на сосудах лапок лягушек, а также на сосудах изолированного уха кролика мы могли констатировать наличие в фильтрате культур двух противоположных начал: ваготропного и симпатикотропного, причем на сосудах это сказалось в том, что наличие токсина в фильтрате ослабляло сосудосуживающее действие других ингредиентов фильтрата. Среда, на которой выращивались бактерии ботулинуса, а также среда с разрушенным нагреванием токсином оказывала более сильное сосудосуживающее действие, чем при наличии токсина.

Подобное антагонистическое действие токсина к другим ингредиентам среды наблюдается и на вырезанных глазах лягушки: фильтрат культур бактерий ботулинуса расширял зрачок слабее, чем среда, на которой выращивались бактерии, или среда с разрушенным нагреванием токсином.

Выводы

1. Исследованные нами токсины ботулинуса типа А и В были фильтратами бактерий ботулинуса и, судя по действию на исследованные нами изолированные органы, представляют собой сложные смеси токсина, биогенных аминов и продуктов расщепления белка.

2. Такие токсины или, правильнее, смеси являются активными в отношении изменения функции изолированного сердца, причем паросимпатикотропное действие надо отнести, повидимому, за счет токсина.

3. Действие токсина сказывалось на изолированном (по Березину) сердце лягушки или в усилении диастолического расслабления, или в замедлении ритма деятельности сердца, или в антагонистическом действии к влиянию примесей к токсину; эти примеси в большинстве случаев оказывали симпатикотропное действие на сердце: усиление амплитуды и учащение ритма сердечной деятельности.

4. Действие примесей к токсину определялось по влиянию на сердце среды, обработанной так же, как и токсин (среда находилась в течение многих дней в термостате, подвергалась фильтрации и пр.), или прокипяченной среды, или разрушенного нагреванием токсина.

5. На основании опытов на изолированном сердце следует допустить, что токсин при кратковременном его пропускании (5—20 минут) действует ваготропно.

6. Можно допустить наличие аминов в нашем токсине ввиду значительно большего сосудосуживающего действия в сравнении с действием токсина на сосуды изолированных лапок лягушки и сосуды изолированного уха кролика, а также более сильного расширяющего эффекта на зрачке вырезанных глаз лягушки сравнительно с действием некипяченого токсина и антагонизма в действии на сердце.

Следовательно, токсин в своем действии на сердце, на сосуды изолированных органов и на зрачок проявлял себя как антагонист, к действию примесей к токсину.

7. Кроме того, токсин суживал сосуды лапок лягушки, и после пропускания токсина просвет сосудов, как правило, уже не возвращался, хотя бы частично, к норме. Поэтому мы присоединяемся к мнению Paulus (16), что токсин ботулинуса является сосудистым ядом. Действие на сосуды лапок в большинстве случаев было биологически необратимым.

8. Токсин ботулинуса типа В в общем давал нам на всех изолированных органах картину действия, сходную с картиной действия ботулинуса типа А.

Опыты с пропусканием диализированного токсина через изолированное сердце показали, что диализированный токсин замедляет ритм сердечной деятельности и уменьшает амплитуду сокращения сердца. Эти опыты полностью подтверждают предположение об антагонистическом действии токсина к действию примесей к нему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dickson u. Schewsky, цит. по A. Schnabel (7).— 2. Weinberg u. Goy, цит. по Мейеру (13). — 3. Констансов, Рыбный яд (дисс.), 1913. — 4. Senckpil цит. по Мейеру (13). — 5. Моргенштерн, Пищевые отравления. Глава в Учебнике пищевой санитарии, стр. 332—333, 1934. — 6. Дамон, Пищевые инфекции и пищевые отравления. Русский перевод, стр. 64 и 66, 1930. — 7. A. Schnabel, Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Hrg. von A. Heffter, Hälfte 2. — 8. Н. П. Кравков, Zeitschr. f. d. ges. Med., 1924.—9. А. М. Скородумов, Zeitschr. f. d. exp. Med., *XXXVII*, H. 3/6, 1923. —10. С. Садовская, О действии протеиногенных аминов на периферические сосуды (дисс.), СПБ, 1914. — 11. Н. П. Лихачева, О действии протеиногенных аминов на сердце и коронарные сосуды (дисс.), Петроград, 1916. — 12. William Burows, цит. по Berichte über d. ges. Physiol. u. Pharmak., Abt. B, Bd. 76, H. 1, S. 172. —13. К. Ф. Мейер, Ботулизм. Русский перевод, 1935. — 14. Березин, Русский врач, № 43, 1912. — 15. Шкавера, Родионов и Медовый, О действии некоторых ядов на сосуды изолированных органов (напечатано в особом номере Сборн. военно-хим. обор.). — 16 Paulus, цит. по Meyer (13).

ON THE ACTION OF THE TOXIN OF BOTULINUS A AND B ON ISOLATED ORGANS

S. G. Serebryanaya and *G. L. Shkavera* (Kiev)

Summary

1. The toxins of botulinus of the types «A» and «B» which we have studied were filtrates of the botulinus, and, judging from their action on isolated organs, they represent complex mixtures of toxin, biogenic amines and products of protein breakdown.

2. Such toxins, or more exactly, mixtures are active with respect to changes in the functions of the isolated heart, among which the parasympathicotropic action must be attributed, apparently, to the toxin.

3. The action of the toxin appeared on the isolated (after Berezin's method) heart of frogs either as an increase of diastolic relaxation or as a decrease in the rhythmic activity of the heart, or as an antagonistic action to that of admixtures to the toxin; these admixtures in most cases showed a sympathicotropic action on the heart, increasing the amplitude and frequency of rhythm of the activity of the heart.

4. The action of admixtures to the toxin was determined by the action on the heart of culture media treated in the same way as the toxin (the medium was kept for many days in a thermostat, subjected to filtration, etc.), boiled media, or toxin which had been destroyed by heating.

5. On the basis of experiments on isolated hearts it can be assumed that the toxin on passage of short duration (5—20 minutes) has a vagotropic action.

6. The presence of amines can be assumed in our toxin in view of the considerably higher vessel-contracting action, as compared with the action of toxin, on the vessels of the isolated legs of frogs and the vessels of isolated ears of rabbits, as well as the much stronger dilation effect on the pupils of the extirpated eyes of frogs, compared with the action of unboiled toxin, and antagonism in action on the heart.

Consequently, the toxin, in its action on the heart, the vessels of isolated organs and on the pupils, seemed antagonistic to the action of admixtures to the toxin.

7. Moreover, the toxin contracted the vessels of the legs of frogs, and after passage of the toxin the lumen of the vessels, as a rule, did not return even partially to normal. For this reason we agree with the opinion of Paulus (16) that botulinus toxin is poisonous to vessels. The action on the vessels of the legs in the majority of cases was biologically irreversible.

8. The toxin of botulinus of type «B» generally gave a picture of action on all isolated organs which was similar to that of botulinus of type «A».

Experiments on the passage of dialyzed toxin through isolated hearts indicated that dialyzed toxin decreases the rhythm of heart activity and lowers the amplitude of systole. These experiments completely confirm the hypothesis of the antagonistic action of toxin to that of admixtures to it.

ОБ HCN-РЕЗИСТЕНТНОЙ ЧАСТИ ДЫХАНИЯ МЫШЦ

(Предварительное сообщение)

Э. Т. Сорени и *О. П. Чепинога*

Из Биохимического института Академии наук УССР (дир. — акад. А. В. Палладин)

Поступила 12.X.1936

А. В. Палладин с сотрудниками показал, что тренировка вызывает изменения в мышечной ткани, которые создают более благоприятные условия для окислительных процессов [Палладин (1)]. В предыдущих наших исследованиях было показано, что после тренировки мышцы значительно повышается также дыхание мышечной ткани [Сорени (2)], что соответствует результатам А. В. Палладина.

При более близком анализе этого дыхания было выяснено [Сорени и Чепинога (3)], что параллельно с повышением дыхания мышц происходят изменения в системе дыхательных ферментов, яснее всего выражающиеся в изменении интенсивности торможения дыхания синильной кислотой; дыхание тренированной мышцы кролика меньше тормозится цианом, чем дыхание контрольной мышцы, а дыхание сердечной мышцы кролика тормозится еще меньше, чем дыхание скелетной. Между работоспособностью мышцы и HCN-резистентной частью ее дыхания существует, таким образом, тесная связь: с повышением работоспособности HCN-резистентная часть дыхания повышается значительно сильнее, чем чувствительная к HCN часть. Отсюда следует, что эта часть дыхания играет особенно важную роль в химической динамике мышц.

Из этих результатов вытекают дальнейшие важные вопросы:

1. Можно ли связь, найденную между работоспособностью мышцы кролика и HCN-резистентной частью ее дыхания, распространить также и на другие виды животных или это только особенность мускулатуры кролика?

2. Является ли действительно HCN-резистентная часть дыхания одним из важных видов перенесения кислорода в неповрежденных мышцах или это только искусственный продукт, возникающий благодаря повреждениям структурных элементов мускульных клеток при размельчении мышечной ткани?

3. Является ли HCN-резистентное дыхание мышц вполне тождественным перенесению кислорода флавин-ферментом Warburg и Christian или тут возможны и другие механизмы?

4. Какую роль выполняет HCN-резистентная часть дыхания в химической динамике мышц или, другими словами, с какими химическими реакциями в мышцах связано это перенесение кислорода?

На часть этих вопросов мы и хотим ответить в предлагаемой работе.

1

Для ответа на первый вопрос мы избрали в качестве подопытного объекта в первую очередь голубя, потому что различная мощность отдельных скелетных мышц голубя особенно очевидна; например, m. biceps femoris по сравнению с чрезвычайно сильно развитым темнокрасным m. pectoralis major менее работоспособен.

Дыхание определялось по методу Warburg. Мышечная ткань умеренно тонко измельчалась ножницами; суспензионной жидкостью служил фосфатный бульон по Meyerhof; газовой средой — кислород; температура 38°. Концентрация HCN была m/300, иногда m/150. Дыхание измерялось в течение 60 минут. Отсчет производился через каждые 15 минут.

Результаты приведены на рис. 1 и 2.

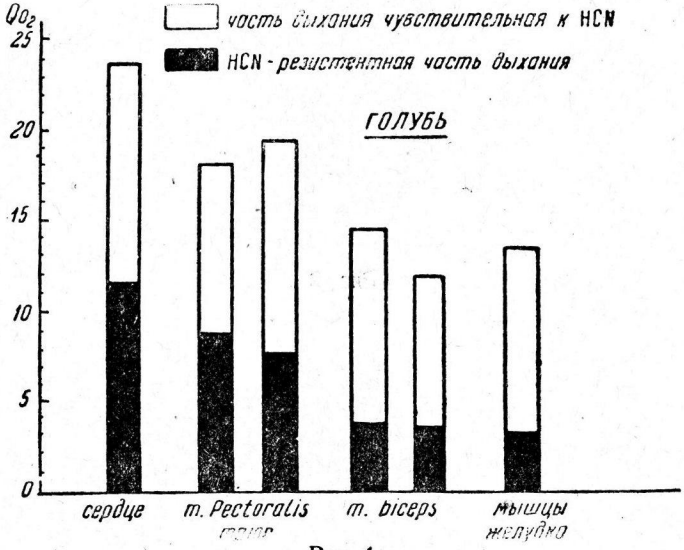


Рис. 1

Из этих опытов видно, что:

1) чем более работоспособна мышца голубя, тем выше величина ее дыхания;

2) чувствительная к HCN часть дыхания только немного повышается или совсем не повышается, а HCN-резистентная часть, напротив, повышается очень сильно.

Таким образом, для повышенного дыхания работоспособных мышц характерно особенно высокое HCN-резистентное остаточное дыхание. Результаты, полученные у голубей, полностью соответствуют описанным нами раньше результатам с мышцами кроликов: «естественно тренированный» m. pectoralis major по сравнению с «нетренированным» m. biceps femoris дает такого же рода, но количественно еще более высокое изменение в системе дыхательных ферментов, как и мышцы кролика после искусственной тренировки (повторное раздражение мышц фарадическим током).

Курица, наоборот, имеет менее развитый m. pectoralis major, его работоспособность по сравнению с таковой m. pectoralis majoris голубя мала.

Рис. 3 показывает величину дыхания и торможение синильной кислотой некоторых мышц курицы.

Из рис. 3 видно, что здесь отношение, обратное наблюдаемому у голубя: m. biceps femoris имеет более высокий дыхательный коэфи-

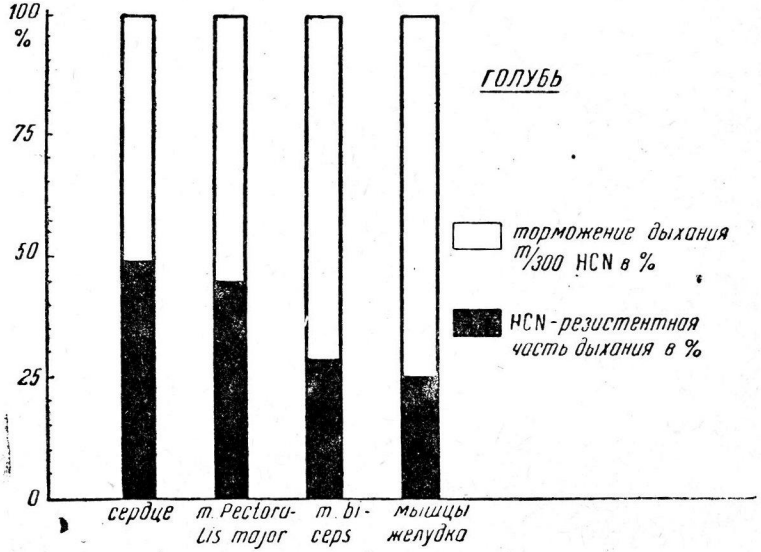


Рис 2

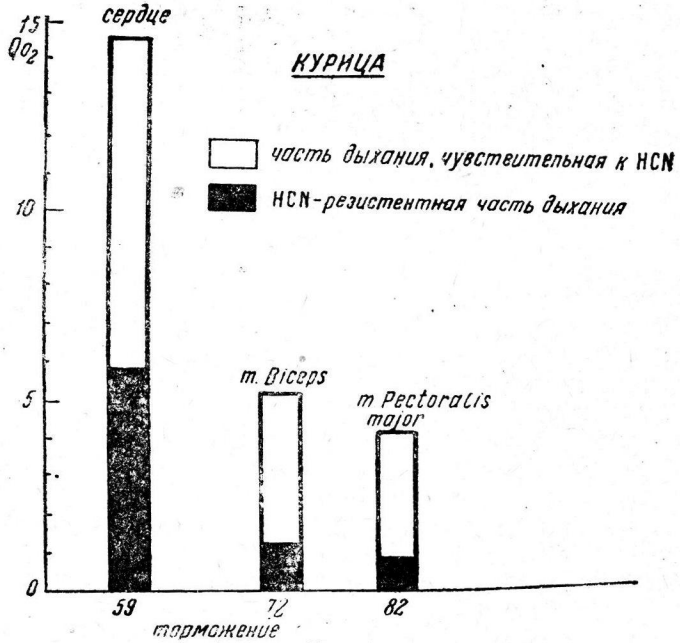


Рис. 3

циент и немного меньше тормозится синильной кислотой, чем m. pectoralis major. Эти результаты соответствуют тому факту, что у курицы в противоположность голубю ножная мускулатура выполняет более значительную работу, чем грудная. Сердечная мышца здесь

также дышит значительно сильнее, чем скелетные, и обладает очень высоким HCN-резистентным остаточным дыханием. Итак, у курицы мы видим такую же тесную связь между работоспособностью и HCN-резистентным остаточным дыханием мышц, как у кроликов и голубей.

2

Опыт с торможением HCN мы распространили также на крыс. Мы исследовали мышцы сердца, диафрагмы и m. biceps femoris, исходя из предположения, что в смысле «естественной тренировки» на первом ме-

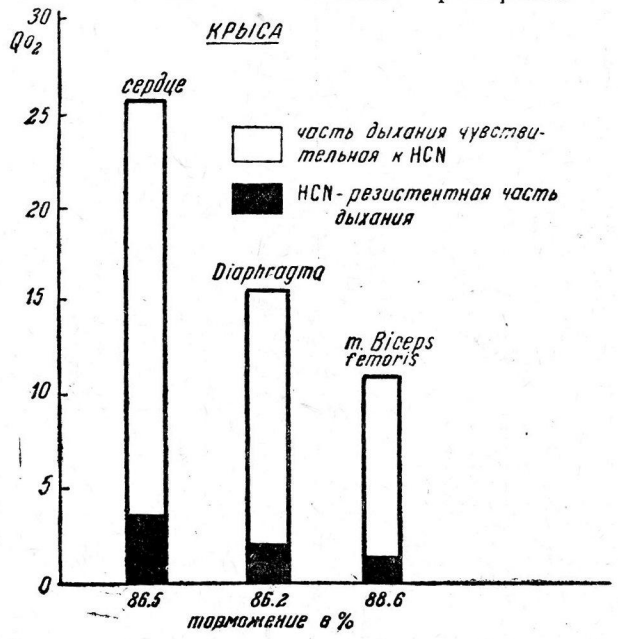


Рис. 4

сте стоит сердечная мышца, на втором — диафрагма и на третьем — m. biceps femoris.

Если сравнить абсолютную величину дыхания, то, действительно, измельченная ткань сердца имеет более высокий дыхательный коэфициент, затем следует измельченная ткань диафрагмы и наименьший Qo_2 имеет m. biceps femoris. Опыты с HCN, напротив, приводят к неожиданным результатам: HCN (как m/300, так и m/150) одинаково сильно тормозит дыхание у всех трех исследованных мышц крысы, причем HCN-резистентное остаточное дыхание вообще очень низко (рис. 4).

На первый взгляд кажется, что вышеописанная связь между работоспособностью и HCN-резистентным дыханием мышц имеет место не везде, или, по меньшей мере, ее нельзя перенести на мускулатуру крыс. Но при дальнейших исследованиях оказалось, что это не так. Исследуя интактную диафрагму крыс [1], мы нашли очень высокое HCN-резистентное дыхание.

Мы нашли следующие величины у интактной диафрагмы (табл. 1).

[1] Строго говоря, мускул диафрагмы и в этом случае нельзя считать совершенно интактным, так как по краям среза мускульные клетки и в этом опыте повреждались.

Таблица 1

№ опытов	Qo_2	$HCN - Qo_2$	Торможение в %	Концентрация HCN	Примечания
	В фосфатном бульоне по Meyerhof				
1	7,86	3,75	52,3	m/300	В течение 60 минут дыхание оставалось постоянным
2	7,24	3,56	51,0	m/300	
3	6,97	3,28	53,0	m/150	
4	6,84	3,28	52,1	m/300	
5	6,05	3,24	46,5	m/300	
	В рингеровском растворе				
6	3,41	1,60	53,0	m/300	Дыхание падало уже через 15 минут

На рис. 5 представлены результаты 4 опытов, в которых одна половина диафрагмы крыс оставалась интактной, а другая исследовалась после измельчения ножницами.

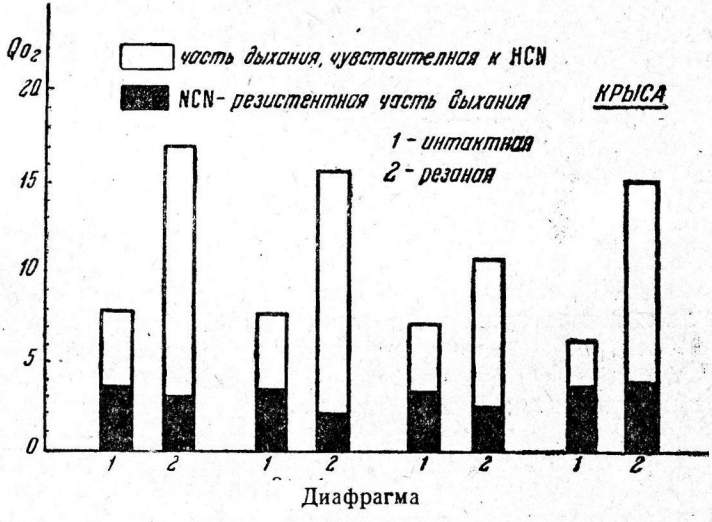


Рис. 5

Уже давно известно, что после измельчения мышцы дыхание сильно возрастает [Thunberg (4)].

Наши опыты показывают, что это повышение дыхания после измельчения мышцы обусловлено исключительно повышением чувствительной к HCN части дыхания. Тогда понятно, что синильная кислота значительно сильнее тормозит дыхание измельченных мускулов, чем интактных. В то время как m/300 HCN тормозит дыхание интактной

диафрагмы в среднем на 51%, торможение дыхания измельченной мышцы в среднем составляет 81%.

Эти результаты объясняют, почему на мышцах крысы не удалось установить связи между работоспособностью и HCN-резистентным остаточным дыханием. Но особенно важным кажется нам этот результат в том отношении, что он дает ясный ответ на наш второй вопрос. HCN-резистентная часть дыхания есть важный вид перенесения кислорода в интактных мускулах; она составляет иногда половину общего дыхания и ни в коем случае не может быть рассматриваема как искусственный продукт, появляющийся в результате повреждения клеток.

У многих биологических объектов разрушение структуры приводит к повышению HCN-резистентного дыхания [Warburg (5)], например, у дрожжевых клеток. Наши результаты показывают, что нарушение структуры может привести к обратному: тормозимое синильной кислотой дыхание будет усилено. Связь между повреждением структуры и торможением дыхания синильной кислотой, таким образом, не всегда однотипна. Однако полное разрушение видимой структуры и у мышц крысы приводит к относительно высокому HCN-резистентному остаточному дыханию. Мы нашли, например, что дыхание экстракта из крысиного сердца (мышечная ткань сердца растиралась с песком в m/10 K_2HPO_4 и центрифугировалась) m/300 HCN тормозит на 36%.

3

На вопрос, соответствует ли HCN-резистентная часть дыхания мышц вполне или частично перенесению кислорода флавин-ферментом Warburg и Christian (6), ответить трудно, ибо до настоящего времени мы не знаем ни одного тормозящего вещества, которое действовало бы специфически на желтый фермент. Также нельзя решить вопроса и сопоставлением содержания флавина в органе с его HCN-резистентной частью дыхания. Torres (7) на различных тканях млекопитающих не нашла, например, определенного соотношения между HCN-резистентным остаточным дыханием и содержанием флавина. Однако в различных мышцах кролика, несомненно, такое отношение существует. Мы нашли [Сорени и Чепинога, (3)], что содержание фото-деривата (люмифлавина) в мышцах кролика после тренировки повышается на 25—30% и что содержание люмифлавина в сердечной мускулатуре кролика, которая обладает особенно высоким HCN-резистентным остаточным дыханием, в 6—9 раз больше, чем в нетренированной скелетной мускулатуре. Но эти данные тоже не говорят о том, что HCN-резистентное дыхание осуществляется исключительно при помощи желтого фермента.

Вышеприведенные результаты, указывающие на то, что после размельчения мышц крысы дыхание их сильнее тормозится HCN, говорят скорее о том, что тут должен быть еще и другой механизм. Действие флавин-фермента не зависит от клеточной структуры; наоборот, у многих биологических объектов оно проявляется только после разрушения структуры (например, у дрожжевых клеток).

Поэтому можно думать, что в мускулатуре имеет место резистентное к HCN перенесение кислорода, которое не обусловливается действием желтого фермента; ничего более определенного по этому вопросу мы пока сказать не можем.

Так же мало можем мы сказать, о том, какую роль играет HCN-резистентная часть дыхания в химической динамике мышц. Исследованиями для разрешения этого вопроса мы и заняты в настоящее время.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Палладин, Физиол. журн. СССР, *XIX*, 287, 1935. — 2. Е. Т. Сорени, Укр. Биохимич. журн., *I*, № 2. 193, 1936. — 3. Е. Т. Сорени и О. П. Чепинога, Укр. Биохимич. журн., *IX*, № 3, 805, 1936. — 4. Thunberg, Skand. Arch. Physiol. *22*, 406, 1909.—5. O. Warburg, Biochem. Zeitschr., *201*, 486, 1928. — 6. O. Warburg u. W. Christian, Biochem. Zeitschr., *254*, 438, 1933, *266*, 377, 1933.— 7. Torres, Biochem. Zeitschr., *280*. 114, 1935.

ÜBER DEN DURCH BLAUSÄURE NICHT HEMMBAREN ANTEIL DER MUSKELATMUNG

(Vorläufige Mitteilung)

E. Szörényi und *O. Tschepinoga*

Aus dem Biochemischen Institut der Akademie der Wissenchaften der Ukr. SSR. (Direktor: Prof. Dr. A. W. Palladin)

1. Es wurde an verschiedenen Tauben und Hühnermuskeln gezeigt, a) dass mit zunehmender Leistungsfähigkeit die Atmungsgrösse des zerkleinerten Muskels zunimmt und

b) dass hierbei der HCN-empfindliche Anteil der Atmung nur wenig oder überhaupt nicht, der HCN-resistente Teil der Atmung dagegen sehr stark zunimmt.

An zerkleinerten Tauben- und Hühnermuskeln besteht demnach derselbe Zusammenhang, den wir früher an Kaninchenmuskeln beschrieben haben: je grösser die Leistungsfähigkeit eines Muskels, desto weniger wird seine Atmung durch Blausäure gehemmt.

2. Zerkleinert man das Rattenzwerchfell mit einer Schere, so nimmt die Atmung stark zu. Diese Atmungssteigerung ist ausschliesslich durch die Zunahme des HCN-empfindlichen Anteils der Atmung bedingt. Die Atmung des intakten Zwerchfells der Ratte wird durch m/300 HCN in Meyerhofschem Kochsaft im Durchschnitt um 51% gehemmt; nach Zerkleinerung des Muskels steigt die Atmungshemmung im Durchschnitt auf 81%.

An vielen biologischen Objekten führt die Schädigung der Zellstruktur zu einer Zunahme des HCN-resistenten Atmungsrestes (Warburg). An Rattenmuskeln führte die Schädigung der Zellen umgekehrt zu einer starken Zunahme der HCN-Hemmbarkeit der Atmung. Dieses Resultat besagt, dass der HCN-resistente Atmungsanteil eine wichtige Art der O_2-Übertragung des intakten Muskels ist und keinesfalls als ein Kunstprodukt betrachtet werden kann.

3. Durch HCN (m/300 und m/150) wurde die Atmung des zerkleinerten Herz- und Zwerchfellmuskels, sowie die des Biceps femoris von Ratten in gleichem Masse und mit anderen Tieren verglichen sehr stark (etwa um 86%) gehemmt. An Rattenmuskeln konnten wir also einen Zusammenhang zwischen der Leistungsfähigkeit und der HCN-resistenten Restatmung nicht beobachten. Die Ursache dieses abweichenden Verhaltens der Ratte ist die oben geschilderte starke Zunahme der Blausäure-Hemmbarkeit der Atmung nach Zerkleinerung der Rattenmuskeln.

4. Der HCN-resistente O_2-Verbrauch des intakten Muskels kann zwar zum Teil, nicht aber restlos auf die Wirkung des gelben Ferments von Warburg und Christian zurückgeführt werden. So ist es wahrscheinlich, dass auch noch andere Mechanismen mit im Spiele sind.

PROCESSUS HYPOGLYCÉMIANTS CHEZ LE CHIEN DÉPANCRÉATÉ

L. C. Soula et *L. Bugnard*
Faculté de Médecine de l'Université de Toulouse

Nous nous proposons de rapporter ici les résultats de quelques unes de nos expériences tendant à démontrer l'existence de processus hypoglycémiants chez le chien dépancréaté. Nos expériences antérieures sur les modalités de la régulation glycémique après injection intraveineuse de glucose nous ont conduits souvent à constater un abaissement terminal de la glycémie à la suite d'une inondation glucosée, nous avons alors étudié l'effet sur la glycémie d'injections intraveineuses de glucose au taux de 1 gr par kgr d'animal, répétées quotidiennement chez des animaux dépancréatés. Les réactions d'abaissement du niveau de l'équilibre glycémique qui, sans être la règle, ont été couramment observées et qui dans certains cas ont été considérables, se sont produites en dehors de toute intervention insulinienne et ne peuvent être expliquées que par un mécanisme nerveux.

Nous indiquerons tout d'abord les observations que nous avons faites sur l'évolution glycémique d'animaux dépancréatés abandonnés à eux mêmes et soumis à un régime normal après l'intervention, le même pour tous. Ces chiens présentent une survie variable allant de quelques jours à un mois. Nous éliminons toutes les morts précoces dues à des accidents ou complications opératoires: mort par hemorhagie, par sphacèle du duodénum à la suite d'une ligature des vaisseaux nourriciers, par infection péritonéale. Nous ne retenons que les résultats ayant trait à des pancréatectomies totales vérifiées à l'autopsie et à suites opératoires normales. Dans ces conditions le comportement des animaux s'est montré essentiellement variable de l'un à l'autre.

Certains animaux succombent en 4 ou 5 jours en présentant une ascension très rapide du taux glycémique qui atteint progressivement 4 ou 5 gr $^0/_{00}$ et plus au moment de la mort.

D'autres animaux, au contraire, survivent plusieurs semaines en présentant des variations glycémiques assez irrégulières généralement dans le sens d'une ascension par paliers successifs, souvent séparés par des phases de rémission avec influence hypoglycémiante manifeste. Très rarement on observe chez les animaux qui survivent quelques semaines des taux supérieurs à 4 gr $^0/_{00}$. Dans nos observations la mort se produit en général pour un taux glycémique au voisinage de 2,50 gr $^0/_{00}$.

Enfin nous avons observés deux cas où la pancréatectomie totale fut vérifiée à l'autopsie dans lesquels la glycémie est restée normale. L'un des 2 animaux est même mort en hypoglycémie à la suite d'injections répétées de glucose intraveineuses.

* * *

Nous avons ensuite étudié l'effet sur la glycémie d'injections intraveineuses quotidiennes de glucose chez des animaux privés d'insuline par pancréatectomie et soumis par ailleurs au même régime alimentaire. Les

injections sont faites par ponctlon de la veine jugulaire. On injecte suivant les animaux 0,75 gr, 1 gr ou 1,5 gr de glucose par kgr de poids, en solution dans l'eau à 75 gr p. 1000. La glycémie est dosée journellement dans le sang veineux avant de pratiquer l'inondation glucosée. Celle-ci est pratiquée en générale dès le 2-ème jour apres l'opération et répétée toutes les 24 heures.

Nous avons pu grouper de la façon suivante les 13 animaux sur lesquels ont porté nos recherches: 3 chiens ont succombé rapidement,—2 en 5 jours, le troisième en 11 jours en présentant une hyperglycémie régulièrement croissante dépassant 4 gr $^0/_{00}$ à la mort.

4 chiens ont présenté une montée de la glycémie mais avec des périodes de rémission où les processus hypoglycémiants l'emportent sur la tendance hyperglycémique. Ils sont morts au bout de deux semaines en moyenne (10 à 18 jours) avec des taux glycémiques inférieure à 3,50 $^0/_{00}$. Chez ces animaux l'injection quotidienne de glucose, si elle n'en a pas été la cause, n'a pas entravé les processus hypoglycémiants que nous avons vu se produire chez le dépancréaté en dehors de toute injection glucosé.

2 chiens ont survécu l'un 24 jours, l'autre 27 jours. Chez l'un et chez l'autre après une phase d'ascension de l'équilibre glycémique les processus hypoglycémiants ont pris le dessus et ces animaux sont morts sur une pente descendante de leur équilibre glycémique à des taux inférieurs à 2,50 gr $^0/_{00}$. Dans l'un de ces cas la baisse s'amorce immédiatement après les premières injections de glucose.

Enfin dans les 4 dernières expériences après des oscillations dans l'équilibre glycémique, après des alternatives de prédominance des processus hypo- et hyperglycémiants la mort survient précédée d'une chute à pic de la glycémie qui tombe au-dessous de 2 grammes $^0/_{00}$.

Ces faits que nous venons d'exposer sont d'interprétation difficile. Ils permettent toutefois de répondre à un certain nombre de questions. La première pensée qui se présente à l'esprit en présence d'un fléchissement de la glycémie chez un animal dépancréaté est d'en attribuer l'origine à un appauvrissement de la réserve hépatique. Dans nos expériences ce mécanisme ne peut être invoqué puisque nous pratiquons des injections quotidiennes et massives de glucose. Nous avons vérifié que l'élimination journalière de glucose par l'urine n'était pas modifiée chez l'animal dépancréaté par les inondations glucosées et que le glucose injecté était retenu dans l'organisme. De plus l'inondation glucosée est au contraire, comme l'ont montré nos expériences antérieures suivie en général, au bout de quelques heures, d'une baisse de la glycémie. Il ne semble donc pas que la baisse des réserves hydrocarbonées puisse être invoquée comme la seule cause des fluctuations de l'équilibre glycémique.

Dans un certain nombre de cas il n'est pas douteux que les processus hypoglycémiants ont été déclanchés ou renforcés par les injections de glucose en dehors de toute intervention insulinienne.

Les variations du niveau de l'équilibre glycémique dont la durée s'étend sur des périodes de plusieurs jours semblent nécessairement relever du fonctionnement glycogénique du foie, de la destruction du sucre dans l'organisme et aussi du stockage lacunaire dans la mesure où celui-ci est indépendant de l'insulinémie. Si la valeur absolue des réserves hydrocarbonées de l'organisme n'intervient pas d'une manière directe, comme le prouve le fait qu'un apport de glucose accentué ou pour le moins n'empêche pas les processus hypoglycémiants de se manifester, on est conduit à admettre que chez le chien dépancréaté l'équilibre glycémique

est sous la dépendance de l'innervation trophique du foie et des tissus. Un abaissement de la glycémie chez un dépancréaté offre à observer une réaction qui ressortit nécessairement soit à une mise en réserve glycogénique, soit à une consommation de glucose, soit à une modification de l'équilibre lacunaire; chacun de ces 3 facteurs de correction doit exister en dehors de tout mécanisme humoral insulinien. Il doit donc relever d'un mécanisme nerveux et nous paraît traduire l'intervention du système nerveux suscitée par une excitation directe des centres ou par une mise en jeu de la sensibilité trophique.

Les systématisations autonomes trophiques du foie et des tissus interviennent dans l'équilibre glycémique par des processus hypoglycémiants indépendants de l'insuline. Ces mécanisme sont impuissants à assurer une régulation normale lorsque l'organisme est privé d'insuline. Ils sont essentiellement variables d'un animal à l'autre.

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ЯВЛЕНИЯ У СОБАК, ЛИШЕННЫХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

L. C. Soula et *L. Bugnard*

Faculté de Médecine de l' Université
de Toulouse, France

В настоящей статье мы имеем намерение сообщить результаты некоторых из наших опытов, направленных на выяснение гипогликемических явлений у депанкреатизированных собак. Наши прежние исследования относительно регуляции содержания сахара в крови после внутривенного введения глюкозы показали, что при этом в нередких случаях может наблюдаться падение содержания сахара в крови; в дальнейшем мы изучали влияние ежедневных внутривенных инъекций глюкозы (в количестве 1 г на 1 кг веса животного) на содержание сахара в крови собак, лишенных панкреатической железы; нередко наблюдавшееся при этом и в ряде случаев весьма значительное понижение уровня сахара крови происходило без вмешательства инсулинового аппарата и могло иметь место лишь в результате вмешательства нервных механизмов.

Ниже мы разберем наши наблюдения над содержанием сахара в крови депанкреатизированных собак, которые были предоставлены самим себе и находились после операции в нормальных и—во всех случаях — одинаковых условиях. Продолжительность жизни собак после операции удаления поджелудочной железы колебалась от нескольких дней до месяца. При разборе материала нами были исключены все те случаи, когда животные погибали в ближайшие после операции дни вследствие случайных причин или послеоперационных осложнений, как-то: обширных кровоизлияний, омертвения двенадцатиперстной кишки в результате перевязки крупных кровеносных сосудов, воспаления брюшины. Обработке нами подвергнуты лишь те случаи, в которых имелось действительно полное и неосложненное удаление поджелудочной железы, подтвержденное результатами вскрытия. При этом обратило на себя внимание то обстоятельство, что продолжительность жизни собак после операции была подвержена весьма большим колебаниям: некоторые собаки погибали через 4—5 дней после операции, причем у них наблюдался очень быстрый подъем сахара в кро-

ви, постепенно достигавший к моменту смерти 4—5 г°/₀₀ и более; другие животные, наоборот, после операции выживали несколько недель, причем у них наблюдались весьма неправильные изменения содержания сахара в крови; обычно происходили лестницеобразные подъемы, которые нередко сменялись ремиссиями, являющимися несомненным результатом вмешательства гипогликемических факторов; лишь в крайне редких случаях можно было наблюдать у собак, проживших после операции несколько недель, цифры, превосходящие 4 г°/₀₀, в нашем материале смерть наступала обычно при содержании сахара в крови, равном около 2,5 г°/₀₀. В 2 случаях полное удаление поджелудочной железы, подтвержденное вскрытием, не повлекло за собой изменений нормального содержания сахара в крови; одно из этих животных погибло даже при явлениях гипогликемии, наступившей в результате повторных внутривенных введений глюкозы.

В дальнейших опытах мы сделали попытку выяснить влияние повторных, производимых изо дня в день внутривенных вливаний глюкозы на кривую сахара крови у животных, лишенных инсулина в результате удаления поджелудочной железы и находящихся в одинаковых условиях пищевого режима с вышеописанными подопытными собаками.

Вливания глюкозы производились в яремную вену; количество вводимой глюкозы колебалось в зависимости от животного от 0,75 до 0,1—1,5 г на 1 кг веса тела; глюкоза вводилась в виде водного раствора 75 : 1 000. Определение сахара в венозной крови производилось ежедневно перед внутривенными вливаниями глюкозы, которые производились, начиная со 2-го дня после операции, ежедневно.

Исследованные нами 13 собак этой группы мы можем распределить нижеследующим образом: 3 собаки погибли в первые же дни после операции, 2 собаки прожили 5 дней и одна — 11 дней; при этом у них наблюдалась постепенно и правильно нараставшая гипергликемия: в день смерти количество сахара в крови превышало 4 г°/₀₀.

У 4 собак наблюдался значительный подъем сахарной кривой, однако с периодами ремиссий, когда гипогликемические влияния брали перевес над гипергликемическими. Эти животные погибли в среднем через 2 недели после операции (одна собака погибла через 10, а другая через 18 дней после операции), при этом содержание сахара в крови не превышало 3,5 г°/₀₀. У этих животных ежедневные введения глюкозы если и не были действительной причиной гипогликемических явлений, которые, как мы видели, происходят у лишенных поджелудочной железы собак и без вливания глюкозы, то во всяком случае не могли противодействовать им.

2 другие собаки прожили после операции 24 и 27 дней; у этих обоих животных сначала произошел подъем сахарной кривой; далее же гипогликемические факторы взяли перевес и собаки погибли при постепенном понижении сахара крови до 2,5 г°/₀₀ и ниже. У одной из этих собак понижение сахарной кривой произошло непосредственно после первых введений глюкозы.

И, наконец, у последних 4 оперированных животных после колебаний уровня сахара в крови, после попеременного преобладания гипо- и гипергликемических факторов наступил летальный исход, которому предшествовало стремительное падение содержания сахара крови до 2 г°/₀₀ и ниже.

Толкование приведенных нами фактов представляет известные затруднения; тем не менее эти факты позволяют дать ответ на ряд во-

просов. Первой мыслью, которая возникает при столкновении с фактом падения сахарной кривой у собак после депанкреатизации, является приписать это явление уменьшению резервов сахара в печени. Это к нашим опытам неприложимо, так как мы производили ежедневные введения больших количеств глюкозы. Специальными опытами было проверено, что у собак, лишенных поджелудочной железы, суточное выведение сахара почками не претерпевает изменений под влиянием введения глюкозы, т. е. что введенная глюкоза удерживается в организме. Более того, введение глюкозы сопровождается, как это было установлено нами ранее, падением сахара в крови, наступающим через несколько часов после инъекции глюкозы. Таким образом, нам представляется недостаточно обоснованным усматривать причину колебаний сахарной кривой исключительно в уменьшении резервов сахара в организме.

В известном ряде случаев вряд ли можно сомневаться в том, что факторы, влияющие понижающим образом на сахарную кривую, усиливались под влиянием введения глюкозы и что это имело место без участия инсулинного механизма.

Изменения уровня сахара крови, продолжающиеся в течение нескольких дней, неизбежным образом зависят от гликогенообразующей деятельности печени, от разрушения сахара в организме и от отложений сахара в тканях в той мере, в которой это может происходить без участия инсулина. Если абсолютная величина запасов углеводов в организме не влияет на это прямым образом, как на это указывает тот факт, что введение глюкозы усиливает или по крайней мере не препятствует проявлению действия гипогликемических факторов, то необходимо допустить, что у собаки, лишенной поджелудочной железы, уровень содержания сахара в крови зависит от трофической иннервации печени и тканей.

Понижение содержания сахара в крови у депанкреатизированного животного является реакцией, происходящей либо в результате задержки гликогена, либо в результате усиленного разрушения глюкозы, либо в результате изменения уровня сахара в межтканевых пространствах; каждый из этих трех регулирующих факторов должен иметь значение вне зависимости от гуморального инсулинового механизма и должен зависеть от нервного механизма, вступающего в действие или в результате прямого раздражения нервных центров, или в результате изменений трофической чувствительности.

Автономные трофические системы печени и тканей оказывают влияние на равновесие уровня сахара в крови путем вовлечения в участие процессов, вызывающих снижение сахара и не зависимых от инсулина. Однако эти механизмы не могут обеспечить нормальной регуляции, если организм лишен инсулина, и степень их функциональной способности подвержена у различных индивидуумов большим колебаниям.

ÜBER DAS VERHÄLTNIS DER ATMUNG ZUR GÄRUNG IM MUSKEL

von *A. Szent-Györgyi* (Szeged)

Es ist mir ein grosses Vergnügen, mit meinen besten Glückwünschen Herrn Professor Alexander Palladin auch einige Zeilen über dasjenige Probiem anzubieten, das mich in den letzten Jahren besonders beschäftigte: das Verhältnis der Atmung zur Gärung.

Über den Mechanismus der Gärung ist, hauptsächlich durch die Arbeit Meyerhofs, bekannt geworden, dass ihr Hauptweg anders verläuft, wie wie früher dachten. Es giebt verschiedene Wege, auf denen Milchsäure aus Kohlehydrat entstehen kann. Die grösste Menge der Milchsäure entsteht aber dadurch, dass das Kohlehydrat (wir wollen jetzt der Einfachheit halber das Phosphat ganz ausser Acht lassen) zunächst zu zwei Triosen zerfällt. Je ein Molekül der Triose wird durch ein Molekül Brenztraubensäure zu Glycerinsäure oxydiert. Hierbei wird die Brenztraubensäure selber zu Milchsäure reduziert. Die durch Oxydation der Triose gebildete Glycerinsäure wird zu Brenztraubensäure dismutiert. Die also entstandene Brenztraubensäure oxydiert nun ein weiteres Molekül Triose, wobei wieder Milchsäure, Glycerinsäure resp. Brenztraubensäure entsteht, usw.

Die ausgedehnten Arbeiten meines Laboratoriums haben nun in den letzten Jahren den Beweis erbracht, dass bei der Atmung, d. h. bei der Oxydation Oxalessigsäure eine sehr bedeutende katalytische Rolle spielt. Die Fermente, die den Sauerstoff aktivieren, oxydieren die Apfelsäure zu Oxalessigsäure[1]. Diese Oxalessigsäure dient nun als Wasserstoffacceptor bei der Oxydation der Nährstoffe. Bei dieser Reaktion wird nun der Nährstoff oxydiert, während dessen das Oxalacetat zu Äpfelsäure reduziert wird. Dies wird nun, unter Mitwirkung von Sauerstoff und der entsprechenden Fermente wieder zu Oxalacetat reoxydiert, und oxydiert dann weitere Nährstoffe. Soll Kohlehydrat im Muskel oxydiert werden, so zerfällt dieses zunächst, so wie bei der Gärung, in zwei Triosen. Diese Triosen werden nun durch das Oxalacetat zu Glycerinsäure bzw. Pyruvat oxydiert. Das hierbei aus Oxalacetat entstandene Malat wird durch den O_2 und die entsprechenden Fermente zu Oxalacetat reoxydiert.

Schreiben wir nun die Gleichungen beider Vorgänge, der Gärung und Atmung neben einander, so sehen wir, dass diese durchaus analog verlaufen. Die Gärung ist im Wesentlichen eine Oxydation der Triose durch Pyruvat. Die Atmung ist eine Oxydation der Triose durch Oxalacetat. Das Pyruvat, das als Oxydationsmittel dient, wird selber zu Milchsäure, das Oxalacetat zu Äpfelsäure reduziert. Die Atmung und Gärung sind identische Vorgänge mit dem Unterschied, dass bei der Gärung Pyruvat, bei der Atmung Oxalacetat als Wasserstoffacceptor dient.

Schreiben wir nun die Formel Brenztraubensäure und Oxalacetat einerseits, Milchsäure und Äpfelsäure andererseits neben einander, so wird e in weiterer tiefer Zusammenhang offenkundig. Oxalacetat ist nichts als

[1] Eigentlich wird nicht die Äpfelsäure, sondern die Fumarsäure zu Oxalacetat oxydiert. Die Fumarsäure entsteht aus der Äpfelsäure unter Einwirkung der Fumarase.

eine Carboxy-Brenztraubensäure, Äpfelsäure nichts, als eine Carboxy-Milchsäure. Zweifellos ist phylogenetisch unter Atmung und Gärung der letztere Vorgang der weit ältere. Offenbar wurde die Oxydation weit später in das System eingebaut. Wie dies die Natur nun, wenigstens in bezug auf Kohlehydrat tat, wird offenkundig. Sie behielt das ursprüngliche Schema der Gärung, bei kuppelte nur eben eine Carboxygruppe an das Pyruvat und machte es zum Oxaloacetat. Hierdurch wird verhindert, dass das Reduktionsprodukt—die Äpfelsäure—(abweichend von der Milchsäure) zu Kohlehydrat resynthetisiert wird. Während die bei der Gärung entstandene Milchsäure wieder zu Kohlehydrat resynthetisiert wird, kann die durch die Carboxygruppe beschwerte Äpfelsäure nicht in den Cyklus eingebaut werden, bleibt bestehen, wird nun durch besondere Fermente zu Oxalacetat reoxydiert und erfüllt somit ihre katalytische Funktion und verbindet somit das System der Sauerstoffaktivierung mit dem System der Gärung. Die Natur besorgte also in dem beschriebenen Falle die Oxydation des Kohlehydrats nicht, wie wir dachten, dadurch, dass sie ein besonderes System der Kohlehydratoxydation schuf, sondern dadurch, dass sie ein Molekül Milchsäure durch Kuppelung von einer Carboxylgruppe der Resynthese entzog, und nun mit besonderen Fermenten diese Carboxy-Milchsäure zu Oxalacetat oxydiert, die nun, durch die Carboxylgruppe von Polymerisation geschützt, ihre katalytische Funktion erfüllt, und die Sauerstoffaktivierung mit der Fermentation verbindet.

ОБ ОТНОШЕНИИ ДЫХАНИЯ К БРОЖЕНИЮ В МЫШЦЕ

A. Szent-Györgyi

Physiol. Instit. Universität, Szeged, Ungarn

С чувством радости направляю я вместе с наилучшими пожеланиями проф. А. В. Палладину настоящую статью, касающуюся того предмета, который на протяжении последних лет особенно занимает меня, а именно отношения дыхания к брожению.

Относительно механизма брожения нам стало теперь известно главным образом благодаря работам Meyerhof, что оно в основном происходит иначе, чем мы ранее полагали. Существуют различные пути, которыми молочная кислота может образоваться из углеводов; однако наибольшее количество молочной кислоты образуется благодаря тому, что углеводы (в целях упрощения мы в настоящий момент совсем не затрагиваем фосфатов) распадаются сначала на две триозы. Каждая молекула триозы оксидируется одной молекулой пировиноградной кислоты в глицериновую кислоту. При этом сама пировиноградная кислота редуцируется в молочную кислоту. Образующаяся в результате окисления триозы глицериновая кислота подвергается дисмутации в пировиноградную кислоту. Получающаяся таким образом пировиноградная кислота окисляет еще одну молекулу триозы, причем снова образуются молочная, глицериновая и пировиноградная кислоты и т. д. Обширные работы моей лаборатории дали в последние годы доказательства того, что при дыхании, т. е. при окислении, весьма существенную роль катализатора играет щавелевоуксусная кислота. Ферменты, активирующие кислород, окисляют яблочную кислоту в щавелевоуксусную кислоту [1]. Эта же кислота служит при окислении пищевых веществ в качестве поглотителя водорода. При этой реак-

[1] На самом деле окисляется в щавелевоуксусную кислоту не яблочная, а фумаровая кислота, образующаяся из яблочной кислоты под действием фумаразы.

ции пищевое вещество окисляется, в то время как щавелевоуксусная кислота восстанавливается в яблочную кислоту. Последняя под действием кислорода и соответственных ферментов вновь окисляется в щавелевоуксусную кислоту и окисляет дальнейшие количества пищевых веществ.

Когда в мышце происходит окисление углеводов, то они, как и при брожении, сначала распадаются на две триозы, которые посредством щавелевоуксусной кислоты окисляются в глицериновую кислоту или пирувинат. Образующийся при этом из щавелевоуксусной кислоты малат вновь окисляется при помощи кислорода и соответствующего фермента в щавелевокислый ацетат.

Если мы напишем формулы обоих явлений, т. е. брожения и дыхания, и сравним их, то мы сможем убедиться в большой аналогии. Брожение по сути дела есть окисление триозы посредством пирувината. Дыхание есть окисление триозы посредством щавелевоуксусной кислоты. Пирувинат, служащий в качестве окислителя, превращается в молочную кислоту. Таким образом, дыхание и брожение являются идентичными процессами с той лишь разницей, что в качестве приемников водорода служат при брожении пирувинат, а при дыхании щавелевоуксусная кислота.

Если мы, с одной стороны напишем формулы виноградной кислоты и щавелевоуксусной кислоты, а с другой стороны формулы молочной и яблочной кислот и сопоставим их, то перед нами выступит еще дальнейшая весьма глубокая связь: щавелевоуксусная кислота есть не что иное, как карбоксипировиноградная кислота, а яблочная кислота — карбоксимолочная кислота.

Не может быть сомнений, что филогенетически брожение является более давним процессом, чем дыхание; очевидно, что процесс окисления вклинился в эту систему много позднее. Каким образом природа сделала это по крайней мере в отношении углеводов, становится ясным: сохранив первоначальную схему брожения, она присоединила к пирувинату одну карбоксигруппу и превратила его тем самым в щавелевоуксусную кислоту. Таким образом, возникает препятствие обратного синтеза продукта восстановления, т. е. яблочной кислоты (в отличие от молочной кислоты) в углеводы. В то время как при брожении образующаяся молочная кислота подвергается обратному синтезу в углеводы, яблочная кислота с присоединенной карбоксигруппой не может быть вставлена в цикл, она остается таковой, снова окисляется в щавелевоуксусную кислоту при помощи специального фермента, выполняет тем самым каталитическую роль и объединяет таким образом систему активирования кислоты с системой брожения. В описанном случае природа произвела окисление углеводов не так, как мы раньше думали, т. е. не путем создания особой системы окисления их, а таким образом, что одна молекула молочной кислоты, благодаря соединению с карбоксигруппой, была исключена из ресинтеза и что эта карбоксимолочная кислота окисляется в щавелевоуксусную кислоту лишь особыми ферментами и что она, будучи предохранена карбоксиловой группой от полимеризации, проявляет свое каталитическое действие и объединяет активирование кислорода с ферментацией.

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В НЕРВНОЙ ТКАНИ

СООБЩЕНИЕ VI. О СИНТЕЗЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ (ВИТАМИНА С) В ОРГАНИЗМЕ ЖИВОТНЫХ

С. В. Фомин

Из кафедры биохимии Киевского медицинского института (зав. — проф. С. В. Фомин)

Поступила 12.X.1936

В ряде работ имелись указания, что встречаются животные, которые совершенно не нуждаются в экзогенном подвозе аскорбиновой кислоты. Это послужило к составлению рабочей гипотезы о возможном синтезе витамина С в организме из других химических ингредиентов.

Parson (1), Lepkowsky и Nelson (2) показали, что при питании С-авитаминозных морских свинок печенью крыс, которые находились на полном С-авитаминозном рационе, наблюдалось полное излечение свинок от скорбута.

Parson и Reynolds (3) в своих исследованиях нашли, что авитаминозные морские свинки полностью излечивались от скорбута при добавлении к их пище печени нормальных морских свинок.

Животные погибали в том случае от скорбута, когда к авитаминозному корму добавляли печень от авитаминозных морских свинок.

Вскоре Carrick, Carey и Hauge (4) указали на возможность синтеза витамина С в печени цыплят.

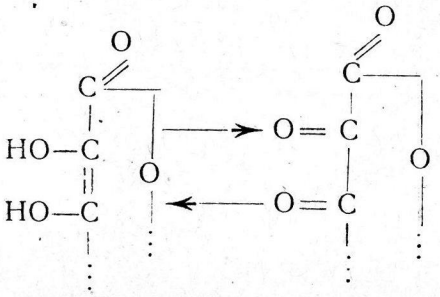
Через некоторое время Bezssonoff (5) подтвердил данные указанных выше исследователей и сделал заключение, что аскорбиновая кислота может синтезироваться в животном организме.

Есть также указания, что кролик, собака и корова могут синтезировать аскорбиновую кислоту в организме и почти не нуждаются в подвозе ее с пищей (6, 7).

То же самое было показано Plimmer и Rosedel (8) в отношении птиц (гуси, утки, индейки, фазаны и др.), выкармливаемых до 12—16-недельного возраста С-авитаминозной пищей.

Все это явилось основанием к утверждению, что витамин С синтезируется в организме одних животных и не синтезируется в организме других.

Когда стала известной структура витамина С, аскорбиновая кислота, которая существует в двух формах — восстановленной и окисленной



то снова ряд исследователей вернулся к вопросу биологического синтеза витамина С.

Guha и Ghosh (9) представили XV Международному физиологическому конгрессу в 1935 г. результаты своих опытов по синтезу аскорбиновой кислоты in vitro при помощи ферментов тканей.

Они избрали объектом исследования крысу, так как это животное не нуждается в экзогенном подвозе витамина С.

Авторы нашли, что печень, селезенка, кости, мозг, сердечная и скелетные мышцы крысы in vitro превращают моносахарид маннозу в аскорбиновую кислоту. Указанные ткани плюс манноза при оптимальных условиях температуры 37° в течение 3 часов в среде из фосфатного буфера и раствора Рингер-Локка (pH—7,4) образуют аскорбиновую кислоту.

Ряд других веществ, как-то: глюкоза, фруктоза, галактоза, арабиноза, ксилоза, пирувинат натрия, аланин, маннит и дульцит в тех же условиях среды не могли быть превращены ферментами тканей в аскорбиновую кислоту.

Паренхиматозные органы кролика и голубя (печень, почка, селезенка) обладают также способностью превращать маннозу в аскорбиновую кислоту, и, таким образом, кролик и голубь не нуждаются в экзогенном подвозе аскорбиновой кислоты.

Ферменты животных, которые нуждаются в экзогенном подвозе аскорбиновой кислоты (морская свинка, обезьяна и др.), не в состоянии in vitro синтезировать аскорбиновую кислоту из маннозы.

Guha и Ghosh указывают, что им удалось изолировать фермент, который в состоянии превращать маннозу в аскорбиновую кислоту.

В другой работе Guha и Ghosh (10) нашли, что печень крупного скота, кошки и курицы не может образовывать аскорбиновую кислоту из маннозы. Опыты с интравенозной инъекцией маннозы показали увеличение аскорбиновой кислоты в надпочечниках с 2,53 до 4,8 мг на 1 г ткани, при инъекции же глюкозы наблюдалось незначительное увеличение аскорбиновой кислоты.

Эти авторы также показали, что эмбрион морской свинки на ранней стадии развития может производить превращение маннозы в аскорбиновую кислоту, но по мере развития эта ферментативная способность ткани теряется.

Эти весьма интересные исследования Guha и Ghosh (к сожалению, мало представлено протоколов опытов) опровергаются в работе Laporta (11), который не мог обнаружить синтез аскорбиновой кислоты in vitro из маннозы при помощи ферментов тканей.

Эти противоречия побудили нас поставить ряд опытов по биологическому синтезу аскорбиновой кислоты.

Методика

Исследования ставились с тканями щенят и крыс. Для опыта мы брали навеску ткани в 300—1 000 мг, растирали в ступке с фосфатным буфером и раствором Рингер-Локка при pH—7,4, а затем ставили в термостат на 3 часа при температуре 37°, куда добавляли 50—200 мг маннозы, глюкозы и арабинозы (препараты фирмы Kahlbaum). Определяли количество аскорбиновой кислоты до и после стояния в термостате по методу Tillmans-Garriss (12) с изменениями Plaut и Bullow (13) с титром 2,6-дихлорфенолиндофенола, установленным по кристаллической аскорбиновой кислоте, каковую мы получили в отдельных ампулах по 0,15 г (Cevita pulv. Ch.: 353 Chinoin-Ujpest).

Определения до и после стояния в термостате производились так.

В одну центрифужную пробирку с навеской 3 см³ фосфатного буфера + 3 см³ раствора Рингер-Локка + манноза добавлялось 4 см³ трихлоруксусной кислоты. Через несколько минут мы осаждали белки, центрифугировали 8—10 минут при 2 500—3 000 оборотов, декантировали для титрования в другую пробирку размером 9 см длиной и 3 см в диаметре. Осадок промывали еще 2 см³ трихлоруксусной кислоты, взмучивали, центрифугировали и снова декантировали, приливая к прежней порции. Весь фильтрат титровали из микробюретки до розового окрашивания, которое держалось 20—30 секунд. Титрование важно производить в кислом растворе, так как лишь в такой среде реакция более специфична для аскорбиновой кислоты и опытам не мешает система цистеин—цистин, что было показано в исследованиях Martius и Euler (14). Фильтрат мы не обрабатывали H_2S для перевода окисленной формы аскорбиновой кислоты в восстановленную, так как опыты Фомина (15) показали, что никакой разницы в результатах при такой обработке не наблюдается.

Содержимое второй центрифужной пробирки мы обрабатывали трихлоруксусной кислотой после 3-часового стояния в термостате и все определение производили таким же путем.

Результаты исследований

В одной серии опытов к мозгу щенят одного помета в возрасте 6 месяцев добавлялись маннoза, глюкоза и арабиноза по 200 мг. Исследовалась ферментативная способность мозговой ткани превращать маннозу в аскорбиновую кислоту (табл. 1).

Таблица 1

Биологический синтез аскорбиновой кислоты из маннозы, глюкозы и арабинозы при помощи ферментов мозга щенят in vitro

№ щенят	Количество аскорбиновой кислоты в мг на 100 г ткани без добавления сахаров (контроль)	Полушарие мозга					
		добавлено 200 мг глюкозы		добавлено 200 мг арабинозы		добавлено 200 мг маннозы	
		Количество аскорбиновой кислоты в мг на 100 г ткани					
		тотчас же	через 3 часа при 37°	тотчас же	через 3 часа при 37°	тотчас же	через 3 часа при 37°
1	30,60	—	—	—	—	29,58	30,86
2	26,25	26,87	28,87	—	—	—	—
3	30,00	—	—	30,00	26,75	—	—
4	30,00	—	—	—	—	28,75	27,50

Из этой таблицы видно, что ферменты мозга молодых собак не могут превращать маннозу, глюкозу и арабинозу в аскорбиновую кислоту.

Для проверки исследований Guha и Ghosh были поставлены опыты с печеночной и мозговой тканью крыс, так как, по данным этих авторов, организм крыс не нуждается в экзогенном подвозе аскорбиновой кислоты.

Опыты были поставлены с тканями 10 взрослых крыс. Во всех опытах добавляли по 50 мг маннозы к ткани печени и мозга (табл. 2).

Результаты опытов на табл. 2. показывают, что печень и мозг крыс не в состоянии ферментативно in vitro превратить маннозу в аскорбиновую кислоту, что не согласуется с данными Guha и Ghosh, в опытах которых была, быть может, какая-то методическая ошибка. Возможно, что животные, которые для своего существования не требуют экзогенного подвоза аскорбиновой кислоты, синтезируют ее в организме из других продуктов.

Имеются в литературе указания Mosonyi (16), что организм крыс превращает кетоль Henze в аскорбиновую кислоту. Вводя в организм последний, автор находил увеличение аскорбиновой кислоты на 24,5%. В работе автор приводит схему превращения кетоля Henze в аскорбиновую кислоту.

Эти данные еще раз подтверждают наше предположение в возможном синтезе аскорбиновой кислоты в организме из других продуктов.

Таблица 2

Биологический синтез аскорбиновой кислоты ферментами печени и мозга крыс in vitro из маннозы

№ крыс	Количество аскорбиновой кислоты в мг на 100 г ткани печени и мозга			
	печень + манноза		мозг + манноза	
	тотчас же	через 3 часа при 37°	тотчас же	через 3 часа при 37°
1	15,90	14,84	22,26	28,62
2	16,21	15,90	25,44	29,68
3	29,48	30,74	33,92	32,86
4	15,90	15,90	37,10	34,98
5	14,74	15,10	28,17	25,64
6	17,16	18,05	31,22	32,18
7	16,50	15,90	26,08	26,63
8	20,15	21,32	30,14	31,26
9	19,18	18,06	22,16	21,75
10	15,08	15,85	29,44	32,14
Среднее	18,03	18,16	28,59	29,57

ЛИТЕРАТУРА

1. Parson, Journ. biol. chem., *44*, 567, 1920. — 2. Lepkowsky u. Nelson, ibid., *59*, 91, 1924. — 3. Parson a. Reynolds, ibid., *59*, 731, 1924. — 4. Carrick, Carey a. Hauge, ibid., *63*, 115, 1925. — 5. Bezssonoff, ibid., *180*, 970, 1925. — 6. Hart, Steenbock, Elvelyema a. Waddell, ibid, *65*, 67, 1925. — 7. Hugues, Fitch, Cave a. Riddell, ibid., *71*, 309, 1927. — 8. Plimmer, Rosedal a. Raymond, ibid., 21, 913, 1927. — 9. Guha a. Ghosh, Тезисы XV Международного физиологического конгресса, стр. 135, 1935. — 10. Guha a. Ghosh, Current Sci., *3*, 251, 1934. — 11. Laporta, цит. по Rona's Berichte, *88*, 227, 1936. — 12. Tillmans-Garris, Bioch. Journ., *27*, 1933. — 13. Plaut u. Bullow, Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., *152*, 84, 1935. — 14. Martius u. Euler, Hoppe-Seyler's Zeitschr., *222*, 65, 1933. — 15. Фомин, Укр. Біох. журн., *9*, 879, 1936. — 16. Mosonyi, Hoppe-Seyler's Zeitschr., *230*, 240, 1934.

ON THE SYNTHESIS OF ASCORBIC ACID (VITAMIN C) IN THE ANIMAL ORGANISM

S. V. Fomin

Department of Biochemistry of the Kiev Medical Institute (Director — Prof S. V. Fomin).

Summary

In view of the contradictory data in the literature on the biological synthesis of ascorbic acid (Guha and Ghosh, Laporta) experiments were carried out on the tissues of whelps and rats with the aim of clearing up the question of the fermentative conversion of mannose into ascorbic acid. The ascorbic acid was determined by the method of Tillmans—Harris.

In experiments on liver and brain tissues the conversion of mannose into ascorbic acid under the influence of tissue ferments was not observed. It may be assumed that the experiments of Guha and Ghosh are in error.

ACTION DE LA SENSIBAMINE SUR LA DIURÈSE AQUEUSE

Edgard Zunz

Laboratoire de Pharmacodynamie et de Thérapeutique de l'Université de Bruxelles

Introduction

A l'heure actuelle, on peut classer les alcaloïdes de l'ergot en deux groupes pharmacologiques distincts. Le premier comprend des substances à poids moléculaire relativement élevé, stimulant de façon intense l'activité de l'utérus in situ par voie parentérale, mais seulement de manière relativement lente et peu énergique par voie entérale. Ces alcaloïdes sont les suivants:

1°. l'ergotoxine (Barger et Carr, 1906) (1) et son isomère l'ergotinine (Charles Tanret, 1875) (2) qui ont pour formule $C_{35}H_{39}O_5N_5$;

2°. l'ergotamine et son isomère l'ergotaminine (Stoll, 1920) (3) dont la formule correspond à $C_{33}H_{35}O_5N_5$;

3°. la pseudoergotinine décrite en 1931 par Smith et Timmis (4);

4°. l'ergoclavine (Küstner, 1933) (5) auquel on attribue pour formule $C_{31}H_{37}O_5N_5$, sans que ce soit absolument certain; d'après Stoll (6), il s'agit peut-être d'un mélange de plusieurs substances.

L'ergotoxine, l'ergotamine, l'ergoclavine inversent l'hypertension due à l'adrénaline et s'opposent aux effets excitants tant de cette substance que de la stimulation du système nerveux sympathique. L'ergotinine et l'ergotaminine sont beaucoup moins actives à ces points de vue que leurs isomères.

Le deuxième groupe est représenté par un alcaloïde à poids moléculaire moins considérable que ceux des composés du premier groupe. C'est l'ergométrine (7) ou ergobasine (8) $C_{19}H_{23}O_2N_3$ qui est identique (9) à l'ergotocine (10) et à l'ergostétrine (11). Cet alcaloïde stimule très rapidement l'activité de l'utérus par voie buccale. Il paraît dépourvu de toute propriété antiadrénergique aux doses relativement faibles agissant sur l'uterus et même à des doses notablement plus élevées (12 à 15). On a récemment isolé un autre alcaloïde du même groupe, l'ergométrinine, isomère de l'ergométrine, mais n'exerçant guère d'effets dans l'organisme. L'ergométrinine présente donc vis-à-vis de l'ergométrine une relation analogue à celle de l'ergotaminine par rapport à l'ergotamine et de l'ergotinine par rapport à l'ergotoxine.

Les alcaloïdes du premier groupe ne sont guère solubles dans l'eau, tandis qu'on obtient, au contraire, aisément des solutions aqueuses d'ergométrine et d'ergométrinine.

En 1932 on a décrit une substance, la sensibamine, qu'on a considéré comme un principe de forme définie appartenant au premier groupe des alcaloïdes de l'ergot.

Rössler et Unna d'une part (16), Vartiainen d'autre part (17) ont étudié les effets pharmacologiques de la sensibamine. D'après ces

auteurs, ce produit aurait une action semblable à celle de l'ergoclavine, de l'ergotoxine et de l'ergotamine. Selon Rössler et Unna, la sensibamine se rapprocherait davantage de l'ergotoxine que de l'ergotamine pour ce qui concerne les effets sur la température du corps.

Plus récemment Stoll (6) a fait valoir toute une série de considérations qui l'ont amené à admettre que la sensibamine représenterait une combinaison moléculaire d'ergotamine et d'ergotaminine.

Suivant Rothlin (18), la sensibamine exercerait sur l'utérus isolé de lapine une action inhibitrice vis-à-vis de l'adrénaline dont l'intensité représenterait environ la moitié de celle de l'ergotamine. Cette constatation vient à l'opinion de Stoll.

En 1923, Arnstein et Redlich (19) ont signalé que l'injection sous-cutanée de 0,1 à 0,2 mgr de tartrate d'ergotamine, pratiquée a plusieurs reprises à une demi-heure ou à une heure d'intervalle, entrave nettement, chez des chiennes à fistule vésicale permanente, la diurèse par ingestion d'eau ou de solution chlorurée sodique. Suivant ces auteurs, l'ergotamine n'aurait, au contraire, pas d'effets sur la diurèse par ingestion d'une solution d'urée. Nous avons repris, en collaboration avec F. Jourdan (20), les recherches relatives à l'ergotamine, puis, avec O. Vesselovsky (21), nous les avons étendues aux autres alcaloïdes de l'ergot en envisageant le flux urinaire à jeun et l'élimination d'urine consécutive à l'ingestion soit d'eau, soit de solution chlorurée sodique, soit d'urée. Nous avons, en outre, étudié les teneurs de l'urine en chlorures et en urée au cours de ces diverses expériences.

Nous avons ainsi constaté que l'ergotamine inhibe non seulement la diurèse aqueuse et la diurèse chlorurée sodique, mais aussi la diurèse due à l'ingestion d'une solution d'urée et l'élimination d'urine à jeun.

Or, l'ergotaminine, isomère de l'ergotamine, au lieu de dimineur la diurèse aqueuse, l'augmente tout au contraire, il est vrai, de façon modérée.

Etant données les différences qui existent entre les deux constituants de la sensibamine, il nous a paru intéressant de rechercher comment ce produit se comporte vis-à-vis de la diurèse aqueuse.

Nous avons préparé extemporanément une solution de sensibamine en dissolvant le produit[1] dans de la solution aqueuse d'acide tartrique a 1%. Nos expériences furent effectuées chez 4 chiennes à fistule vésicale permanente, pesant de 10,5 à 16 kgr, opérées depuis plusieurs semaines. Dans la fistule vésicale se trouvait insérée une canule en ébonite munie d'un robinet métallique qui restait fermé en temps ordinaire, de manière à permettre l'émission de l'urine par les voies naturelles. Lors des expériences, un tube en caoutchouc était adapté au robinet qu'on ouvrait ensuite et l'urine était amenée sans perte dans des éprouvettes graduées. Les animaux recevaient une pâtée formée de pain, de lait et de déchets de viande. Leur dernier repas avait lieu la veille de l'expérience mais on laissait à leur disposition de l'eau jusqu'au matin, de telle sorte qu'ils pouvaient boire à leur gré pendant la nuit et étaient normalement hydratés. Chaque expérience débutait par une période d'observation d'une heure pendant lequelle l'urine était recueillie et mesurée de 10 en 10 minutes. On passait ensuite à l'expérience proprement dite et déterminant de 10 en 10 minutes pendant 3 heures les quantités d'urine émises. Pendant les quatre heures d'observation, on a dosé la teneur en chlorures par la méthode de Volhard toutes les 10 minutes ou à intervalles plus éloignés quand le volume trop restreint d'urine l'exigeait. L'urée a été dosée au moyen de xanthydrol toutes les 20 à 30 minutes ou parfois même à intervalles plus considérables.

Les chiennes supportent en général parfaitement 4 injections intramusculaires de 0,0075 à 0,01 mgr de sensibamine (par kgr de poids corporel) effectuées à intervalles d'une demi-heure, sans présenter ni vo-

[1] Nous tenons à remercier la Maison Chinoin A. G. et Wolf à Budapest, qui nous a aimablement fourni la sensibamine.

missements ni nausées. D'autres fois, après la 3-ème injection de 0,0075 à 0,01 mgr. de sensibamine, des nausées ou même des vomissements apparaissent.

L'ergotaminine, en solution à 1 pour 100 dans l'acide tartrique, provoque parfois déjà des nausées ou même des vomissements après la 4-ème infection de 0,05 mgr (par kgr de poids corporel). Il en est quelquefois de même pour l'ergotamine après la 4-ème injection intramusculaire de 0,00398 mgr (par kgr de poids corporel).

Par conséquent, la dose émétisante la plus petite semble se trouver aux environs de 0,2 mgr pour l'ergotaminine, de 0,0225 mgr pour la sensibamine, de 0,0159 mgr pour l'ergotamine (par kgr de poids corporel). La sensibamine se rapproche donc davantage de l'ergotamine que de l'ergotaminine à ce point de vue.

Lors des diverses expériences, la chienne a ingéré 300 ccm d'eau. On a tout d'abord déterminé dans un essai témoin, les effets de cette ingestion sur la diurèse. Trois à quatre jours plus tard, on a fait ingérer à nouveau 300 ccm d'eau à l'animal et on a procédé aux injections intramusculaires de sensibamine. Les quantités injectées ont été de 0,005, 0,0075 ou 0,01 mgr (par kgr de poids corporel), à 3 ou 4 reprises à une demi-heure d'intervalle.

Nous avons eu soin de ne pas tenir compte des expériences au cours desquelles des vomissements, même légers, ou des nausées se sont produits, car ceci suffit pour amener une diminution marquée du flux urinaire tout au moins pendant 10 à 20 minutes.

Aux doses employées et en l'absence de nausées et de vomissements, l'animal n'a pas présenté de flux de salive et le diamètre de la pupile n'a pas subi de changements appréciables. On n'a pas non plus observé de faiblesse musculaire ni de modifications de la respiration.

Mentionnons encore qu'un repos de 3 à 4 semaines a toujours eu lieu entre 2 expériences effectuées chez une même chienne.

Résultats

Afin de faciliter la compréhension des expériences, le tableau 1 reproduit en détail les données recueillies au cours d'une expérience (4 du tableau 2). Le tableau 2 résume les résultats obtenus dans six expériences avec la sensibamine et à titre de comparaison dans 2 expériences effectuées avec l'ergotamine et deux expériences poursuivies avec l'ergotaminine.

Des résultats rassemblés dans le tableau 2, il ressort que la sensibamine tantôt diminue dans une mesure plus ou moins accentuée la quantité d'urine émise après ingestion d'eau (expériences 1, 3, 4, 5), tantôt l'augmente quelque peu (expériences 2 et 6), sans qu'il paraisse exister de relation bien nette entre la dose injectée et le flux urinaire. Ceci s'explique par les effets opposés de l'ergotamine que réduit la quantité d'urine et de l'ergotaminine qui les accroît de façon modérée.

Tant l'ergotamine que l'ergotaminine entravent la diminution du taux en chlorures au cours de la diurèse consécutive à l'ingestion d'eau. Il en est de même pour la sensibamine; ce qui correspond entièrement aux prévisions.

Pour ce qui concerne la diminution du taux en urée au cours de la diurèse aqueuse, l'ergotamine tend à l'entraver et, au contraire, l'ergotaminine tend à l'exagérer. Rien d'étonnant dès lors que dans la moitié des cas (expériences 3, 4 et 5) la réduction graduelle du taux en urée

Tableau I

Temps en minutes	Chienne F (expérience 4 du tableau 2)					
	Expérience témoin			Injections à 4 reprises de 0,0075 mgr de sensibamine (par kgr)		
	Urine en ccm par 10 minutes	Chlorures en gr NaCl par litre	Urée en gr par litre	Urine en ccm par 10 min.	Chlorures en gr NaCl par litre	Urée en gr par litre
10	3,0	1,62	—	2,0	1,89	—
20	1,0	1,65	—	2,0	1,94	—
30	3,5	1,40	—	3,0	1,81	12,93
40	3,5	1,40	11,93	2,0	1,67	—
50	1,0	1,30	—	3,0	1,35	12,71
60	1,0	1,30	12,86	1,5	1,30	—
	Ingestion de 300 ccm d'eau			Ingestion de 300 ccm d'eau et 1-ère injection de sensibamine		
10	3,0	1,20	—	2,0	1,35	6,80
20	8,0	1,13	14,07	0,2	—	—
30	16,0	0,30	—	5,0	1,13	3,59
				2-ème injection de sensibamine		
40	23,0	0,22	0,57	10,0	0,32	0,07
50	50,0	0,16	—	30,0	0,24	—
60	36,0	0,16	0,10	25,0	0,16	0,05
				3-ème injection de sensibamine		
70	29,0	0,11	—	18,0	0,19	0,07
80	14,0	0,16	0,21	20,0	0,19	—
90	16,0	0,19	—	13,0	0,16	0,05
				4-ème injection de sensibamine		
100	14,0	0,22	0,24	10,0	0,08	—
110	11,0	0,22	—	6,0	0,11	0,09
120	8,5	0,22	1,13	8,0	0,19	—
130	7,5	0,24	—	8,0	0,24	0,11
140	6,0	0,24	1,17	9,0	0,24	—
150	2,5	0,24	—	8,0	0,38	0,21
160	5,0	0,27	1,76	3,5	0,27	—
170	6,0	0,27	—	4,0	0,54	0,67
180	4,5	0,22	3,63	2,5	0,68	—

ait été entravée par la sensibamine, et qu'elle ait été, au contraire, exagérée les 3 autres fois (expériences 1, 2 et 6). Ajoutons que l'exagération de la diminution graduelle du taux en urée au cours de la diurèse aqueuse a été constatée quand le flux urinaire a augmenté (expériences 2 et 6) ou n'a guère diminué (expérience 1) sous l'influence de la sensibamine, tandis que les 3 fois (expériences 3, 4, 5) où la réduction de la quantité d'urine a été nette, la diminution graduelle du taux en urée a été entravée. Dans les 3 premiers cas l'influence de l'ergotaminine l'a emporté dans l'organisme sur celle de l'ergotamine, dans les 3 autres on a observé précisément l'inverse.

Tableau 2

No. de l'expérience	Produit injecté	Nombre d'injections intramusculaires	Mgr injectés calculés à l'état de base (par kgr de poids corporel)		Chienne en expérience	Ccm d'urine émise en 3 heures après injestion de 300 ccm d'eau		% d'urine par rapport aux expériences témoins	Diminution graduelle de la teneur de l'urine en	
			par injection	en tout		sans injections intramusculaires	avec injections intramusculaires à 1/2 heure d'intervalle		chlorures	urée
1	Sensibamine . . .	4	0,005	0,02	F	258,7	270,4	96,55	Entravée	Exagérée
2	» . . .	4	0,005	0,02	G	269,5	260,2	104,52	Entravée	Exagérée
3	» . . .	3	0,0075	0,0225	G	249,3	222,7	89,29	Entravée	Entravée
4	» . . .	4	0,0075	0,03	F	265	182,2	68,75	Entravée	Entravée
5	» . . .	3	0,01	0,03	H	171,5	48,2	28,10	Entravée	Entravée
6	» . . .	4	0,01	0,04	E	299	309,5	103,51	Entravée	Exagérée
7	Ergotamine (tartrate)	4	0,00397	0,1518	H	212	191,2	90,19	Entravée	Entravée
8	Ergotamine (tarttate)	4	0,0397	0,1518	A	337	36,3	10,77	Entravée	Entravée
9	Ergotaminine . .	3	0,05	0,15	E	279,5	300,0	107,33	Entravée	Exagérée
10	» . .	3	0,05	0,15	G	281,5	309,0	109,75	Entravée	Exagérée

Conclusions

En définitive, la sensibamine exerce, lors de la diurèse aqueuse des effets analogues à la fois à ceux de l'ergotamine et à ceux de l'ergotaminine. Tout se passe comme si tantôt l'un, tantôt l'autre de ces isomères l'emportait sur l'autre, sans qu'on puisse actuellement reconnaître les circonstances dont dépend cette prédominance. Ces constations viennent à l'appui de l'opinion de Stoll qui considère la sensibamine comme une combinaison moléculaire d'ergotamine et d'ergotaminine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barger G. et Carr F. H., Chem. News, XCIV, 89, 1906, Journ. Chem. Soc., 337, 1907.—2. Tanret C., C. R. Ac. Sc., LXXX, 806—897, 1875; Journ. de Pharmac. et de Chim., XXIII, 1876. — 3. Stoll A., Ver. Schweiz. Naturf. Ges., p. 190, 1920. — 4. Smith S. et Timmis G. M., Journ. Chem. Soc., p. 1888, 1931.—5. Küstner W., Arch. d. Pharm., CCLXXII, 503, 1934.—6. Stoll A., Schweiz. med. Woch., LXV, 1077, 1935.—7. Dudley H. W., Proc. Roy. Soc., Series B. Biological Sciences, CXVIII, 478, 1935. — 8. Stoll A. et Burckardt E., C. R. Ac. Sc., CC, 1680, 1935; Journ. de Pharmac. et de Chim., XLII, p. 257, 1935.—9. Kharasch M. S., King H., Stoll A. et Thompson M. R., Nature, CXXXVII, 403, 1936. — 10. Kharasch M. S. et Legault R. R., Journ. Amer. Chem. Soc., LVII, 1140, 1935. — 11. Thompson M. S., Journ. Amer. Pharmac. Ass., XXIV, 24 et 185, 1935. — 12. Brown G. L. et Dale H. H.. Proc. Roy. Soc. B., CXCIII, 446, 1935. — 13. Davis M. E., Adair F. L., Chen K. K. et Swanson E. E., Journ. of Phyrmacol. a. exper. Ther., LIV, 398. 1935. — 14. Raymond-Hamet, C. R. Ac. Sc., 176, CCI, 1935. — 15. Rothlin E., C. R. Soc. Biol., CXIX, 1302, 1935. — 16 Rösler R. et Unna K., Arch. f. exper. Pathol., u. Pharmakol., 179, 115, 1935. — 17. Vartiainen, Journ. of Pharmacol., LIV, 259, 1935. — 18. Rothlin E., Schweiz. med. Woch., LXV, 1080, 1935. — 19. Arnstein A., et Redlich F., Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., XCVII, 15, 1923. — 20. Zunz E. et Jourdan F., Arch. int. de Pharmacodyn. et de Thér., XLVIII, 383, 1934. — 21. Zunz E. et Vesselovsky O., C. R. Soc. Biol., CXIX, 534, 1935; CXX, 1360, 1935; CXXI, 1343, 1936.

ВЛИЯНИЕ СЕНСИБАМИНА НА ВОДНЫЙ ДИУРЕЗ

Edgard Zunz

Laboratoire de Pharmacodynamie et de Thérapeutique
de l'Université de Bruxelles

Введение

В настоящее время алкалоиды спорыньи можно делить на две различные фармакологические группы. Первая обнимает вещества относительно высокого молекулярного веса, стимулирующие деятельность матки in situ очень интенсивно, при парэнтеральном введении, но при энтеральном — лишь сравнительно медленно и мало энергично. Эти алкалоиды следующие:

1) эрготоксин [Barqer et Carr (1909) (1)] и его изомер эрготинин [Charles Tanret (1875) (2)], которые имеют формулу $C_{35}H_{39}O_5N_5$;

2) эрготамин и его изомер эрготаминин [Stoll (1920) (3)], формула которых соответствует $C_{33}H_{35}O_5N_5$;

3) псевдоэрготинин, описанный Smith и Timmis (4) в 1931 г.;

4) эргоклавин [Küssner (1933) (5)], которому без полной уверенности приписывают формулу $C_{31}H_{37}O_5N_5$; по Stoll (6), дело, быть может, идет о смеси нескольких веществ.

Эрготоксин, эрготамин, эргоклавин изменяют обусловленную адреналином гипертензию и обусловливают обратное и противоположное по действию возбуждающему эффекту со стороны адреналина влияние. С этой точки зрения эрготинин и эрготаминин гораздо менее активны, чем их изомеры.

Вторая группа представлена алкалоидом меньшего молекулярного веса, нежели входящие в состав первой группы. Это эргометрин (7) или эргобазин (8) $C_{19}H_{23}O_2N_3$, который идентичен (9) эрготоцину (10) и эргостетрину (11). Этот алкалоид очень быстро стимулирует деятельность матки при введении per os. Он оказывается, несмотря на все антиадренэргические свойства при дозах относительно малых, действующим на матку и даже в дозах, значительно более высоких (от 12 до 15). Недавно изолировали другой алкалоид той же группы — эргометринин (изомер эргометрина), но не проявляющий вовсе действия на организм. Эргометринин представляет собой зеркальное изображение эргометрина — отношения, аналогичные существующим у эрготаминина к эрготамину и у эрготинина к эрготоксину.

Алкалоиды первой группы совсем нерастворимы в воде, тогда как водные растворы эргометрина и эргометринина, наоборот, получаются легко.

В 1932 г. описали вещество, сенсибамин, который сочли за определенного вида действующее начало, принадлежащее к первой группе алкалоидов спорыньи. С одной стороны, Rössler и Unna (16) и Vartiainen (17) — с другой, изучили фармакологическое действие сенсибамина. Согласно мнению этих авторов, это вещество должно иметь действие, похожее на действие эргоклавина, эрготоксина и эрготамина. По мнению Rössler и Unna, сенсибамин должен больше приближаться к эрготоксину, чем к эрготамину, поскольку дело касается действия на температуру тела.

Позже Stoll (6) привел целый ряд соображений, которые позволили ему допустить, что сенсибамин должен представлять собой комбинацию молекул эрготамина и эрготаминина.

По Rothlin (18), сенсибамин должен проявлять угнетающее действие на изолированную матку кролика в противоположность адреналину; интенсивность этого действия должна представляться наполовину меньшей, чем у эрготамина. Это утверждение подкрепляет мнение Stoll.

В 1923 г. Arnstein и Redlich (19) указали, что подкожные инъекции от 0,1 до 0,2 мг тартрата эрготамина, повторенные несколько раз с получасовым или часовым промежутком, ясно замедляют водный или солевой диурез у собак с хронической фистулой мочевого пузыря. Согласно этим авторам, эрготамин, напротив, не должен оказывать влияния на диурез после введения раствора мочевины.

В сотрудничестве с T. Jourdan (20) мы предприняли исследования относительно эрготамина, затем совместно с O. Vesselovsky (21) мы распространили их на другие алкалоиды спорыньи, регистрируя отделение мочи натощак и выведение мочи после нагрузок водой, хлористым натрием и мочевиной. Кроме того, мы изучали содержание в моче хлоридов и мочевины в течение этих разнообразных экспери ментов.

Таким образом, мы констатировали, что эрготамин угнетает не только водный и солевой диурез, но также и диурез от введения раствора мочевины и выведения мочи натощак.

А эрготаминин, изомер эрготамина, вместо уменьшения диуреза, наоборот, увеличивает его, правда, в умеренной степени.

После того как было установлено различие, существующее между обеими составными частями сенсибамина, нам показалось интересным определить, как это вещество само ведет себя по отношению к водному диурезу.

Методика

Раствор сенсибамина мы приготовляли ex tempore, растворяя это вещество в 1% водном растворе виннокаменной кислоты. Наши эксперименты были произведены на 4 собаках-самках с хронической фистулой мочевого пузыря, оперированных несколькими неделями раньше, весом от 10,5 до 16 кг.

В фистулу пузыря была вставлена эбонитовая канюля, снабженная металлическим краном, который оставался закрытым в обычное время, чтобы сделать возможным выделение мочи естественным путем. Во время экспериментов к крану присоединялась каучуковая трубка, затем кран открывался и моча без потерь собиралась в градуированные цилиндры. Животные получали месиво из хлеба, молока и остатков мяса. Последняя их еда имела место накануне опыта, но воду оставляли на их усмотрение до утра, так что они могли пить в течение ночи сколько хотели, и имели нормальное содержание воды в организме. Каждый эксперимент начинался часовым периодом наблюдения, в течение которого моча собиралась и измерялась каждые 10 минут. Затем приступали к эксперименту в собственном смысле этого слова, определяя количество выделенной мочи в продолжение 3 часов каждые 10 минут. В течение 4 часов наблюдения определяли содержание хлоридов методом Volhard или каждые 10 минут, или через бо́льшие промежутки, если к этому принуждал слишком ограниченный объем мочи. Мочевина определялась при помощи ксантгидрола каждые 20—30 минут, иногда же через более значительные промежутки.

В общем собаки прекрасно переносят 4 интрамускулярные инъекции по 0,0075—0,01 мг сенсибамина (на 1 кг веса тела), производимые через получасовые промежутки, не обнаруживая ни явлений рвоты, ни тошноты. Иногда наступала тошнота и даже рвота после третьей инъекции по 0,0075—0,01 мг сенсибамина.

Эрготаминин в растворе 1 : 100 в виннокаменной кислоте вызывает иногда тошноту или даже рвоту после 4-й инъекции по 0,05 мг (на 1 кг веса тела). Иной раз это бывает даже и при эрготамине после 4-й интрамускулярной инъекции по 0,00397 мг (на 1 кг веса тела).

Повидимому, наименьшая вызывающая рвоту доза находится около 0,2 мг для эрготаминина, 0,0225 мг—для сенсибамина и 0,0159 мг—для эрготамина (на 1 кг веса тела).

Сенсибамин, следовательно, больше приближается с этой точки зрения к эрготамину, чем к эрготаминину.

Во время различных опытов собака выпивала 300 $см^3$ воды. Прежде всего в контрольном опыте был определен эффект такой нагрузки на диурез, 3—4 дня спустя животному давали выпить 300 $см^3$ воды и приступали к интрамускулярным инъекциям сенсибамина. Впрыскиваемые количества равнялись от 0,005, 0,0075 до 0,01 мг (на 1 кг веса тела) в 3—4 приема с получасовым промежутком.

Мы заботились о том, чтобы не считать экспериментов, в течение которых происходила рвота, даже легкая, или же тошнота, так как этого достаточно для получения заметного уменьшения тока мочи самое меньшее на протяжении 10—20 минут.

При применявшихся дозах и в отсутствии тошноты и рвоты у животного не наблюдалось слюнотечения и диаметр зрачка не подвергался заметным изменениям. Мы не наблюдали также ни мышечной слабости, ни изменения дыхания.

Заметим еще, что между двумя выполненными экспериментами на одной собаке всегда имел место отдых в 3—4 недели.

Результаты

Чтобы облегчить понимание экспериментов, табл. 1 воспроизводит в подробностях данные, собранные в течение одного эксперимента (4-го из табл. 2).

Табл. 2 резюмирует результаты, полученные в 6 экспериментах с сенсибамином и для сравнения в 2 экспериментах, выполненных с эрготамином, и 2 проведенных с эрготаминином.

Таблица 1

Время в минутах	Собака-самка F (опыт 4 из табл. 2)					
	Контрольный опыт			Впрыскивание в 4 приема по 0,075 мг сенсибамина (на кг)		
	моча в см³ за 10 минут	хлориды в г NaCl на 1 л	мочевина в г на 1 л	моча в см³ за 10 минут	хлориды в г NaCl на 1 л	мочевина в г на 1 л
10	3,0	1,62	—	2,0	1,89	—
20	1,0	1,65	—	2,0	1,94	—
30	3,5	1,40	—	3,0	1,81	12,93
40	3,5	1,40	11,93	2,0	1,67	—
50	1,0	1,30	—	3,0	1,35	12,71
60	1,0	1,30	12,86	1,5	1,30	—
	Введение 300 см³ воды			Введение 300 см³ воды и 1-я инъекция сенсибамина		
10	3,0	1,20	—	2,0	1,35	6,80
20	8,0	1,13	14,07	0,2	—	—
30	16,0	0,30	—	5,0	1,13	3,59
				2-я инъекция сенсибамина		
40	23,0	0,22	0,57	10,0	0,32	0,07
50	55,0	0,16	—	30 0	0,24	—
60	36,0	0,16	0,10	25,0	0,16	0,05
				3-я инъекция сенсибамина		
70	29 0	0,11	—	18,0	0,19	0,07
80	14,0	0,16	0,21	20,0	0,19	—
90	16,0	0,19	—	13,0	1,16	0,05
				4-я инъекция сенсибамина		
100	14,0	0,22	0,24	10,0	0,08	—
110	11,0	0,22	—	6,0	0,11	0,09
120	8,5	0,22	1,13	8,0	0,19	—
130	7,5	0,24	—	8,0	0,24	0,11
140	6,0	0,24	1,17	9,0	0,24	—
150	2,5	0,24	—	8,0	0,38	0,21
160	5,0	0,27	1,76	3,5	0,27	—
170	6,0	0,27	—	4,0	0,54	0,67
180	4,5	0,22	3,63	2,5	0,68	—

Таблица 2

№ опыта	Инъицированное вещество	Число интрамускулярных инъекций	Количество мг впрыснутого вещества, рассчитанное на основание (на 1 кг веса тела)		В эксперименте собака	См³ мочи, выведенной за 3 часа после введения 300 см³ воды		% мочи в отношении к контрольным экспериментам	Постепенное снижение содержания в моче	
			за одну инъекцию	всего		без интрамускулярных инъекций	с интрамускулярными инъекциями (с получасовыми интервалами)		хлоридов	мочевины
1	Сенсибамин	4	0,005	0,02	F	258,7	270,4	96,55	Замедлено	Усилено
2	»	4	0,005	0,02	G	269,5	260,2	104,52	»	»
3	»	3	0,0075	0,0225	G	249,3	222,7	89,29	»	Замедлено
4	»	4	0,0075	0,03	F	265,0	182,2	68,75	»	»
5	»	3	0,01	0,03	H	171,5	48,2	28,10	»	»
6	»	4	0,01	0,04	E	299,0	309,5	103,51	»	Усилено
7	Эрготамин (тартрат)	4	0,00397	0,01518	H	212,0	191,2	90,19	»	Замедлено
8	Эрготамин (тартрат)	4	0,0397	0,1518	A	337,0	36,3	10,77	»	»
9	Эрготаминин	3	0,05	0,15	E	279,5	300,0	107,33	»	Усилено
10	»	3	0,05	0,15	G	281,5	309,0	109,75	»	Замедлено

Из данных, собранных в табл. 2, вытекает, что сенсибамин то уменьшает в большей или меньшей степени количество выпущенной после нагрузки водой мочи (опыты № 1, 3, 4, 5), то несколько увеличивает его (опыты № 2 и 6), не обнаруживая ясных отношений между дозой инъицированного вещества и выделением мочи. Это объясняется противоположным действием эрготамина, который уменьшает количество мочи, и эрготаминина, который умеренно увеличивает его.

Как эрготамин, так и эрготаминин замедляют снижение уровня выделения хлоридов в течение диуреза после нагрузки водой. То же самое наблюдается при применении сенсибамина, что вполне соответствует нашим предположениям.

Что касается уменьшения уровня мочевины в течение водного диуреза, то эрготамин стремится его замедлить, а эрготаминин, наоборот, усилить. Нет ничего удивительного, что, тогда как в части случаев (опыты № 3, 4 и 5) постепенное снижение уровня содержания мочевины было замедлено сенсибамином, в 3 других (опыты № 1, 2 и 6) оно было, наоборот, усилено.

Прибавим, что усиление постепенного снижения уровня содержания мочевины в течение водного диуреза было констатировано, когда отделение мочи было повышенным (опыты № 2 и 6) или совсем не уменьшенным (опыт № 1) под влиянием сенсибамина, тогда как в 3 случаях (опыты № 3, 4 и 5), в которых уменьшение количества мочи было явственным, постепенное снижение уровня содержания мочевины было замедлено.

В 3 первых случаях влияние эрготаминина на организм взяло верх над действием эрготамина, в 3 остальных наблюдалось как раз обратное.

Заключение

В конце концов, сенсибамин оказывает во время водного диуреза действие, аналогичное действию эрготамина и эрготаминина, взятых вместе.

Все происходит так, как если бы действие то одного, то другого из этих изомеров преобладало над другим, без того чтобы можно было действительно распознать обстоятельства, от которых зависит это преобладание. Эти наблюдения подкрепляют мнение Stoll, который рассматривает сенсибамин как молекулярную комбинацию эрготамина и эрготаминина.

ЭЛЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ В СВЯЗИ С ЕЕ ФУНКЦИЯМИ

Ростислав Чаговец

Из Биохимического института Академии наук УССР (дир. — акад. А. В. Палладин)

Поступила 12.X.1936

1. Изменение редокспотенциала мышечной ткани в результате работы и тренировки

Исследованиями Clark (1) было положено начало большому ряду работ, использовавших методику электрометрического определения редокспотенциала для изучения окислительно-восстановительных превращений в ткани животных.

В итоге различных исследований редокспотенциала тканевых суспензий и экстрактов [для иллюстрации достаточно указать работы Friedheim (2) и Pincussen (3)] было установлено, что редокспотенциал различных тканей одного и того же животного неодинаков. Точно так же редокспотенциал той же ткани у различных животных, измеренный при совершенно однообразных условиях, оказывается различным. В результате изменения физиологических условий, например, при голодании [Pincussen (3)], наблюдаются сдвиги редокспотенциала тканей.

Следует отметить, что величины редокспотенциала, полученные исследователями, неодинаковы, так как на величину потенциала влияют материал электрода (платинированные или золотые электроды), условия опыта (аэробные или анаэробные, степень анаэробности) и, наконец, неодинаковое время, которое выжидали различные авторы, чтобы достигнуть постоянного потенциала (от 20 минут до нескольких часов).

Совершенно естественно возникло предположение о возможности использовать методику определения редокспотенциала для изучения окислительно-восстановительных реакций в мышечной ткани в связи с ее различной деятельностью. Разрешение этого вопроса и было задачей, предложенной мне акад. А. В. Палладиным в 1933 г.

В первой же серии опытов было выяснено, что редокспотенциал экстракта из работавших, тренированных и контрольных мышц неодинаков (4). Дальнейшие исследования, частично опубликованные (5, 6), были поставлены с целью изучения тех закономерностей, которые здесь имеют место.

Достаточно показательной в этом отношении следует считать ту серию опытов, где производилось анаэробное определение редокспотенциала фосфатного буферного экстракта из утомленных, тренированных и контрольных мышц.

Утомление мышц вызывалось 45-минутным раздражением m. biceps femoris и соседних мышц одной конечности кролика фарадическим током через кожу, после чего животное убивали рассечением на уровне крестца. Для тренировки мышц применялось то же раздражение в течение 20 минут по два сеанса в день. Весь период тренировки продолжался 15 дней. На 16-й день животное убивали. Контролем служили симметричные мышцы, не подвергавшиеся раздражению. В фосфатный экстрат [измельченная и растертая мышца, m/10 фосфатный буфер (pH-6,8), 1 : 3 по весу] прибавлялась метиленовая синька для того, чтобы обеспечить более полно возможность взаимодействия между электродом и различными редокссистемами, в том числе и теми, которые Michaelis называет инертными.

Определение анаэробного редокспотенциала экстрактов производилось каждые 15—30 минут на протяжении 3 часов в электродных сосудах, в которых создавался высокий вакуум с помощью масляного насоса (до 0 мм ртутного столба по ртутному манометру). Наличие двух платиновых электродов в каждом сосуде давало возможность контролировать их показания.

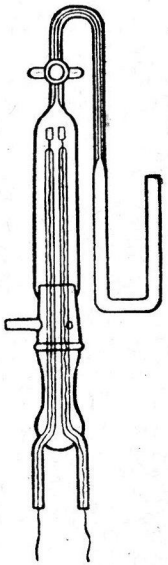


Рис. 1. Электродный сосуд для анаэробного определения Eh в жидкостях. Измерение Eh производится после эвакуации сосуда при закрытом кране, отделяющем исследуемую жидкость от агар-агара (с калий-хлоридом), находящимся в трубке, через которую электрод включается в измерительную цепь

Во всех опытах наблюдается падение редокспотенциала от более положительных к более отрицательным величинам, а в конце 3-часового опыта разность потенциалов между отдельными экстрактами составляла 0—10 mV, иначе говоря, практически она отсутствовала, если принять во внимание чувствительность измерительных приборов (потенциометр Мисловицера) и некоторую разность потенциалов, обусловленную самими электродами (после обработки ферроферрисмесью разность ограничивается 2—4 mV).

Чем же характеризовались различия между величинами редокспотенциала в экстрактах из контрольных, утомленных или тренированных мышц? Они выражались в величине первоначального значения редокспотенциала и в скорости его падения.

Так, если сравнивать кривые падения редокспотенциала экстрактов из утомленных и контрольных мышц, то устанавливаются следующие отличия:

1) первоначальная величина редокспотенциала утомленной мышцы более положительна, чем контрольной (разность около 100 mV);

2) падение редокспотенциала утомленной мышцы замедлено, а потому кривая падения потенциала утомленной мышцы в целом распо-

лагается более положительно, чем контрольной (разность от 200 до 40 mV в первые 60 минут наблюдения).

Сравнение кривых падения редокспотенциала, соответствующих экстрактам из тренированной и контрольной мышц, показывает, что:

1) первоначальная величина редокспотенциала тренированной мышцы отрицательнее контрольной (разность обычно от 60 до 25 mV);

2) падение редокспотенциала тренированной мышцы происходит скорее, чем контрольной, а потому кривая падения редокспотенциала тренированной мышцы располагается более отрицательно (на 45—25 mV отрицательнее).

То же соотношение (самые положительные величины потенциала соответствуют утомленным мышцам, самые отрицательные — тренированным, а контрольные располагаются между ними) наблюдалось при выключении метиленовой синьки, при введении в экстракт

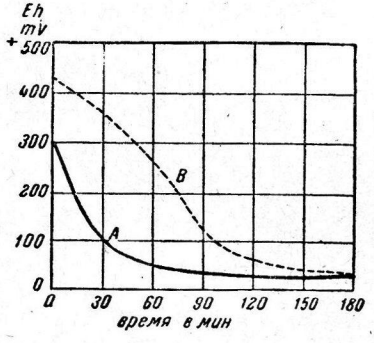


Рис. 2. Кривые падения Eh фосфатного экстракта из мышцы контрольной (*A*) и утомленной (*B*). Eh рассчитан относительно нормального водородного электрода. В экстракт (3 мл) введена метиленовая синька (0,3 мл конц. 1 : 5 000)

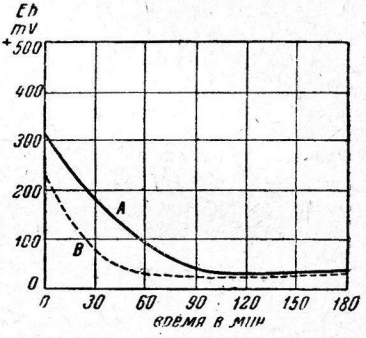


Рис. 3. Кривые падения Eh фосфатного экстракта из мышц контрольных (*A*) и тренированных (*B*). Eh рассчитан относительно нормального водородного электрода. В экстракт (3 мл) введена метиленовая синька (0,3 мл конц. 1 : 5 000)

калий сукцината, при создании менее анаэробных условий и в аэробных условиях. Однако в последних случаях кривые изменения редокспотенциала во времени не носили столь плавного характера и рядом с падением наблюдался и временный подъем редокспотенциала. Все величины были, как правило, более положительными.

Особого внимания заслуживает то обстоятельство, что наиболее резко разница между всеми исследованными экстрактами проявляется в начале опыта и в продолжение первых 60 минут. В дальнейшем разность между величинами редокспотенциала падает. В наших опытах при определении редокспотенциала в анаэробных условиях по постоянному потенциалу было бы очень затруднительно диференцировать ткани, выполнявшие различные функции. Таким образом, стало совершенно очевидным, что следует определять не только установившийся потенциал, но главное внимание уделять кривым падения редокспотенциала во времени.

Наши исследования были проведены преимущественно на мышечных экстрактах (в каждой серии 6—10 опытов) и лишь отдельные опыты были поставлены с суспензиями. Разницы принципиального характера не наблюдалось.

Интересно, что несколько позже В. В. Ковальский (7) провел исследование изменений редокспотенциала мышечной ткани in vivo, in situ под влиянием утомления и тренировки и его данные подтвердили в основном обнаруженные закономерности.

Michaelis (8) обращает особое внимание на то, что при измерении редокспотенциала тканевых суспензий не приходится думать о том, что величина потенциала отражает внутритканевый редокспотенциал, а является функцией реакций, протекающих между диффундирующими из ткани веществами и электродом, и является скорее редокспотенциалом экстракта.

Roffo (9) также подчеркивает, что при измерении редокспотенциала тканевых суспензий в сущности определяется влияние на электрод внеклеточной жидкой фазы. Тот факт, что величины редокспотенциала мышцы in vivo, как это было показано В. В. Ковальским, не отличаются принципиально от величин, полученных в условиях недостаточного анаэробиоза, заставляет предполагать, что электрод-игла, введенный в ткань, дает величину потенциала, определяемую не подлинными внутриклеточными процессами, а отражает их лишь постольку, поскольку некоторые вещества диффундируют с поверхности поврежденных и разрушенных клеток, окружают и вступают во взаимодействие с электродом, а такие системы, как дыхательные ферменты Варбурга, остаются исключенными, так как их деятельность связана с цельностью клеточных структур.

При истолковании полученных результатов в согласии с положениями физической химии следовало предположить, что изменение абсолютных величин редокспотенциала и кривых его падения может быть обусловлено сдвигом окислительно-восстановительного коэфициента в пределах, существующих в тканях, редокссистемы (изменение Redox-Q), или изменением количественных соотношений между более отрицательными и более положительными редокссистемами.

А. В. Палладин, С. Е. Боржковский и Л. И. Палладина (10) установили, что в результате утомительной работы концентрация глютатиона в мышечной ткани остается почти без изменений, однако увеличивается концентрация окисленного глютатиона за счет уменьшения концентрации редуцированного. Федоров (11), развивая исследования А. В. Палладина и А. М. Кашпура (12) о влиянии утомительной работы на способность мышечной ткани восстанавливать метиленовую синьку, продемонстрировал, что замедление обесцвечивания обусловлено накоплением в мышце окисленных метаболитов. Из опытов А. В. Палладина и Е. Я. Рашбы (13), посвященных определению содержания каталазы в мышцах, и исследований Е. Т. Сорени и Е. П. Чепиноги (14) по изучению дыхательной функции и содержанию флавина в нормальной и утомленной мышечной ткани следует сделать заключение, что при утомлении не происходит изменения концентрации окислительных ферментов.

Определяя содержание аскорбиновой кислоты в мышечной ткани, в которой вызывалось местное утомление, Б. М. Колдаев и Р. М. Гельман (15) обнаружили, что, как правило, здесь наблюдается небольшое уменьшение концентрации витамина С.

Все перечисленные работы вполне согласуются с результатами изменения редокспотенциала и дают основание пояснить повышение редокспотенциала за счет увеличения концентрации окисленных компонентов редокс-систем. Повидимому, при утомлении не происходит значительного изменения концентрации биокатализаторов, а измене-

ние редуцирующей способности ткани обусловлено накоплением метаболитов и, быть может, понижением активности ферментов в результате изменения физико-химического состояния ткани.

При тренировке мышечной ткани А. В. Палладин, С. Е. Брожковский и Л. И. Палладина (16) обнаружили значительное увеличение концентрации общего и редуцированного глютатиона. Кроме того, увеличивается содержание каталазы (цит. работы А. В. Палладина и Е. Я. Рашбы) и аскорбиновой кислоты (Б. И. Колдаев и Р. М. Гельман (15), повышаются дыхание ткани [Е. Т. Сорени (17)] и содержание флавина [Е. Т. Сорени и О. П. Чепинога (18)].

Приведенные результаты биохимического исследования мышечной ткани позволяют сделать вывод, что при тренировке, кроме относительного увеличения концентрации редуцированных компонентов редокс-систем, происходит обогащение ткани биокатализаторам окисления. Наблюдавшийся сдвиг редокспотенциала тренированной мышцы в отрицательном направлении хорошо согласуется с увеличением концентрации редуцированных компонентов. Особенно интересно сопоставить эти сдвиги с увеличением концентрации флавина, представляющего собой истинную редокс-систему, которую характеризует очень отрицательный редокспотенциал [Bierich и Lang (19), Stern (20), Kuhn и Maruzzi (21)].

Таким образом, обнаруженные сдвиги редокспотенциала мышечных экстрактов, наблюдаемые в результате различного функционирования тканей, находятся в согласии с биохимическими исследованиями и могут быть ими объяснены.

Одновременно возник вопрос о характере реакций, протекающих между электродом и окружающим его экстрактом, так как надо было установить, являются ли полученные величины редокспотенциала такими, которыми можно характеризовать внутриклеточные окислительно-восстановительные реакции или же они, симптоматично отражая изменения, происходящие в ткани, обусловлены своеобразными, быть может, нефизиологическими реакциями.

Платиновый электрод, адсорбируя кислород воздуха, в сущности функционирует как несовершенный кислородный электрод (Michaelis). При этом адсорбированный кислород, вступая в нестойкие соединения с платиной, о природе которых сейчас не место говорить, по своей реактивности значительно превышает молекулярный кислород воздуха. Исходя из этого, и механизм изменения потенциала, который мы до сих пор называли редокспотенциалом, можно представить себе так:

1) с кислородом, адсорбированным платиной, реагируют аутоксидабильные системы, продолжающие окисление метаболитов в экстракте, как, например, флавин, желтый дыхательный фермент;

2) окисляются факультативно-аутооксидабильные редокссистемы, к которым можно отнести глютатион и аскорбиновую кислоту;

3) окисляется метиленовая синька, а через ее посредство находят свое отражение в изменении величины потенциала превращения, обусловленные рядом ферментативных редокс-систем, но непосредственно не обусловливающие определенного редокспотенциала, инертные, по терминологии Michaelis, как, например, сукцинатдегидразафумарат [Lehmann (22), Borsook и Schott (23)], лактатдегидразапирувинат [Wurmser (24), Szent-Györgyi с сотрудниками (25)], алкогольдегидразаацетальдегид [Lehmann (26)], сукцинатдегидразамалеинат [Laki (27)] и пуриновые редокс-системы (Filitti (28, 29);

4) обломки дыхательных ферментов Warburg, миоглобина вместе с другими геминовыми соединениями, окисляясь кислородом платины, реагируют в экстракте, выступают в качестве акцепторов водорода, конкурируя в этом отношении с метиленовой синькой [Lehmann (30)]; сюда же можно отнести окисление неорганических ионов железа, имеющихся в экстракте;

5) образующаяся перекись водорода разлагается каталазой и освобождающийся кислород снова адсорбируется платиной.

Этим не исчерпываются все реакции, которые могут происходить между активированным платиной кислородом и веществами, содержащимися в экстракте.

В условиях, аэробных к этому, следует добавить диффузию кислорода воздуха в раствор и адсорбцию этого вновь поступающего кислорода платиной вместо вступившего в реакцию.

Подводя итог всем указанным превращениям, следует сказать, что здесь имеют место в основном реакции нефизиологического порядка, которыми снимается кислород с кислородного электрода и обусловливается падение потенциала в отрицательном направлении.

Принимая такое толкование, следует признать, что состояние равновесия, которое наблюдается в конце анаэробного опыта, соответствует тому моменту, когда содержание легко реагирующего кислорода на электроде снизилось до минимума и реакции практически прекратились.

Из опытов, описанных в литературе [Elema (31), Lipmann (32)] и повторенных нами с мышечными экстрактами, известно, что введение кислорода в электродный сосуд, когда в условиях вакуума достигнут постоянный потенциал, обусловливает повышение потенциала в положительном направлении, а эвакуация воздуха вызывает постепенное повторное падение потенциала.

Если по достижении постоянного потенциала ввести в раствор свежий электрод, то определяемый им потенциал почти повторяет кривую, полученную до того. В то же время потенциал электрода, которым пользовались в первой половине опыта, остается попрежнему низким.

Если в конце 3-часового опыта, когда потенциал установился, пропустить через электрод, выключая сопротивление потенциометра, ток, превосходящий нужный для компенсационного определения Eh, то наблюдается резкое изменение потенциала (на 50—200 mV). То же воздействие в начале опыта не вызывает столь резкого скачка потенциала. Очевидно, мгновенный электролиз и вызываемая им поляризация электрода оказываются слишком незначительными, когда электрод насыщен кислородом, и, наоборот, когда установился постоянный потенциал и содержание кислорода на электроде значительно уменьшилось, тот же электролиз вызывает большой эффект.

Все указанные наблюдения заставили притти к выводу, что так называемый редокспотенциал и кривая его падения обусловлены потерей платиновым электродом адсорбированного кислорода, который вступает в реакцию с веществами раствора. Величины потенциала не могут считаться внутриклеточным редокспотенциалом, обусловленным теми реакциями окисления и восстановления, которые каждое мгновение, быть может, по-разному происходят в различных точках одной и той же клетки [Szent-Györgyi (33), Mothes (34)] Полученные величины не имеют термодинамического значения, не являются отражением реакций, происходящих внутри клеток в физиологических

условиях, но в то же время являются симптоматичными в деле изучения окислительно-восстановительных процессов, так как дают интегральное относительное (или сравнительное) представление об окислительно-восстановительных компонентах и свойствах ткани.

Исходя из указанных соображений и наблюдений, мы предполагаем, что, вызывая посредством электролиза насыщение платины кислородом или водородом, можно усилить эффективность применявшегося метода.

2. Изменение потенциала поляризованных электродов мышечной тканью

Langelaan (15) применил методику определения кривой деполяризации платинового электрода для исследования обмена мышц, производя опыты с мышечной кашицей в анаэробных условиях. Он обнаружил некоторые изменения в ходе кривой под влиянием разрушения n. sympathici (36).

Для наших опытов были изготовлены пластинчатые платиновые электроды с поверхностью около 0,25 см². Из технических соображений каждые два электрода соединялись вместе. Предварительная их обработка состояла из следующих операций:

1) удаление загрязнений (остатков ткани и т. п.) жесткой щеткой и нагреванием в хромовой смеси, после чего электроды обмывали значительным количеством дестиллированной воды;

2) уравнение потенциалов электродов, что достигалось помещением замкнутых между собой электродов на сутки-двое в смесь ферроферри-солей (водный раствор нескольких кристаллов ферросульфата и железных квасцов); вынутые из смеси электроды тщательно промывались в дестиллированной воде;

3) проверка разности потенциалов электродов: пара электродов помещалась в фосфатный буферный раствор, и разность потенциалов проверялась стрелочным гальванометром; если разность потенциалов превышала 5 mV, их снова помещали в раствор солей железа;

4) поляризация электродов путем электролиза раствора натрий-сульфата (3—5%) при аккумуляторе 2 V как источнике тока.

Немедленно после окончания поляризации электроды переносились в исследуемую суспензию мышечной ткани и тотчас же производились измерения. При известном навыке первые определения потенциала обоих электродов (с катодной и анодной поляризацией) удавалось произвести в первую же половину минуты.

Предварительные опыты были произведены с деполяризацией электродов в растворах фосфатного буфера.

Приведенные в табл. 1 числа представляют собой разность потенциалов в милливольтах относительно насыщенного каломельного электрода. Сравнивая числа отдельных опытов, можно заметить, что удлинение электролиза как бы несколько увеличивает «сопротивляемость» электрода деполяризации и обусловливает бо́льшую отрицательность потенциала электрода, подвергавшегося катодной поляризации. В дальнейших опытах производился, как правило, 2-минутный электролиз.

После того как было получено представление об изменении потенциала деполяризованных электродов в буферных растворах, была поставлена серия опытов с тренированными мышцами. С этой целью навеска (3 г) мышцы (m. biceps femoris) (тренированной и контроль-

Таблица 1

Изменение потенциала поляризованных платиновых электродов, помещенных в m/10 фосфатную буферную смесь (pH = 6,8)

Время в минутах	Поляризация 1 минута		Поляризация 2 минуты		Поляризация 2 минуты		Поляризация 3 минуты		Поляризация 10 минут		Поляризация 20 минут	
	анод	катод	анод	катод	анод	катод	анод	катод	анод	катод	анод	катод
0	+955	+ 7	+962	—8	+920	—14	+906	+40	+1084	—	+1092	—240
15	+808	0	+906	0	+884	— 4	+852	+42	+ 996	—57	+ 945	—120
30	+664	0	+874	0	+843	0	+818	+50	+ 912	—51	+ 860	— 76
4	+640	+ 8	+886	0	+825	+ 6	+796	+60	+ 840	—42	+ 855	— 45
60	+631	+16	+860	+5	+814	+ 9	+788	+55	+ 825	—	+ 840	— 25

ной) измельчалась ножницами в небольшой бюксе и к полученной кашице прибавлялся фосфатный буфер в количестве 3 мл. После перемешивания стеклянной палочкой отсюда бралось около 0,5 мл кашицы для хингидронного определения pH. Изменения pH под влиянием тренировки не превышали 0,2 в кислую сторону.

Результаты приведены на табл. 2 и рис. 4.

Таблица 2

Изменение потенциала поляризованных платиновых электродов, помещенных в суспензию из контрольных и тренированных в фосфатном буфере мышц (1 : 1 по весу)

Время в минутах	7.VI — кролик 2 960 г				9.VI — кролик 2 300 г			
	контроль		тренировка		контроль		тренировка	
	анод	катод	анод	катод	анод	катод	анод	катод
0	+ 600	— 321	+ 583	— 228	+ 587	— 246	+ 608	— 220
15	+ 441	— 400	+ 361	— 363	+ 456	— 428	+ 394	— 400
30	+ 404	— 491	+ 332	— 430	+ 324	— 492	+ 272	— 432
45	+ 322	— 510	— 514	— 500	+ 295	— 521	+ 157	— 518
60	+ 312	— 555	— 562	— 550	+ 290	— 547	— 205	— 540
75	+ 290	— 565	— 566	— 548	+ 283	— 552	— 332	— 572

Время в минутах	3.VI — кролик 2 490 г				5.VI — кролик 2 640 г			
	контроль		тренировка		контроль		тренировка	
	анод	катод	анод	катод	анод	катод	анод	катод
0	+ 611	— 389	+ 524	— 557	+ 630	— 236	+ 599	— 306
15	+ 320	— 360	+ 211	— 576	+ 402	— 400	+ 340	— 571
30	+ 253	— 355	+ 106	— 578	+ 379	— 462	+ 290	— 570
45	+ 222	— 350	— 545	— 577	+ 311	— 492	+ 181	— 523
60	+ 214	— 346	— 540	— 579	+ 292	— 536	— 512	— 558
75	—	—	— 538	— 580	+ 265	— 553	— 524	— 554
90	—	—	— 541	— 579	—	—	—	—

Совершенно отчетливо выступает разница между падением потенциала электрода, насыщенного кислородом (анодная поляризация), в контрольной и тренированной мышцах (падение потенциала около 300 mV в суспензии контрольной мышцы и около 1 000 mV в тренированной). Менее рельефна разница между потенциалом электродов, получивших катодную поляризацию.

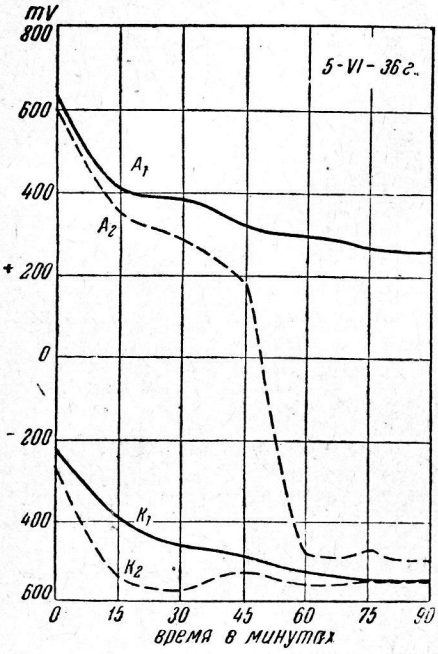


Рис. 4. Кривые падения потенциала платиновых электродов с анодной (A) и катодной (B) поляризацией суспензии (3 г ткани + 3 мл фосфатного буфера, pH = 6,8) из контрольной (A_1K_1) и тренированной (A_2K_2) мышцы, величина потенциала в mV относительно насыщенного нормального электрода

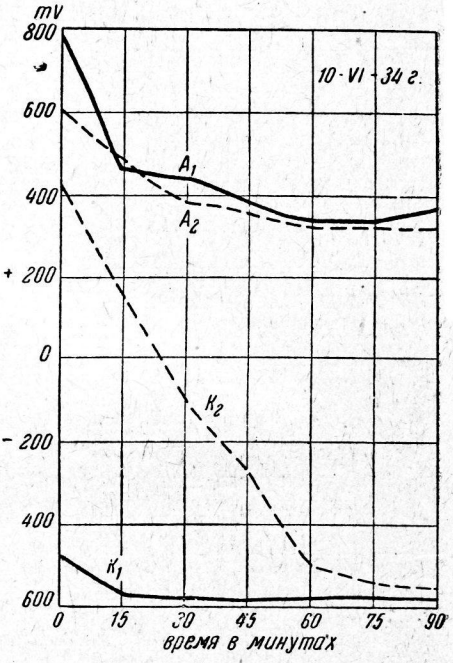


Рис. 5. Кривые падения потенциала платиновых электродов с анодной (A) и катодной (K) поляризацией в суспензии (3 г ткани + 3 мл фосфатного буфера pH = 6,8) из контрольных (A_1K_1) и утомленных (A_1K_1). Величина потенциала в mV относительно насыщенного каломельного электрода

Опыты с утомленными и контрольными мускулами приведены в табл. 3 и рис. 5. Здесь более отчетливо выступает различие между кривой падения потенциала электрода, испытавшего катодную поляризацию. pH остается без изменений или несколько сдвигается в щелочную сторону.

В целом полученные результаты оправдали высказанные предположения. Здесь, конечно, нет никаких оснований говорить о том, что полученные величины являются физиологическими. Однако анализ реакций, происходящих на «неполяризованном» электроде, также заставляет сомневаться в их «физиологичности». В то же время применение поляризованных электродов дает возможность очень рельефно диференцировать ткани с различными окислительно-восстановительными способностями. Техника опыта значительно упрощается, так как не требуется создавать вакуума и вполне показательные величины получаются в течение короткого времени. Langelaan ста-

Таблица 3

Изменение потенциала поляризованных платиновых электродов, помещенных в суспензию контрольных и утомленных в фосфатном буфере pH = 6,8 мышц (1 : 1 по весу мышцы)

Время в минутах	Контроль		Утомленный		Контроль		Утомленный		Контроль		Утомленный	
	анод	катод	анод	катод	анод	катод	анод	катод	анод	катод	анод	катод
0	+800	—210	+640	— 24	+772	—472	+600	+420	+825	—230	+700	+364
15	+638	—362	+442	—300	+462	—575	+483	+150	+628	—382	+522	+190
30	+530	—560	+408	—351	+440	—580	+381	—112	+530	—566	+490	— 88
45	+462	—582	+444	—432	+381	—588	+357	—263	+442	—574	+453	—223
60	+418	—593	+421	—464	+342	—580	+330	—512	+356	—590	+415	—508
75	+361	—592	+392	—544	+340	—580	+330	—545	+350	—590	+380	—532
90	+330	—595	+366	—550	+369	—572	+332	—550	+326	—588	+360	—550

вил опыты в атмосфере азота, но мы считаем, что при применении поляризованных электродов анаэробность не является обязательной.

В то же время, совершенно естественно, остаются в силе все те соображения о биохимических сдвигах как причине сдвига редокспотенциала, изложенные в первой части этой работы.

Деполяризация анода, насыщенного кислородом, значительно скорее происходит в мышцах, способных к реакциям окисления, т. е. в тренированных, по сравнению с контрольными и утомленными. Показателем является быстрое падение потенциала от сильно положительного к резко отрицательному.

Для утомления, повидимому, более характерна кривая катода. Здесь различия при сравнении с контрольной мышцей больше. Из проведенных 8 опытов только в 2 случаях кривая была такая же, как в опыте от 8.VI. В остальных случаях в первый момент наблюдался положительный потенциал относительно каломельного электрода. Повидимому, высокая концентрация окисленных компонентов ткани сразу снимает большое количество водорода с электрода. Последующими реакциями автолитического характера можно объяснить дальнейшее падение потенциала.

Выводы

1. Приводятся результаты анаэробного определения редокспотенциала экстрактов из мышц кролика после утомительной работы, тренировки и контрольных. Самые положительные величины редокспотенциала наблюдались в экстрактах из утомленных мышц, самые отрицательные — из тренированных; редокспотенциал контрольных мышц располагается между ними. Различия между мышцами, поразному функционировавшими, выражены главным образом в начале опыта. В конце 3-часового наблюдения устанавливаются во всех случаях почти одинаковые потенциалы.

2. Полученные результаты согласуются и могут быть объяснены данными химических исследований по проблеме утомления и тренировки, проведенных школой акад. А. В. Палладина.

3. Анализируя наблюдения ряда исследований, в том числе и приведенные в работе, высказывается мнение, что кривые падения редокспотенциала тканевых суспензий и экстрактов в анаэробных и аэробных условиях являются отражением реакций, протекающих между кислородом, адсорбированным и активированным платиновым электродом и окружающими электрод веществами, которые в значительной части не имеют места в физиологических условиях.

4. На этом основании для характеристики окислительно-восстановительной способности ткани предлагается пользоваться определением кривой падения потенциала поляризованных платиновых электродов. Приводятся результаты применения указанного метода для исследования изменения окислительно-восстановительных свойств мышечной ткани после утомительной работы и тренировки, показывающие высокую симптоматичность указанного метода для дифференцировки окислительно-восстановительных свойств мышечной ткани в результате утомительной работы и тренировки.

ЛИТЕРАТУРА

1. W. M. Clark, Abstr. Bact., *4*, 2, 1920. — 2. E. Friedheim, C. r. Acad. Sc., *189*, 266, 1929. — 3. L. Pincussen, Biochem. Zeitschr., *241*, 1931. — 4. Р. В. Чаговец, Укр. біохем. журн., *VII*, 3—4, 31, 1934. — 5. Он же, ibid, *IX*, 273, 1936. — 6. Он же, ibid., *IX*, 917, 1936. — 7. В. В. Ковальский и О. М. Глезина, ibid., *IX*, 205, 1936. — 8. L. Michaelis, Oxidations-Reduktions-Potentiale, 2 Aufl., 1933 (русск. пер. 1936). — 9. A. H. Roffe u. E. H. Duclaux, Bol. Inst. Med. exp. Canc., *10*, 488, 1933, по Ber. Physiol. *79*, 562. — 10. А. В. Палладин, С. Е. Боржковский, Л. И. Палладина, Укр. Біохем. журн., *VII*, в. 1, 7, 1934. — 11. И. И. Федоров, Физиол. журн. СССР, *20*, 314, 1936. — 12. А. В. Палладин и А. М. Кашпур, Укр. біохем. журн., *VII*, в. 3, 4, 1934. — 13. А. В. Палладин и Е. Я. Рашба, ibid., *VII*, в. 2, 5, 1934. — 14. Э. Т. Сорени и О. П. Чепинога, ibid., *IX*, (печ.). — 15. Б. М. Колдаев и Р. М. Гольман, ibid., *IX*, 226, 1936. — 16. А. В. Палладин, С. Е. Боржковский и Л. И. Палладина, ibid., *XII*, в. 3, 5, 1934. — 17. Э. Т. Сорени, ibid., *IX*, 193, 1936. — 18. Э. Т. Сорени и О. П. Чепинога, ibid., *IX*, 370, 1936. — 19. R. Bierich u. A. Lang, Zeitschr. phys. Chem., *223*, 180, 1934. — 20, K. G. Stern, Nature, *1*, 178, 1934. — 21. R. Kuhn u. G. Moruzzi, Ber. Deutsch. Chem. Ges., *67*, 1220, 1934. — 22. J. Lehmann, Skand. Arch. f. Physiol., *58*, 173, 1930. — 23. H. Borsook u. H. T. Schott, Journ. Biol. Chem., *92*, 559, 1931. — 24. R. Wurmser et L. de Bol, C. r. Acad. Sci., *194*, 2139, 1932; *196*, 612, 1933. — 25. Laki u. A. Szent-Gyorgyi, Zeitschr. phys. Chem., 213, 1932. — 26. Lehmann, Biochem. Zeitschr., *274*, 321, 1934. — 27. K. Laki, Zeitschr. phys. Chem., *236*, 31. 1935. — 28. S. Filitti, C. r. Acad. Sci., *197*, 1912, 1932. — 29. Она же, ibid., *198*, 930, 1934. — 30. Lehmann, Biochem. Zeitschr., *272*, 144, 1934. — 31. B. Elema, A. I. Kluyver u. J. van Dalfsen. ibid., *270*, 317, 1934. — 32. F. Lipman, ibid. *274*, 329, 1934. — 33. A. Szent-Györgyi, Zeitschr. phys. Chem., *217*, 51, 1933. — 34. K. Mothes, Ber. Deutsch. botan. Ges., 51, Generalversam-Heft, 1, 1933. — 35. J. W. Langelaan, Arch. Neerl. Phys., *19*, 58, 1934. — 36. Он же, ibid., *19*, 78, 1934.

AN ELECTROMETRIC STUDY OF THE OXIDATION-REDUCTION PROCESSES IN MUSCLE TISSUE CONNECTED WITH ITS ACTIVITY

Rostislav Chagovetz

Biochemical Institute of the Academy of Sciences of the Ukr. SSR (Director—Academician A. V. Palladin)

In the first part of this series of investigations are given the results of the anaerobic determinations of the diminution curve of the reduction potential of a phosphate extract from the rabbit's muscle after fatigue (Fig. 2) and of training (Fig. 3). The measurements were made under vacuum conditions in a special electrode vessel (Fig. 1). The most positive values of the reduction potential were observed in extracts from fatigued muscles, and the most negative ones in extracts from trained muscles. The Eh of the control muscles were between these two sets of values. The differences between the muscles which were under different functional conditions are mainly expressed in the beginning of the experiments. Toward the end of a three-hour's observation period almost the same potential is established in all the cases. The results obtained in these investigations are in agreement with, and may be explained by, the results of the chemical investigations on the problem of fatigue and training, which were carried out by the school of A. V. Palladin: oxidized components of oxidation-reduction systems are accumulating in the muscles in fatigue, while a shift toward an increase in the concentration of the reduced components of these systems is observed in training. In addition there is also observed an increase in the concentration of various oxidation-reduction systems of biocatalyzers. On the basis of a number of investigations, including the ones presented in the given communication, the assumption is made that the diminution curves of the reduction potentials of tissue suspensions and extracts reflect the reactions, which are taking place between the oxygen, adsorbed by the platinum and the substances of the liquid phase which surround the electrode. The reactions which are taking place are to a considerable extent non-physiological. On the basis of these considerations it is suggested to apply the determination of the diminution curve of the potential of platinum electrodes, which were polarized by electrolysis, for the characterization of the oxidation-reduction capacity of the tissue.

A number of determinations of the diminution curves of the potential of polarized electrodes, which are immersed in a suspension of fatigued, control and trained muscle tissue, was carried out. These determinations show the high symptomatic value of the suggested method for the differentiation of the oxidation-reduction properties of muscle tissues, which are in a different functional state (Tables 2 and 3 and fig. 4 and 5).

ОБ ИЗМЕНЧИВОСТИ ДЕЙСТВИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЯДОВ

А. М. Черников

Из кафедры фармакологии (зав.— проф. А. М. Черников) Азербайджанского медицинского института, Баку

Поступила 12.X.1936

В фармакологическом эксперименте всегда приходится считаться с видовыми индивидуальными, физиологическими и прочими особенностями организма. Однако этого одного бывает недостаточно. Стремясь учесть фон, на котором разыгрывается ответная реакция организма при прочих равных условиях, прибегают к таким понятиям как «реактивность», «настройка», «исходное состояние» и пр.

В современном эксперименте и клинике эти моменты приобретают особый интерес и объединены под общим названием учения об аллергии.

«Но если патолог и клиницист такое состояние организма только берут на учет, то фармаколог своими лекарственными аллергенами может создавать его в желаемом направлении» (И. С. Цитович).

Расшифрование механизма аллергических реакций становится одной из неотложных задач современной фармакологии.

Изучение и фармакологический анализ такого типичного аллергического состояния, как анафилаксия, уже дали ряд ценных данных к пониманию и демонстрации явлений, протекающих во время анафилактического шока.

Однако значительно важнее не только констатировать факт развития шока, а подметить изменения, которые до поры до времени протекают скрыто. Часто изучение аллергических состояний «резких отклонений от нормы не обнаруживает».

В этих случаях методом переживающих органов и анализом явлений с помощью ядов удается вскрыть ряд значительных изменений. Изолированный орган несет на себе отпечаток состояний, протекающих в цельном организме. Чем чувствительнее показатель жизнедеятельности органа, тем более тонкие изменения удается подметить.

Пользуясь способностью изолированной печени отдавать или поглощать глюкозу в зависимости от ее содержания в рингер-локковском растворе, мне удалось обнаружить ряд закономерностей в процессе сенсибилизации. При этом оказалось, что печень нормального кролика или морской свинки не изменяет хода кривой отделения или поглощения глюкозы под влиянием однократной инъекции антигена в ток питательной жидкости. Совершенно иные результаты получаются на печени животного, получившего перед тем хотя бы одну парэнтеральную инъекцию. Уже через 12—18 часов печень таких животных в ответ на инъекцию антигена дает обратимую реакцию, вы-

ражающуюся в западении кривой отдачи сахара или повышении кривой поглощения глюкозы. На высоте сенсибилизации эти временные изменения ферментативных функций сменяются необратимой реакцией — параличом, свидетельствующим о «шоке печени».

Фармакологический анализ наблюдаемых явлений показал зависимость их от окончаний вегетативной нервной системы. Обратимый и необратимый параличи окончаний симпатической системы особенно рельефно выступают на фоне отдачи сахара в питательную жидкость. Роль парасимпатической системы отчетливо проявляется на фоне поглощения глюкозы. Интересно отметить, что одна из реакций представляет собой зеркальное изображение другой. Известный антагонизм различных отделов вегетативной нервной системы в данном случае проявляется в том, что изменения, наблюдающиеся под влиянием симпатической нервной системы на диссимиляторные процессы, есть зеркальное изображение изменений, вызываемых парасимпатической системой в синтетических процессах того же порядка.

Несколько иные результаты получились при исследовании хода образования мочевины и реакции со стороны этого процесса при тех же условиях. Ход образования мочевины из углекислого аммония не нарушается инъекцией белка в ток питательной жидкости печени, изолированной у нормального животного. Та же инъекция на изолированной печени кролика, получившего перед тем одну или две парэнтеральные инъекции антигена, уже на другой день дает необратимый паралич. Печень теряет способность синтезировать мочевину.

Такая значительная лабильность мочевинообразовательной функции сравнительно с способностью изолированной печени расщеплять и синтезировать гликоген, может быть, лучше всего объясняется тем, что образование мочевины филогенетически есть функция более молодая.

Эти данные свидетельствуют о ряде нарушений, развивающихся с различной быстротой и легкостью со стороны различных ферментативных функций в скрытом периоде сенсибилизации.

Все это только первые шаги на пути дальнейшего выяснения механизма аллергических реакций. Несомненно, что в изучении этого механизма одно из почетных мест должно принадлежать фармакологии.

С другой стороны, известен ряд состояний, имеющих достаточно изученную характеристику, на фоне которых наблюдаются изменения действия известных ядов. Выяснению механизма изменения действия алкалоидов в условиях экспериментального ацидоза и алкалоза посвящена работа Ф. В. Ковшаря, проведенная на кафедре под моим руководством.

На кошках и собаках сдвиги активной реакции крови достигались путем вливания забуференных кислот и щелочей. При этом в зависимости от дозы можно было получить сдвиги pH от 6,0 до 8,0, державшиеся несколько часов. Несмотря на кратковременность получаемого ацидоза и алкалоза, некоторые алкалоиды обнаруживали совершенно отчетливые изменения своего действия. Всего было исследовано 12 алкалоидов: морфий, апоморфин, кодеин, перонин, наркотин, атропин, спартеин, скополамин, стрихнин, кокаин, кофеин, теофилин как в виде солей, так и в виде оснований.

Все испытанные алкалоиды могут быть разделены на две группы: первая из них усиливает свое действие при подкислении и ослабляет при подщелачивании (морфий, апоморфин, наркотин, кодеин,

перонин, кокаин, стрихнин, кофеин, теофилин), вторая группа не меняет силы своего влияния (атропин, скополамин, спартеин).

Причиной такой изменчивости могут быть либо изменения физико-химических свойств алкалоидов, либо различная степень фиксации их тканями.

Оставляя в стороне последнюю группу вопросов, Ф. В. Ковшарь занялся изучением физико-химических свойств алкалоидов в связи с изменениями силы их действия.

При этом оказалось, что растворимость алкалоидов и их солей не играет роли.

Процесс гидролитического расщепления, который происходит при попадании солей алкалоидов в кровь, тоже не является решающим, так как изменение действия наблюдается не только под влиянием солей, но и чистых алкалоидов.

Интересные данные обнаружились при составлении показателей основности испытанных алкалоидов с их физиологическим действием. Оказалось, что алкалоиды, которые не меняют своего действия при сдвигах активной реакции среды, обладают сравнительно большой константой диссоциации и, наоборот, алкалоиды, имеющие сравнительно небольшую константу диссоциации, изменяют свое действие при тех же условиях.

Но степень диссоциации может изменяться в зависимости от pH среды.

Вычисления степени диссоциации алкалоидов в пределах pH от 6 до 8 показали, что:

1) алкалоиды, степень диссоциации которых изменяется при этих условиях, изменяют и силу своего действия;

2) алкалоиды, не изменяющие своего действия, почти не меняют и степени своей диссоциации.

Для иллюстрации этого положения приведем вычисления в отношении трех основных алкалоидов, между величинами которых располагаются все остальные.

Алкалоид	Показатель основности	Константа диссоциации	α при			Изменение действия при подкислении и подщелачивании
			pH = 6	pH = 7	pH = 8	
Спартеин .	2,24	$5{,}7\times10^{-3}$	$99{,}98\times10^{-2}$	$99{,}99\times10^{-2}$	100×10^{-2}	Не меняет
Морфий . .	6,13	$7{,}4\times10^{-7}$	$4{,}2\times10^{-1}$	$8{,}7\times10^{-1}$	$9{,}8\times10^{-1}$	Меняет
Теофилин .	13,72	$1{,}9\times10^{-14}$	$0{,}019\times10^{-6}$	$0{,}019\times10^{-5}$	$0{,}019\times10^{-1}$	»

Вышеприведенный анализ достаточно убедительно показал, что одна из причин изменения силы действия алкалоидов в условиях экспериментальных ацидозов и алкалозов заключается в изменении их степени диссоциации в зависимости от pH среды.

Это заключение может служить основанием для суждения о механизме действия алкалоидов вообще. Повидимому, их влияния обусловливаются действием ион-алкалоидов по схеме:

$$[Alk\ H]\ Cl + HOH = [AlK\ H]\ OH + HCl;$$
$$[Alk\ H]\ OH = [AlK\ H] + [OH].$$

Приведенные данные иллюстрируют зависимость изменения действия ядов от изменения их физико-химических свойств.

Проделанная работа не только вскрывает один из механизмов изменчивости алкалоидов в условиях ацидоза и алкалоза, но может служить материалом для выяснения общих закономерностей действия алкалоидов, в отношении которых еще до сих пор не существует единой точки зрения.

ON THE VARIABILITY OF ACTION OF PHARMACOLOGICAL POISONS

A. M. Tchernikov

Chair of Pharmacology (Dir.—Prof. A. M. Tchernikov) of the Azerbaijan Medical Institute. Baku.

РОЛЬ МЕТАБОЛИТОВ В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА

Л. С. Штерн

Из Научно-исследовательского института физиологии Наркомпроса, Москва

Поступила 22.I.1937

Как известно, на место паннервизма, объясняющего взаимную связь между органами исключительно нервными импульсами, нервными связями (как анимальными, так и вегетативными), постепенно выдвинулся гуморализм, который, благодаря громадным успехам эндокринологии конца XIX и начала XX века, превратился в пангуморализм, вернее, в пангормонализм, пытающийся свести весь вопрос регуляции функций организма к действию химического фактора, в первую очередь к действию выделяемых специальными эндокринными органами гормонов. Роль гормонов, таким образом, была выдвинута на первое место, и при изучении гуморальных факторов все в сущности сводилось к действию гормональных веществ. При этом роль эндокринных желез полностью идентифицировалась, сводилась исключительно к действию выделенных из них в более или менее чистом виде гормонов. Совершенно не учитывалось, что в любой железе внутренней секреции, наряду со специфическими, характерными для данной железы гормонами, образуется и выделяется ряд веществ неспецифических, наличие которых далеко не безразлично для деятельности различных органов, куда они проникают вместе с гормонами и на которые они, несомненно, должны влиять вместе со специфическими гормонами.

Достаточно указать на значение, которое имеют для самого действия определенных гормонов как электролиты K и Ca, водородные ионы и т. д., так и отдельные аминокислоты и другие продукты распада сложных азотистых и безазотистых органических соединений.

Значение электролитов для действия специфических веществ на соответствующие органы легко понятно, если учесть ту тесную связь, которая имеется, с одной стороны, между определенными электролитами и вегетативной нервной системой и, с другой стороны, между вегетативной нервной системой и гормонами, на что указали, в частности, Fr. Kraus и его ученики.

Таким образом, при изучении влияния определенного органа на функции других органов, как и на организм в цѣлом, нельзя ограничиваться одними гормонами. Совершенно неправильно свести роль любого органа в общей динамике организма к действию одного или даже нескольких гормонов, и поэтому при изучении взаимных связей и взаимодействий органов мы должны принимать во внимание все без исключения вещества, которые выделяются этими органами в общую циркуляцию и наличие и соотношение которых далеко не безраз-

лично. Как установлено, эти так называемые сопровождающие вещества могут значительно усилить или ослабить, или даже извратить действие специфических активных веществ.

Неоднократно нами высказывалось положение, что нельзя заменить любой орган внутренней секреции его очищенными гормонами и что значение имеют не только известные нам специфические вещества, но и все вещества, вместе взятые, — специфические и неспецифические, выделяемые данным органом. Поэтому во всех случаях, где это представляется возможным, следует заменить чистый гормон комплексом всех тех веществ, которые соответствующим органом выделяются.

Не подлежит сомнению, что в гуморальной регуляции функций организма участвуют не одни эндокринные железы. Значение имеют и другие органы, выделяющие в общую циркуляцию продукты своего обмена. Известно, например, как меняется функциональное состояние таких физиологических систем, как сердечно-сосудистая система, дыхательная система и др., при изменении деятельности (увеличение или уменьшение) таких систем, как пищеварительная система, мышечный аппарат и т. д.

Действие, которое оказывают выделяемые отдельными органами вещества на различные физиологические системы, выявлено в многочисленных опытах. Все экспериментальные данные и клинические наблюдения подтверждают ту мысль, что в гуморальной регуляции функций организма все органы без исключения играют определенную роль. Это и должно быть учтено при изучении взаимной связи между отдельными органами и системами.

Большую роль в развитии гуморальной концепции сыграли, с одной стороны, работы школы Fr. Kraus (Zondek, Dresel и др.), показавшие значение электролитного состава крови и органов, с другой стороны, работы O. Loewi, подтвержденные многочисленными работами школы Asher, Cannon, Dale и др., показавшие образование определенных специфических веществ при раздражении nn. vagi и sympathici, так называемые Vagusstoff, и Sympathicusstoff, а также появившиеся в последнее время работы школ Быкова, Кибякова, Разенкова и др. Все эти работы, выявившие образование определенных веществ при раздражении различных участков нервной системы как в центре, так и на периферии, показали, что эти вещества, образующиеся в процессе деятельности самих нервных элементов, действуют на эффекторные органы таким же образом, как и само раздражение соответствующего нерва, и одновременно являются в свою очередь возбудителями соответствующих нервных элементов.

Этими работами установлено, таким образом, с одной стороны, значение химического фактора в деятельности самой нервной системы и, с другой стороны, значение нервной системы в образовании определенных гуморальных, т. е. химических, веществ. В настоящее время обе крайние тенденции — паннервизм и пангуморализм — в достаточной мере сблизились, и появившийся в последние годы термин «нейрогуморальная регуляция» отражает тот синтез, который осуществляется в понимании самого механизма координирования функций животного организма.

Наши работы были предприняты с целью выявления механизма, регулирующего функции данного органа и устанавливающего взаимную связь между отдельными органами.

Исходя из вышеприведенного предположения, что гуморальный фактор не исчерпывается одними специфическими гормональными веществами, что важную роль играют и для деятельности самих гормональных веществ так называемые сопровождающие, неспецифические вещества как органические, так и неорганические, мы считали необходимым при изучении роли данного органа в регуляции функций организма принять во внимание не только отдельные более или менее специфические активные вещества (гормоны или им подобные), но комплекс всех веществ, образующихся в процессе жизнедеятельности данного органа.

Этими соображениями мы руководствовались уже в наших первых работах (начиная с 1917 г.), поставленных с целью получения из органов внутренней секреции таких активных препаратов, которые обладали бы всеми теми физиологическими свойствами, которыми характеризуется деятельность данных органов в целом организме. При разработке метода получения более активных и полноценных эндокринных препаратов мы исходили из наблюдений, сделанных нами при изучении дыхания изолированных переживающих животных тканей.

Нашими прежними работами (в сотрудничестве с Battelli) было установлено, что изолированные ткани сохраняют так называемое главное дыхание более или менее длительное время после смерти животного. В первые минуты после смерти дыхательная способность так же интенсивна, как и в живом организме, затем она постепенно снижается и, наконец, исчезает более или менее быстро в связи с характером изучаемого органа.

Наряду с дыхательным процессом и другие виды метаболизма (как процессы синтеза, так и процессы распада), в частности, и образование, и выделение специфических и неспецифических активных веществ могут сохранять некоторое время свой нормальный характер, если поставить ткани в надлежащие условия. Исходя из этих предположений, мы считали не только возможным, но и целесообразным применять именно метод, которым мы пользовались для изучения дыхания переживающих изолированных тканей и для получения активных полноценных эндокринных препаратов, более активных, чем все те, которые получаются при обычном методе приготовления путем экстрагирования водой, глицерином или спиртом свежих или предварительно высушенных тканей.

Этот метод заключается в следующем. Эндокринные железы, взятые сейчас же после смерти животного, с максимальной быстротой измельчаются ножом, ножницами или мясорубкой, к ним прибавляют от 3 до 10 объемов рингеровского раствора и при постоянном насыщении O_2 и при температуре тела слегка взбалтывают — обычно в течение 15—30 минут (в некоторых случаях и больше). В таких условиях, как нами было установлено раньше, ткань количественно и качественно сохраняет в полной мере свою нормальную дыхательную способность (поглощение O_2 и выделение CO_2). В этих условиях и другие химические процессы (процессы метаболизма) продолжают протекать более или менее нормально. Образующиеся при этом в ткани продукты метаболизма (подобно тому, как в целом организме образуются продукты метаболизма данного органа) выделяются в соответствующую жидкость. Продолжающее образование этих продуктов и выделение их в жидкость взвеси должны

вести к постоянному их накапливанию в этой жидкости, которая, таким образом, должна постепенно обогащаться ими, т. е. становиться все более активной.

Экспериментальная проверка этого нашего предположения показала, что, действительно, в целом ряде случаев полученные вышеуказанным методом препараты значительно активнее тех препаратов, которые получаются из органов внутренней секреции путем обычного экстрагирования. Разница при этом не только количественная, но часто и качественная. Нужно особенно отметить значительное различие между этими активными препаратами, которые мы будем называть в дальнейшем «метаболитами» и чистыми гормонами, выделяемыми из данного органа.

Из самого способа получения подобных препаратов явствует, что, наряду с нормальными продуктами метаболизма, т. е. продуктами полного расщепления и окисления и одновременно идущего синтеза белковых, углеводных и липоидных веществ, имеются и продукты аутолиза и, кроме того, разные выщелачиваемые из более или менее поврежденных клеток вещества, подобные тем, которые получаются при обычном экстрагировании. Таким образом, полученные нами метаболиты из переживающей ткани представляют собой смесь физиологических, т. е. нормально образующихся в процессе метаболизма, веществ рядом с продуктами аутолиза и экстрагируемыми или выщелачиваемыми из клеток органическими и неорганическими веществами. Короче говоря, эти препараты содержат одновременно и продукты синтеза, и продукты расщепления, вещества, характеризуемые как гормоны, и другие более или менее специфические активные вещества и, кроме того, вещества, сами по себе неактивные, но имеющие определенное значение для действия активных веществ. Это так называемые сопровождающие вещества, роль которых должна быть учтена при изучении нейрогуморальных связей между отдельными органами.

При изучении влияния, которое оказывают отдельные органы на функции той или другой физиологической системы или организма в целом, мы всегда исходили и исходим из положения, что в механизме нейрогуморальной регуляции функций организма, помимо образующихся исключительно или преимущественно в данном органе специфических веществ, имеют значение и неспецифические, так называемые сопутствующие вещества, т. е. весь комплекс веществ, которым мы и даем общее название метаболитов [1].

Нашими прежними работами было установлено, что переживающая ткань в надлежащих условиях продолжает выделять в окружающую жидкость ряд веществ, которые характеризуют ее нормальную деятельность, причем, наряду с специфическими веществами гормонального характера, выделяются также и неспецифические вещества, наличие которых имеет определенное значение для действия самих специфических веществ. Можно было a priori предполагать, что действие всей смеси веществ, выделяемых данным органом, должно быть более близко к физиологическим условиям, чем действие от-

[1] В отличие от Thunberg, который под названием «метаболиты» подразумевает лишь те клеточные вещества, которые подлежат окончательному распаду, мы понимаем под этим названием все без исключения специфические и неспецифические вещества, которые образуются как путем синтеза, так и путем распада в клетках в процессе их метаболизма и переходят в межтканевую жидкость и оттекающую (венозную) кровь данного органа.

дельных более или менее очищенных специфических веществ или гормонов.

Опыты, которые были нами проведены с целью сравнить действие метаболитов с действием определенных специфических веществ данного органа, действительно выявили значительное их различие в этом отношении, причем не только количественное, но и качественное, и показали, что полностью заменить отсутствующий или недостаточно функционирующий орган можно лишь совокупностью всех тех продуктов, которые в нем образуются.

Целью наших настоящих исследований является не столько выделение из разных органов особо активных веществ, сколько изучение того влияния, которое исследуемый нами орган своими метаболитами оказывает на функции других физиологических систем и, следовательно, на организм в целом. Поэтому для возможно более полной замены изучаемого нами органа его метаболитами мы старались создавать при получении соответствующих препаратов (метаболитов) условия, которые максимально приближались бы к физиологическим условиям деятельности данного органа в целом организме (in vivo). С этой целью мы и сохраняли соответствующую реакцию среды, насыщение кислородом, температуру тела и т. д. и при этом ограничивали длительность переживания тканей 15—30 минутами, доводя, таким образом, до минимума неизбежное образование и накопление продуктов аутолиза. Путем центрифугирования жидкость взвеси измельченной переживающей ткани быстро освобождалась от твердых частиц и в большинстве случаев подвергалась, кроме того, ультрафильтрации. Полученная таким образом жидкость служила исходным материалом для приготовления активных препаратов, которым, как выше указано, мы даем общее название метаболитов.

Описанным выше методом был приготовлен и изучен, помимо эндокринных желез, целый ряд органов: поперечнополосатая мышца, мозг, нервы, кожа, почка, легкие, печень, селезенка и отдельные участки желудочно-кишечного тракта.

Этими препаратами мы пользовались для определения роли, которую играет данный орган в регуляции и координации функций организма, и для определения действия его на отдельные физиологические системы.

В первую очередь нами было изучено действие метаболитов разных органов на сердечно-сосудистую систему. В качестве индикаторов мы пользовались: a) изолированным сердцем теплокровных и холоднокровных; b) изолированными сосудами (по Williams); c) сердцем, оставленным in situ; d) сосудами, оставленными in situ (препарат Läwen-Trendelenburg, изолированное кроличье ухо и коронарная циркуляция). Наряду с этим изучалось влияние на сердечно-сосудистую систему in vivo.

Изучено было также действие на центральную нервную систему, в частности, на рефлекторную возбудимость. Изучено и действие на функции печени (желчевыделение и гликогенообразование), функции почки (диурез и состав мочи), работоспособность и утомляемость поперечнополосатой мышцы и т. д. Изучается действие на моторную и секреторную функции желудочно-кишечного тракта и т. п. (работы С. Я. Рапопорт, К. А. Герчиковой, Е. И. Кричевской, Р. С. Перепелкина, Н. Ф. Ходня, Е. М. Инберман, А. М. Селяниновой, Л. Е. Каплан, К. Л. Полякова, Т. Г. Плотициной и др.).

Наряду с метаболитами, приготовляемыми по вышеописанному методу из измельченной переживающей ткани, мы изучали и действие оттекающей из отдельных органов крови. Для этого, помимо крови, оттекающей из органов, оставленных in vivo и in situ, мы пользовались перфузионной жидкостью (кровь или же физиологические растворы, например, раствор Рингера) изолированных органов. Как и при изучении органов, оставленных in situ и in vivo (при нормальной циркуляции), так и при изучении изолированных органов исследовалась одновременно как притекающая к органу, так и оттекающая от него перфузионная жидкость. Различие в действии притекающей и оттекающей жидкости указывает на те изменения, которые вызваны поступлением продуктов метаболизма соответствующих тканей в протекающую через них жидкость (кровь или другие перфузаты).

По нашему представлению нет принципиального различия между оттекающей от данного органа кровью и жидкостью взвеси измельченного переживающего органа, в которую, как мы указывали, должны выделяться и накапливаться продукты метаболизма переживающей ткани.

Исходя из этой предпосылки, мы и считаем возможным при изучении взаимодействия между отдельными органами пользоваться оттекающей от данного органа кровью (или другими перфузатами) или же препаратами метаболитов из соответствующих переживающих тканей. Преимущество оттекающей из изучаемого органа крови заключается в первую очередь в том, что применение крови является методом более близким к физиологическим условиям, и, кроме того, дает возможность изучать одновременно и влияние мельчайших изменений (физиологических и патологических) функционального состояния изучаемого органа. Но, с другой стороны, количество веществ (метаболитов), выделяемых в протекающую через данный орган кровь, ввиду быстрого течения крови, часто бывает слишком незначительным для того, чтобы достаточно рельефно могло выявляться их действие. Этот недостаток особенно сказывается в тех случаях, когда изучается действие на целый организм, требующее введения сравнительно больших количеств метаболита в общую циркуляцию изучаемого организма.

Как при изучении действия метаболитов отдельных органов, получаемых вышеописанным методом из переживающей ткани, так и при изучении действия метаболитов, содержащихся в оттекающей крови определенного органа, мы не имели в виду выделения того или другого активного отдельно взятого специфического или неспецифического вещества. Нам важно было в первую очередь установить, какое влияние оказывает весь комплекс веществ, содержащихся в оттекающей из данного органа крови, на функции различных органов и физиологических систем, и определить, таким образом, роль метаболитов данного органа в динамике всего организма и в регуляции его функций. Для этого мы сравнивали во всех наших опытах действие притекающей к данному органу (т. е. артериальной) крови с действием оттекающей от него крови. При этом артериальная и венозная кровь бралась одновременно в совершенно одинаковых условиях. Кровь, взятая из сосудов (артериальная или венозная), разводилась обычно раствором Рингера и только в редких случаях исследовалась без предварительного разведения. Иногда кровь исследовалась сейчас же, до ее свертывания, но чаще всего употреблялась дефибринированная кровь или сыворотка. В некоторых случаях к кро-

ви прибавлялись для предотвращения свертывания антикоагулирующие вещества вроде лимоннокислого или щавелевокислого натрия, гирудина или гепарина. Наряду с более или менее разведенной кровью (сывороткой и плазмой) мы пользовались и ультрафильтратом, особенно в тех случаях, когда изучалось действие in vivo, в частности, на других видах животных.

В процессе этих исследований выявилось, что биологический эффект крови зависит в значительной степени и от ее обработки. Известно, что биологические свойства меняются не только при свертывании, но и при стоянии дефибринированной крови и при стоянии самой сыворотки. Эти биологические свойства крови, зависящие от различных симпатикомиметических и парасимпатикомиметических веществ, объясняются разными авторами по-разному. Некоторые авторы, в том числе Fränkel и Trendelenburg, приписывают вазоконстрикторный эффект крови и сыворотки адреналину и считают даже возможным дозировать адреналин крови по этой ее вазоконстрикторной реакции. Другие авторы, среди которых O'Connor, Zucker и Stewart, Stewart и Harwey, Kaufmann, приписывают вазоконстрикторные свойства крови веществам, выделяемым из форменных элементов в особенности при их разрушении в процессе свертывания. По нашим исследованиям, источником этих сосудосуживающих веществ являются и разные ткани, в особенности селезенка, выделяющая в общую циркуляцию очень активное вещество, повышающее тонус гладкой мускулатуры, которому мы дали название лиенин (Штерн и Rothlin).

Для выяснения роли форменных элементов в образовании и в разрушении некоторых биологически активных веществ крови нашими сотрудниками (Н. Ф. Ходня, П. Ф. Трескуновой и др.) было предпринято сравнительное исследование физиологических свойств (действие на сердце, сосуды и тонус гладкой мускулатуры) крови, плазмы и сыворотки, и их изменений при стоянии. Полученные результаты показали, что в отношении сосудосуживающего действия, как и стимулирующего действия на сердце (положительный инотропный эффект), плазма обладает гораздо бóльшим постоянством, чем кровь или сыворотка.

Наряду с сосудосуживающими веществами в крови — особенно в первые минуты после ее взятия — существуют и вещества, вызывающие расширение сосудов, ослабление энергии сокращения сердца и понижение тонуса гладкой мускулатуры. Эти вещества, которые относятся Freund к так называемым ранним ядам крови, фактически существуют уже при самом выходе крови из сосудов и довольно быстро разрушаются, между тем как сосудосуживающие вещества появляются позже, только после свертывания крови. Эти вещества значительно стабильнее.

Исходя из этих данных, мы и считаем более целесообразным при изучении действия метаболитов крови данного органа пользоваться плазмой, доводя при этом до минимума контакт с форменными элементами. С этой целью кровь тотчас же после выхода из сосудов разводится сильно охлажденным рингеровским раствором и очень быстро центрифугируется. Полученная таким образом плазма достаточно долго сохраняет свои вышеуказанные биологические свойства. Что же касается так называемых ранних ядов, т. е. веществ, вызывающих расширение сосудов и отрицательное инотропное действие на сердце, по всей вероятности, они из плазмы довольно быстро исчезают, если не прибавлять к крови немного эзерина. Повидимому,

мы тут имеем дело с веществами, разрушение которых (подобно ацетилхолину холинэстеразой) может быть предотвращено эзерином.

Все эти условия должны быть приняты во внимание, так как недостаточный учет их может привести к ложным заключениям при оценке роли и значения отдельных органов в гуморальной регуляции функций организма на основе эффекта, получаемого от оттекающей из данного органа крови.

Работы, проведенные в этих условиях нами и нашими сотрудниками, показали, что все органы без исключения оказывают действие на сердечно-сосудистую систему, как и следовало ожидать ввиду того, что, как известно, изменение функционального состояния любого органа сказывается в той или другой степени, в том или другом направлении на состоянии и деятельности сердечно-сосудистого аппарата.

Особый интерес представляет с методической точки зрения то обстоятельство, что в большинстве случаев оттекающая из данного органа кровь оказывает такое же влияние на деятельность изучаемых нами физиологических систем, как и полученные по нашему методу метаболиты из переживающей ткани. Разница только количественная, а именно в большинстве случаев действие метаболитов, получаемых из переживающей ткани, было гораздо более сильно выражено, чем действие оттекающей из данных органов крови, чего и a priori можно было ожидать, учитывая возможность накопления метаболитов в жидкости взвеси в процессе переживания ткани.

Этими работами подтверждается высказанное нами ранее предположение, что жидкость взвеси переживающей ткани может служить исходным материалом для получения гормонов и других активных веществ в гораздо большей степени, чем получаемые обычным способом экстракты, ввиду того, что в жидкости взвеси накапливаются как специфические, так и неспецифические вещества, которые продолжают образовываться и выделяться из переживающей ткани. Это наше предположение подтверждено на целом ряде органов. Так, например, жидкость взвеси селезенки во много раз активнее (т. е. содержание лиенина оказалось во много раз больше), чем полученный обычным путем экстракт и чем обработанная разными путями ткань селезенки. Полученные таким образом препараты оказываются не только значительно более активными, но и качество их действия значительно отличается от препаратов, получаемых обычным способом.

При изучении гуморальной связи между отдельными органами наиболее физиологическим методом, несомненно, является сравнение действия оттекающей от данного органа крови с действием притекающей, т. е. артериальной, крови, как на отдельные физиологические системы, так и на организм в целом, так как состав и свойства оттекающей крови, заключающей в себе все метаболиты данного органа и притом же в их нормальных физиологических соотношениях, наиболее точно отражают функциональное состояние соответствующего органа в определенных условиях. Сравнение артериальной, т. е. притекающей, крови с венозной, или оттекающей, из данного органа, кровью в отношении действия на различные физиологические системы дает, таким образом, возможность выявить участие, которое принимают изучаемые органы в регуляции функций организма. Этим методом мы и пользовались широко в наших работах.

Следует отметить, что при изучении участия головного и спинного мозга в гуморальной регуляции функций организма, наряду с

жидкостью взвеси переживающей измельченной ткани мозга и наряду с оттекающей кровью (взятой из sinus longitudinalis), мы пользовались также и спинномозговой жидкостью, которая, по нашему представлению, является аналогом межтканевой жидкости и лимфы.

Оценка результатов, полученных при изучении действия спинномозговой жидкости на различные физиологические системы, осложняется тем, что состав спинномозговой жидкости зависит в значительной степени и от состояния гемато-энцефалического барьера и, таким образом, отражает собой не только определенное физиологическое состояние центральной нервной системы. Нет сомнения, что продукты обмена мозга, выделяемые в спинномозговую жидкость, оказывают свое действие не только на деятельность различных участков мозга и координирование их функций, но, благодаря быстрому переходу этих веществ из спинномозговой жидкости в общую циркуляцию, влияют также в качестве гуморального фактора на функции других физиологических систем, как это выявилось в ряде опытов, проведенных в последние годы в наших лабораториях. Так, например, оказалось, что при разных воздействиях (непосредственное раздражение центральной нервной системы при экспериментальной эпилепсии; раздражение чувствительных нервов, связанное с сильными болевыми ощущениями, травматический шок, токсемический или химический шок, а также голодание, длительная бессонница и т. д.) в спинномозговой жидкости появляются вещества, влияющие на состояние и деятельность сердечно-сосудистой системы, тонус гладкой мускулатуры, возбудимость центральной нервной системы и т. д. Таковы результаты работ наших сотрудников С. М. Цейтлина, Р. А. Вейс, М. И. Никольской, Г. Я. Хволес, Н. С. Воскресенского, М. М. Громаковской, Е. В. Базаровой, Р. М. Гоцман, О. И. Комаровой и др. Работы в этом направлении продолжаются и в настоящее время.

Тот факт, что в некоторых случаях появление соответствующих биологически активных веществ в спинномозговой жидкости предшествует их появлению в крови, говорит за то, что в этих случаях источником этих биологически активных веществ в спинномозговой жидкости является в первую очередь омываемый этой жидкостью головной и спинной мозг. Не исключается, конечно, возможность, что, помимо самой мозговой ткани, в образовании этих веществ принимают участие и определенные органы, заложенные в мозгу или в черепной коробке. К таким органам относится в первую очередь гипофиз, в частности, его задняя доля, которая, как известно, в значительной части выделяет продукты своей внутренней секреции непосредственно в спинномозговой канал. Как уже указано рядом авторов (Trendelenburg, Dixon и др.), спинномозговая жидкость содержит вещества, оказывающие характерное для гипофиза действие на матку, зрачок, меланофоры кожи лягушки и на лактацию. Не исключена возможность, что и некоторые другие внутричерепные органы, которым приписывается внутрисекреторная функция, как, например, эпифиз, субкомиссуральный орган и железа тригона и, наконец, сосудистые сплетения, которым Monakow приписывает особую роль в образовании спинномозговой жидкости и в питании мозга, выделяют в спинномозговую жидкость биологически активные вещества.

На наличие в спинномозговой жидкости веществ, идентичных с продуктами секреции передней доли гипофиза, указывается и в работе Popadato и его сотрудников.

В настоящее время в наших лабораториях ведется работа по изучению роли этих органов, в частности, гипофиза, в изменении биологических свойств спинномозговой жидкости при различных воздействиях на центральную нервную систему.

Резюмируя все вышесказанное, можно сказать, что как функциональное состояние, так и деятельность отдельных органов и тканей находятся под влиянием собственных метаболитов и метаболитов, выделяемых другими органами в общую циркуляцию. Гуморальная связь, устанавливающаяся между отдельными органами, осуществляет координацию функций организма, основанную на взаимодействии всех органов и физиологических систем, в том числе и нервной системы (анимальной и вегетативной, центральной и периферической). Работами последних лет, в том числе и нашими работами, установлено, что нервная система регулирует функциональное состояние (трофику) и деятельность различных органов и физиологических систем не только своими импульсами, но и выделением в общую циркуляцию определенных химических веществ (метаболиты). С другой стороны, сам характер метаболитов отдельных органов, отражающий состояние (возбуждение или торможение) соответствующего органа, зависит не в последнюю очередь от его нервных элементов. Как нам удалось выявить на ряде органов (мышца, желудочно-кишечный тракт, печень, мозг и др.), метаболиты, полученные в разные стадии активности или покоя, возбуждения или торможения, оказывают различное влияние, обладают различными физиологическими свойствами [1].

Поэтому, изучая роль метаболитов, нельзя упускать из виду и ту громадную роль, которую играет нервная система не только своим непосредственным влиянием на деятельность отдельных органов, но и на образование и свойства самих метаболитов.

Таким образом, нельзя отделить гуморальный или химический фактор от нервного фактора в регуляции функций организма. Появившийся в последние годы термин «нейрогуморализм» отражает эту тесную, неразрывную связь нервного и гуморального факторов в регуляции и координации функций организма.

[1] Таковы работы К. А. Герчиковой над метаболитами мозга, С. Я. Рапопорт над метаболитами желудочно-кишечного тракта, А. М. Селяниновой и К. Л. Полякова над метаболитами поперечно-полосатой мышцы и т. д.

THE RÔLE OF METABOLITES IN THE REGULATION OF THE FUNCTIONS OF THE ORGANISM

L. S. Stern

Scientific Research Institute of Physiology of the Peoples Commissariat of Education, Moscow

Summary

In the summation of the above article, it may be said that both the functional condition and the activity of separate organs and tissues are influenced by the metabolites of the organs themselves as well as by the metabolites excreted by other organs into the general circulation. The humoral connections established between separate organs bring about a coordination of the functions of the organism based on the interaction of all organs and physiological systems, including the nervous system (animal and vegetative, central and peripheral). The work of the last few years, including the above study, has indicated that the nervous system regulates the functional condition (trophicity) and the activity of various organs and physiological systems not only by its own impulses, but also by means of definite chemical substances (metabolites) excreted into the general circulation. On the other hand, the character of the metabolites of separate organs, which reflect the condition (excitation or inhibition) of the corresponding organ does not depend in the final analysis on its nerve elements. As we have succeeded in showing in a series of organs (muscles, gastro-intestinal tract, liver, brain, etc.) the metabolites, isolated at various stages of activity or at rest, excitation or inhibition, have different influences and possess different physiological properties.

For this reason the study of the rôle of metabolites cannot lose sight of the great rôle which the nervous system plays, not only in its direct influence on the activity of separate organs but also on the formation and the properties of the metabolites themselves. Thus, we must not separate humoral or chemical factors from the nervous factor in the regulation of the functions of the organism. The appearance during the last few years of the term «neuro-humoralism» reflects the close, unbreakable bond between the nervous and humoral factors in the regulation and coordination of the functions of the organism.

ACTION DE LA NICOTINE SUR LES DIVERSES FIBRES NERVEUSES

A. et *B. Chauchard* et *Paul Chauchard*
Laboratoire de Physiologie générale de la Sorbonne, Paris

On sait depuis les recherches de Langley que quand on badigeonne un ganglion sympathique avec une solution de nicotine, seules restent excitables celles des fibres afférentes qui ne prennent pas de relai dans le ganglion; l'excitabilité des fibres efférentes est inchangée. Comment interpreter cette action pharmacodynamique qui a servi de base à l'étude de la répartition des fibres préganglionnaires et postganglionnaires dans le système sympathique?

On admet classiquement que la nicotine exerce une action élective au niveau des ganglions, créant un obstacle à la transmission nerveuse d'un neurone à l'autre, dû, soit à un empoisonnement des cellules ganglionnaires, soit à une paralysie de la synapse, les fibres nerveuses elles-mêmes n'étant pas empoisonnées.

Une telle conception est à priori éminemment critiquable, car en opposition avec la théorie même de neurone, il est assez difficile d'admettre qu'un poison puisse exercer une action sur les périkaryones sans agir sur les fibres nerveuses. Quant à la synapse, c'est une entité métaphysique; le contact de deux neurones n'étant pas formé d'une substance spéciale ne saurait être empoisonné.

Dès lors, le phénomène découvert pas Langley ne pourrait-il pas s'expliquer par une action élective de la nicotine sur les fibres préganglionnaires elles-mêmes? Certains auteurs ont en effet signalé récemment une diminution ou une abolition de la conduction nerveuse après action de la nicotine sur les troncs nerveux en dehors de toute zone ganglionnaire.

Mais les méthodes classiques ne sont ni assez sensibles, ni assez précises, pour permettre de juger d'une telle action. S'il y a réellement empoisonnement de la fibre nerveuse, on doit observer des modifications de son excitabilité, modifications qui seront facilement perceptibles, en employant des doses suffisamment faibles de nicotine, pour ne pas bloquer d'emblée la conduction nerveuse, et en utilisant la méthode de mesure précise que constitue la chronaximétrie.

A l'aide de cette méthode nous avons entrepris l'étude des variations de l'excitabilité des fibres préganglionnaires et postganglionnaires sympathiques au cours de l'empoisonnement par la nicotine. Deux méthodes distinctes ont été employées: 1. injection de nicotine dans la circulation générale; 2. son application soit sur les fibres préganglionnaires, soit sur les fibres postganglionnaires. Pour pouvoir étudier l'évolution du phénomène et ne pas obtenir d'emblée le blocage du ganglion, il nous a fallu employer des doses assez faibles de nicotine: solution renfermant une goutte de nicotine pure pour 100 ccm (injection de 1 ccm ou application pendant 1 minute). Les fibres préganglionnaires et postganglionnaires sont chargées sur des excitateurs à électrodes impolarisables, et leur

excitabilité est successivement mesurée à l'aide du circuit d'excitation itérative de L. Lapicque (mesure de la chronaxie par décharges de condensateurs répétées au moyen d'un cylindre à cames). Nous avons opéré notamment sur les fibres dilatatrices de la pupille du Lapin, les fibres vasoconstrictrices de l'oreille du Lapin, qui toutes se relaient dans le ganglion cervical supérieur.

A l'état normal, les fibres postganglionnaires ont une chronaxie légèrement plus faible que celle des fibres préganglionnaires.

Tableau I

Heures	Fibres préganglionnaires		Fibres postganglionnaires	
	Rhéobase (volts)	Capacité chronaxique (m μ F)	Rhéobase (volts)	Capacité chronaxique (m μ F)
	I. Fibres dilatatrices de la pupille du Lapin.			
15.20	6	70	6	50
15.30	—	—	1 min. nicotine sur post.	
15,32	7	70	17	60
15.35	1 min. nicotine sur pré.		—	—
15.37	7	150	17	70
16.00	2	90	—	—
16.25	1 min. nicotine sur pré.		—	—
16.27	18	350	18	70
16.40	1	150	—	—
16.45	—	—	1 min. nicotine sur post.	
16.47	10	100	30	70
17.00	1 min. nicotine sur pré.		—	—
17 05	47	550	30	70
17.20	10	500	20	70
	II. Fibres vaso-constrictrices de l'oreille du Lapin			
15.30	20	100	10	70
15.40	—	—	1 min. nicotine sur post.	
15.42	15	100	10	70
15 50	1 min. nicotine sur pré.		—	—
15.52	20	600	16	55
16 05	25	400	16	60
16.30	28	300	16	70

Sous l'effet de la nicotine, la chronaxie des fibres préganglionnaires augmente beaucoup, prenant des valeurs de quatre à six fois plus grandes que normalement. Si la dose employée est assez faible et que les mesures soient prises aussitôt après l'action de la nicotine, on note une courte phase préalable de diminution de la chronaxie.

Pour des doses fortes, après un temps plus ou moins long, les fibres préganglionnaires deviennent inexcitables. Les variations de la rhéobase sont plus irrégulières, on observe le plus souvent des augmentations de voltage. La chronaxie des fibres postganglionnaires est, au contraire, à peu près invariable et cela même pour des doses de nicotine qui rendent les fibres préganglionnaires inexcitables et pour des applications prolongées.

Des nombreuses expériences ont donné des résultats comparables; nous en indiquons deux portant sur des fibres de fonction différente (Tabl. 1).

Il est particulièrement remarquable que la même application de nicotine qui sur les fibres postganglionnaires est sans effet, sur les fibres préganglionnaires provoque une forte augmentation de la chronaxie.

L'action de la nicotine s'exerce donc électivement sur les fibres préganglionnaires.

On retrouve cette sensibilité spéciale à la nicotine des fibres préganglionnaires sympathiques pour les fibres vaso-constrictrices contenues dans le tronc du grand splanchnique chez le Lapin comme chez le Chien (Tabl. 2). Il arrive fréquemment que, quand les fibres vaso-constrictrices sont paralysées, l'excitation provoque une vaso-dilatation, les fibres vaso-dilatatrices n'ayant pas été également touchées, ce qui prouve que les fibres de fonctions diverses contenues dans un même tronc nerveux peuvent être inégalement sensibles à la nicotine.

Tableau 2

	Rh. (volts)	Cw. (m μ F)
Expérience du 17 juin. Lapin de 2 kgr 400		
	—	—
	30	500
Application de nicotine (1/4 de goutte p. 100 ccm)		
3 minutes après	25	780
5 minutes après	30	800
Application de nicotine à 1 p. 100		
2 minutes après	96	100
Expérience du 19 décembre. Chien de 8 kgr (chloralosane)		
	—	—
	25	600
Application de nicotine (1 goutte p. 100 ccm)		
5 minutes après	10	990
15 minutes après	15	1 000

On doit alors se demander si cette sensibilité à la nicotine est spéciale aux fibres préganglionnaires sympathiques ou si on la retrouve sur d'autres catégories de fibres nerveuses.

Nous nous sommes adressés d'une part à des fibres préganglionnaires parasympathiques: fibres sécrétoires de la glande sous-maxillaire contenues dans la corde du tympan, fibres centrifuges cardio-inhibitrices du pneumogastrique; d'autre part aux fibres centripètes inhibitrices respiratoires du pneumogastrique, et à diverses fibres des nerfs volontaires.

En ce qui concerne le système neuro-sécrétoire de la glande sous-maxillaire, nous avons pu suivre parallèlement l'action de la nicotine sur les fibres sécrétoires préganglionnaires parasympathiques (corde du tympan), les fibres sécrétoires sympathiques préganglionnaires et postganglionnaires.

Sur des chiens anesthésiés au chloralose, on cathétérise le canal de Wharton, on découvre et on lie le sympathique et la corde du tympan, afin d'éviter l'action des centres, puis on place des excitateurs impolarisables sur la portion périphérique de ces nerfs: un sur la corde du tympan, un sur le vagosympathique au cou, un troisième sur le ganglion cervical supérieur dégagé, de telle façon que la cathode porte sur la portion de nerf qui sort du pôle supérieur du ganglion. A l'aide du circuit d'excitation itérative, on mesure à tour de rôle l'excitabilité du parasympathi-

que, des fibres préganglionnaires et postganglionnaires sympathiques et détermine le temps de sommation caractéristique de l'excitabilité de la glande, en prenant pour seuil l'apparition d'une goutte de salive à l'extrémité de la canule déjà pleine. Les valeurs des chronaxies et du temps de sommation sont déterminées à l'état normal, puis on injecte dans la saphène 1 ccm. d'une solution de nicotine à 2 p. 1 000. Cette dose est, pour des chiens de poids moyen, juste assez faible pour ne pas provoquer de sécrétion: elle permet donc de prendre de nouvelles mesures sitôt après l'injection. Pour des quantités supérieures on observe, outre la sécrétion plus ou moins abondante, une augmentation du rythme et de l'amplitude des mouvements respiratoires et une vaso-dilatation plus ou moins marquée.

Le tableau 3 indique quelques uns de nos résultats. On note tout d'abord une action portant sur la glande elle-même, action déjà reconnue par J. Hurynowicz, et comportant deux phases: dans une première, assez courte, il y a diminution du temps de sommation; ce stade correspond, si la dose est suffisante, à une abondante sécrétion qui rend toute mesure impossible. Dans une seconde phase il y a, au contraire, augmentation du temps de sommation et la glande ne sécrète plus spontanément.

En ce qui concerne la corde du tympan, sa chronaxie sous l'influence de la nicotine, diminue de moitié; cette action est d'autant plus marquée et plus durable que la dose de nicotine a été plus forte. Ce n'est que sous l'action de doses répétées ou par application directe de solutions assez concentrées que l'on peut mettre en évidence une seconde phase d'action se traduisant par une augmentation notable de chronaxie.

Les fibres préganglionnaires sympathiques sont ici aussi très sensibles à la nicotine. Il faut opérer sur des animaux peu sensibles à ce poison et en employer des doses très faibles pour pouvoir saisir une augmentation progressive de leur chronaxie, qui double ou triple. Le plus souvent, outre l'augmentation rapide de la chronaxie, on note une augmentation telle de la rhéobase que toute mesure devient impossible: la fibre devient presque d'emblée inexcitable. Le retour à la normale s'effectue en un temps variable: une trentaine de minutes si la dose n'a pas été trop forte.

Tableau 3

I. — 6 mai. Chienne de 15 kgr

Heures	Corde du tympan		Temps de sommation (sec.)
	Rh (volts)	Cw (mμF)	
16 10	19	30	8
16 25	injection de 0,25 ccm de nicotine à 1 p. 100		
16 27	25	10	5
16 30	25	15	3
16 40	26	20	5
16 50	25	25	6
17 15	32	30	8

Ce n'est qu'avec des doses beaucoup plus faibles qu'on peut, avant la phase d'augmentation de chronaxie noter une courte phase préalable de diminution.

II.—27 mars. Chien de 8 kgr

Heures	Sympathique				Corde du tympan		Temps de sommation
	Préganglionnaire		Postganglionnaire				
	Rh.	Cw.	Rh.	Cw.	Rh.	Cw.	
16	35	320	30	300	21	50	8
16 10	Injection de nicotine; sécrétion spontanée						
16 17	53	200	—	—	—	—	—
16 30	25	900	—	—	18	35	10
16 45	95	—	50	400	—	—	—
16 55	inexcitable		50	400	—	—	—
III. — 4 avril. Chien de 15 kgr							
16 5	27	350	31	250	8	45	8
16 16	Injection de nicotine				—	—	—
16 24	30	350	—	—	—	—	—
16 35	inexcitable		50	300	—	—	—
17	inexcitable		50	300	5.5	25	10
17 30	80	—	45	250	—	—	—

Dans le cas des fibres postganglionnaires sympathiques qui ont à l'état normal une chronaxie légèrement plus faible que celle des fibres préganglionnaires, pour des doses faibles de nicotine, leur chronaxie ne présente que de faibles variations; avec les doses plus fortes, rhéobase et chronaxie diminuent parfois de façon notable, mais on ne peut jamais, même avec des solutions très concentrées, obtenir une augmentation de leur chronaxie. Elles sont donc moins sensibles à l'action de la nicotine que les fibres sécrétoires préganglionnaires de la corde du tympan.

L'étude de sensibilité de deux catégories de fibres contenues dans le nerf pneumogastrique nous a permis de bien mettre en évidence que des fibres de fonction différente contenues dans un nerf complexe peuvent en effet ne pas présenter la même sensibilité à l'action de la nicotine. Nous avons, pour cette étude entreprise avec D. T. Barry, utilisé soit l'injection de la nicotine à l'intérieur du nerf entre deux ligatures, soit la simple application sur le nerf.

Le tableau 4 donne deux exemples des résultats obtenus avec ce dernier procédé. On étudie parallèlement les fibres centrifuges inhibitrices cardiaques et les fibres centripètes respiratoires, le seuil étant ici une inhibition respiratoire minima.

On a toujours une courte phase de diminution de chronaxie suivie d'une phase d'allongement plus durable, mais l'évolution est plus rapide, l'empoisonnement par la nicotine plus marqué pour les fibres qui avaient au départ la chronaxie la plus haute, c'est-à-dire suivant les cas, tantôt les fibres centrifuges, tantôt les fibres centripètes. A la longue, on obtient un pourcentage d'augmentation différent dans les deux cas, la chronaxie des fibres à petite chronaxie augmentant dans de plus fortes proportions, mais le blocage survient plus précocement pour les fibres centrifuges inhibitrices cardiaques que pour les fibres centripètes inhibitrices respiratoires.

Tableau 4

Expérience du 4 février. Chienne de 9 kgr 500; chloralosane; pneumogastrique droit non lié; circuit déshunté

	Fibres centripètes		Fibres centrifuges	
	Rh (volts) 3	Cw (mμF) 100	Rh (volts) 16,5	Cw (mμF) 40
Application de nicotine (1 goutte p. 100 ccm pendant 1 minute)				
3 min.	3,5	80	—	—
5 min.	—	—	28	30
18 min.	—	—	23	60
23 min.	9	250	—	—
28 min.	—	—	20	82
33 min.	9	300	—	—
68 min.	8,5	250	—	—
73 min.	—	—	inexcitables	
Expérience du 30 janvier. Chienne de 17 kgr 500; chloralosane; pneumo-gastrique gauche intact; circuit déshunté				
	4	70	34	150
Application de nicotine (1 goutte p. 100 ccm pendant 1 minute)				
16 min.	4	100	32	280
23 min.	—	—	28	350
30 min.	16	170	—	—
80 min.	28	300	30	270

Si enfin nous considérons l'action de la nicotine sur un nerf volontaire, tel que le sciatique poplité externe du chien, nous voyons qu'il est bien moins sensible à l'action de la nicotine: pour avoir une augmentation de la chronaxie, il faut employer une solution de nicotine concentrée; avec des solutions diluées, on n'a que des variations très faibles et très lentes dans leur évolution, comparables à celles obtenues par H. Mazoué sur le nerf sciatique de la grenouille.

Nous voyons donc que la nicotine est essentiellement un poison de la fibre nerveuse, donc l'excitabilité est modifiée: il y a une courte phase de diminution de chronaxie, que l'on obtient seule avec les faibles doses et sur les nerfs peu sensibles suivie plus ou moins rapidement d'une seconde phase, où la chronaxie augmente dans des proportions considérables. Cette modalité d'action de la nicotine sur l'excitabilité n'est pas spéciale à la fibre nerveuse, mais elle est générale: c'est une action analogue qu'a trouvée Madame Lapicque sur le muscle strié, que nous avons constatée sur la cellule glandulaire.

Mais les divers éléments ne présentent pas une sensibilité identique à la nicotine: c'est ainsi que le muscle strié est bien plus sensible que le nerf volontaire qui l'innerve. (P. Chauchard et J. Godin). En ce qui concerne la sensibilité d'éléments homologues comme les diverses fibres

nerveuses, nous constatons que, dans une certaine mesure, ce sont les fibres dont la chronaxie est la plus petite qui sont les moins rapidement touchées, et ceci, non seulement dans le cas d'un même nerf (pneumogastrique ou sympathique) mais également pour l'ensemble des fibres que nous avons considérées. On peut les classer dans l'ordre décroissant des chronaxies ou des sensibilités à la nicotine: fibres préganglionnaires sympathiques, pneumo-gastrique, corde du tympan, nerf volontaire. Seules les fibres postganglionnaires sympathiques présentent, pour une chronaxie assez élevée, une sensibilité trés faible à la nicotine.

Or il est intéressant de noter que ces fibres présentent un autre caractère qui les distingue de toutes les autres fibres qui sont à des degrés divers cholinergiques: les fibres postganglionnaires sympathiques sont adrénergiques.

Comme conclusion à l'ensemble de ces faits, nous pensons que s'est à cette variation de l'excitabilité de la fibre nerveuse, plus spécialement à l'augmentation de sa chronaxie sous l'action de la nicotine, qu'il faut rattacher le blocage provoqué par ce poison.

Le conduction n'est abolie dans la fibre que quand la chronaxie a présenté une certaine augmentation. Il nous faut donc rapporter de blocage, non point comme on l'admettait à l'empoisonnement d'une synapse interneuronique, ce qui d'ailleurs ne saurait intervenir dans la cas de l'application de nicotine sur une portion de nerf quelconque, mais à l'action exercée par la nicotine sur la fibre nerveuse elle-même.

Il faut toutefois réserver la possibilité dans le cas où il existe une synapse entre deux fibres inégalement sensibles que l'augmentation de chronaxie de l'une des fibres sans amener encore l'arrêt de la conduction dans cette fibre puisse empêcher la transmission de l'excitation à l'autre fibre, cette transmission n'étant plus possible suivant les conceptions de L. Lapicque, quand deux éléments normalement à peu près isochrones ont pris un trop grand degré d'hétérochronisme de l'inexcitabilité nerveuse par la nicotine, les conditions chronologiques jouant un aussi grand rôle dans la conduction de l'influx nerveux par les circuits locaux que dans la transmission interneuronique de l'excitation.

Cette action de nicotine sur les fibres nerveuses et notamment sur les fibres sympathiques se retrouve à un moindre degré pour un certain nombre de poisons: l'étude par la méthode chronaximétrique des actions pharmacodynamiques dans la domaine de la glande sous-maxillaire et de son double système neuro-sécrétoire (corde du tympan et sympathique) que nous poursuivons depuis 1921, nous a montré qu'alors que la plupart des poisons, pris à dose équivalente (juste suffisante pour ne pas provoquer de sécrétion spontanée ou pour ne pas tarir définitivement la sécrétion), agissent essentiellement sur la glande, touchant relativement peu l'excitabilité des nerfs sécréteurs (adrénaline, pilocarpine, atropine, etc.), il en est d'autres qui agissent également de façon notable sur l'excitabilité nerveuse. Parmi eux, outre la nicotine, nous trouvons les poisons dits sympatholytiques comme l'yohimbine ou le pipéridinométhyl-benzo-dioxane (933 Fourneau) dont l'action quoique moins forte est comparable à celle de la nicotine: diminution de la chronaxie de la corde du tympan, augmentation considérable allant jusqu'à l'inexitabilité des fibres préganglionnaires sympathiques; action plus faible et lus tardive sur les fibres postganglionnaires.

ДЕЙСТВИЕ НИКОТИНА НА РАЗЛИЧНЫЕ НЕРВНЫЕ ВОЛОКНА

A. et B. Chauchard et Paul Chauchard

Laboratoire de Physiologie générale de la Sorbonne, Paris

Авторы возражают против данного Langley объяснения действия никотина как яда, элективно воздействующего на ганглии, создавая препятствие для нервной передачи с одного нейрона на другой путем отравления ганглиозных клеток или же парализуя синапсы. Такой взгляд может быть a priori подвергнут критике, так как он противоречит нейронной теории. Также трудно представить, чтобы контакт двух нейронов, не будучи образован каким-либо специальным веществом, мог быть отравлен.

Нельзя ли объяснить открытый Langley феномен элективным действием никотина на преганглионарные волокна? Для своих исследований авторы применили метод хронаксиметрии, ожидая, что при справедливости такого предположения можно будет наблюдать изменения возбудимости нервных волокон при отравлении слабыми дозами никотина.

Эксперименты были поставлены двояким образом:

1) впрыскивание никотина в общий круг кровообращения;

2) приложение никотина к преганглионарным или постганглионарным волокнам.

Раствор никотина приготовлялся так. Бралась одна капля никотина на 100 см³. Этот раствор впрыскивали в количестве 1 см³ или воздействовали им на нервные волокна в течение 1 минуты. Опыты ставили на кроликах. Объектом служили нервные волокна, расширяющие зрачок, и сосудосуживающие волокна уха. И те, и другие переключаются в ganglion cervicale superius.

В нормальном состоянии постганглионарные волокна имеют хронаксию, несколько меньшую, чем преганглионарные волокна. Под действием никотина хронаксия преганглионарных волокон сильно увеличивается (в 4—6 раз). При применении достаточно слабых доз тотчас после воздействия отмечается короткий период уменьшения хронаксии. При больших дозах, спустя некоторое время, преганглионарные волокна становятся невозбудимыми. Хронаксия постганглионарных волокон, наоборот, почти не меняется при дозах никотина, приводящих к невозбудимости преганглионарных волокон.

Подобную же особую чувствительность к никотину преганглионарных волокон находят для сосудосуживающих волокон в стволе n. splanchnici maj. у кролика и собаки.

Далее, авторы занялись вопросом, является ли эта чувствительность преганглионарных волокон характерной лишь для симпатических волокон или ее можно обнаружить и на других видах нервных волокон. Авторы взяли в качестве объектов преганглионарные парасимпатические волокна: секреторные для gl. submaxillaris (в стволе n. chorda tympani), центрифугальные сердечные волокна n. pneumogastricus и центрипетальные волокна n. pneumogastrici, угнетающие дыхание, а также различные волокна двигательных нервов (на gl. submaxillaris одновременно следили за действием никотина на секреторные симпатические преганглионарные и постганглионарные волокна). Эти опыты были произведены на собаках. Дозы никотина: 1 см³ раствора 2 : 1 000 на собаку среднего веса. Определения производились в условиях острого опыта под хлоралозой. N. sympathicus

и n. chorda tympani перерезались, и неполяризующиеся электроды помещались на периферический отрезок нервов и на ganglion cervicale sup. так, чтобы катод приходился на нерве, выходящем из верхнего полюса ганглия. Показателем служило появление первой капли секрета в отверстии катетера, вставленного в проток железы. Раствор никотина вводили в v. saphena.

Авторы учитывали действие самого никотина на секреторную деятельность железы, описанное Harynowicz. Хронаксия n. chordae tympani под влиянием никотина уменьшается наполовину; чем больше доза никотина, тем более это явственно и длительно. Только применяя повторно большие дозы или действуя никотином непосредственно на нерв, можно добиться проявления второй фазы — увеличения хронаксии.

Что касается преганглионарных симпатических волокон, то здесь они также очень чувствительны к никотину.

Нужно применять очень малые дозы никотина, чтобы уловить прогрессивное увеличение хронаксии. Чаще всего, помимо быстрого увеличения хронаксии, отмечается увеличение реобазы, столь значительное, что всякое измерение становится невозможным: волокна почти сразу становятся невозбудимыми. Лишь применяя очень малые дозы, можно отметить короткую фазу предварительного уменьшения хронаксии.

Постганглионарные симпатические волокна, имеющие нормально несколько меньшую хронаксию, чем волокна преганглионарные, не реагируют на малые дозы никотина; большие дозы никотина уменьшают и реобазу, и хронаксию. Увеличения хронаксии получить никогда не удавалось.

Опыты показали, что волокна n. pneumogasrici, имеющие различную функцию, могут быть неодинаково чувствительны к никотину.

Изучалась хронаксия центрифугальных сердечных волокон и центрипетальных респираторных (в последнем случае показателем служило минимальное угнетение дыхания). Общие изменения хронаксии под действием никотина выражались кратковременным уменьшением хронаксии с последующим, более длительным увеличением хронаксии. Для нервных волокон обоих родов изменения различались лишь тем, что в тех волокнах, где исходная хронаксия была более высокой, изменения были более быстрыми, отравление никотином — более выраженным.

При опытах с двигательными нервами (n. ischiadicus у собаки) результаты показали, что хронаксия мало изменяется под влиянием никотина; для этого нужно применять более концентрированные растворы.

На основании своих экспериментов авторы приходят к выводам:

1. Никотин — это яд, действующий на нервные волокна. При отравлении вначале имеется короткая фаза уменьшения хронаксии (ее можно наблюдать только на мало чувствительных волокнах), затем фаза значительного увеличения хронаксии. Характер действия никотина на возбудимость не является особенным для нервного волокна; он тот же, что и для поперечнополосатой мышцы или железистой клетки. По чувствительности к никотину различные нервы неодинаковы. Их можно расположить в порядке убывающей хронаксии или чувствительности к никотину: преганглионарные симпатические волокна, n. pneumogastricus, n. chorda tympani, двигательный нерв. Постганглионарные симпатические волокна имеют очень слабую чувстви-

тельность к никотину; интересно сопоставить этот факт с тем, что в отличие от прочих нервных волокон постганглионарные волокна являются адренэргическими.

2. Нервная блокада, вызываемая никотином, зависит, по мнению авторов, от изменения возбудимости нервных волокон, в частности, от увеличения их хронаксии. Проводимость не нарушена, пока не увеличивается хронаксия. Однако нужно допустить, что нарушение изохронии (гетерохрония) двух контрактирующих в синапсе нервных волокон может нарушить передачу возбуждения даже без потери проводимости этих нервных волокон самих по себе.

Никотиноподобное действие на нервные волокна (главным образом симпатические) проявляют еще некоторые другие яды, хотя и в меньшей степени. Это так называемые симпатические яды, как иохимбин или пиперидинометилбензодиоксан.

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.

СОДЕРЖАНИЕ

J. Barcroft and D. Barron. The Fundamental Nature of the Respiratory Rhythm 273
Н. Бессонов. Особенности окисления витамина С 284
L. Binet. Recherches sur la teneur des capsules surrénales en adrénaline chez le chien placé dans diverses conditions expérimentales 294
Н. Веселкин и В. Веселкина. Образование гексозофосфата в работающей диабетической мышце, отравленной моноиадацетатом 300
Г. Владимиров, Н. Савченко и А. Уринсон. Влияние повторной мышечной работы на газообмен и на сдвиги уровня молочной кислоты крови у людей 305
Д. Воронцов. О механизме периферического торможения скелетной мышцы 317
З. Горкин. Влияние ультрафиолетовой радиации на скорость диссоциации CO-Hb 329
Г. Городисская и Л. Каган. Влияние хлороформа на химический состав некоторых корковых полей большого мозга кошки 340
Б. Завадовский и Е. Несмеянова-Завадовская. О сравнительном действии пролана мочи и сыворотки крови жеребых кобыл на половую систему цыплят 347
H. Jordan and N. Postma. Shape and slope of rest curves of the stretched snail's foot (Helix pomatia) in relation to its water content 356
В. Ковальский. Буферные свойства нервной ткани 365
Н. Кочнева и Е. Лондон. Действие тиреотропного гормона передней доли гипофиза на инсулиногенную функцию поджелудочной железы и на инкрецию адреналина 372
А. Леонтович. О проблеме возбуждения нерва 377
A. Lipschütz. Выделение и разрушение гонадотропных гормонов . . . 386
O. Loewi. Über eine postganglionäre Wirkung von Nikotin und Acetylcholin. 390
W. B. Cannon The Importance of Emotional Factors In Bodily Disorders 400
М. Мережинский. Влияние утомления на окислительные процессы в мышечной ткани авитаминозных животных 424
И Мишенин и И Цитович. Органотропное действие сероводорода 432
I. Nitzescu. Le pH du tissu nerveux et du muscle et le pouvoir tampon de celui-ci chez les animaux en avitaminose B_1 450
М. Окунь и Д. Фердман. О превращении аденозинотрифосфорной кислоты в мышцах 458
Л. Палладина и Б. Хайкина. Влияние работы и тренировки на содержание молочной кислоты и синтетические способности мышц нормальных и авитаминозных морских свинок 466
Д. Рубинштейн и В. Певзнер. Роль электрических сил в явлениях односторонней проницаемости кожи 473
Е. Рашба. Активирование аргиназы тканей эмбрионов солями марганца 483
Л. Розенфельд и Т. Шестерикова. Гормоны и ферменты. Влияние некоторых гормонов на липазу 489
О. Серебряная и Г. Шкавера. К вопросу о действии токсина ботулинуса А и В на изолированные органы 495
Э. Сорени и О. Чепинога. Об HCN-резистентной части дыхания мышц . 504
L. Soula et L. Bugnard. Processus hypoglycémiants chez le chien dépancréaté 511
A. Szent-Györgyi. Über das Verhältnis der Atmung zur Gärung im Muskel 516
С. Фомин. Изучение физико-химических процессов в нервной ткани. Сообщение IV. О синтезе аскорбиновой кислоты (витамина С) в организме животных 519
E. Zunz. Action de la sencibamine sur la diurèse aqueuse 523
Р. Чаговец. Электрометрическое изучение окислительно-восстановительных процессов в мышечной ткани в связи с ее функциями 534
А. Черников. Об изменчивости действия фармакологических ядов . . . 546
Л. Штерн. Роль метаболитов в регуляции функции организма 550
A. et B. Chauchard et P. Chauchard. Action de la nicotine sur les diverses fibres nerveuses 561

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 ¾ 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, 3, 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.

Редакция



Цена 8 руб.

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО БИОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

ОТКРЫТА ПОДПИСКА

НА НОВЫЙ ДВУХНЕДЕЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Советская медицина

Орган НКЗдрава СССР и РСФСР

Журнал теоретической и практической медицины

Ответ. редактор **Р. А. Лурия**

ЖУРНАЛ ставит перед собой задачу повышения квалификации врачей всех специальностей, своевременно отражая достижения медицины в Советском союзе и за границей и тем содействуя систематическому усовершенствованию врача.

Журнал имеет следующие важнейшие отделы:

1) **актуальные проблемы** медицины (обзоры, доклады, лекции); 2) **оригинальные статьи** по клиническим и экспериментальным вопросам; 3) **вопросы здравоохранения**; 4) **отчеты** съездов, конференций, научных обществ; 5) **библиография**, критика, дискуссия; 6) **медицинские и научные институты** НКЗдрава (усовершенствование врачей); 7) **консультации**, вопросы и ответы; 8) **история медицины**; 9) **информация** (персональные вопросы: назначения по наркомздравам СССР и республик, конкурсы на кафедры вузов, защиты диссертаций на ученые степени и т. п.); 10) **хроника.**

ЖУРНАЛ рассчитан на практических врачей, на клинических и теоретических научных работников и на организаторов здравоохранения.

Журнал будет выходить с июня 1937 г. **два** раза в месяц.

Подписная цена за 14 номеров—24 руб. 50 коп.

Подписку и деньги почтовыми переводами направляйте по адресу: Москва, Орликов пер., 3, БИОМЕДГИЗУ. Расчетный текущий счет Биомедгиза — Москва, Дзержинское отделение Госбанка № 150008.